

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin I
(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie,
Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie)

**Sonographische im Vergleich zu weiteren Befunden
bei Morbus Wilson**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Franz, Sascha

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. E. Fröhlich

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. E. Sturm, Ph.D.

Tag der Disputation: 13.12.2022

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	6
BILDATLAS	7
TABELLENVERZEICHNIS.....	8
1. EINLEITUNG	9
1.1 Ätiologie und Pathogenese des Morbus Wilson.....	9
1.2 Symptome bei Morbus Wilson	9
1.2.1 Hepatische Manifestation.....	10
1.2.2 Neurologische Manifestation	10
1.2.3 Psychiatrische Manifestation	11
1.2.4 Kayser-Fleischer-Ring.....	11
1.2.5 Andere Manifestationen.....	12
1.3 Diagnostik des Morbus Wilson.....	12
1.3.1 Laborchemische Diagnostik.....	12
1.3.2 Leberbiopsie	13
1.3.3 Molekulargenetische Untersuchungen.....	14
1.3.4 Bildgebende Befunde.....	15
1.4 Therapie des Morbus Wilson.....	16
1.4.1 Diätetische Therapie bei Morbus Wilson.....	16
1.4.2 Medikamentöse Therapie.....	17
1.4.3 Lebertransplantation	18
1.5 Zielsetzung der Studie.....	19
2. MATERIAL UND METHODEN	20
2.1 Patientenkollektiv.....	20
2.2 Datenerfassung	22
2.2.1 Sonographie-Befunde der Leber	23
2.2.2 Laborwerte	23
2.3 Methoden.....	24
2.3.1 Statistische Methoden	24
3. ERGEBNISSE	26

3.1. Demographische Auswertung	26
3.1.1 Altersverteilung.....	26
3.2.1 Altersverteilung.....	27
3.1.3 Therapie des Patientenkollektivs	29
3.1.4 Lebertransplantation	30
3.1.5 Biopsie und Mutation	33
3.2 Erkrankungsspezifische Befunde	34
3.2.1. Sonographische Befunde	34
3.2.2 Sonographische Befunde unter Therapie	41
3.2.3 Sonographische Befunde nach LTX	44
3.2.4 Andere bildgebende Befunde.....	44
3.2.5 Laborbefunde	49
3.2.6 Vergleichender Bildatlas der 9 Fälle mit fokalen Veränderungen	56
4. DISKUSSION	72
4.1 Studienrahmen	72
4.2 Epidemiologie	74
4.3 Therapie	75
4.4 Laborbefunde	77
4.5 Bildgebende Befunde.....	79
4.5.1 Sonographische Befunde unter Therapie	84
4.5.2 Sonographische Befunde nach Lebertransplantation	86
4.6 Schlussfolgerungen.....	86
5. ZUSAMMENFASSUNG	88
6. LITERATURVERZEICHNIS	90
7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	96
8. DANKSAGUNG	97

Abkürzungsverzeichnis

LTX= Lebertransplantation

UKT = Universitätsklinikum Tübingen

CT = Computertomographie

MRT= Magnetresonanztherapie

CCT = kraniale Computertomographie

Tx = Transplantation

ICD-10= Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Version 10

HCC = Hepatozelluläres Karzinom

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Rekrutierung des Patientenkollektivs	21
Abbildung 2: Kreisdiagramm zur Geschlechterverteilung	26
Abbildung 3: Häufigkeit des Alters bei Diagnosestellung	28
Abbildung 4: Kreisdiagramm zur Häufigkeit der medikamentösen Wirkstoffe	29
Abbildung 5: Häufigkeit nach Alter bei Transplantation	32
Abbildung 6: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung des Zeitraumes zwischen Diagnosestellung und LTX.....	32
Abbildung 7: Befunde Sonographie 1	37
Abbildung 8: Befunde Sonographie 2	39
Abbildung 9: Befunde Sonographie 3	40
Abbildung 10: MRT-Diagnostik	46
Abbildung 11: CT-Diagnostik	47
Abbildung 12: Laborwerte 1 Caeruloplasmin	50
Abbildung 13: Laborwerte 1 Kupfer	51
Abbildung 14: Laborwerte 2 Caeruloplasmin	52
Abbildung 15: Laborwerte 2 Kupfer	52
Abbildung 16: Laborwerte 3 Caeruloplasmin	53
Abbildung 17: Laborwerte 3 Kupfer	53
Abbildung 18: Laborwerte unter Therapie	55

Bildatlas

Figure 1: Oberbauch-Sonographie Fall 1 zum Zeitpunkt 1	56
Figure 2: Fall 1 zum Zeitpunkt einer Verlaufskontrolle 1 Jahr später.....	57
Figure 3: Fall 2 zum Zeitpunkt 1 der Sonographie-Befunde mit Markierung einer fokalen Veränderung	58
Figure 4: Fall 2 zum Zeitpunkt 2 der Sonographie-Befunde mit Markierung einer fokalen Veränderung	58
Figure 5: Fall 2 zum Zeitpunkt 3 der Sonographie-Untersuchung mit Markierung der fokalen Veränderung	59
Figure 6: MRT-Diagnostik T1-Wichtung transversal Fall 2	60
Figure 7: MRT-Diagnostik T2 Wichtung coronar Fall 2	60
Figure 8: Fall 3 zum Zeitpunkt 1 der Sonographie-Untersuchung.....	61
Figure 9: Sonographie-Untersuchung im Fall 4	62
Figure 10: MRT-Diagnostik Fall 4.....	63
Figure 11: Sonographie-Untersuchung Fall 5	64
Figure 12: CT-Diagnostik Fall 5	65
Figure 13: Sonographie-Untersuchung Fall 6	66
Figure 14: Sonographie-Untersuchung Fall 7	67
Figure 15: Sonographie-Untersuchung im Fall 8	68
Figure 16: Sonographie-Untersuchung im Fall 8	69
Figure 17: Sonographie-Untersuchung im Fall 9	70
Figure 18: Sonographie-Untersuchung im Fall 9	71
Figure 19: Beispiel der umschriebenen Veränderungen im Leberparenchym bei Patienten mit Morbus Wilson, welche als „Pfeffer-Salz-Muster“ gewertet werden können. (Vogel et al., 1988)	81
Figure 20: Beispiel eines in der Literatur umschriebenen Parenchymusters, welches als "Pfeffer-Salz-Muster gewertet werden kann (Akpınar and Akhan, 2007).....	81

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einheit und Referenzwerte	24
Tabelle 2: Geschlechterverteilung der Kohorte	26
Tabelle 3: Altersverteilung der Kohorte	27
Tabelle 4: Altersverteilung bei Diagnosestellung	28
Tabelle 5: Häufigkeit der medikamentösen Therapie.....	30
Tabelle 6: Häufigkeit der Lebertransplantation innerhalb der Kohorte	31
Tabelle 7: Altersverteilung bei Transplantation	31
Tabelle 8: Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Lebertransplantation in Jahren ...	33
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Biopsie	33
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung genetische Mutation.....	34
Tabelle 11: Anzahl Patienten mit einem Sonographie-Befund	35
Tabelle 12: Anzahl der Patienten mit 2 Sonographie-Befunden	35
Tabelle 13: Anzahl der Patienten mit 3 Sonographie-Befunden	35
Tabelle 14: Sono 1: parenchymale Heterogenität.....	36
Tabelle 15: Sono 1: Kontur-Irregularität	36
Tabelle 16: Sono 2: Kontur-Irregularität	38
Tabelle 17: Sono 2: Parenchymale Heterogenität	38
Tabelle 18: Sono 3: Parenchymale Heterogenität	39
Tabelle 19 Sono 3: Kontur-Irregularität	40
Tabelle 20: Zusammenfassung Befunde.....	41
Tabelle 21: Zusammenfassung Sono-Befunde unter Therapie.....	43
Tabelle 22: Sonographie nach LTX.....	44
Tabelle 23:MRT-Diagnostik.....	45
Tabelle 24: CT-Diagnostik	45
Tabelle 25: Vierfeldertafel 1.....	48
Tabelle 26: Vierfeldertafel 2.....	48
Tabelle 27: Vergleich Sonobefunde zu Laborbefunden	54

1. Einleitung

Morbus Wilson bezeichnet eine zumeist vererbte Stoffwechselerkrankung, bei der es auf Grund einer gestörten Kupferausscheidung über die Galle zu einer Akkumulation des Kupfers im Körper kommt (Huster, 2018).

1.1 Ätiologie und Pathogenese des Morbus Wilson

Morbus Wilson zählt zu den seltenen genetisch determinierten Erkrankungen mit einer Prävalenz von 1:30000 und wird hauptsächlich autosomal-rezessiv vererbt (Merle et al., 2010). Dabei führt der durch Mutation verursachte Gendefekt auf Chroms0m 13 zum Funktionsverlust des ATP7B-Proteins (Zhou and Fischer, 2008). Dieses Protein ist dafür verantwortlich Kupferionen über Zellmembrane hinweg zu transportieren (Lutsenko et al., 2007). Dadurch ist die biliäre Ausscheidung sowie der Transport im Trans-Golgi-Netzwerk der Zelle gestört und es kommt zu einer progressiven Kupferüberladung der Leberzellen (Merle et al., 2010). Später kann sich das überschüssige Kupfer auch in anderen Organen ablagern. So kommt es durch Ablagerungen im Gehirn häufig zu neurologischen Symptomen.

1.2 Symptome bei Morbus Wilson

Die Erkrankung des Morbus Wilson zeigt sich meist sehr vielfältig. So entstehen neben der hepatischen Manifestation auch neurologische Manifestationen sowie der Kayser-Fleischer Ring im Auge (Ferenci, 2004). Generell kann der Morbus Wilson in fast jedem Alter durch verschiedene und unspezifische Symptome erstsymptomatisch werden. Im Regelfall geschieht dies im Alter zwischen 10 und 40 Jahren, selten früher oder später (Ramseier and Jung, 2010).

1.2.1 Hepatische Manifestation

Die hepatischen Manifestationen treten vor allem im Kinder- und Jugendlichenalter auf und Verläufe variieren sehr stark (Ramseier and Jung, 2010). So gibt es Patienten, bei denen die Erkrankung nahezu symptomlos verläuft und lediglich durch eine Lebervergrößerung und Erhöhung der Leberwertenzyme auffällt, bis hin zu Patienten mit fulminantem Leberversagen (Huster et al., 2005). Das Leberversagen geht dann häufig mit einer Koagulopathie, einer Enzephalopathie sowie einer Coombs-negativen hämolytischen Anämie einher (Ala et al., 2007). Akut kann noch eine selbstlimitierenden Hepatitis auftreten. Häufiger als die akuten Verläufe sind allerdings die chronischen Verläufe, bei denen es zu einer Fibrosierung des Leberzellgewebes bis hin zu einer Leberzirrhose kommen kann (Roberts and Schilsky, 2003). Somit sollten alle jungen Patienten mit Leberzirrhose oder fulminantem Leberversagen auf Morbus Wilson gescreent werden.

1.2.2 Neurologische Manifestation

Neurologische Symptome bei Morbus Wilson entstehen durch die Ablagerung von Kupferionen im Bereich des Gehirns. Ala et al. konnten 2007 zeigen, dass diese Symptome hauptsächlich durch Läsionen im Bereich des Putamen, Globus pallidum, Nucleus caudatus, Thalamus, Pons, Mittelhirn und Kleinhirn, aber auch durch eine generelle Atrophie des Kortex und Läsionen der weißen Hirnsubstanz entstehen (Ala et al., 2007). Dadurch, dass vorwiegend die Basalganglien betroffen sind, welche für die Bewegungskoordination verantwortlich sind, kommen Paresen oder Sensibilitätsstörungen bei Patienten mit Morbus Wilson nahezu nicht vor.

Neurologische Manifestationen des Morbus Wilson sind oft schwer zu erkennen und machen eine frühe Wilson Diagnose nicht leicht. Die neurologischen Symptome der Patienten mit Morbus Wilson entwickeln sich in der Regel nicht vor dem 12. Lebensjahr und können sich noch bis ins späte Alter neu entwickeln (Strausak et al., 2001). Neurologisch manifestiert sich der Morbus Wilson vor allem durch Ausfälle und Störungen der Motorik. Zunächst sind die Symptome sehr unspezifisch und äußern sich durch Tremor der Hände, Intentionstremor und Wackeln des Kopfes (Huster et al.,

2005). Weiterhin kann es bei Patienten mit Morbus Wilson zu Ataxien, Dysarthrien und auch Dystonien kommen (Ala et al., 2007, Svetel et al., 2001).

1.2.3 Psychiatrische Manifestation

Viele Morbus Wilson Patienten können initial auch psychiatrische Symptome aufweisen. Wie oben beschrieben kann sich Kupfer im Bereich des Gehirnes ablagern und zu Läsionen führen. Dadurch können sich eine Vielzahl an neurologischen Symptomen entwickeln, aber eben auch Verhaltensauffälligkeiten. Bei vielen Patienten ist retrospektiv erkennbar, dass vor den ersten manifesten psychiatrischen Symptomen zunächst Konzentrationsschwächen und Verhaltensstörungen aufgetreten sind. Somit kann gerade bei jüngeren Patienten ein Leistungsabfall in der Schule auch ein erstes Anzeichen für Morbus Wilson sein (Ramseier and Jung, 2010, Schmidt, 2003).

In einer Studie von 1990 konnten Dening et al zeigen, dass es sich bei den psychiatrischen Symptomen vor allem um kognitive Beeinträchtigungen, Depressionen, verstärkte Reizbarkeit und unpassende Verhaltensweisen handelt (Dening and Berrios, 1990). Einige Patienten können manisch-depressive Persönlichkeitsstörungen sowie auch Psychosen entwickeln.

1.2.4 Kayser-Fleischer-Ring

Eine weitere Manifestation der Wilsonerkrankung kann im Auge beobachtet werden. Beim Kayser-Fleischer-Ring lagert sich das Kupfer in der Descemet-Membran der Kornea ab (Wiebers et al., 1977).

Bei den Kayser-Fleischer-Ringen handelt es sich um dünne, rot-braune oder goldbraune Ringe in der Peripherie der Kornea, die aus schwefel- und kupferreichen elektronendichten Granula entstehen. Vor allem bei Patienten mit einer vorwiegend neurologischen Manifestation können diese Ringe ophtalmologisch erkannt werden, während sie bei Patienten mit einer hepatischen Manifestation häufiger auch fehlen können oder erst im späten Krankheitsstadium auftreten (Schmidt, 2003, Gitlin, 1998). Schmidt gibt sogar an, dass bei 80% der Wilson Patienten die Kayser-Fleischer-Ringe vorkommen. Somit lässt sich häufig bei Patienten mit einem Kayser-Fleischer-Ring auf Morbus Wil-

son schließen (Schmidt, 2003). Allerdings ist dieser nicht pathognomisch für Wilson, sondern kann auch bei Patienten ohne Morbus Wilson vorkommen und erkannt werden (Frommer et al., 1977). Auch als eines der ersten Symptome können die okulären Veränderungen gesehen werden. Czlonkowska et al gaben an, dass bei 20-30% der sonst noch präsymptomatischen Patienten bereits der Kayser-Fleischer-Ring gefunden werden kann (Czlonkowska et al., 2017).

1.2.5 Andere Manifestationen

Die oben beschriebenen Symptome und Manifestationen können bei Morbus Wilson Patienten am häufigsten beobachtet werden. Zusätzlich zu diesen gibt es noch weitere aber deutlich seltener beschriebene Organmanifestationen. Dazu gehören renale, endokrinologische, kardiale und skelettale Symptome (Medici et al., 2007). Endokrinologisch konnte man vor allem einen Hypoparathyreodismus, Menstruations- und Fertilitätsstörungen beobachten (Carpenter et al., 1983, Klee, 1979). Nierensteine und Hyperkalzämie sind seltene renale, sowie Kardiomyopathien und Herzrhythmusstörungen kardiale Manifestationen (Azizi et al., 1989, Hlubocka et al., 2002). Auch Osteoporose konnte bei Morbus Wilson beobachtet werden (Golding and Walshe, 1977).

1.3 Diagnostik des Morbus Wilson

Um die Diagnose „Morbus Wilson“ zu stellen und zu verifizieren, gibt es leider keinen speziellen Test. Vielmehr ist die Kombination aus verschiedenen diagnostischen Möglichkeiten und klinischer Symptomatik, z.B. der oben genannte Kayser-Fleischer-Ring, wegweisend für die Diagnosestellung. Im Folgenden sollen einige diagnostische Verfahren genauer erläutert werden.

1.3.1 Laborchemische Diagnostik

Um die Erkrankung laborchemisch zu diagnostizieren, eignen sich vor allem die Kupfer-, aber auch Leberstoffwechselfparameter. Zu den Kupferstoffwechselfparametern gehören Caeruloplasmin im Serum, freies Kupfer im Serum sowie die Kupferausschei-

dung im 24-Stunden Sammelurin (Schmidt, 2003). Dabei zeigt sich die Serumkonzentration von Caeruloplasmin erniedrigt und die Konzentration von freiem Kupfer im Serum erhöht. Beide Marker können auf die Diagnose hinweisen, sind aber nur bedingt zuverlässig. Caeruloplasmin ist ein kupferbindendes Protein, welches allerdings auch als Akute-Phase-Protein fungiert und sich somit in einer Infektsituation als falsch-hoch oder eben falsch-normal darstellen kann (Ramseier and Jung, 2010). Ebenso konnten Medici et al. zeigen, dass die Konzentration von Caeruloplasmin auch bei Patienten mit anderen Erkrankungen niedrig sein kann sowie Morbus Wilson Patienten zum Teil auch eine normale Serumkonzentration von Caeruloplasmin vorweisen können (Medici et al., 2007). Auch die Konzentration von freiem Kupfer im Serum kann sich bei Patienten mit anderen akuten Lebererkrankungen erhöht zeigen (Gross Jr et al., 1985) und ist deshalb im diagnostischen Screening für Morbus Wilson nicht sonderlich zuverlässig.

Ebenso wegweisend zur Diagnose Morbus Wilson kann eine erhöhte Kupferausscheidung ($>100 \mu\text{g/d}$) in einem 24-Stunden Sammelurin sein. Allerdings gilt auch hier, dass ebenfalls bei anderen Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen erhöhte Konzentrationen von Kupfer festgestellt werden können. Außerdem können bei Patienten mit einer heterozygoten Form von Morbus Wilson nur leicht erhöhte Konzentrationen im Urin zu finden sein (Ala et al., 2007, Medici et al., 2007).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die laborchemische Diagnostik hinweisend auf einen Morbus Wilson sein kann, diesen aber nur schwer sicher diagnostiziert.

1.3.2 Leberbiopsie

Zu den wichtigsten diagnostischen Maßnahmen bei Morbus Wilson zählt die Leberbiopsie, durch die man den Kupfergehalt der Leber messen kann. Normalerweise hat die Leber eine Kupferkonzentration von weniger als $50 \mu\text{g/g}$ Trockengewicht (Medici et al., 2007). Bei Patienten mit Morbus Wilson kann diese Konzentration weit mehr als $250 \mu\text{g/g}$ Trockengewicht betragen (Ramseier and Jung, 2010, Schmidt, 2003). Daher ist die Bestimmung der Kupferkonzentration bezogen auf die Trockenmasse der Leber obligatorisch, vor allem bei unklaren Fällen.

Das histologische Bild hingegen ist wieder sehr unspezifisch und ähnelt vielen anderen akuten Lebererkrankungen. Ebenso sind auch spezielle Kupferfärbungen in histochemischen Untersuchungen des Lebergewebes als unzuverlässig anzusehen (Pilloni et al., 1998). Problematisch ist auch, dass eine Leberbiopsie nicht immer durchführbar ist, da es gerade bei akuten und fulminanten Leberversagen häufig zu Blutgerinnungsstörungen kommen kann.

Nichtsdestotrotz stellt die Leberbiopsie über die Kupferkonzentrationsbestimmung einen wichtigen Baustein in der Wilson-Diagnostik dar.

1.3.3 Molekulargenetische Untersuchungen

Wie bereits erwähnt ist der Morbus Wilson eine genetische Erkrankung und folgt einem rezessiven Erbgang. Für das ATP7B-Gen, das auf dem langen Arm des Chromosoms 13 liegt, sind mittlerweile über 600 Mutationen, verteilt über alle 21 Exone, bekannt (Huster, 2018), was ein genaues genetisches Screening schwierig macht. Allerdings konnten neuere Studien zeigen, dass bei einer Sequenzierung aller codierenden Regionen und daneben liegenden Splice-Orten von ATP7B in 98% der Fälle mit Verdacht auf Morbus Wilson die genaue Mutation gefunden werden konnte und es somit möglich war eine sichere Diagnose zu stellen (Coffey et al., 2013). Mittlerweile folgen diese genetischen Untersuchungen in Form von Gensequenzierung einem Stufenschema, bei dem zunächst häufige Mutationen aus der geografischen Region berücksichtigt werden (Hermann and Huster, 2018). Eine gesicherte Diagnose kann dann gestellt werden, sobald Mutationen auf beiden Chromosomen nachgewiesen werden.

Auch zum Familienscreening eignen sich, nach eingehender genetischer Beratung, molekulargenetische Untersuchungen. Da der Morbus Wilson einem rezessiven Erbgang folgt, besteht bei Geschwistern einer tatsächlich erkrankten Person immer ein 25-prozentiges Risiko selbst zu erkranken oder erkrankt zu sein. Somit sollten bei einer erkrankten Person alle Geschwister und Kinder getestet werden, um a- oder präsymptomatische Verwandte zu detektieren. Durch das Screening kann ein früher Therapiebeginn möglich gemacht werden.

Die Möglichkeiten der molekulargenetischen Diagnostik in Bezug auf Morbus Wilson sind noch nicht ausgeschöpft und sollen zukünftig die konventionellen Diagnostiken erheblich unterstützen und verbessern.

1.3.4 Bildgebende Befunde

Aktuell zählen die bildgebenden Befunde in der Morbus Wilson Diagnostik eher als zusätzliches Mittel, aber nicht als beweisend für die Wilson-Erkrankung. Vor allem beim MRT und CT, aber auch bei der Sonographie, sind Auffälligkeiten zu finden, die im Folgenden genauer beleuchtet werden sollen. Während MRT und CT vor allem benutzt werden, um die neurologische Form des Morbus Wilson zu diagnostizieren, eignet sich die Sonographie auch, um die hepatische Manifestation festzustellen. Allerdings sind im MRT auch Veränderungen zu sehen, die als Folge einer hepatischen Enzephalopathie gewertet werden können (Ferenci et al., 2015).

Während die kraniale Computertomographie vor allem unspezifische Veränderungen aufweist, ist das MRT dem CCT mit einer deutlich höheren Spezifität und Sensitivität in der Wilson-Diagnostik deutlich überlegen (Willeit et al., 1992). Bei Patienten mit einer neurologischen Manifestation konnte man in der T2-Wichtung vor allem Signalveränderungen im Bereich des Putamen als randständige T2-Erhöhung und der Pons erkennen. Außerdem wird eine Mittelhirnatrophie beschrieben, welche dann in der T2-Wichtung als sogenanntes Pandabär-Zeichen beschrieben wird (Mahlknecht et al., 2010). Patienten mit einer hepatischen Manifestation weisen hingegen als Folge einer Enzephalopathie in der T1-Wichtung Signalveränderungen im Bereich der Basalganglien auf. Außerdem werden auch Veränderungen im Bereich des Thalamus und des Nucleus caudatus beschrieben (Saatci et al., 1997).

Mit der Sonographie lassen sich in Bezug auf die Wilson-Erkrankung vor allem die Veränderungen in der Leber detektieren. Wie bereits erwähnt führt Morbus Wilson vor allem zu Fettleber bis hin zu Leberzirrhose, welche man durch eine Sonographie der Leber erkennen kann.

Zu den sonographischen Zeichen eines Leberumbaus gehören zum Beispiel ein inhomogenes Leberparenchym oder Kontourirregularitäten. Huster und Tröltzsch konnten in einer Studie zeigen, dass Wilson-Patienten ein charakteristisches, feinfleckiges Leberparenchym, sowie echoarme herdförmige Veränderungen aufweisen können (Huster and Tröltzsch, 2007). Durch Ultraschall kann man allerdings auch die indirekten Zeichen einer Leberzirrhose bei Morbus-Wilson Patienten feststellen. Zu diesen gehören z.B. Pfortaderverbreiterung, Splenomegalie sowie Aszites (Akpinar and Akhan, 2007). Vogel et al. beschrieben in ihrer Studie ein charakteristisches Muster mit echoreichem Leberparenchym mit fokalen echoarmen Bereichen (Vogel et al., 1988).

1.4 Therapie des Morbus Wilson

Die Therapie der Wilson-Erkrankung ist in jedem Fall zwingend notwendig und auch bei prä- oder asymptomatischen Patienten indiziert. Ziel einer jeden Therapie muss es sein das überschüssige Kupfer aus dem Körper zu entfernen, so dass es nicht zu einer Akkumulation dieses kommt. Dafür stehen mehrere Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die im Folgenden genauer erläutert werden.

1.4.1 Diätetische Therapie bei Morbus Wilson

Die diätetischen Maßnahmen bei Wilson-Patienten spielen eher eine untergeordnete Rolle, können aber trotzdem ergänzend angewandt werden. Vor allem im ersten Jahr der Diagnosestellung helfen sie dabei das Eintreten der Symptome zu verzögern. Erkrankten wird dabei zum Beispiel empfohlen auf Nahrungsmittel, die besonders viel Kupfer enthalten, weitestgehend zu verzichten (Huster, 2018). Zu derartigen Nahrungsmitteln gehören zum Beispiel Innereien oder auch Meeresfrüchte. Des Weiteren sollte das Trinkwasser, welches in Kupferrohren transportiert wird, vermieden oder zumindest auf den Kupfergehalt untersucht werden. Außerdem sollten Patienten Geschirr, das aus Kupfer besteht, im Haushalt nicht benutzen (Roberts and Schilsky, 2008).

1.4.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie nimmt bei Morbus Wilson den größten Stellenwert ein und soll den Patienten dabei helfen einem schweren Verlauf der Erkrankung vorzubeugen. Hierfür stehen mehrere Medikamente zur Verfügung, die sowohl als Induktionstherapie, Erhaltungstherapie oder zum Erhalt einer dauerhaften Symptomfreiheit im präsymptomatischen Stadium der Erkrankung eingesetzt werden können. Zu den bekanntesten Medikamenten der Wilson-Therapie gehören D-Penicillamin und Trientine, welche beide als Chelatbildner fungieren. Sie bilden einen stabilen Komplex mit dem überschüssigen Kupfer und scheiden diesen dann renal aus.

D-Penicillamin ist das klassische Medikament für Morbus Wilson. Allerdings ist dieses äußerst reich an Nebenwirkungen, was sehr häufige klinische und laborchemische Kontrollen für die Patienten nach sich zieht. Aus diesem Grund wird Penicillamin heutzutage immer mehr von Trientine in der Behandlung abgelöst (Ramseier and Jung, 2010).

Bei Trientine sind deutlich weniger Nebenwirkungen bekannt. Zu den bekanntesten Nebenwirkungen gehören eine Kontaktdermatitis und eine Eisenmangelanämie, weshalb eine zusätzliche Eisensupplementation empfohlen wird (Schmidt, 2003).

Der modernste und neueste Chelatbildner ist das Tetrathiomolybdat. Zu diesem Wirkstoff gibt es allerdings noch keine Langzeitdaten. Eine einzige bislang zu Morbus Wilson durchgeführte Studie zeigt allerdings, dass dieser Wirkstoff einen Vorteil gegenüber Trientine haben könnte (Brewer et al., 2006).

Eine weitere medikamentöse Alternative stellt Zink dar, welches in Form von Zink-Acetat verabreicht wird. Zink-Acetat wird vor allem bei präsymptomatischen Patienten benutzt, aber auch als Erhaltungstherapie bei Patienten, die initial mit einem Chelatbildner behandelt wurden. Außerdem wird Zink, da keine teratogene Schädigung bekannt ist, bei schwangeren und stillenden Morbus Wilson Erkrankten eingesetzt (Ramseier and Jung, 2010). Zink ist besonders nebenwirkungsarm und bewirkt vor allem eine Hemmung der Kupferab- und -resorption (Schmidt, 2003). Askari et al. konnten in einer Studie auch zeigen, dass eine Kombination mit Zink und Trientine initial und eine Er-

haltungstherapie allein mit Zink bei Patienten mit einer hepatischen Manifestation einen deutlichen Benefit hat (Askari et al., 2003).

Die medikamentöse Therapie bei Patienten mit Morbus Wilson muss zeitlebens verabreicht werden. Die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie wird vor allem über die Kupferausscheidung im Urin und das Allgemeinbefinden gemonitort. Außerdem spielen die Parameter der Leberwertenzyme und das freie Kupfer im Serum für Verlauf und Prognose eine Rolle.

1.4.3 Lebertransplantation

Sollten Patienten auf die oben beschriebene medikamentöse Therapie nicht ansprechen oder diese nicht adäquat einnehmen, kann es durch Morbus Wilson zu einem akuten fulminanten Leberversagen kommen. In solchen Fällen hilft den Patienten nur noch eine schnelle Transplantation der Leber. Allerdings ist auch bei Patienten mit einer durch die Wilson-Erkrankung stark fortgeschrittenen Leberzirrhose eine Transplantation der Leber indiziert.

Patienten mit einer transplantierten Leber haben ein hervorragendes Outcome. Bei den meisten Patienten bessern sich durch die Lebertransplantation sowohl die Symptome einer hepatischen Manifestation als auch die einer neurologischen Manifestation (Schilsky, 2014). Allerdings stellten Brewer und Askari fest, dass neurologische Symptome allein keine Indikation für eine Lebertransplantation darstellen (Brewer and Askari, 2000). Außerdem wird eine Verbesserung der neurologischen Komponente durch eine Transplantation von Experten kontrovers diskutiert.

Aus einer Studie von Arnon et al., die das Outcome von transplantierten Wilson-Patienten, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, vergleicht, geht eine 1- Jahres bzw. 5 Jahres Überlebensrate von 90.1% bzw. 89% bei Kindern und 88% bzw. 86% bei Erwachsenen hervor (Arnon et al., 2011). Diese Studie bestätigt nochmal das gute Outcome von lebertransplantierten Wilson-Patienten. Das hervorragende Outcome erklärt sich dadurch, dass der zugrunde liegende metabolische Defekt durch die Lebertransplantation korrigiert wird. Durch die Lebertransplantation wird die krankhafte ATP7B-

Genexpression ausgetauscht, welche hauptsächlich für Morbus Wilson verantwortlich ist und durch ein funktionstüchtiges Gen in der neuen Leber ersetzt (Arnon et al., 2011, Schmidt, 2003). Das macht eine weitere wilsonspezifische Therapie nach einer Transplantation nicht mehr notwendig.

1.5 Zielsetzung der Studie

Ziel dieser Arbeit ist es die sonographischen Befunde von Patienten mit Morbus Wilson in Vergleich mit CT- und MRT-bildgebender Diagnostik zu setzen. Die Sonographie ist kostengünstiger und insgesamt weniger aufwändig und wird häufiger verwendet, um bei Verlaufskontrollen ein Fortschreiten der Leberveränderungen oder weitere Komplikationen, wie ein HCC, frühzeitig zu erkennen. Diese Studie soll herausarbeiten, wie genau die Sonographie-Untersuchung unspezifische Leberpathologien im Vergleich zu schnittbildgebenden Verfahren erkennt. Ebenso soll überprüft werden, ob und wie häufig bei den Patienten dieser Kohorte ein spezielles sonographisches Muster, das „Pfeffer-Salz-Muster“, vorliegt und ob dieses Muster als spezifisch für Morbus Wilson genutzt und bezeichnet werden kann.

2. Material und Methoden

Diese Arbeit wurde anhand der Daten, die in der Abteilung Innere Medizin I am Universitätsklinikum Tübingen zur Verfügung standen, durchgeführt. Das Aktenzeichen des Ethik-Votums lautet: 547/2018BO2

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden alle Patientendaten analysiert, die innerhalb des Zeitraumes von 2005-2019 am UKT mit der ICD-10 Kodierung für Morbus Wilson (E83.0) erfasst und behandelt wurden.

Für die Ermittlung der Daten wurde das hauseigene SAP-Programm ISH benutzt, sowie das Programm ViewPoint, in dem die sonographischen Befunde des UKT abgespeichert werden. Die Patienten wurden anhand der Patientennummer in absteigendem Behandlungsdatum rekrutiert.

Die Rekrutierung der Patienten durch den ICD-10 Code bis hin zu den statistischen Tests und Auswertungen wird folgend in Form eines Flussdiagramms sowie einer Liste dargestellt.

Es wurden alle Patienten ausgeschlossen, die:

- keinen Morbus Wilson hatten
- einen Morbus Wilson hatten, aber keine zugehörigen Befunde

Es wurden alle Patienten und Befunde berücksichtigt, die:

- im Zeitraum zwischen 2005 und 2019 am UKT behandelt wurden
- von der Abteilung IM1 oder der Kinderklinik erstellt wurden

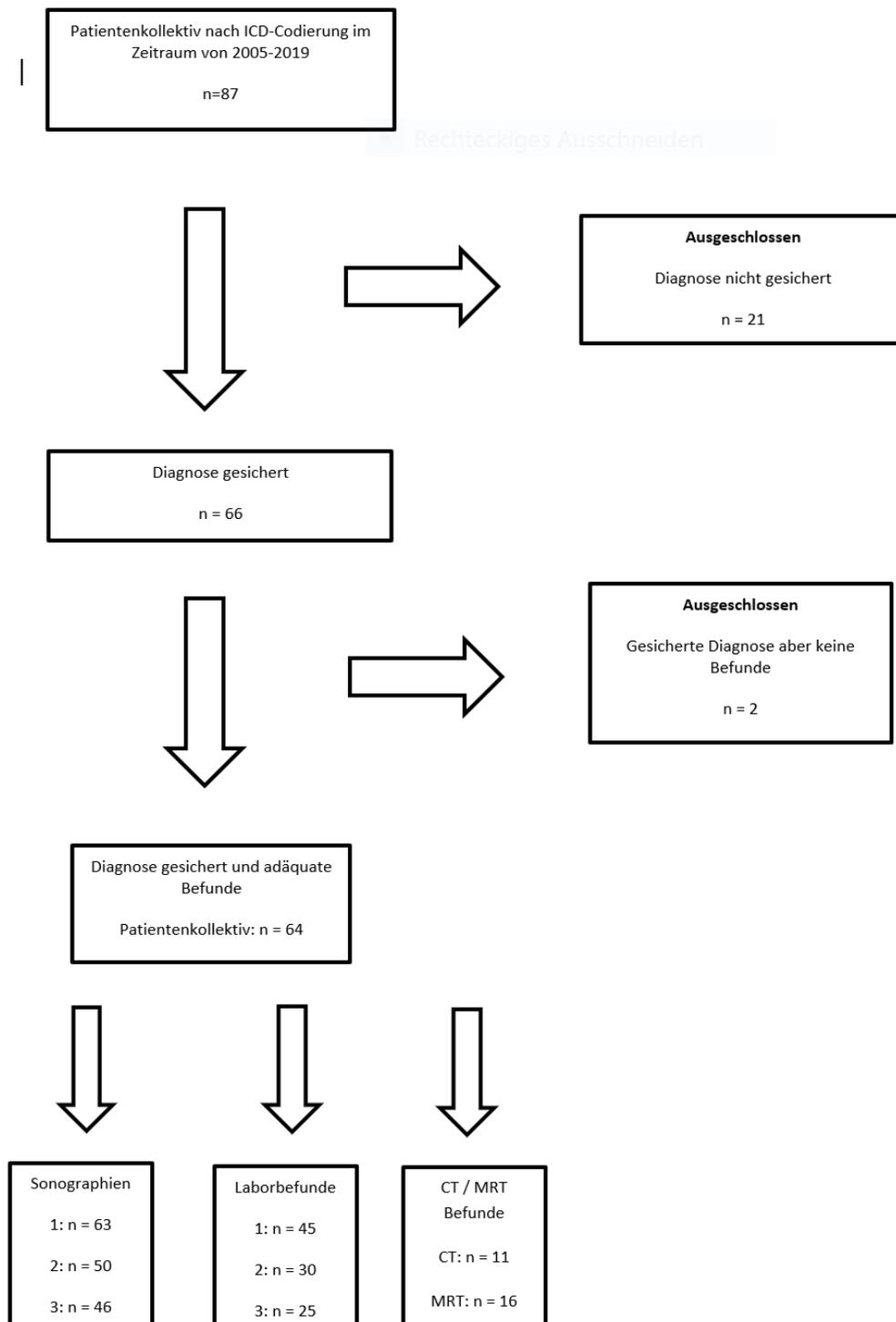


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Rekrutierung des Patientenkollektivs

2.2 Datenerfassung

Die Daten wurden dem ISH und ViewPoint entnommen und in eine vorab definierte Microsoft Office Excel Tabelle übernommen.

Folgende Merkmale wurden gesammelt und in die Tabelle eingetragen:

1. Demographie
 - Patienten-ID
 - Patientename
 - Geburtsdatum
 - Geschlecht
 - Jahr der Erstdiagnose
2. Sonographie-Befunde zu 3 verschiedenen Zeitpunkten
3. MRT-Befunde
4. CT-Befunde
5. ATP7B-Genmutation
6. Labor zu 3 verschiedenen Zeitpunkten
7. Biopsie
8. Therapie
9. LTX

2.2.1 Sonographie-Befunde der Leber

Die Sonographie-Befunde wurden, wenn vorhanden, zu 3 verschiedenen Zeitpunkten erhoben. Dabei wurde das Programm ViewPoint zu Hilfe genommen, in dem die Befunde zu den am UKT gemachten Sonographiebildern abgespeichert werden.

Die Sonographie-Befunde wurden nachfolgenden Kriterien bewertet:

- Kontur-Irregularitäten
- periportale Verdickungen
- parenchymale Heterogenität
- fokale parenchymale Knoten
- Honigwabemuster
- perihepatische Fett-Umrandung

2.2.2 Laborwerte

Die Laborwerte wurden, wenn vorhanden, an 3 verschiedenen Zeitpunkten erfasst und analysiert. Dabei wurde das Laborsystem Lauris des UKT verwendet. Folgende Werte wurden in den Datensatz übernommen:

- Caeruloplasmin im Serum
- Kupferausscheidung in einem 24-stündigen Sammelurin

In der folgenden Tabelle sind die Laborwerte mit den dazugehörigen Einheiten und Referenzwerten dargestellt:

Tabelle 1: Einheit und Referenzwerte

Bezeichnung	Einheit	Referenzwerte
Caeruloplasmin	mg/dl	20-60 mg/dl
Kupfer im Urin	µg/l auf 24h	<60µg/l

2.3 Methoden

Die Literaturrecherche wurde in der Zeit von 05/2019 bis 07/2020 mittels Google-Scholar und PubMed durchgeführt. Folgende Schlüsselwörter wurden dafür benutzt:

Morbus Wilson, Wilson disease, Diagnostic of Morbus Wilson, Liver transplant

Die wie oben beschrieben ermittelten Patientendaten sowie Befunde und Sonographiebilder wurden analysiert und anschließend in den Datenerhebungsbogen übertragen.

2.3.1 Statistische Methoden

Der ausgefüllte Datensatz wurde in das Statistik-Programm SPSS übernommen und mit Hilfe von diesem Programm ausgewertet.

Um einen Vergleich zwischen den Sonographie-Befunden und den Befunden anderer bildgebender Verfahren, in diesem Fall MRT und CT, zu ziehen und eine Korrelation zu berechnen, wurden vor allem Auffälligkeiten in der Oberflächen-Kontur und der Echogenität in den Sonographie-Bildern als Leberzirrhose-Zeichen gewertet und mit den CT-

und MRT-Bildern verglichen. Anhand dieser Daten wurde berechnet, wie zuverlässig die Sonographie Leberparenchym-Veränderungen in Form einer Leberzirrhose im Vergleich zu den anderen beiden bildgebenden Verfahren erkennt. Dazu wurde eine 4-Felder-Tafel genutzt, bei der die oben genannten Auffälligkeiten bei Patienten in der Sonographie und auch in den schnittbildgebenden Verfahren gefunden werden konnten. So konnten 23 Patienten in die statistische Auswertung mit der 4-Felder-Tafel eingeschlossen werden. Bei diesen Patienten gab es sowohl mindestens eine Sonographie-Untersuchung als auch eine MRT oder CT-Diagnostik. Dann wurde verglichen, ob die besagten Pathologien aus der Sonographie im MRT oder CT verifiziert werden konnten. Über diese 4-Felder-Tafel konnte anschließend mit den zugehörigen Patienten-Daten die Spezifität und die Sensitivität, mit welcher die Sonographie die dargelegten Pathologien im Vergleich zur MRT/CT- Diagnostik erkannt hat, berechnet werden. Da hierbei nur Patienten mit einem gesicherten Morbus Wilson eingeschlossen wurden, gab es in dieser Studie keine Vergleichsgruppe.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Auswertung

3.1.1 Altersverteilung

Das Patientenkollektiv, das nach Bewertung der Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt werden konnte, enthält 64 Patienten. Von diesen war der Anteil an erkrankten männlichen Patienten größer als der von erkrankten weiblichen Personen.

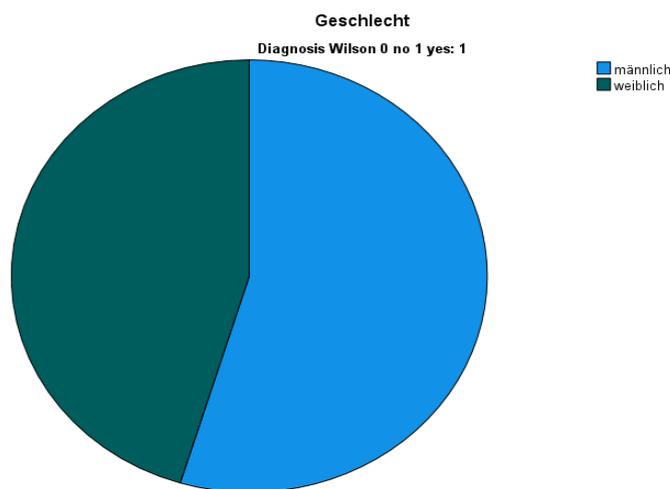


Abbildung 2: Kreisdiagramm zur Geschlechterverteilung

Von den beurteilten 64 Patienten waren also 35 männlich, was einem Prozentanteil von 54,7% entspricht und 29 weiblich, was einem Prozentanteil von 45,3% entspricht.

Tabelle 2: Geschlechterverteilung der Kohorte

		Geschlecht ^a			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	35	54,7	54,7	54,7
	weiblich	29	45,3	45,3	100,0
	Gesamt	64	100,0	100,0	

a. Diagnosis Wilson 0 no 1 yes = 1

3.2.1 Altersverteilung

Die Altersverteilung des Kollektivs wurde in zwei verschiedenen Weisen betrachtet. Zum einen wurde das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Datenauswertung betrachtet und zum anderen das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bewertet. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung waren die Patienten, die am UKT mit der Diagnose Morbus Wilson untersucht wurden, im Mittel 36,2 Jahre alt. Der Median lag bei 32 Jahren. Der älteste Patient war 79 Jahre alt und der jüngste Patient 10 Jahre alt.

Tabelle 3: Altersverteilung der Kohorte

Statistiken^a

Alter

N	Gültig	64
	Fehlend	0
Mittelwert	36,2344	
Median	32,0000	
Minimum	10,00	
Maximum	79,00	

a. Diagnosis Wilson 0
no 1 yes = 1

Bei 3 der 64 ausgewerteten Patienten lag kein genaues Diagnosedatum vor, somit wurde das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung von den verbliebenen 61 Patienten ausgewertet. Der Mittelwert des Alters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag dabei bei 17,7 Jahren, also im Jugendalter. Der Median war bei 16 Jahren. Die Altersspanne bei der Diagnosestellung erstreckte sich von 3 Jahren beim jüngsten Patienten bis 53 Jahren beim ältesten Patienten.

Tabelle 4: Altersverteilung bei Diagnosestellung

Statistiken^a

Alter_Diagnosedatum

N	Gültig	61
	Fehlend	3
Mittelwert		17,7049
Median		16,0000
Minimum		3,00
Maximum		53,00

a. Diagnose Wilson 0
no 1 yes = 1

Hierbei fällt auf, dass bei den meisten der untersuchten Patienten die Diagnose Morbus Wilson schon im Kindes- und Jugendalter gestellt wurde, was folgendes Diagramm noch einmal veranschaulichen soll:

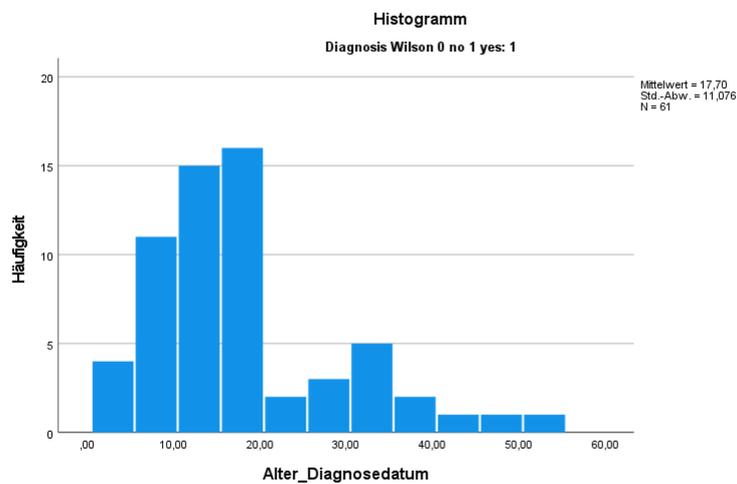


Abbildung 3: Häufigkeit des Alters bei Diagnosestellung

3.1.3 Therapie des Patientenkollektivs

Die Daten des Patientenkollektivs zur Therapie wurden zum Zeitpunkt der Auswertung erhoben. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, gibt es mehrere Möglichkeiten den Morbus Wilson zu therapieren. Auch in dem ausgewerteten Patientenkollektiv wurden verschiedene Medikamente zur Therapie gegeben. Vor allem D-Penicillamin, Trientine und Metalcaptase nahmen die Patienten ein. Die Verteilung wird in der folgenden Abbildung dargestellt.

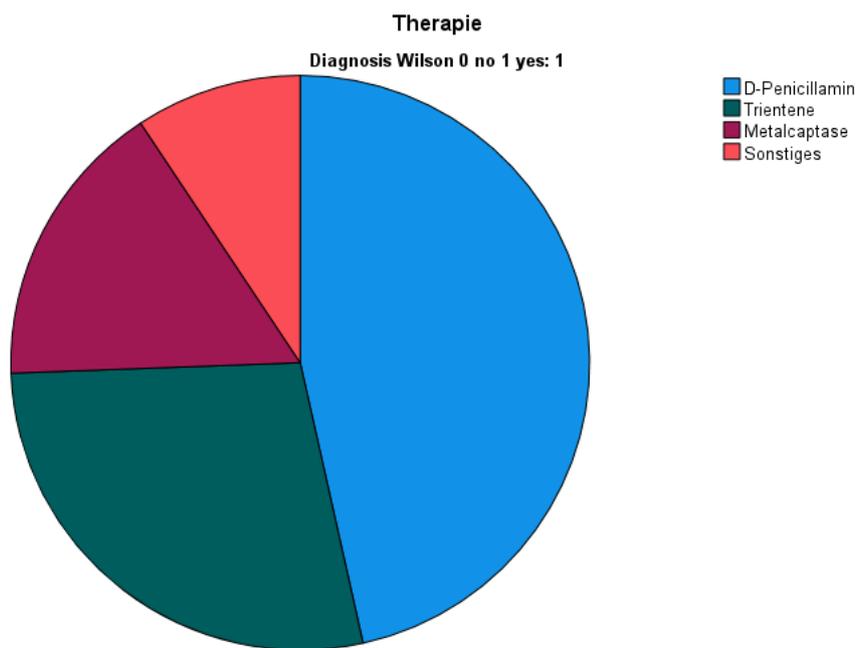


Abbildung 4: Kreisdiagramm zur Häufigkeit der medikamentösen Wirkstoffe

Man erkennt hier, dass die Mehrzahl der Patienten, die am UKT behandelt wurden, mit D-Penicillamin therapiert wurden, gefolgt von Trientine. Unter die Rubrik „Sonstiges“ fallen vor allem eine Behandlung mit Zinkacetat oder eine Kombinationstherapie mehrerer Wirkstoffe. Die genauen Zahlen und prozentualen Häufigkeiten werden in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 5: Häufigkeit der medikamentösen Therapie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Prozente
Gültig	D- Penicillamin	20	31,3	46,5	46,5
	Trientine	12	18,8	27,9	74,4
	Metalcapta- se	7	10,9	16,3	90,7
	Sonstiges	4	6,3	9,3	100,0
	Gesamt	43	67,2	100,0	
Fehlend	-1	21	32,8		
Gesamt		64	100,0		

Hier erkennt man, dass bei 43 der ausgewerteten Patienten eine Angabe zur medikamentösen Therapie gemacht werden konnte, während bei 21 Patienten keine Daten zur Therapie erhoben werden konnten oder keine Therapie notwendig war. Von diesen 43 Patienten wurden 20, also knapp die Hälfte (46,5%), mit D-Penicillamin therapiert. 12 Patienten (27,9%) wurden mit Trientine und 7 (16,3%) mit Metalcapase, was einen anderen Handelsnamen für Penicillamin darstellt, therapiert. Hinzu kommen noch 4 (9,3%) Patienten, die sonstige Präparate bekamen.

3.1.4 Lebertransplantation

Eine weitere Form der Therapie des Morbus Wilson ist die Transplantation der Leber. Diese Form der Therapie ist der letzte Schritt bei einer massiven Zerstörung der Leber bis hin zum Leberversagen. Die Lebertransplantation stellt eine kausale Therapie dar, nach der der Morbus Wilson als geheilt gilt. Auch in dem untersuchten Patientenkollektiv am UKT waren einige Patienten dabei, die eine LTX bekamen. Von den untersuch-

ten 64 Patienten wurden 22 (34,4 %) Patienten, also knapp über einem Drittel, im Laufe ihres Lebens die Leber transplantiert.

Tabelle 6: Häufigkeit der Lebertransplantation innerhalb der Kohorte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozen- te	Kumulierte Pro- zente
Gültig	nein	42	65,6	65,6	65,6
	ja	22	34,4	34,4	100,0
	Gesamt	64	100,0	100,0	

Bei diesen 22 Patienten konnte erhoben werden in welchem Alter die Transplantation nötig war. Der älteste Patient war bei der Transplantation 56 und der jüngste 6 Jahre alt. Im Mittel waren die Patienten 22,7 Jahre alt und der Median lag bei 17,5 Jahren. Das bedeutet, dass die Patienten in der untersuchten Kohorte bei der Transplantation im Schnitt im jungen Erwachsenenalter waren.

Tabelle 7: Altersverteilung bei Transplantation

N	Gültig	22
	Fehlend	42
Mittelwert		22,6818
Median		17,5000
Minimum		6,00
Maximum		56,00

Wie schon in Bezug auf das Alter bei Diagnosestellung fällt auch bei der Betrachtung des Patientenalters bei der Transplantation auf, dass die Mehrzahl der Patienten bereits in jüngeren Erwachsenenjahren transplantiert werden musste. Der Großteil der Interventionen fand vor dem 35. Lebensjahr statt. Nur vereinzelt sind Patienten noch nach diesem Zeitpunkt transplantiert worden.

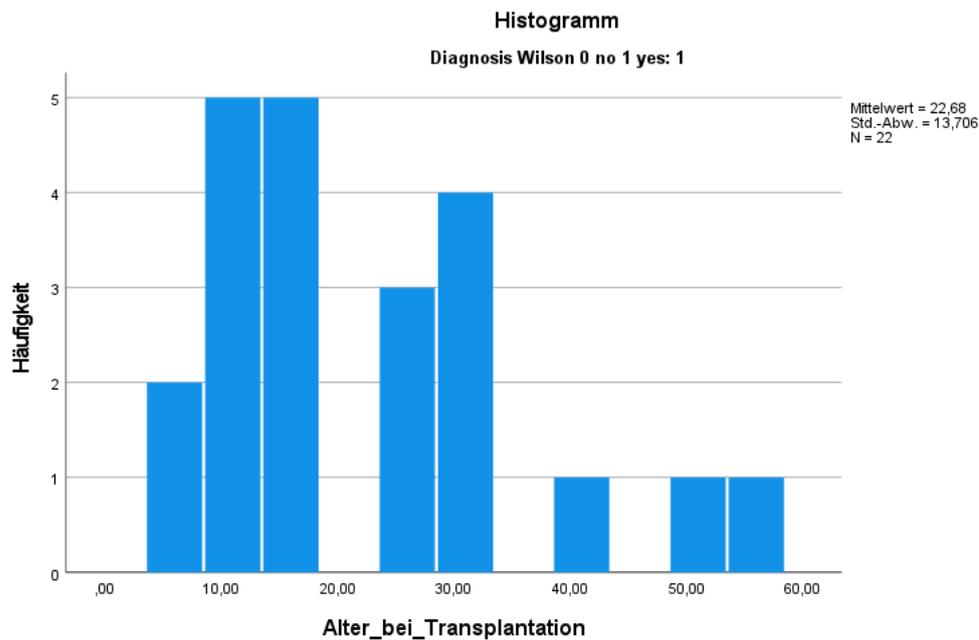


Abbildung 5: Häufigkeit nach Alter bei Transplantation

Des Weiteren konnte man bei dieser Kohorte eine Aussage treffen, in welchem Zeitraum eine Lebertransplantation nach der Diagnosestellung notwendig war. Dazu konnten 20 Patienten untersucht werden. Dabei fällt auf, dass in der Mehrzahl der Fälle die Diagnose im Rahmen der Lebertransplantation gestellt wurde, in einem Fall sogar erst nach der Transplantation (Wert = -1). Im Maximum der Kohorte war eine Lebertransplantation nach 37 Jahren nach Diagnosestellung notwendig. Im Mittel vergingen zwischen Diagnosestellung und Lebertransplantation 5,8 Jahre.

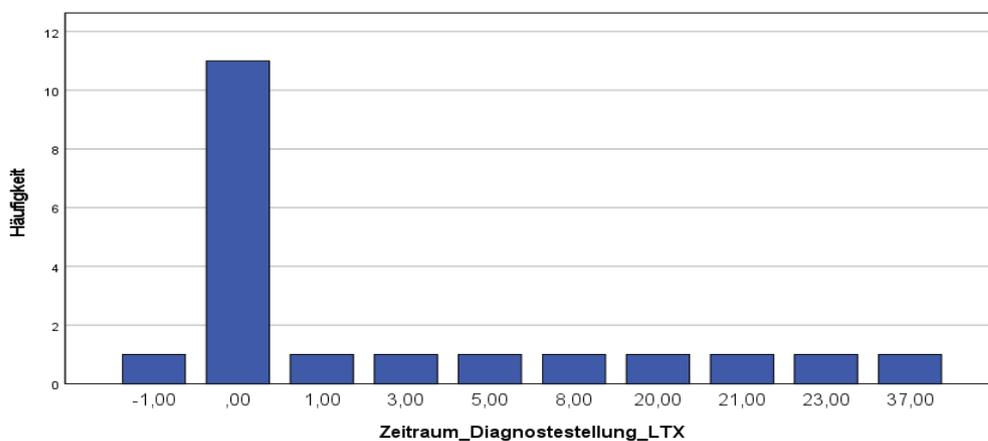


Abbildung 6: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung des Zeitraumes zwischen Diagnosestellung und LTX

Tabelle 8: Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Lebertransplantation in Jahren

N	Gültig	20
	Fehlend	44
Mittelwert		5,8500
Median		,0000
Minimum		-1,00
Maximum		37,00

3.1.5 Biopsie und Mutation

Auch in der untersuchten Kohorte des UKT wurden bei den Patienten Biopsien der Leber entnommen sowie molekulargenetische Untersuchungen auf eine Veränderung des ATP7B-Gens auf dem Chromosom 13 unternommen.

Von den 64 untersuchten Patienten wurden bei einem Anteil von 46,9 % (n = 30) eine Leberbiopsie zur Diagnostik durchgeführt. Bei 53,1 % (n = 34) wurde bis zum untersuchten Zeitpunkt keine Biopsie am UKT durchgeführt.

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Biopsie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozen- te	Kumulierte Pro- zente
Gültig	nein	34	53,1	53,1	53,1
	ja	30	46,9	46,9	100,0
Gesamt		64	100,0	100,0	

Ebenso konnte bei einigen Patienten der Kohorte die Mutation im ATP7B-Gen molekulargenetisch nachgewiesen werden. Der Anteil der Patienten mit einer genetischen Mu-

tation betrug dabei 23,4 % (n = 15), während bei 76,6 % (n = 49) keine Mutation nachgewiesen wurde oder keine molekulargenetische Untersuchung stattgefunden hat.

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung genetische Mutation

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozen- te	Kumulierte Pro- zente
Gültig	nein	49	76,6	76,6	76,6
	ja	15	23,4	23,4	100,0
Gesamt		64	100,0	100,0	

3.2 Erkrankungsspezifische Befunde

3.2.1. Sonographische Befunde

Ziel dieser Arbeit soll es sein sonographische Befunde bei Morbus Wilson-Patienten mit anderen bildgebenden Befunden zu vergleichen. Dazu wurden im Behandlungsverlauf der Patienten unserer Kohorte am UKT die sonographischen Befunde der Leber an 3 verschiedenen Zeitpunkten - soweit vorhanden - näher betrachtet. Dazu wurde ausgewertet, wie viele Sonographien dafür zur Verfügung standen.

Von den 64 Patienten in der Kohorte konnten bei 63 Patienten mindestens ein Sonographie-Befund erhoben werden, bei 50 Patienten mindestens zwei und bei 46 Patienten konnte der Befund an 3 verschiedenen Zeitpunkten erhoben werden. Das bedeutet, dass bei mehr als der Hälfte der in der Kohorte eingeschlossenen Patienten ein Befund durch 3 verschiedene Sonographien erhoben werden konnte.

Tabelle 11: Anzahl Patienten mit einem Sonographie-Befund

Sono-Diagnosis 1^a

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nicht verfügbar	1	1,6	1,6	1,6
	verfügbar	63	98,4	98,4	100,0
Gesamt		64	100,0	100,0	

a. Diagnosis Wilson 0 no 1 yes = 1

Tabelle 12: Anzahl der Patienten mit 2 Sonographie-Befunden

Sono-Diagnosis 2^a

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nicht verfügbar	14	21,9	21,9	21,9
	verfügbar	50	78,1	78,1	100,0
Gesamt		64	100,0	100,0	

a. Diagnosis Wilson 0 no 1 yes = 1

Tabelle 13: Anzahl der Patienten mit 3 Sonographie-Befunden

SonoDiagnosis 3^a

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	18	28,1	28,1	28,1
	1	46	71,9	71,9	100,0
Gesamt		64	100,0	100,0	

a. Diagnosis Wilson 0 no 1 yes = 1

Im Folgenden werden nun die einzelnen Pathologien der unterschiedlichen Sonographie-Untersuchungen genauer betrachtet. Es wurden verschiedene pathologische Befunde analysiert. Zu diesen gehörten die Konturirregularität der Leber, periportale Verdickungen, parenchymale Heterogenität, fokale Knoten, Honigwabenmuster und eine perihepatische Fettumrandung. Zudem sei nochmal erwähnt, dass die Sonographie-Untersuchungen im zeitlichen Verlauf stattgefunden haben, also Sonographie 2 zu ei-

nem späteren Behandlungs- oder Untersuchungszeitraum als Sonographie 1 und Sonographie 3 nochmal zu einem späteren Zeitpunkt als Sonographie 2.

Zum Zeitpunkt 1 der Sonographie lag von 63 Patienten eine sonographische Untersuchung vor. Anhand dieser konnte man bei 36 Patienten eine parenchymale Heterogenität feststellen. Das bedeutet, dass bei über der Hälfte der Patienten, 57,1 %, eine Veränderung des Leberparenchyms vorlag.

Tabelle 14: Sono 1: parenchymale Heterogenität

Sono1_parenchymal_heterogenity^a

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozen- te	Kumulierte Pro- zente
Gültig	nein	27	42,2	42,9	42,9
	ja	36	56,3	57,1	100,0
	Gesamt	63	98,4	100,0	
Fehlend	-1	1	1,6		
Gesamt		64	100,0		

Ebenso konnten bei 31 Patienten, also mit 49,2 % fast die Hälfte, im sonographischen Befund bereits eine Irregularität der Leberkontur erkannt werden

Tabelle 15: Sono 1: Kontur-Irregularität

Sono1_Contour_irregularity^a

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozen- te	Kumulierte Pro- zente
Gültig	nein	32	50,0	50,8	50,8
	ja	31	48,4	49,2	100,0
	Gesamt	63	98,4	100,0	
Fehlend	-1	1	1,6		
Gesamt		64	100,0		

Außerdem konnten bei 10 Patienten im Bereich des Leberparenchyms einzeln abgrenzbare Knoten, bzw. echoarme fokale Veränderungen festgestellt werden. Alle anderen im Datensatz mitbeurteilten Veränderungen der Leber konnten bei keinem der untersuchten Patienten diagnostiziert werden, so dass sich zusammenfassend folgende Befunde zum Zeitpunkt der ersten Sonographie ergeben.

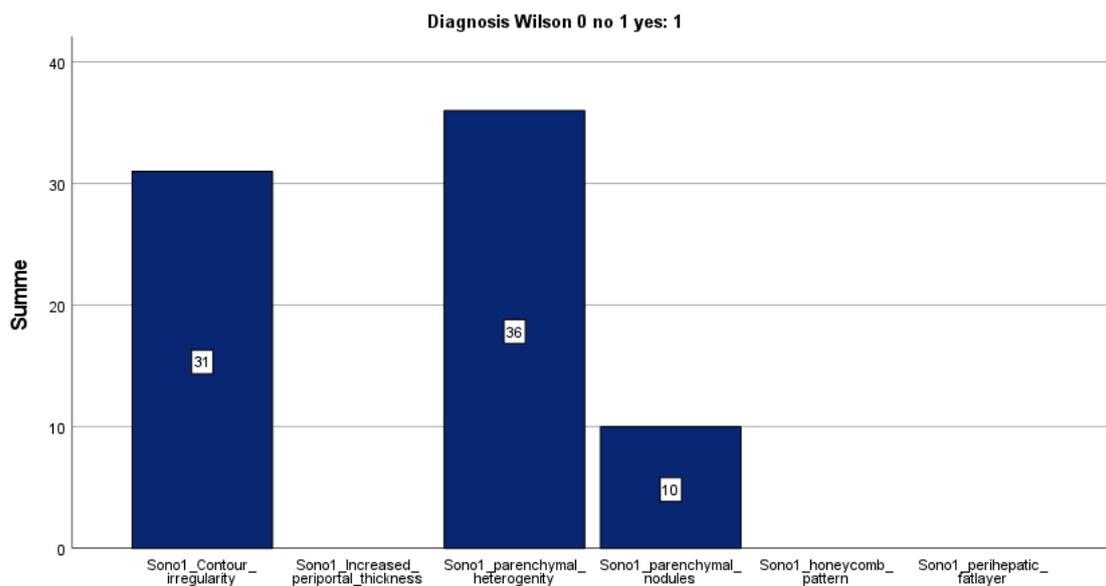


Abbildung 7: Befunde Sonographie 1

Wie bereits in der Statistik zu der Anzahl der Sonographie-Befunde gezeigt, wurde die Anzahl der durchgeführten Sonographien bzw. der dazugehörigen Sonographie-Befunde vom ersten bis zum dritten Zeitpunkt immer weniger. Zu einem zweiten Zeitpunkt waren von der Kohorte der Wilson-Patienten nur noch 50 Sonographien verfügbar. Von diesen zeigten sich bei 46 % (n = 23) eine parenchymale Heterogenität, bei 32% (n = 16) der Sonographien zeigte sich eine Veränderung des Leberkontour und bei 14 % (n = 7) zeigten sich einzelne fokale Veränderungen im Leberparenchym.

Tabelle 16: Sono 2: Kontur-Irregularität

Sono2_Contour_irregularity^a

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozen- te	Kumulierte Pro- zente
Gültig	nein	34	53,1	68,0	68,0
	ja	16	25,0	32,0	100,0
	Gesamt	50	78,1	100,0	
Fehlend	-1	1	1,6		
	System	13	20,3		
	Gesamt	14	21,9		
Gesamt		64	100,0		

Tabelle 17: Sono 2: Parenchymale Heterogenität

Sono2_parenchymal_heterogenity^a

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozen- te	Kumulierte Pro- zente
Gültig	nein	27	42,2	54,0	54,0
	ja	23	35,9	46,0	100,0
	Gesamt	50	78,1	100,0	
Fehlend	-1	1	1,6		
	System	13	20,3		
	Gesamt	14	21,9		
Gesamt		64	100,0		

Die anderen im Datensatz untersuchten pathologischen Befunde konnten auch zum Zeitpunkt einer zweiten Sonographie nicht nachgewiesen werden.

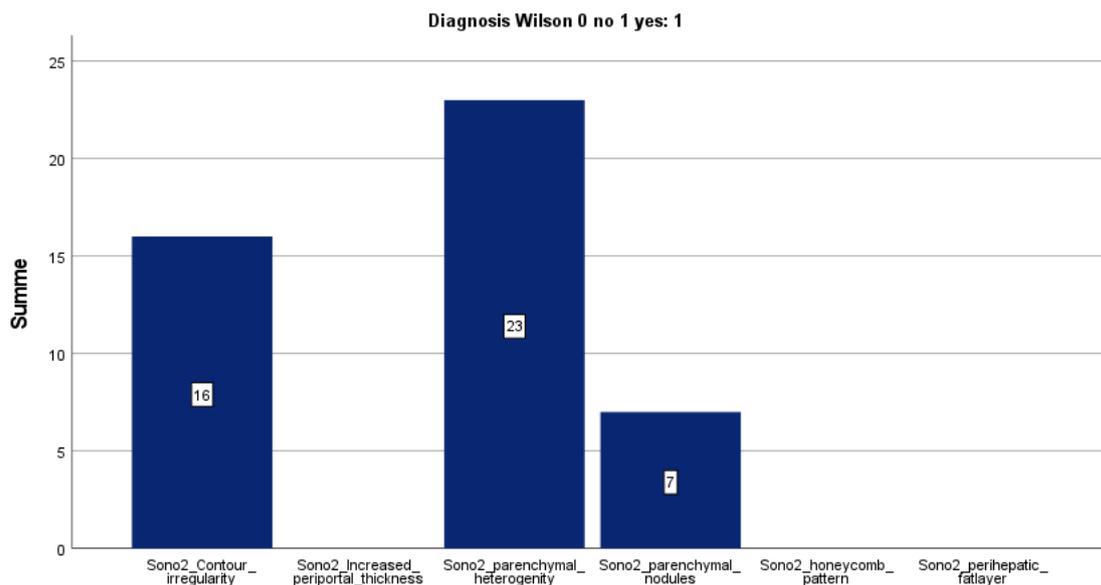


Abbildung 8: Befunde Sonographie 2

Eine dritte Diagnostik war bei der Kohorte der Wilson-Patienten noch bei 46 Patienten zu erheben. Auch hier zeigt sich ein ähnliches Bild der diagnostizierten Pathologien.

Bei 43,5 % der untersuchten Patienten (n = 20) konnte eine parenchymale Heterogenität gefunden werden, bei knapp einem Drittel (n = 14) konnte man eine Veränderung der Leberkontur feststellen und bei 2 Patienten fanden sich noch abgrenzbare Knoten im Leberparenchym.

Tabelle 18: Sono 3: Parenchymale Heterogenität

Sono3_parenchymal_heterogeneity^a

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozen- te	Kumulierte Pro- zente
Gültig	nein	26	40,6	56,5	56,5
	ja	20	31,3	43,5	100,0
	Gesamt	46	71,9	100,0	
Fehlend	-1	1	1,6		
	System	17	26,6		
	Gesamt	18	28,1		
Gesamt		64	100,0		

Tabelle 19 Sono 3: Kontur-Irregulärität

Sono3_contour_irregularity^a

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozen- te	Kumulierte Pro- zente
Gültig	nein	32	50,0	69,6	69,6
	ja	14	21,9	30,4	100,0
	Gesamt	46	71,9	100,0	
Fehlend	-1	1	1,6		
	System	17	26,6		
	Gesamt	18	28,1		
Gesamt		64	100,0		

Ebenso konnten auch bei einer dritten Sonographie der untersuchten Patienten des Kollektivs die anderen im Datensatz untersuchten Pathologien der Leber nicht gefunden werden.

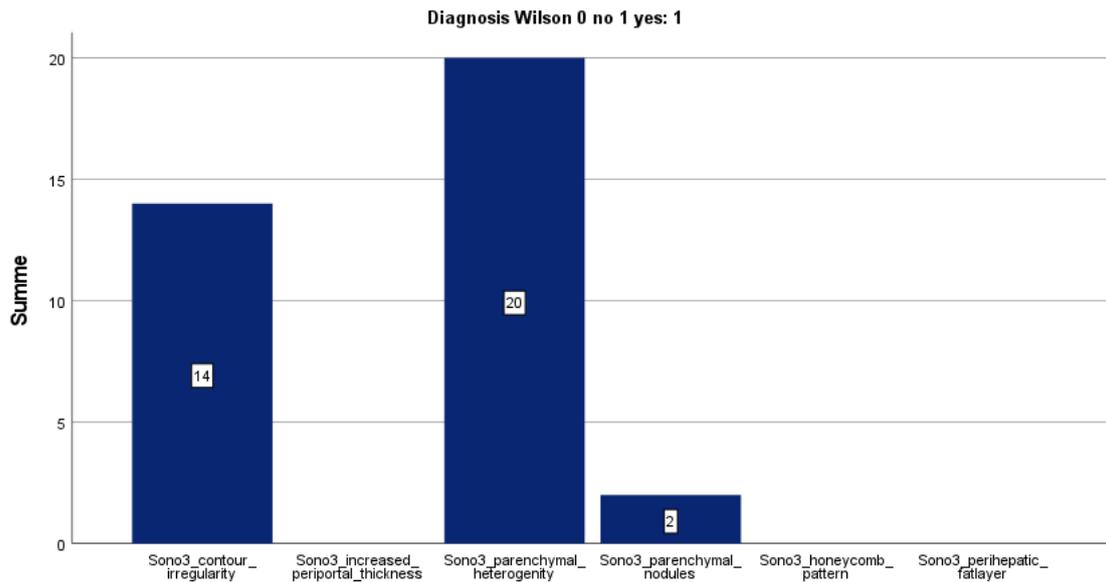


Abbildung 9: Befunde Sonographie 3

Zusammengefasst wird deutlich, dass über alle Sonographie-Befunde hinweg bei dem Kollektiv der Wilson-Patienten am häufigsten parenchymale Heterogenitäten und Kon-

tur-Irregularitäten der Leber auffallend waren. Dies wird durch die folgende Zusammenfassung der Befunde nochmal deutlich:

Tabelle 20: Zusammenfassung Befunde

	US1	US2	US3
Konturunregelmäßigkeit ja Wilson Erkrankte n (%)	31/63 (49.2%)	16/50 (32%)	14/46 (30.4%)
Erhöhte Periportaldicke ja Wilson Erkrankte n (%)	0/63 (0%)	0/50 (0%)	0/46 (0%)
Parenchymale Heterogenität ja Wilson Erkrankte n (%)	36/63 (57.1%)	23/50 (46%)	20/46 (43.5%)
Parenchymale Knoten ja Wilson Erkrankte n (%)	10/63 (15.9%)	7/50 (14%)	2/46 (4.3%)
Wabenmuster ja Wilson Erkrankte n (%)	0/63 (0%)	0/50 (0%)	0/46 (0%)
Perihepatische Fettschicht ja Wilson Erkrankte n (%)	0/63 (0%)	0/50 (0%)	0/46 (0%)

Bei den 10 Patienten, bei denen sich fokale, echoarme Veränderungen zu einem ersten Zeitpunkt der Sonographie-Untersuchungen zeigten, wurden die pathologischen Veränderungen noch nach dem spezifischen „Pfeffer-Salz-Muster“ untersucht. Dies soll der Bildatlas in Kapitel 3.2.6 verdeutlichen.

3.2.2 Sonographische Befunde unter Therapie

Wie bereits in der demographischen Auswertung gezeigt, wurden einige Patienten der Kohorte mit verschiedenen Wirkstoffen therapiert. Im Folgenden wurden nun die Sonographie-Befunde unter Einnahme der verschiedenen Wirkstoffe ausgewertet. Der häufigste Wirkstoff, mit dem die Patienten der Kohorte therapiert wurden, ist D-Penicillamin. Von den Patienten, die diesen bekamen, lagen bei 20 ein Sonographie-

Befund, bei 13 zwei Sonographie-Befunde und bei 10 drei Sonographie-Befunde vor. In der ersten Sonographie konnte bei 55 % (n = 11) eine Konturunregelmäßigkeit festgestellt werden, außerdem wurden bei 65% (n = 13) eine parenchymale Heterogenität und bei 15% (n = 3) parenchymale Knoten diagnostiziert. In der zweiten und in der dritten Sonographie zeigen sich ähnliche Befunde. Bei 38,5 % in der zweiten und 50 % in der dritten Sonographie konnte eine Konturunregelmäßigkeit gefunden werden, während bei 53,8 % (n = 7) in der zweiten und bei 50% (n = 5) in der dritten Untersuchung parenchymale Heterogenitäten erkannt wurden. Parenchymale Knoten wurden lediglich noch bei einem Patienten in der zweiten Sonographie-Untersuchung entdeckt und kamen bei der dritten gar nicht mehr vor.

Der zweithäufigste Wirkstoff der Kohorte war Trientine. Von den Patienten, die unter dessen Behandlung standen, wurden am UKT 12 mal eine Sonographie-Untersuchung registriert und jeweils 8 mal zwei und drei Sonographie-Untersuchungen. Unter Trientine wurden durchgehend bei 3 Patienten Konturunregelmäßigkeiten erkannt. Außerdem wurden bei 6 Patienten in der ersten Sonographie und bei 5 Patienten beim zweiten und dritten Ultraschall parenchymale Heterogenitäten gefunden. Parenchymale Knoten wurden unter Trientine bei 2 Patienten in der ersten und zweiten Untersuchung gefunden und in der dritten bei keinem Patienten mehr.

7 Patienten der Kohorte wurden außerdem mit Metalcaptase behandelt. Auch hier wurden Untersuchungen zu 3 verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Zwei Untersuchungen lagen bei allen 7 vor, während bei 6 Patienten noch eine dritte Sonographie gemacht wurde. In der ersten Untersuchung wurden bei 4 Patienten Konturunregelmäßigkeiten gefunden und bei 3 noch in der zweiten und dritten Untersuchung. Eine parenchymale Heterogenität wurde in den ersten beiden Sonographien bei 4 Patienten gefunden und in der dritten Untersuchung bei allen. Parenchymale Knoten wurden durchgehend bei einem Patienten, der mit Metalcaptase therapiert wurde, gefunden. Die Sonographie-Befunde unter den 3 häufigsten Therapiewirkstoffen sind in der folgenden Tabelle nochmal zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 21: Zusammenfassung Sono-Befunde unter Therapie

	US1	US2	US3
Konturunregelmäßigkeit ja			
Trientine und n (%)	3/12 (25.0%)	3/8 (37,5%)	3/8 (37.5%)
Metalcaptase und n (%)	4/7 (57.1%)	3/7 (42.9%)	3/6 (50.0%)
Penicillamin und n (%)	11/20 (55.0%)	5/13 (38.5%)	5/10 (50.0%)
Erhöhte periportale Dicke ja			
Trientine und n (%)	0/12	0/8	0/8
Metalcaptase und n (%)	0/7	0/7	0/6
Penicillamin und n (%)	0/20	0/13	0/10
Parenchym Heterogenität ja			
Trientine und n (%)	6/12 (50.0%)	5/8 (62.5%)	5/8 (62.5%)
Metalcaptase und n (%)	4/7 (57.1%)	4/7 (57.1%)	6/6 (100%)
Penicillamin und n (%)	13/20(65.0%)	7/13 (53.8%)	5/10 (50.0%)
Parenchymknoten ja			
Trientine und n (%)	2/12 (16.7%)	2/8 (25.0%)	0/8
Metalcaptase und n (%)	1/7 (14.3 %)	1/7 (14.3%)	1/6 (16.7%)
Penicillamin und n (%)	3/20 (15.0%)	1/13 (7.7%)	0/10
Wabenmuster ja			
Trientine und n (%)	0/12	0/8	0/8
Metalcaptase und n (%)	0/7	0/7	0/6
Penicillamin und n (%)	0/20	0/13	0/10
Perihepatische Fettschicht			
Trientine und n (%)	0/12	0/8	0/8
Metalcaptase und n (%)	0/7	0/7	0/6
Penicillamin und n (%)	0/20	0/13	0/10

Zusätzlich zu den 3 häufigsten Medikamenten wurden innerhalb der Patientenkohorte noch 4 Patienten mit sonstigen Wirkstoffen behandelt. Von diesen 4 Patienten lagen bei 3 ein Sonographie-Befund und bei 2 zwei und drei Befunde vor. Dabei zeigte sich über alle Untersuchungen hinweg konstant bei 2 Patienten eine Konturunregelmäßigkeit und eine parenchymale Heterogenität, während bei einem Patienten noch zusätzlich ein parenchymaler Knoten registriert wurde.

3.2.3 Sonographische Befunde nach LTX

Wie bereits im Kapitel 3.1.4 beschrieben, wurde auch in der untersuchten Kohorte bei ca. einem Drittel der Patienten die Leber transplantiert. Anschließend bekamen die Patienten im Rahmen der Nachsorge weitere Ultraschalluntersuchungen. Im Folgenden soll nun gezeigt werden, ob es nach einer Lebertransplantation erneut sonographische Auffälligkeiten hinsichtlich des Morbus Wilson gab.

Von den 22 Patienten, die transplantiert wurden, konnten im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen bei 21 Patienten Sonographien nach der Transplantation ausgewertet werden. Bei einer Patientin war nach Tx keine Sonographie am UKT mehr angefertigt worden. Von den 21 Patienten waren nach Tx bei 20 die Sonographie immer unauffällig, ohne Anhalt für neu entstandene Pathologien. Bei einem Patienten kam es in der Sonographie zu Auffälligkeiten, welche auf ein Versagen der Transplantatleber zurückgeführt wurde.

Tabelle 22: Sonographie nach LTX

Sono_nach_LTX^a

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozen- te	Kumulierte Pro- zente
Gültig	unauffällig	20	31,3	95,2	95,2
	auffällig	1	1,6	4,8	100,0
	Gesamt	21	32,8	100,0	
Fehlend	-1	43	67,2		
Gesamt		64	100,0		

a. Diagnosis Wilson 0 no 1 yes = 1

3.2.4 Andere bildgebende Befunde

Zusätzlich zur Sonographie konnten bei der am UKT untersuchten Kohorte noch andere bildgebende Befunde erhoben werden. Dazu konnten sowohl CT- als auch MRT-Untersuchungen und dazugehörige Befunde genutzt werden. Von den 64 untersuchten

Patienten wurden bei 11 Patienten eine CT-Diagnostik der Leber und bei 16 Patienten eine MRT-Diagnostik der Leber gemacht.

Tabelle 23: MRT-Diagnostik

MRT-Diagnosis^a

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nicht verfügbar	48	75,0	75,0	75,0
	verfügbar	16	25,0	25,0	100,0
Gesamt		64	100,0	100,0	

a. Diagnosis Wilson 0 no 1 yes = 1

Tabelle 24: CT-Diagnostik

CT-Diagnosis^a

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nicht verfügbar	53	82,8	82,8	82,8
	verfügbar	11	17,2	17,2	100,0
Gesamt		64	100,0	100,0	

a. Diagnosis Wilson 0 no 1 yes = 1

Von diesen Befunden konnte lediglich bei 4 Patienten sowohl eine CT- als auch eine MRT-Diagnostik nachgewiesen werden, wobei davon bei einem Patienten eine MRT-Diagnostik vor LTX vorlag und eine CT-Diagnostik nach LTX. Bei allen anderen Patienten mit anderen bildgebenden Befunden wurde entweder eine CT- oder eine MRT-Diagnostik gemacht. So konnten bei 23 Patienten zusätzlich zu sonographischen Befunden noch weitere bildgebende Befunde in Form einer CT- oder MRT-Diagnostik erhoben werden.

In den durchgeführten MRT-Untersuchungen konnten diverse Pathologien diagnostiziert werden. Am häufigsten zeigte sich ein zirrhotischer Umbau des Leberparenchyms. Bei drei Patienten konnte eine Steatosis hepatis nachgewiesen werden und bei einem Patienten eine Raumforderung. 3 MRT-Diagnostiken waren unauffällig.

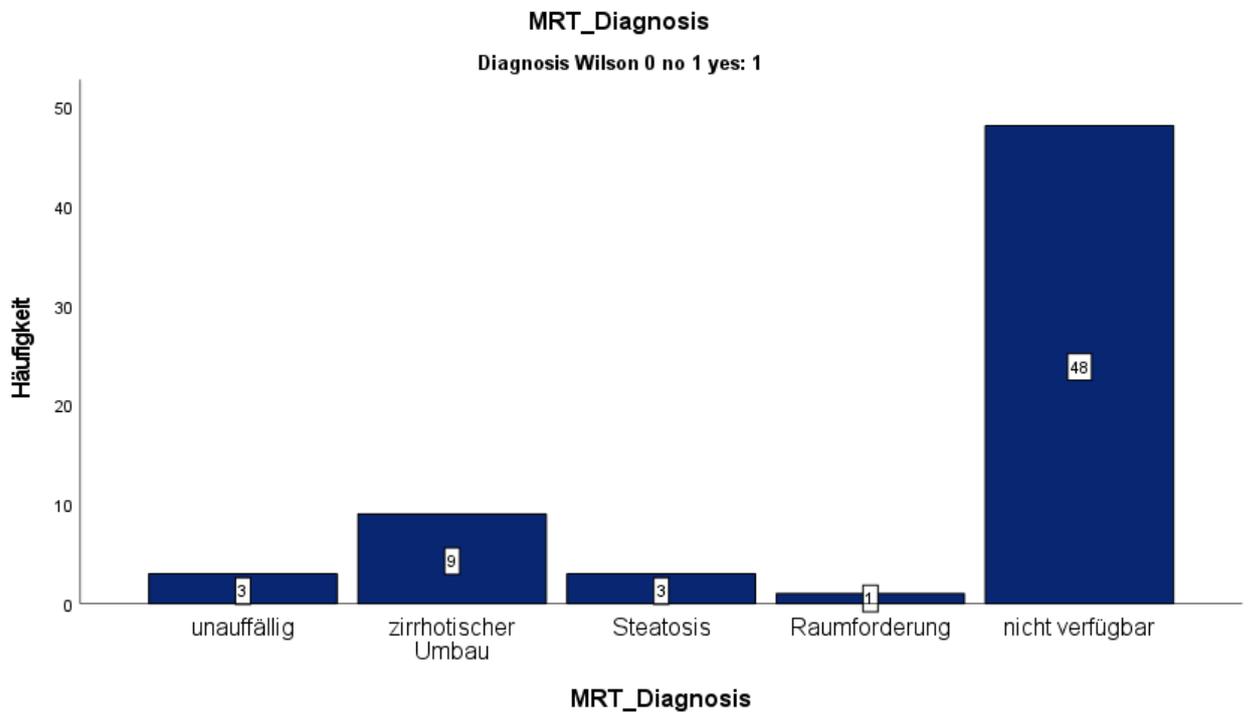


Abbildung 10: MRT-Diagnostik

Ebenso konnten bei den in der Kohorte eingeschlossenen Patienten einige Auffälligkeiten in den durchgeführten CT-Untersuchungen festgestellt werden. Ähnlich wie bei den diagnostizierten Pathologien durch das MRT wurde bei der CT-Diagnostik am häufigsten ein zirrhotischer Umbau des Leberparenchyms gefunden. Bei einem Patienten wurde eine portale Hypertension festgestellt, bei einem weiteren Patienten eine unspezifische Auffälligkeit. Bei der unspezifischen Auffälligkeit handelt es sich zudem um ein Lebertransplantat.

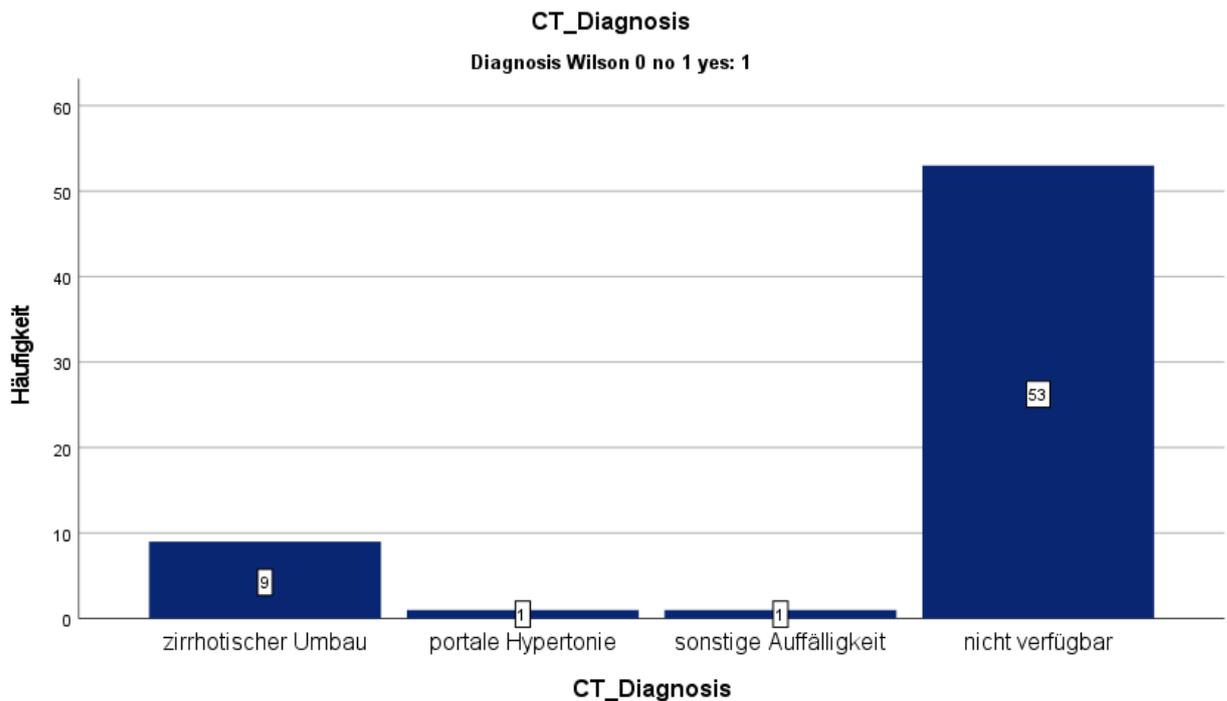


Abbildung 11: CT-Diagnostik

Wie bereits erwähnt, lag bei 3 Patienten sowohl eine CT-Diagnostik als auch eine vergleichende MRT-Diagnostik vor. Bei allen Patienten deckten sich die gefundenen Pathologien miteinander, so dass in beiden Diagnostik-Instrumenten Veränderungen in Form eines zirrhosischen Umbaus diagnostiziert wurde. Außerdem wurden bei allen 3 Patienten die beiden Untersuchungen im selben Jahr durchgeführt.

Möchte man nun die sonographischen Befunde mit den anderen bildgebenden Befunden vergleichen, benötigt man einen Vergleichswert. So wurde in dieser Arbeit der in den schnittbildgebenden Verfahren zirrhosische Umbau des Leberparenchyms mit den Werten „Parenchymale Heterogenität“ und „Konturirregularität“ verglichen. Über diesen Vergleich kann dann berechnet werden, mit welcher Spezifität und Sensitivität etwaige Veränderungen des Leberparenchyms bei Morbus Wilson Patienten durch die Sonographie erkannt werden. Dazu wurden 2 Vierfeldertafeln genutzt und verglichen, ob jeweils bei pathologischer parenchymaler Heterogenität und Konturirregularität auch im CT/MRT ein zirrhosischer Umbau gefunden werden konnte.

	Cirrosis (MR or CT) yes	Cirrosis (MR or CT) not	Total
Contour irregularity yes n (%)	15	4	19
Contour irregularity not n (%)	0	4	4
Total	15	8	23

Tabelle 25: Vierfeldertafel 1

	Cirrosis (MR or CT) yes	Cirrosis (MR or CT) not	Total
Parenchymal heterog yes n (%)	14	5	19
Parenchymal heterog not n (%)	1	3	4
Total	15	8	23

Tabelle 26: Vierfeldertafel 2

Hier erkennt man, dass bei 19 Patienten, bei denen eine Konturirregularität in der Sonographie diagnostiziert wurde, auch bei 15 in der Schnittbildgebung Veränderungen des Leberparenchym im Sinne eines zirrhotischen Umbaus festgestellt wurde. Bei 4 Patienten, bei denen in der Sonographie-Untersuchung eine Irregularität der Kontur festgestellt wurde, konnten diese Veränderungen in der Schnittbildgebung nicht nachgewiesen werden. Bei 4 Patienten konnten in beiden Bildgebungen keine Auffälligkeiten erhoben werden.

Zudem wurde bei 14 Patienten, bei denen in der Sonographie-Untersuchung eine parenchymale Heterogenität diagnostiziert wurde, auch in der Schnittbildgebung Veränderungen im Sinne einer Leberzirrhose festgestellt. Bei 5 Patienten mit parenchymaler Heterogenität in der Sonographie zeigten sich die Schnittbilder ohne zirrhotischen Umbau der Leber. In einer Schnittbildgebung wurde ein zirrhotischer Umbau festgestellt, ohne dass in der Sonographie eine parenchymale Heterogenität nachgewiesen wurde und bei 3 Patienten waren die bildgebenden Verfahren ohne Auffälligkeiten.

Über diese Daten lassen sich dann die Sensitivität und die Spezifität der Sonographie-Untersuchung im Vergleich zu weiteren bildgebenden Befunden in der Kohorte des UKT wie folgt berechnen:

Sensitivität (Konturirregularität): $A / (A + C) = 15 / (15+0) = 1,0 = 100\%$

Sensitivität (parenchymale Heterogenität): $A / (A + C) = 14 / (14+1) = 0,93 = 93\%$

Spezifität (Konturirregularität): $D / (B+D) = 4 / (4+4) = 0,5 = 50\%$

Spezifität (parenchymale Heterogenität): $D / (B+D) = 5 / (5+3) = 0,625 = 62,5\%$

3.2.5 Laborbefunde

Bei Patienten mit Morbus Wilson werden die Laborwerte sowohl zur Diagnostik, aber auch als Parameter des Therapieerfolgs verwendet. Dementsprechend können Laborwerte, die nicht im Normbereich liegen, sowohl als pathologisch als auch als erfolgreiches Therapieansprechen gewertet werden. Auch bei den am UKT gefundenen Daten der Kohorte konnten Laborwerte erhoben werden. Dazu wurden die Laborwerte, ähnlich wie bei den Sonographie-Befunden, wenn möglich zu 3 verschiedenen Zeitpunkten analysiert. Hierbei konnten allerdings nicht immer beide zu bewertenden Parameter gefunden werden. Bei einigen Patienten konnte bei manchen laborchemischen Untersuchungen lediglich einer der beiden Parameter erhoben werden. Im Folgenden wurden zunächst die Laborwerte im Allgemeinen analysiert und anschließend mit den Sonographie-Befunden und den Therapien verglichen.

Von den 64 in die Kohorte eingeschlossenen Patienten konnten von 45 zu mindestens einem Zeitpunkt laborchemische Daten erhoben werden. Bei 30 Patienten konnten zu zwei Zeitpunkten Laborwerte gefunden werden und zu 3 Zeitpunkten noch bei 25 Patienten.

Bei den 45 Patienten, bei denen zu mindestens zu einem Zeitpunkt laborchemische Daten erhoben werden konnten, konnte bei 32 der Caeruloplasmin-Wert im Serum analysiert werden und bei 36 Patienten der Wert der Kupfer-Ausscheidung in einem 24-stündigen Sammelurin.

Bei den 32 Patienten mit einem erhobenen Caeruloplasmin-Wert waren 6 im Normbereich, wohingegen sich 3 erhöht zeigten und 23 erniedrigt waren. Beim Kupfer, gemessen in einem 24-stündigen Sammelurin, waren von den 36 erhobenen Werten 3 normwertig und 33 erhöht.

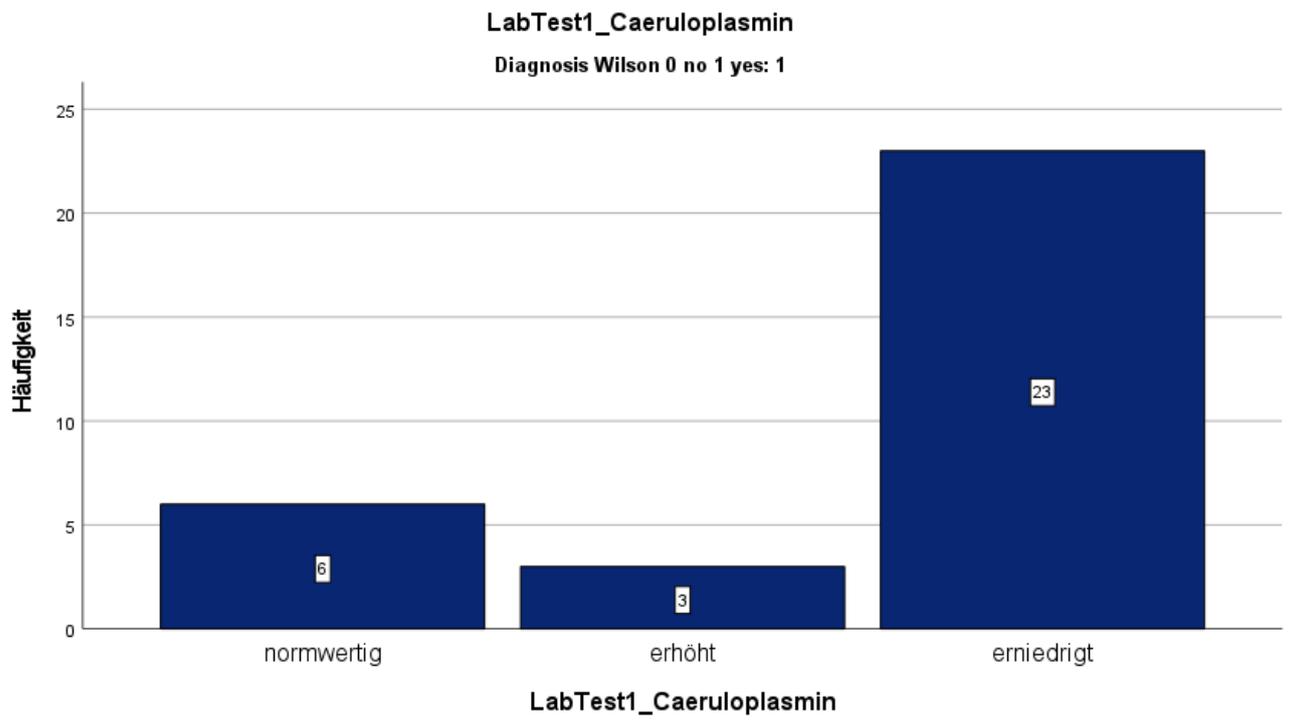


Abbildung 12: Laborwerte 1 Caeruloplasmin

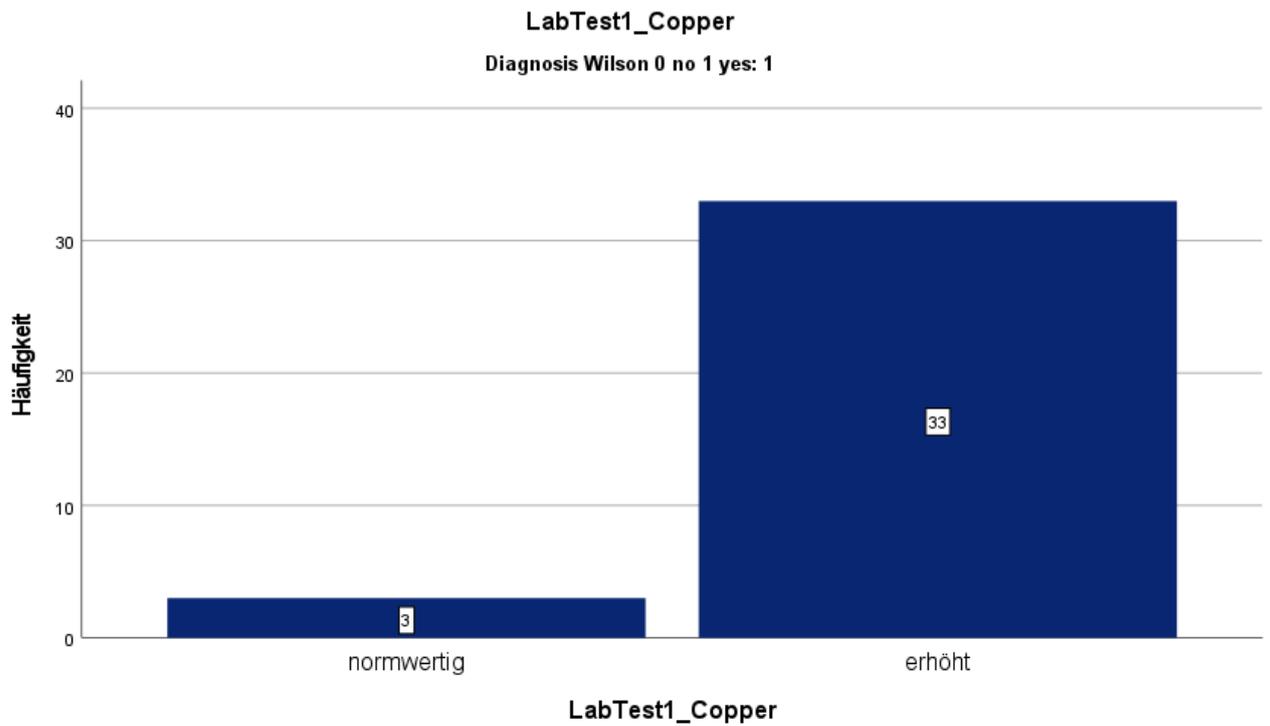


Abbildung 13: Laborwerte 1 Kupfer

In der Laboruntersuchung zu einem zweiten Zeitpunkt konnten 30 verschiedene Laborwerte erhoben werden. Von den 30 unterschiedlichen Laborwerten konnten jeweils 26 Werte für Caeruloplasmin und 26 Werte für Kupfer im Urin ausgewertet werden.

Dabei zeigte sich, dass bei 4 Patienten der Caeruloplasminwert im Blut normwertig war, bei 5 Patienten erhöht und bei 17 Patienten erniedrigt. Der Kupfer-Wert aus einem 24-stündigen Sammelurin war zum zweiten Zeitpunkt der Laboruntersuchung bei 4 Patienten normwertig und bei 22 Patienten erhöht.

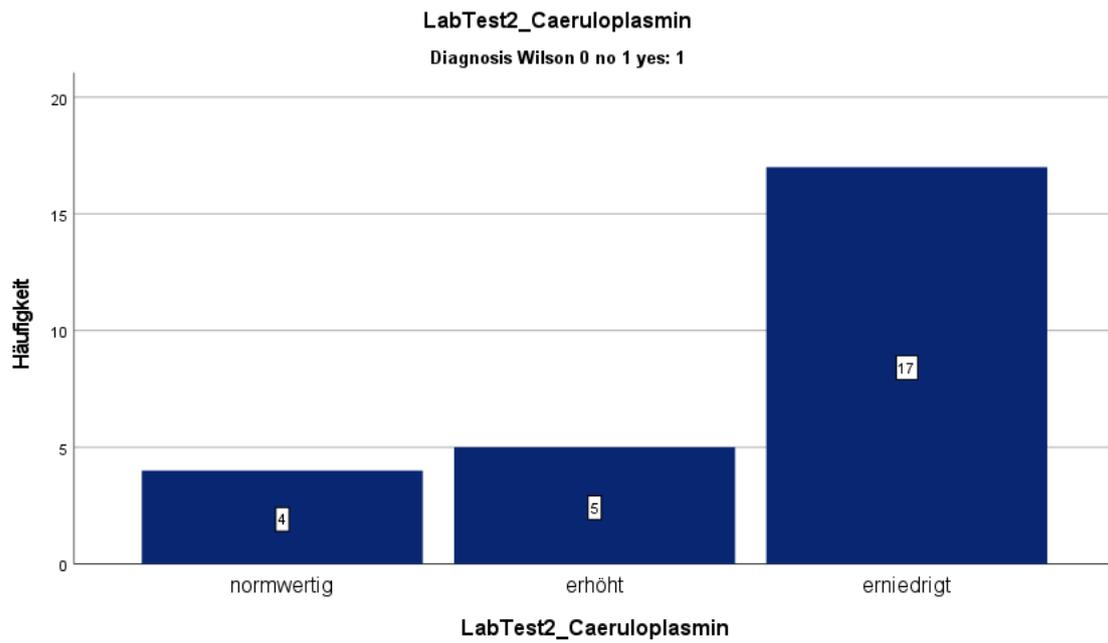


Abbildung 14: Laborwerte 2 Caeruloplasmin

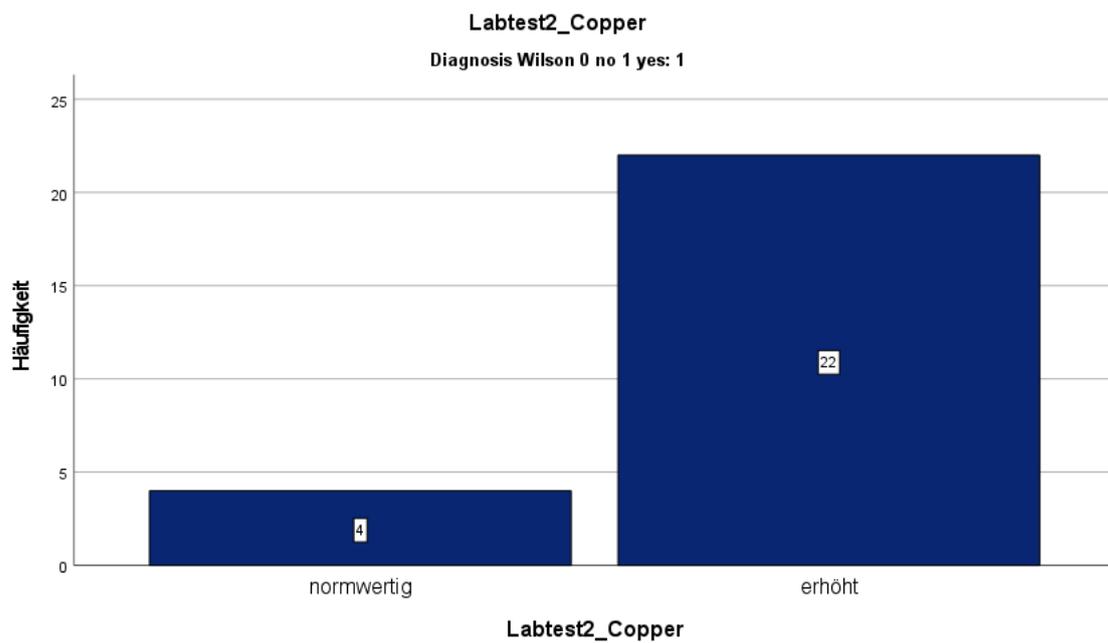


Abbildung 15: Laborwerte 2 Kupfer

Beim dritten Zeitpunkt der Erhebung der Laborwerte konnte in unserem Kollektiv die Auswertung von 23 Caeruloplasmin-Werten und von 24 Kupfer in einem 24h stündigen Sammelurin durchgeführt werden. Dabei wurden bei 3 Patienten normwertige, bei 2

Patienten erhöhte und bei 18 Patienten erniedrigte Werte festgestellt. Bei den Kupfer-Werten erkannte man bei 5 Patienten normwertige und bei 19 Patienten erhöhte Laborwerte.

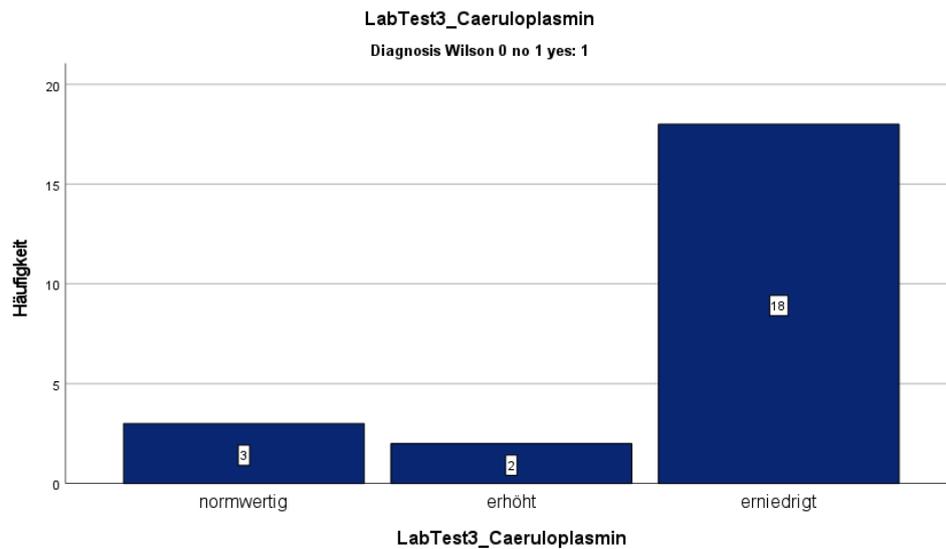


Abbildung 16: Laborwerte 3 Caeruloplasmin

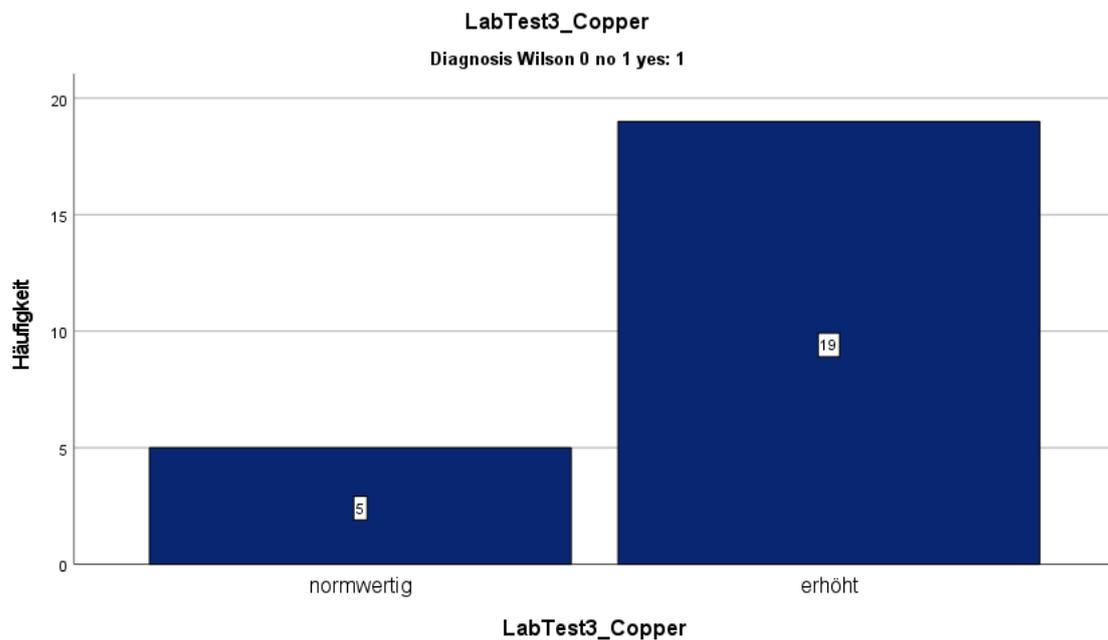


Abbildung 17: Laborwerte 3 Kupfer

Im Folgenden wurden die Laborbefunde mit den erhobenen Sonographie-Befunden der Kohorte am UKT verglichen. Hierbei konnte man erkennen, bei welchem Patienten sowohl Laborbefunde als auch Sonographie-Befunde auffällig bzw. pathologisch waren

und bei welchem Patienten nur jeweils ein Befund nicht normwertig war, der andere aber unauffällig.

Dazu konnten 41 Patienten verglichen werden, die mindestens einen Laborbefund und mindestens einen Sonographie-Befund in den erhobenen Daten vorweisen konnten. Von diesen 41 Patienten waren bei 27 Patienten sowohl die Laborbefunde als auch die Sonographie-Befunde pathologisch. Bei 11 Patienten waren die Laborbefunde pathologisch, während die Sonographie der Leber unauffällig war. Bei 3 Patienten zeigten sich auffällige Sonobefunde bei normwertigen Laborbefunden.

Sono_Labor^a

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Labor und Sono auffällig	27	42,2	65,9	65,9
	Labor normwertig und Sono auffällig	3	4,7	7,3	73,2
	Labor auffällig und Sono unauffällig	11	17,2	26,8	100,0
	Gesamt	41	64,1	100,0	
Fehlend	-1,00	23	35,9		
Gesamt		64	100,0		

a. Diagnosis Wilson 0 no 1 yes = 1

Tabelle 27: Vergleich Sonobefunde zu Laborbefunden

Ebenso konnte verglichen werden, wie sich die Laborwerte unter den verschiedenen Therapien darstellten.

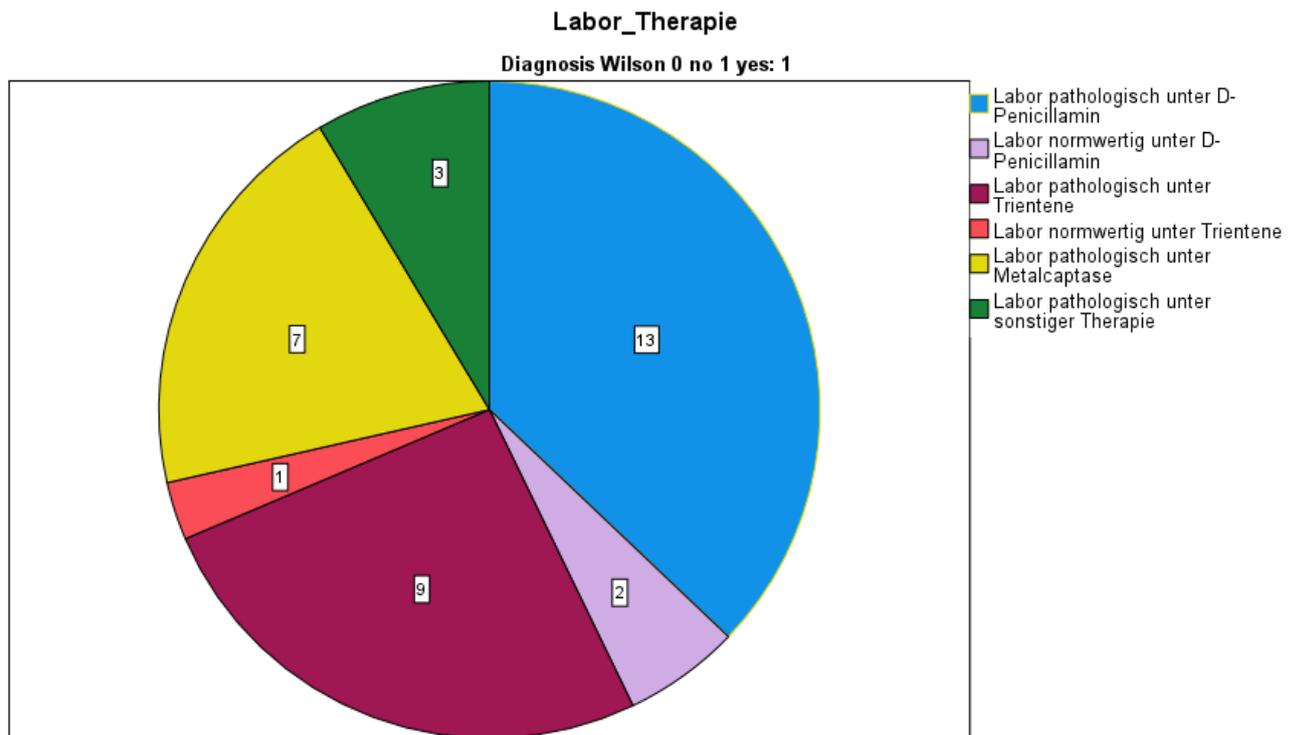


Abbildung 18: Laborwerte unter Therapie

Hierbei zeigte sich, dass unter Trientine ein Patient mit pathologischen Laborwerten erhoben werden konnte und unter D-Penicillamin zwei Patienten. Alle anderen wiesen unter den verschiedenen Therapien pathologische Laborwerte auf.

3.2.6 Vergleichender Bildatlas der 9 Fälle mit fokalen Veränderungen

Fall 1:

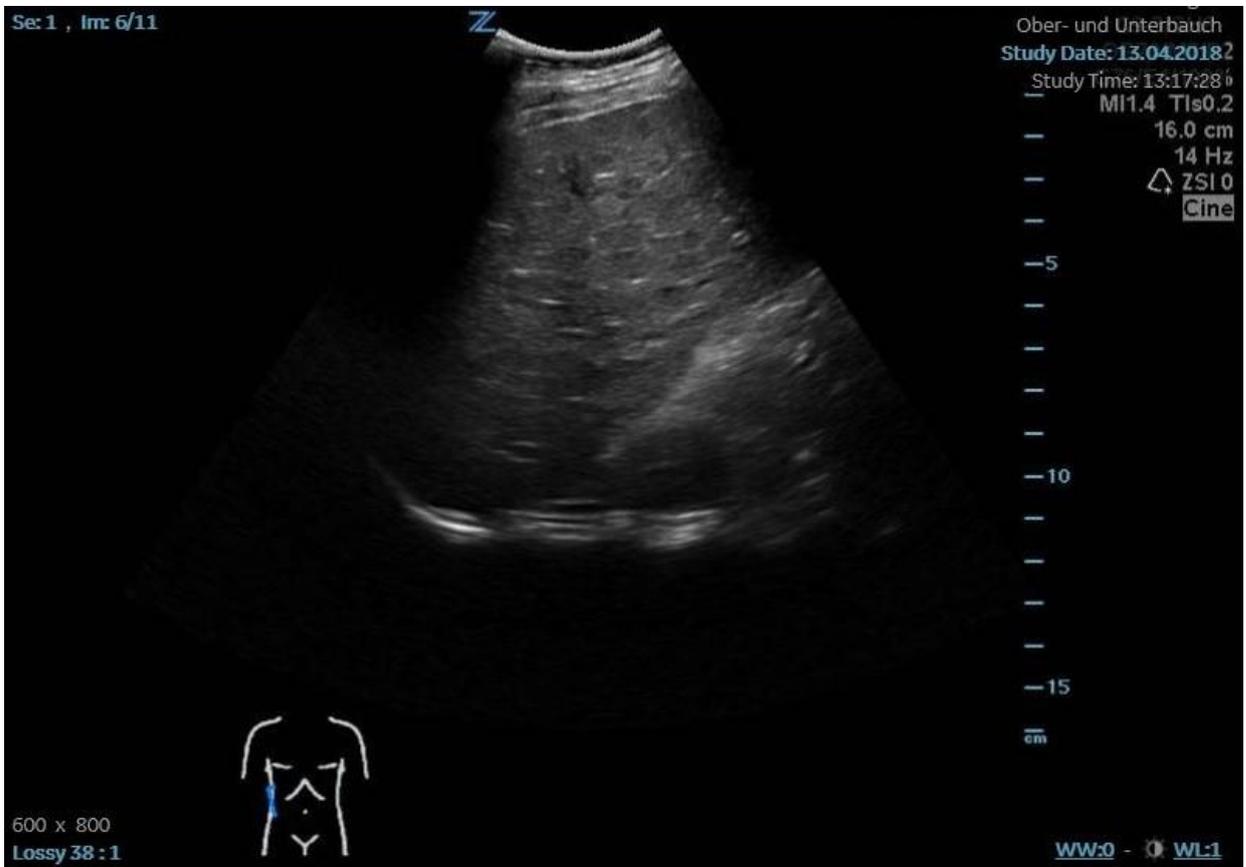


Figure 1: Oberbauch-Sonographie Fall 1 zum Zeitpunkt 1

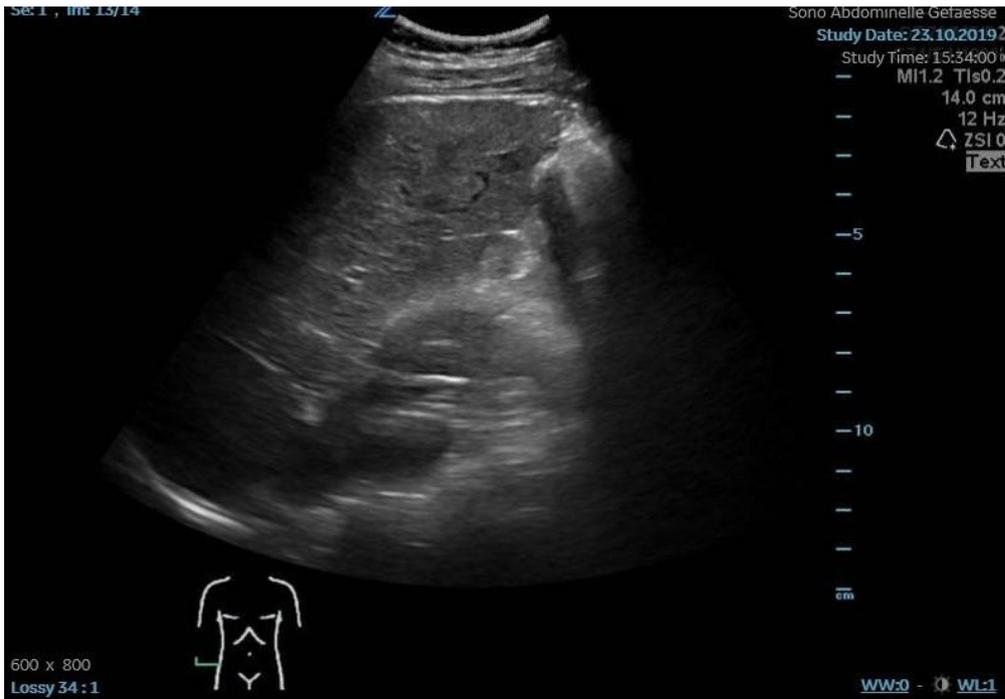


Figure 2: Fall 1 zum Zeitpunkt einer Verlaufskontrolle 1 Jahr später

Im Fall 1 gab es, wie oben gezeigt, eine Sonographie-Untersuchung zu einem Zeitpunkt 1 und eine zu einem Verlaufszeitpunkt ca. ein Jahr später. In beiden Bildern erkennt man parenchymale Veränderungen mit echoreichen und fokalen echoarmen Strukturen in der Leber. Eine vergleichende Schnittbildgebung lag im Fall 1 nicht vor.

Fall 2:



Figure 3: Fall 2 zum Zeitpunkt 1 der Sonographie-Befunde mit Markierung einer fokalen Veränderung



Figure 4: Fall 2 zum Zeitpunkt 2 der Sonographie-Befunde mit Markierung einer fokalen Veränderung

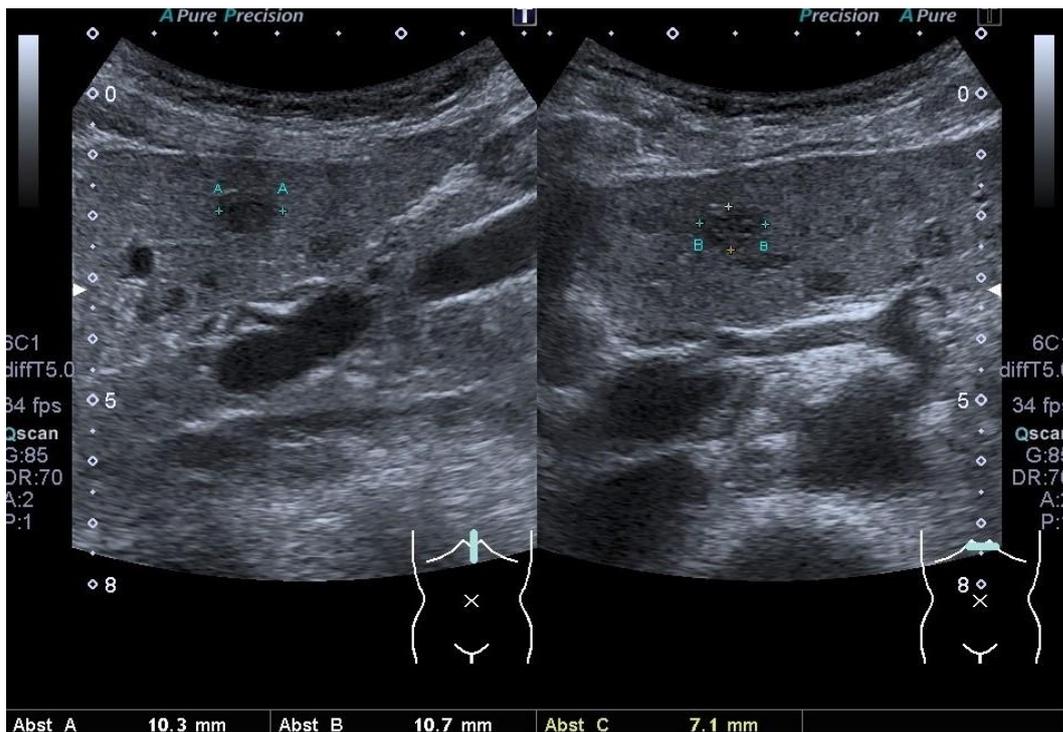


Figure 5: Fall 2 zum Zeitpunkt 3 der Sonographie-Untersuchung mit Markierung der fokalen Veränderung

Im Fall 2 konnten Sonographie-Untersuchungen zu 3 verschiedenen Zeitpunkten erhoben werden. Auch hier erkennt man mehrere fokale echoarme Läsionen in einem echoreichen Leberparenchym. Die in allen 3 Bildern markierte größere fokale echoarme Läsion zeigt sich im Rahmen der Verlaufskontrollen allenfalls diskret größenprogredient, am ehesten aber konstant.

Im Fall 2 lag zum Vergleich der Sonographiebilder eine MRT-Diagnostik vor. Auch hier kann man in den Bildern fokale Veränderungen des Parenchyms sowohl in T1- als auch in T2-Wichtung erkennen. Als Befund wird in diesem MRT eine konstante Darstellung einer Steatosis hepatis mit multiplen einzelnen Regeneratknoten beschrieben. HCC-suspekte Läsionen konnten im MRT nicht nachgewiesen werden.

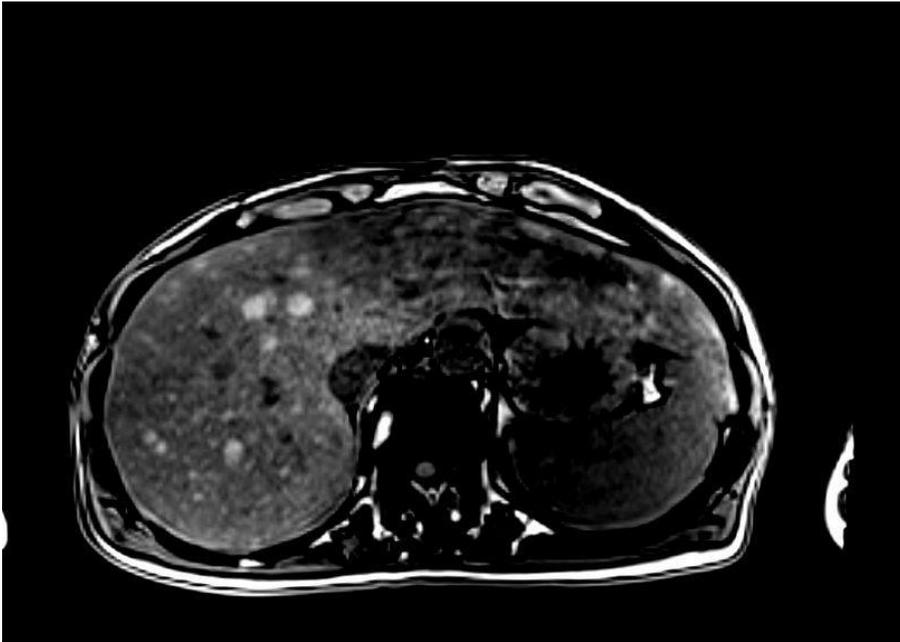


Figure 6: MRT-Diagnostik T1-Wichtung transversal Fall 2

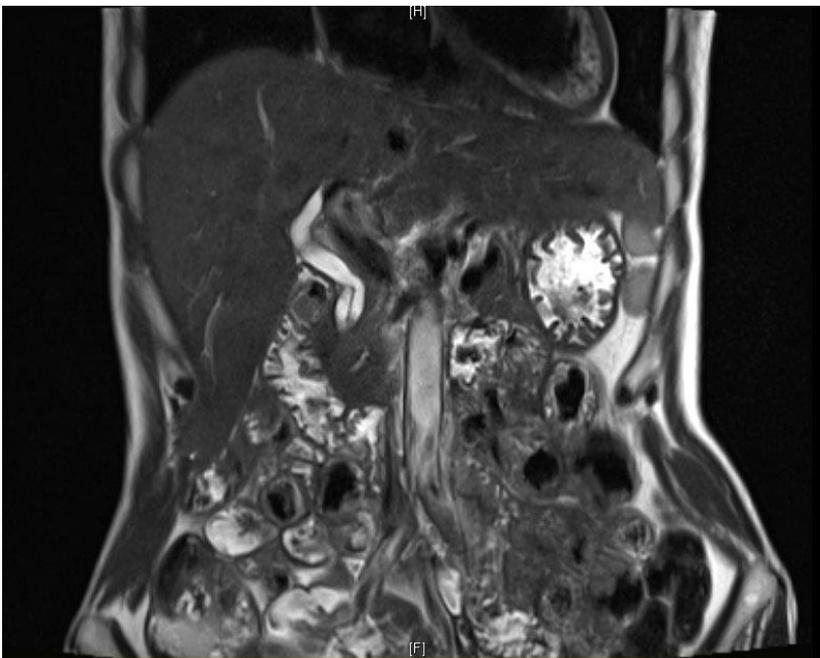


Figure 7: MRT-Diagnostik T2 Wichtung coronar Fall 2

Fall 3:

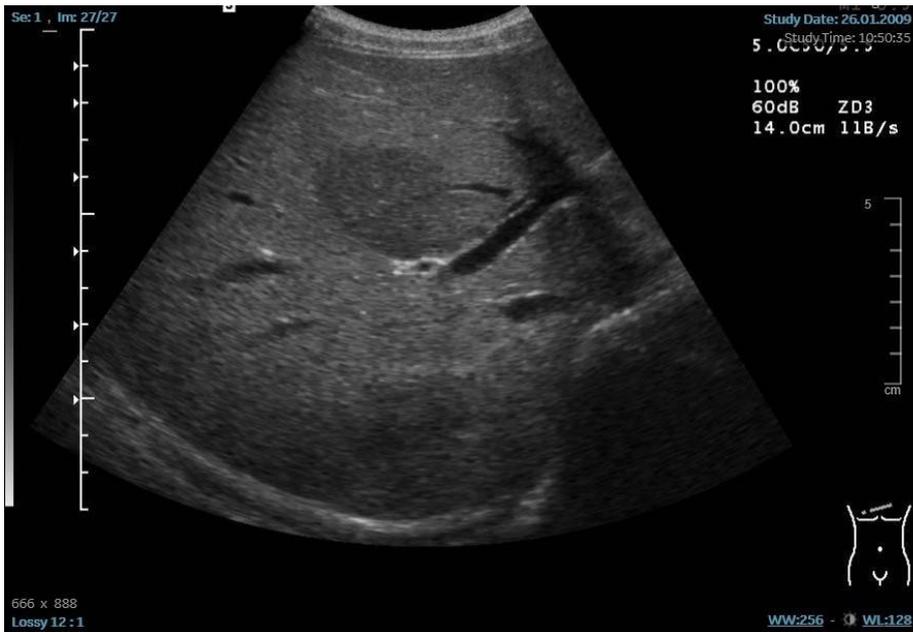


Figure 8: Fall 3 zum Zeitpunkt 1 der Sonographie-Untersuchung

Auch im Fall 3 konnte man in den Sonographie-Bildern die Veränderungen in Form des „Pfeffer-Salz-Musters“ erkennen, mit einer größeren fokalen Läsion. Eine vergleichende Schnittbildgebung lag im Fall 3 erst nach erfolgter Transplantation vor. Dementsprechend konnten die Sonographie und die Schnittbildgebung nicht miteinander verglichen werden.

Fall 4:



Figure 9: Sonographie-Untersuchung im Fall 4

Im Fall 4 erkennt man in der Sonographie ebenfalls ein echoreiches Leberparenchym mit echoarmen fokalen Herdbefunden. Einer dieser Herdbefunde wurde im oben gezeigten Bild markiert und mit einem Durchmesser von 25,7 mm gemessen. In der unten gezeigten vergleichenden MRT-Diagnostik erkennt man ein deutliches Bild des Leberparenchyms in Form eines zirrhotischen und fibrotischen Umbaus. Als Befund wird dies als grobknotige Leberzirrhose beschrieben. Auch hier finden sich keine Anhalte für HCC-typische Läsionen.

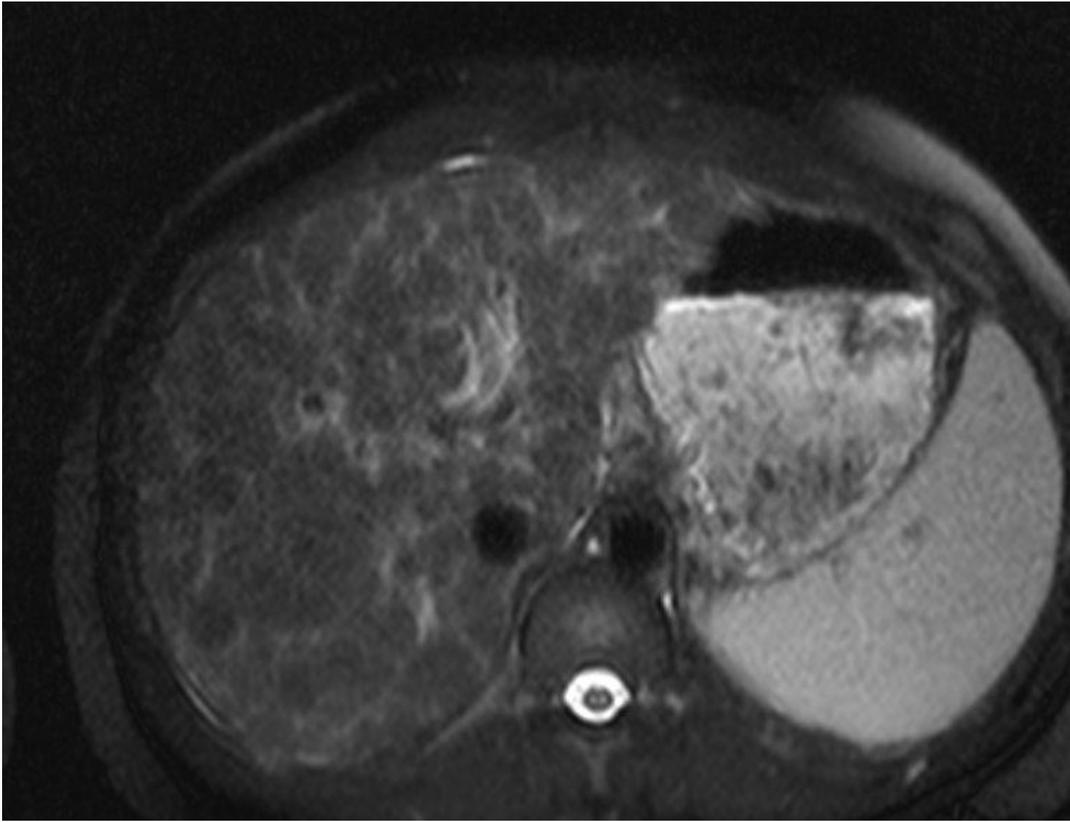


Figure 10: MRT-Diagnostik Fall 4

Fall 5:

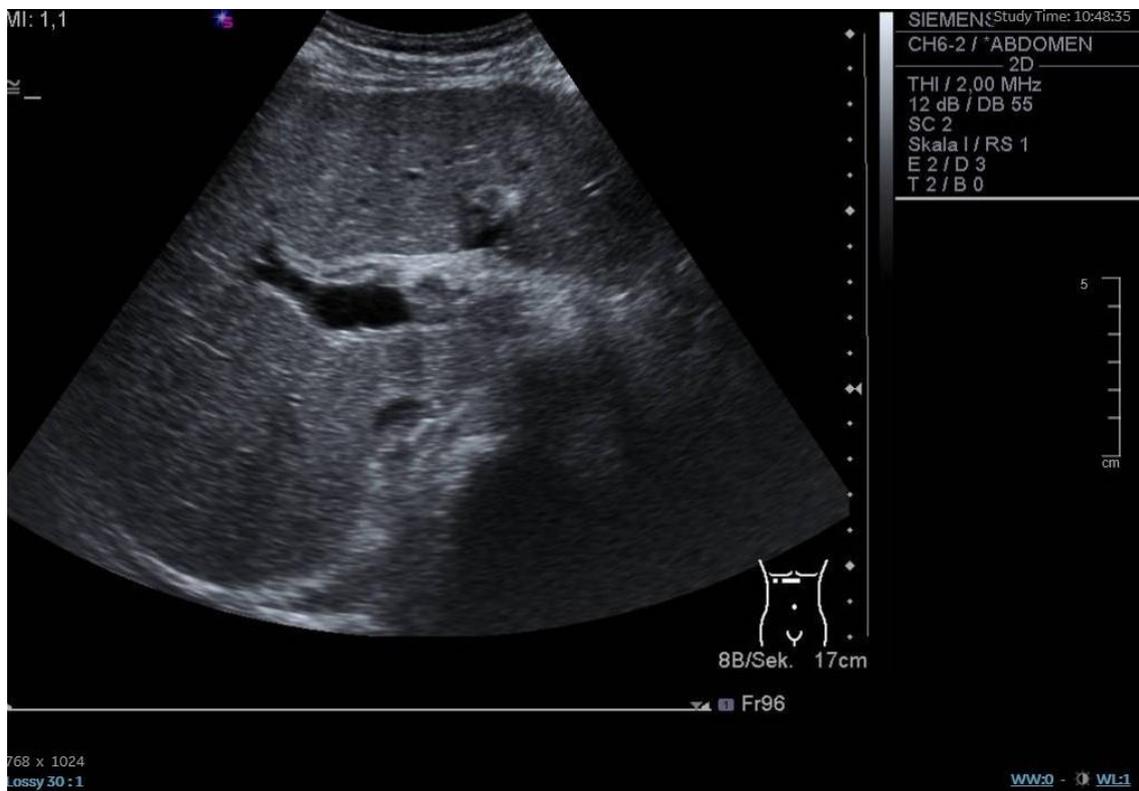


Figure 11: Sonographie-Untersuchung Fall 5

Nicht ganz eindeutig sind diese Befunde in oben gezeigtem Bild im Fall 5 zu erheben. Jedoch kann man auch hier vereinzelt echoarme fokale Herde erkennen. Diese lassen sich jedoch nicht durch die CT-Diagnostik, von welcher unten ein Ausschnitt gezeigt wird, verifizieren. Hier wird lediglich eine geringgradige Pfortaderthrombose bei homogen kontrastiertem Leberparenchym beschrieben.



Figure 12: CT-Diagnostik Fall 5

Fall 6:



Figure 13: Sonographie-Untersuchung Fall 6

Auch in diesem Bild des 6. Falles erkennt man einen Umbau des Leberparenchyms mit echoreichen und fokalen echoarmen Anteilen der Leber. Eine vergleichende Schnittbildgebung lag im Fall 6 nicht vor.

Fall 7:

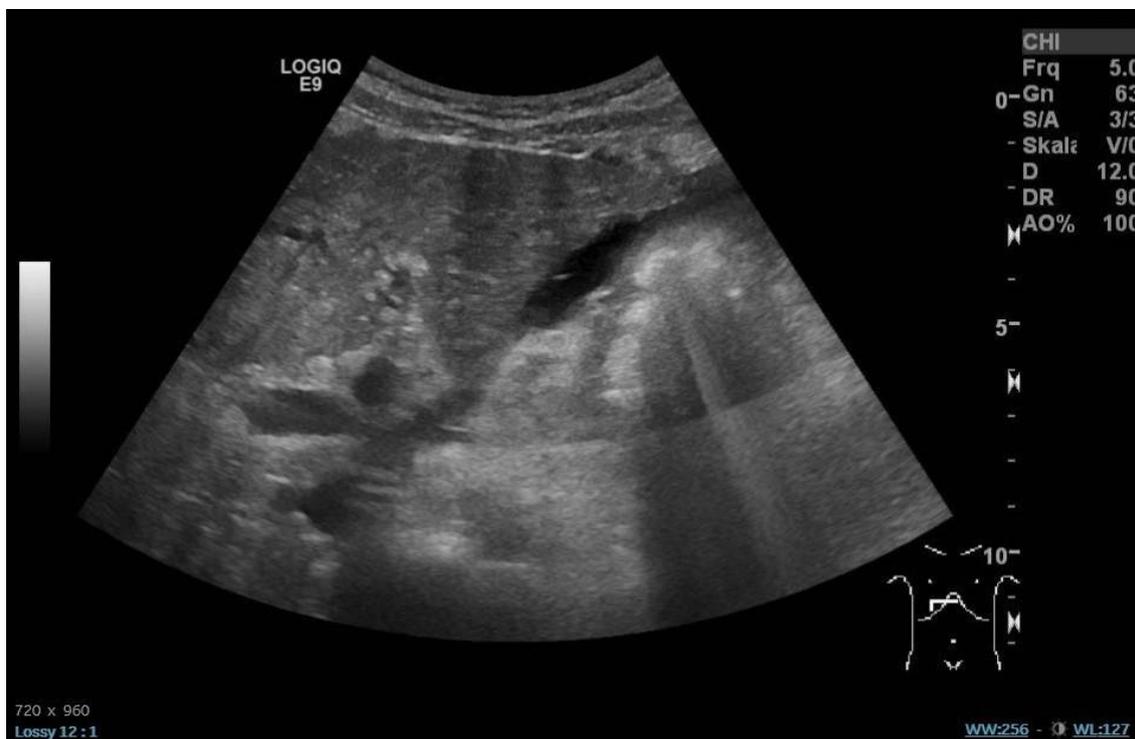


Figure 14: Sonographie-Untersuchung Fall 7

Im Fall 7 erkennt man in der Sonographie eindeutige Zeichen eines zirrhotischen Umbaus. Die Leber wirkt klein mit Konturunregelmäßigkeiten. Zudem sind Parenchymveränderungen im Sinne des fibrotischen Umbaus zu erkennen, auch hier mit echoreichen und echoarmen fokalen Herdbefunden. Eine vergleichende Schnittbildgebung lag im Fall 7 nicht vor.

Fall 8:

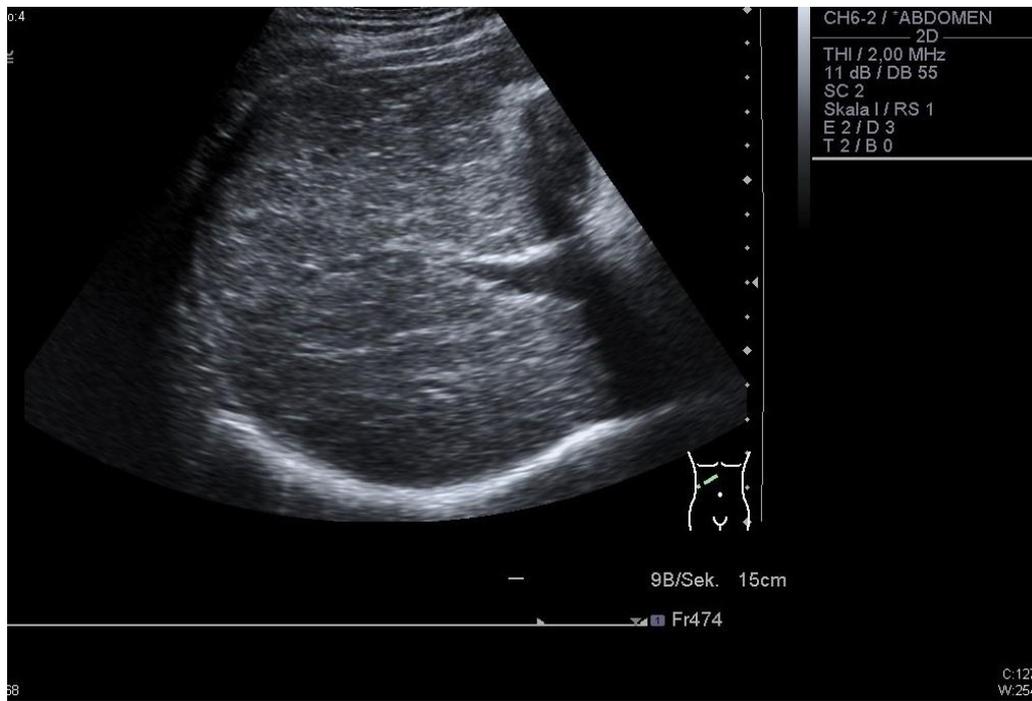


Figure 15: Sonographie-Untersuchung im Fall 8

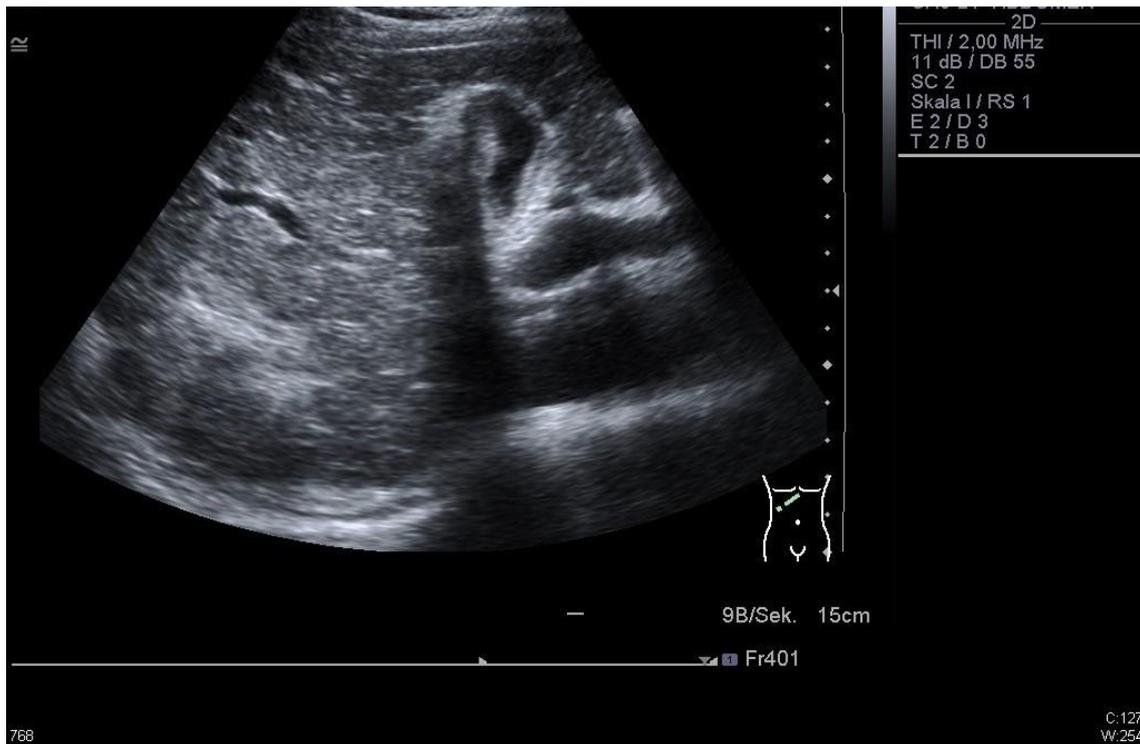


Figure 16: Sonographie-Untersuchung im Fall 8

Im Fall 8 können die beiden oben gezeigten Bilder ebenfalls das in der Literatur beschriebene Pfeffer-Salz-Muster bei Patienten mit Morbus Wilson zeigen. Auch hier sieht man ein überwiegend echoreiches Leberparenchym mit echoarmen fokalen Herdbefunden. Eine vergleichende Schnittbildgebung konnte für den Fall 8 nicht erhoben werden.

Fall 9:

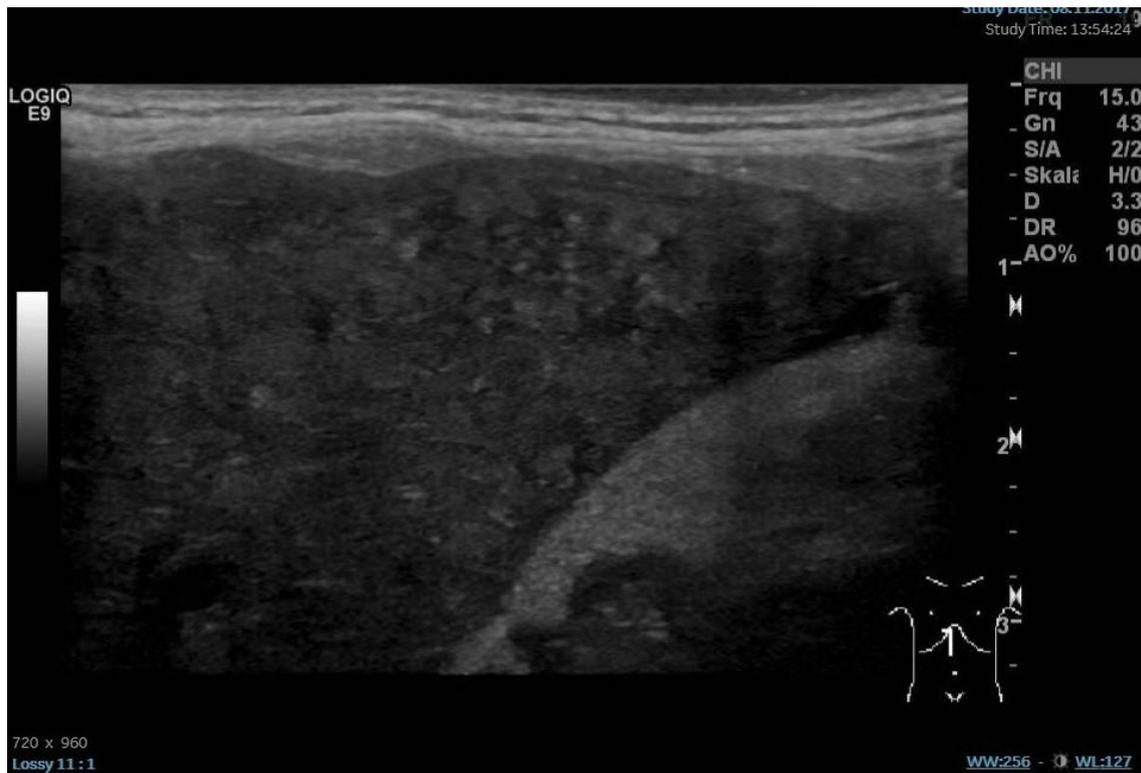


Figure 17: Sonographie-Untersuchung im Fall 9



Figure 18: Sonographie-Untersuchung im Fall 9

Im Fall 9 erkennt man den fortgeschrittenen Leberumbau im Sinne einer Zirrhose. Ebenso erkennt man die typischen Muster mit echoreichen und echoarmen Arealen im Leberparenchym. Im Fall 9 erfolgte noch im selben Jahr der erhobenen Sonographie-Untersuchungen auf Grund eines akuten Leberversagens eine Lebertransplantation. Anschließend zeigten sich die weiteren Sonographie-Untersuchungen alle unauffällig. Eine Schnittbildgebung zum Vergleich lag im Fall 9 nicht vor.

4. Diskussion

Morbus Wilson ist eine seltene genetisch bedingte Kupferspeicherkrankheit. Ziel dieser Arbeit war es, neben den vielen möglichen Manifestationen vor allem die Manifestation in der Leber zu beleuchten und die Möglichkeit die pathologischen Veränderungen des Leberparenchyms in den verschiedenen Bildgebungen zu erkennen bzw. die verschiedenen Möglichkeiten der Bildgebung miteinander zu vergleichen. Zudem wurde untersucht ob ein spezifisches sonographisches Muster gefunden werden konnte und dieses für Morbus Wilson spezifisch ist.

4.1 Studienrahmen

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war bei der seltenen Erkrankung Morbus Wilson die sonographischen Befunde mit den Befunden einer erfolgten Schnittbildgebung, wie MRT oder CT, zu vergleichen.

Dazu wurden alle Patienten erfasst, die im Zeitraum von 2005-2019 am UKT mit einer nach ICD-10-Kodierung verschlüsselten Diagnose für Morbus Wilson behandelt oder untersucht wurden. So entstand nach Ein- und Ausschlusskriterien eine Kohorte von 64 Patienten, die im genannten Zeitraum in diese Studie mit eingeschlossen werden konnten. Da die Daten zu diesen Patienten retrospektiv erhoben wurden, konnten nicht immer alle erforderlichen Kriterien, die im Rahmen dieser Arbeit beurteilt werden sollten, an den einzelnen Patienten erhoben werden. Dabei spielte auch eine Rolle, dass der Morbus Wilson häufig verschiedene Manifestationen hat. Neben der hepatischen Manifestation kann sich Morbus Wilson unter anderem auch neurologisch zeigen, so dass viele Patienten auch in unterschiedlichen Abteilungen des UKT behandelt wurden. Je nach Fachrichtung und Manifestation wurden dann bildgebende Befunde erhoben oder nur Laborwerte. Auch der Einschluss zu verschiedenen Zeitpunkten im Beobachtungszeitraum spielte eine Rolle, dass nicht bei jedem Patienten alle zu untersuchenden Daten erhoben werden konnten. Zudem wurden innerhalb des beobachteten Zeitraumes verschiedene Zeitpunkte der Erkrankung von den Patienten der Kohorte verglichen. Hier

reicht das Spektrum der Zeitpunkte von der Erstmanifestation über jahrelange Therapie bis hin zu Zeiträumen nach einer Lebertransplantation.

Beim Ziel dieser Arbeit, sonographische mit anderen bildgebenden Verfahren zu vergleichen, zeigte sich, dass nur bei wenigen Patienten eine Schnittbildgebung wie eine CT- oder MRT-Untersuchung erfolgte. Im untersuchten Zeitraum der Kohorte wurden insgesamt lediglich 11 Computertomographien und 16 MRTs zur Beurteilung der Leber durchgeführt. Da hierbei noch einige Bildgebungen bei denselben Patienten durchgeführt wurden, ergaben sich insgesamt lediglich 23 Werte, die mit Sonographien verglichen werden konnten.

Ein weiterer Aspekt ist die Untersucherabhängigkeit der Sonographie. Da die Daten retrospektiv aus den sonographischen Befunden des UKT-Archivs erhoben wurden, sind diese stark vom Untersucher abhängig. Dazu zählt zum einen die Fähigkeiten des Untersuchers eine Sonographie durchzuführen und zum anderen seine individuelle Bewertung der gesehenen Pathologien. Des Weiteren wurden die erhobenen sonographischen Befunde nicht von einem Untersucher durchgeführt, sondern über den beobachteten Zeitraum hinweg von vielen verschiedenen Untersuchern. Dies nimmt Einfluss auf die erhobenen Daten in dieser Studie.

Trotz der oben genannten Einschränkungen ergibt sich aus der am UKT untersuchten Kohorte mit 64 in die Studie eingeschlossenen Patienten und dazugehörigen erfassten Bildgebungen sowie einem Beobachtungszeitraum über 14 Jahre ein für eine seltene Erkrankung wie Morbus Wilson aussagekräftiges Bild für die sonographischen und verglichenen anderen bildgebenden Befunde.

4.2 Epidemiologie

Da Morbus Wilson eine genetische Erkrankung mit einem autosomal-rezessivem Erbgang ist, lässt sich aus der bislang bestehenden Literatur keine Geschlechterspezifität entnehmen. In der untersuchten Kohorte am UKT zeigte sich die Geschlechterverteilung annähernd zu gleichen Teilen. So wurden im beobachteten Zeitraum 54,7 % Männer und 45,3 % Frauen behandelt.

In der veröffentlichten Publikation von Herrmann und Huster wurde aufgezeigt, dass die Erstmanifestation von Morbus Wilson sich häufig zwischen dem 5. und 45. Lebensjahr präsentiert (Herrmann and Huster, 2018). Auch Pfister beschrieb die Erstmanifestation im Kindes- bzw. frühen Erwachsenenalter (Pfister, 2017). Obwohl sich gewöhnlicherweise erst ab dem 5. Lebensjahr Symptome des Wilson entwickeln, sind aber in Einzelfällen auch Erstmanifestationen vor dem 5. Lebensjahr (Beyersdorff and Findeisen, 2006) und deutlich nach dem 45. Lebensjahr beschrieben (Ala et al., 2005).

Die oben beschriebenen Daten zur Erstmanifestation ließen sich so auch in der untersuchten Kohorte des UKT feststellen. Bei den 64 Patienten war das Durchschnittsalter bei der Erstmanifestation bzw. der Erstdiagnose 17,7 Jahre. Die früheste Erstmanifestation in der untersuchten Kohorte zeigte sich bei einem 3-jährigen Patienten. Somit trat auch in dieser Kohorte die Erstmanifestation der Erkrankung, wie in den bislang bekannten Daten beschrieben, gehäuft und vor allem im Kindes- und jungen Erwachsenenalters auf.

4.3 Therapie

Für die Therapie des Morbus Wilson stehen mehrere Wirkstoffe zur Verfügung. Alle Wirkstoffe haben gemein, dass sie als Chelatbildner das überschüssige Kupfer aus dem Körper ausscheiden. Zu den weiteren Wirkstoffen zählen Trientine und auch Zinkacetat (Smolarek and Stremmel, 1999). Die meisten Daten und der am längsten genutzte Wirkstoff stellt D-Penicillamin dar. Dieser Wirkstoff wird seit den 1950er Jahren im Rahmen der Therapie genutzt (Pfister, 2017). Lössner et al. beschrieben unter D-Penicillamin eine Konstanz oder sogar einen Rückgang der Symptome (Lössner et al., 1975). Jedoch war die dazugehörige Studie mit 17 Patienten relativ klein. Willeit et al. beschrieben die Erfolgsrate von Penicillamin mit 85-95 % (Willeit et al., 1992). Bei Unverträglichkeit oder auftretenden toxischen Nebenwirkungen von D-Penicillamin steht mit Trientine ein weiterer Wirkstoff zur Verfügung. (Morita et al., 1992). Neben Morita et al. beschrieben auch Saito et al., dass bei Patienten, die intolerant auf D-Penicillamin reagierten, Trientine eine erfolgreiche Alternative darstellt. In der von ihnen veröffentlichten Studie wurden 4 Patienten erfolgreich mit Trientine therapiert. Jedoch legten sie auch dar, dass Trientine weniger potent sei als D-Penicillamin (Saito et al., 1991). Dies liegt am wahrscheinlichsten daran, dass Trientine ein nicht so potenter Chelatbildner ist wie D-Penicillamin. Doch nicht nur Trientine ist eine Alternative zur Therapie mit D-Penicillamin. In Einzelfallberichten wurde stattdessen auch Zinkacetat verwendet (Ramadori et al., 1985, Kaur et al., 1988). Die aus der Literatur erhobenen Daten sind zwar schon relativ alt, jedoch stellen die genannten Wirkstoffe auch heute noch die wichtigsten dar (Pfister, 2017).

Dies spiegelt sich auch in der von uns beobachteten Kohorte wider. Bei den 64 untersuchten Patienten wurden 43 mit einem der genannten Wirkstoffe therapiert. Wie aus der beschriebenen Literatur hervorgeht, ist D-Penicillamin der am häufigsten verwendete Wirkstoff, so auch in der Kohorte am UKT, bei der 20 Patienten D-Penicillamin und 7 Patienten Metalcaptase bekamen. Somit wurden 27 von 43 Patienten mit diesem Wirkstoff behandelt. Mit den beiden in der Literatur beschriebenen Alternativen zu Penicillamin wurden am UKT jeweils 12 (Trientine) und unter „Sonstiges“ zusammengefasst 4 Patienten mit Zinkacetat behandelt. Somit decken sich die bei unserer Kohorte beobachteten Daten mit der Literatur.

Eine weitere und die einzige kurative Therapiemöglichkeit ist die Lebertransplantation. Diese wird allerdings nur bei irreversiblen fortgeschrittenen Leberpathologien und Leberversagen durchgeführt (Ahmad et al., 2017). Bei rein neurologischen Defiziten geht die Lebertransplantation eher mit einer ungünstigen Prognose einher (Guillaud et al., 2014). Die Überlebensraten nach einer durchgeführten LTX werden unterschiedlich diskutiert. Es gibt Daten, die von einer 100 % Überlebensrate innerhalb der ersten 33 Monate sprechen, bis hin zu einer Überlebensrate von nur 62% innerhalb des ersten postoperativen Jahres (Schumacher et al., 1997) (Emre et al., 2001). Sevmis et al. führten eine Studie zur Lebertransplantation im Rahmen des Morbus Wilson durch. Dabei wurden 24 Patienten transplantiert. Das Durchschnittsalter der Patienten bei Lebertransplantation lag dabei bei 15,6 Jahren, der jüngste Patient war 3 Jahre, der älteste Patient 51 Jahre alt. Von den 24 Patienten starben 4 kurz nach der Transplantation. Bei den verbliebenen 19 Patienten waren alle Verlaufskontrollen bezüglich des Morbus Wilson unauffällig (Sevmis et al., 2008). In einer größeren Studie mit 45 Patienten konnten Eghtesad et al. ein durchschnittliches Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Lebertransplantation von 22,3 Jahren feststellen. 19 Patienten waren bei der Transplantation jünger als 18 Jahre. Zudem hatten die Patienten in dieser Studie eine 5 Jahres-Überlebensrate von 73,3 % (Egtesad et al., 1999). Bei einer Studie von Emre et al. mit 17 Patienten waren diese zum Zeitpunkt der Transplantation durchschnittlich 28 Jahre alt. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 87,5%. 15 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Studie ohne jegliche Symptome eines Morbus Wilson (Emre et al., 2001). Auch Schumacher et al. stellten in einer Studie ein Durchschnittsalter der Patienten bei Transplantation von 27 Jahren fest (Schumacher et al., 1997). Somit zeigte sich in der Literatur häufig ein Durchschnittsalter bei Lebertransplantation im Rahmen von Morbus Wilson von 20-30 Jahren. Außerdem geht aus den meisten Studien ein gutes Outcome nach Transplantation hervor.

Bei der von uns untersuchten Kohorte am UKT wurde von 64 Patienten bei 22 eine Lebertransplantation durchgeführt. Das ergibt einen Prozentsatz von 34%. Eine vergleichende Literatur ließ sich dazu nicht finden. Lediglich Camarata et. al beschrieben in einer kleinen Studie, dass von 8 Patienten mit Morbus Wilson 5 transplantiert werden mussten (Camarata et al., 2020). Bei unseren 22 Patienten wurde durchschnittlich im

Alter von 22,7 Jahren eine Lebertransplantation durchgeführt, dabei war der jüngste Patient 6 Jahre alt und der älteste Patient 56. Somit war auch bei unserer Kohorte, wie in der Literatur, das Durchschnittsalter bei Transplantation zwischen 20 und 30 Jahren. Zudem konnte bei unserer Kohorte festgestellt werden, wieviel Zeit zwischen der Diagnosestellung und der LTX vergingen. Im Mittel wurden die untersuchten 22 Patienten, bei denen eine Lebertransplantation durchgeführt wurde, 5,8 Jahre nach der Diagnosestellung transplantiert.

4.4 Laborbefunde

Neben den bildgebenden Befunden stellen die laborchemischen Parameter ein wichtiges diagnostisches Mittel dar. Bei Patienten, die an Morbus Wilson leiden, zeigen sich häufig ein erniedrigter Serumceruloplasminspiegel sowie eine erhöhte Harnkupferausscheidung im 24-Stunden Urin (Hermann and Huster, 2018). Schmid-Rüter et al. konnten in einer familiären Fallbeschreibung feststellen, dass auch bei asymptomatischen oder präsymptomatischen Patienten mit einem Morbus Wilson pathologische laborchemische Werte gemessen werden können (Schmid-Rüter et al., 1973). Auch Erhardt et al. beschrieben die laborchemischen Messungen als wichtigen diagnostischen Marker, vor allem einen Serumceruloplasminspiegel von unter 20 mg/dl und eine Kupferausscheidung im Urin von mehr als 100 µg/24h (Erhardt et al., 2010). Die Kupferausscheidung kann auch im Rahmen eines D-Penicillamin-Provokationstestes gemessen werden. Bei diesem wird die Kupferausscheidung im 24h-Urin vor und nach Gabe einer Dosis von D-Penicillamin gemessen. Bei Patienten mit Morbus Wilson würde die Kupferausscheidung nach der Gabe des Chelatbildners deutlich ansteigen (Pfister, 2017). Auch deshalb stellen diese Marker nicht nur ein diagnostisches Mittel dar, sondern eignen sich auch zur Verlaufskontrolle der Therapie. Durch die Chelatbildner soll Kupfer gebunden und über den Urin ausgeschieden werden. Daher wird auch unter Therapie ein erhöhter Kupferspiegel im Urin gemessen. Dieser soll zu Beginn der Therapie sogar bei bis zu 2000 µg/24h liegen und ist somit deutlich erhöht (Erhardt et al., 2010). Nach der initial deutlich erhöhten Dosis reicht eine Ausscheidung von 200µg-500µg/24h im Urin als Parameter für eine adäquate Therapie. Dies zeigten Lowette et a. in einer Studie mit 24 Pati-

enten (Lowette et al., 2010). Somit ist beim Morbus Wilson sowohl unbehandelt als auch im Verlauf unter medikamentöser Therapie die Kupferausscheidung im Urin erhöht, während der Serumcaeruloplasminspiegel unbehandelt erniedrigt ist.

Auch in der am UKT untersuchten Kohorte wurden laborchemische Parameter gemessen. Diese wurden immer zu 3 verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf des beobachteten Untersuchungszeitraumes erhoben. Dabei konnte nicht gesagt werden, welcher Wert zu welchem Zeitpunkt gemessen wurde. Somit ist nicht sicher, welche Untersuchung als Initialdiagnostik und welche zur Verlaufskontrolle während der Therapie diente. Zudem wurde nicht immer bei allen Patienten sowohl Caeruloplasmin als auch Kupferausscheidung gemessen, sondern auch vereinzelt nur einer der beiden Werte. So kam es zur Schwankung in der Anzahl der erhobenen Werte der beiden laborchemischen Marker. Zu einem ersten Zeitpunkt der Erhebung konnten in der untersuchten Kohorte 32 Plasmaspiegel von Caeruloplasmin erhoben werden. Davon waren 3 erhöht, 6 normwertig und 23 erniedrigt. Von 36 Patienten, bei denen ein 24h Sammelurin zur Messung der Kupferausscheidung gemacht wurde, waren 33 Werte erniedrigt. Zum zweiten erhobenen Zeitpunkt zeigten sich ähnliche Werte. Von 26 gemessenen Caeruloplasminspiegeln waren 5 erhöht, 17 erniedrigt und 4 normwertig. Bei 22 Patienten konnte eine erhöhte Kupferausscheidung gemessen werden, während 4 Patienten eine normwertige Ausscheidung von Kupfer im Urin hatten. Auch zu einem dritten Zeitpunkt wurden in dieser Studie beide Werte bei den Patienten erhoben. Dabei zeigte sich bei 2 Patienten ein erhöhter, bei 18 Patienten ein erniedrigter und bei 3 Patienten ein normwertiger Serum-Caeruloplasminspiegel. Die Kupferausscheidung war bei 19 von 24 Patienten erhöht. Wie bereits erwähnt konnte in dieser Studie nicht erhoben werden, zu welchem Zeitpunkt und zu welchem Zweck die Laborwerte erhoben worden sind. Die erniedrigten Caeruloplasminspiegel in Kombination mit erhöhten Kupferausscheidungswerten deuten meist auf eine Initialdiagnostik hin. Ein erhöhter Caeruloplasminspiegel erklärt sich dadurch, dass Caeruloplasmin ein Akute-Phase-Protein ist und bei Entzündungsprozessen im Körper erhöht sein kann. Mit Morbus Wilson werden erhöhte Caeruloplasminspiegel nicht in Verbindung gebracht.

Somit konnten wir auch in unserer Arbeit bestätigen, dass bei Patienten mit Morbus Wilson im Labor gehäuft erniedrigte Caeruloplasminspiegel sowie eine erhöhte Kupfer-

ausscheidung über den Urin nachgewiesen werden können. Zudem konnten wir bestätigen, dass die Kupferausscheidung über den Harn durch eine Therapie nochmals erhöht wird.

4.5 Bildgebende Befunde

Das Hauptaugenmerk dieser Studie lag auf der Be- und Auswertung von bildgebenden Befunden und dem Vergleich zwischen sonographischen Befunden und CT- sowie MRT-Diagnostik. Die sonographische Bildgebung stellt, gerade bei der hepatischen Manifestation des Morbus Wilson, ein wichtiges diagnostisches Mittel dar. Roberts et al. zeigen auf, dass vor allem bei Kindern unter 5 Jahren mit sonographisch diagnostizierter Fettleber ein Morbus Wilson ausgeschlossen werden sollte (Roberts and Schilsky, 2008). Bei der Sonographie der Leber bei Morbus Wilson Patienten zeigen sich häufig Zeichen eines fibrotischen Umbaus (Hermann and Huster, 2018). Zu einem fibrotischen Umbau der Leber bei Wilson-Patienten zählen beispielsweise Parenchymveränderungen mit einzelnen echoarmen Herden, eine unregelmäßige Leberstruktur sowie eine Pfortaderverbreiterung (Akpınar and Akhan, 2007). Diese Veränderungen wurden auch bei der Kohorte der am UKT erhobenen Patienten untersucht.

Dazu wurden von den 64 in die Studie eingeschlossenen Patienten zu 3 unterschiedlichen Zeitpunkten der Behandlung am UKT sonographische Befunde erhoben. Zum ersten Untersuchungszeitpunkt konnte bei knapp 50% der Patienten (31/63) eine Kontur-unregelmäßigkeit der Leber diagnostiziert werden. Bei 57% (36/63) wurden parenchymale Veränderungen festgestellt. Diese Beobachtungen konnten auch zu den Untersuchungszeitpunkten 2 und 3 gemacht werden. Kontur-unregelmäßigkeiten wurden bei jeweils 32% (16/50) und 30% (14/46) diagnostiziert. Parenchymale Veränderungen konnten ebenso in den nächsten Beobachtungszeitpunkten am häufigsten festgestellt werden: 46% (23/50) und 43,5% (20/46) zeigten in der sonographischen Bildgebung diese Pathologie.

In einer kleinen Studie mit 5 Patienten konnten Vogel et al. zeigen, dass bei Morbus Wilson Patienten im Sono zum einen eine allgemeine Erhöhung der Echogenität mit fokalen echoarmen Herden, zum anderen lediglich eine allgemeine Parenchymveränderung nachgewiesen werden kann (Vogel et al., 1988). Ebenso konnten Akpinar et al. bei 4 Patienten von 28 in einer Studie fokale echoarme Herde in einem echoreichen Leberparenchym finden (Akpinar and Akhan, 2007). Diese Befunde werden als sogenanntes „Pfeffer-Salz-Muster“ beschrieben (Huster and Tröltzsch, 2007). Corda et al. konnten die allgemeine erhöhte Echogenität des Leberparenchyms in einer kleinen Kohorte von Kindern mit Morbus Wilson beschreiben (Corda et al., 1987). In einer größeren Studie mit 33 Patienten konnten auch Cancado et al. bei 29 Patienten parenchymale Veränderungen nachweisen (Cancado et al., 1987). Die folgenden 2 Bilder aus den Studien von Vogel et al. sowie Akpinar et al. zeigen Beispiele für die beschriebenen Parenchymveränderungen der Leber im Sinne des „Pfeffer-Salz-Musters“.

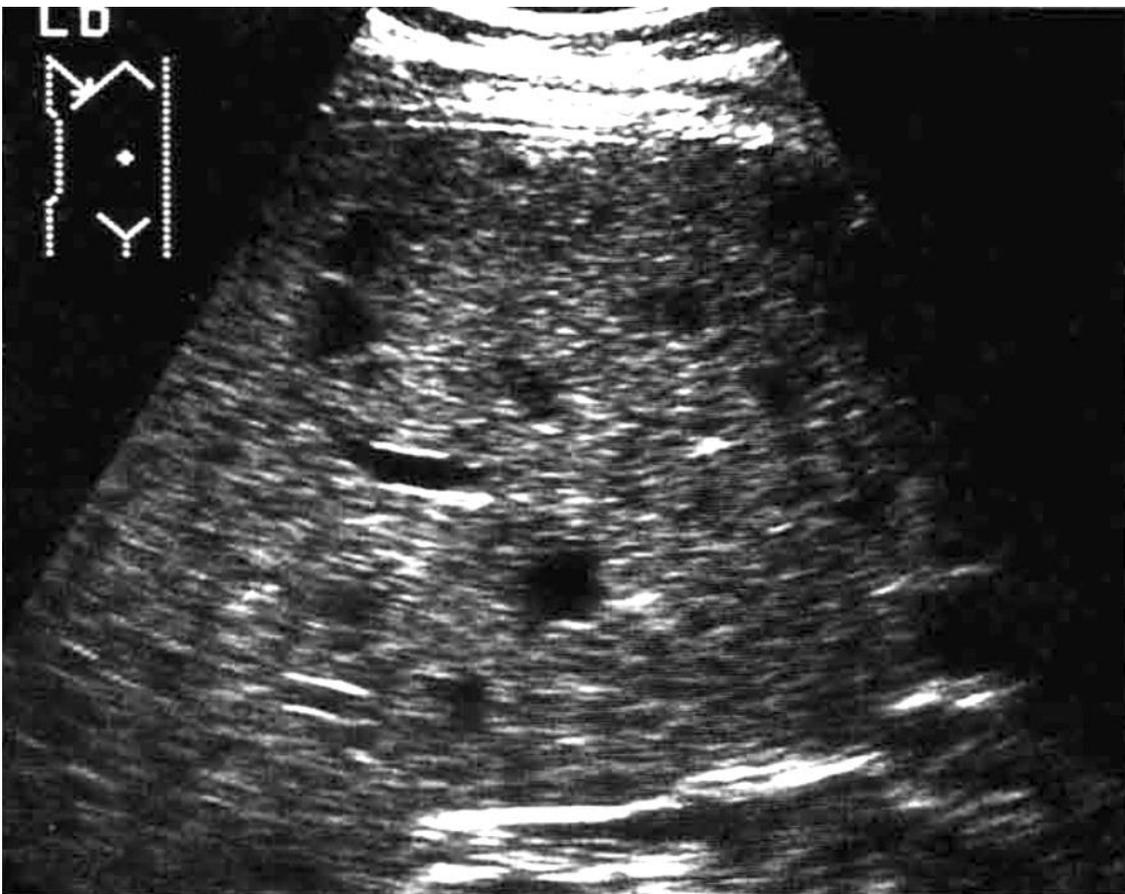


Figure 19: Beispiel der umschriebenen Veränderungen im Leberparenchym bei Patienten mit Morbus Wilson, welche als „Pfeffer-Salz-Muster“ gewertet werden können. (Vogel et al., 1988)



Figure 20: Beispiel eines in der Literatur umschriebenen Parenchymmusters, welches als "Pfeffer-Salz-Muster" gewertet werden kann (Akpınar and Akhan, 2007)

Dies wurde auch in dieser Studie untersucht und im Bildatlas in 3.2.6 dargestellt. Hier konnte bei 90 % (9/10) der Patienten, bei denen fokale Herde beschrieben wurden, die-

ses Muster zum Zeitpunkt 1 der Sonographie-Untersuchungen gefunden werden. Es erfolgten jeweils bei 7 und bei 2 Patienten Verlaufskontrollen zum Zeitpunkt 2 und 3 der erhobenen Daten. Dabei zeigten sich bei 4 Patienten stabile sonographische Befunde was die These von Vogel et al. stützen würde, dass Patienten die dieses Muster aufweisen einen milderen Krankheitsverlauf haben könnten. Das bedeutet, dass bei diesen Patienten der zirrhotische Umbau der Leber langsamer voranschreitet. Jedoch waren alle 4 Patienten auch unter medikamentöser Therapie, was zusätzlich die stabilen sonographischen Befunden erklären würde. Demgegenüber stehen 4 Patienten, bei denen kurz nach Befundung der Sonographie eine Lebertransplantation auf Grund von akutem Leberversagen durchgeführt werden musste. Dies würde die oben angeführte These widerlegen. Allerdings wurde bei diesen Patienten bereits eine fortgeschrittene Leberzirrhose beschrieben, sodass es sich bei den fokalen Herdbefunden statt um das „Pfeffer-Salz-Muster“ auch um Zirrhose-Knoten handeln könnte (Fall 3, Fall 4, Fall 7 und Fall 9 im Bildatlas 3.2.6). In bildgebenden Verfahren sind diese schwierig zu differenzieren. Dafür bedarf es weiterer Untersuchungen, wie zum Beispiel Biopsien mit pathologischen Auswertungen, die in diesen Fällen nicht vorlagen. Wertet man bei diesen 4 Patienten die fokalen Herde als Zirrhose-Knoten, wurde in unserer Studie bei lediglich 7,8% (5/64) der Patienten das „Pfeffer-Salz-Muster“ festgestellt. Ob bei diesen 4 Patienten ebenfalls eine Zirrhose vorlag, ging aus den erhobenen Daten nicht hervor. Somit konnten wir in dieser Studie bestätigen, dass bei vereinzelt Patienten, die an Morbus Wilson leiden, ein spezielles sonographisches Muster sonographisch nachgewiesen werden kann. Dieses wurde allerdings nur sehr selten nachgewiesen. Der Großteil der sonographischen Befunde dieser Studie ist allerdings unspezifisch.

Doch nicht nur Sonographien zählen zu wichtigen bildgebenden Verfahren in der Diagnostik des Morbus Wilson, ebenso wichtig sind die schnittbildgebenden Verfahren, wie CT und MRT. Auch diese dienen hauptsächlich dazu den zirrhotischen und fibrotischen Umbau der Leber auf Grund der Wilson-Erkrankung zu diagnostizieren und ein Voranschreiten sowie weitere Komplikationen, wie das Auftreten eines HCC, frühzeitig zu erkennen. Vogl et al. untersuchten hierzu in einer Studie mit 16 Patienten die Befunde des MRT in verschiedenen Wichtungen. Dabei konnte bei 62,5 % (10/16) Patienten ein pathologisch verändertes Parenchym der Leber mit teils hypointensen Bereichen und

Regeneratknoten gefunden werden. Bei 37,5% (6/16) der Patienten mit diagnostiziertem Morbus Wilson war die MRT-Diagnostik unauffällig (Vogl et al., 1994). Diese Beobachtung teilte Akpınar et al. in einer Studie, bei der bei 41,6% (5/12) der untersuchten Morbus-Wilson Patienten ebenso ein hyperintens verändertes Leberparenchym mit hypointensen Arealen festgestellt werden konnte (Akpınar and Akhan, 2007). Auch im CT können zirrhotische Veränderungen und Pathologien des Leberparenchyms festgestellt werden. Wie auch im MRT zeigt sich hier häufig ein allgemein verändertes Leberparenchym mit einzelnen hyperdensen oder auch hypodensen Arealen (Ko et al., 1998, Zchoval and Glaser, 1998). Jedoch zeigte Akpınar auch auf, dass oftmals im CT derartige knotige Areale im Vergleich zu einer sonographischen Bildgebung nicht verifiziert werden können (Akpınar and Akhan, 2007). Dies ließ sich auch in unserer Studie zeigen (siehe Fall 5 im Bildatlas 3.2.6). Die in allen genannten Studien beschriebenen pathologischen Veränderungen des Leberparenchyms sind typische Zeichen in den bildgebenden Verfahren eines zirrhotischen Umbaus.

In der am UKT untersuchten Kohorte wurden zusätzlich zu den sonographischen Bildgebungen Schnittbildgebungen angefertigt. In dem beobachteten Zeitraum konnten bei den am UKT behandelten Patienten 16 MRT- und 11 CT-Diagnostiken ausgewertet werden. Hierbei konnten auch in der untersuchten Kohorte in den schnittbildgebenden Verfahren die beschriebenen Pathologien der Leber im Sinne eines zirrhotischen Umbaus gefunden werden. Bei den 16 erhobenen MRT-Untersuchungen wurden bei 56,2 % (9/16) ein zirrhotischer Umbau festgestellt, während bei 18,7 % (3/16) ein allgemein hyperintenses Leberparenchym im Sinne einer Fettleber festgestellt werden konnte. 18,7 % (3/16) der MRT-Untersuchungen waren unauffällig. Bei den 11 CT-Diagnostiken zeigten 81,8 % (9/11) pathologische Leberveränderungen im Sinne eines zirrhotischen Umbaus. Dies deckt sich somit auch mit den Befunden aus den Studien von Vogl et al. und Akpınar et al., die jeweils bei 62,5 % und bei 41,6 % ihrer Patienten pathologische Leberparenchymveränderungen im MRT diagnostizieren konnten (Vogl et al., 1994, Akpınar and Akhan, 2007).

Im letzten Schritt dieser Arbeit wurde verglichen, mit welcher Genauigkeit die Sonographie bei Patienten mit Morbus Wilson Leberpathologien im Sinne eines zirrhotischen Umbaus im Vergleich zu anderen bildgebenden Befunden erkannt hat. Hier konn-

ten 23 Sonographien mit 23 CT oder MRT-Diagnostiken verglichen werden. Es wurde berechnet, mit welcher Sensitivität und Spezifität Konturirregularitäten und parenchymale Heterogenitäten durch die Sonographie im Vergleich zum MRT und CT erkannt wurden. Dabei hatte die Sonographie bei den Konturirregularitäten eine Sensitivität von 100 % sowie eine Spezifität von 50% und bei der parenchymalen Heterogenität eine Sensitivität von 93 % sowie eine Spezifität von 62,5%. Somit zeigte sich die Sonographie bei den Morbus Wilson Patienten in dieser Kohorte in Bezug auf den zirrhotischen Umbau der Leber besonders sensitiv, was bedeutet, dass viele Patienten, die diesen Umbau auch in den CT- und MRT Diagnostiken vorweisen, durch die Sonographie-Untersuchung dieser Umbau auch erkannt wurde. Die Spezifität hingegen ist mit 50% und 62,5% nicht besonders hoch. Das bedeutet, dass bei der Hälfte der Patienten sonographisch eine Konturirregularität erkannt wurde, welche durch die CT- oder MRT-Diagnostik nicht bestätigt werden konnte. Bei der parenchymalen Heterogenität wurde knapp ein Drittel der Befunde nicht in der CT- oder MRT- Diagnostik erkannt. Hier ist wieder zu betonen, dass es sich bei der Sonographie um ein stark untersucherabhängiges Verfahren handelt. Die hohe Sensitivität zeigt, dass die Sonographie durchaus ein geeignetes Mittel ist die bei Morbus Wilson unspezifischen Leberpathologien in Form eines zirrhotischen Umbaus zu erkennen. Auch Akpınar et al. bestätigten, dass es bei Patienten, die an Morbus Wilson leiden, eine hohe Korrelation zwischen sonographischer und schnittbildgebender Diagnostik gibt (Akpınar and Akhan, 2007). Somit konnten wir in dieser Studie bestätigen, dass unspezifische Leberveränderungen sowie fibrotischer und zirrhotischer Umbau des Leberparenchyms von der Sonographie, im Vergleich zu CT- und MRT-Bildgebungen, zuverlässig erkannt werden.

4.5.1 Sonographische Befunde unter Therapie

Auch in der am UKT untersuchten Kohorte wurden die gängigsten und effektivsten Medikamente genutzt. In dieser Arbeit wurden die sonographischen Befunde unter laufender Therapie beurteilt. Dabei wurden bei Patienten, die mit Trientine behandelt wurden, zum ersten Zeitpunkt 12 Sonographie-Untersuchungen durchgeführt sowie weitere 8 Verlaufskontrollen zu einem zweiten und einem dritten Zeitpunkt. Unter Therapie mit Trientine zeigten sich die beschriebenen Pathologien weitestgehend stabil. Es wurden zu jedem Zeitpunkt bei 3 Patienten der Kohorte Konturunregelmäßigkeiten befundet,

bei der parenchymalen Heterogenität wurden zunächst bei 6 Patienten Pathologien beschrieben, während diese im Verlauf nur noch bei 5 Patienten festgestellt werden konnten. Parenchymale Knoten wurden unter Trientine zunächst bei 2 Patienten beschrieben, zu einem zweiten Zeitpunkt auch bei 2 Patienten, wovon ein Patient einen stabilen Befund zeigte. Bei einem anderen Patienten wurden die parenchymalen Knoten im Vergleich zum ersten Untersuchungszeitpunkt neu diagnostiziert, während sich bei einem anderen Patienten im Vergleich zum ersten Untersuchungszeitpunkt auf Grund einer zwischenzeitlichen Transplantation keine Knoten mehr zeigten. Zum dritten Untersuchungszeitpunkt konnten parenchymale Knoten bei keinem Patienten mehr gefunden werden. Ähnliches zeigt sich auch bei dem am häufigsten eingesetzten Wirkstoff dieser Kohorte. Unter Medikation von Penicillamin zeigte sich zum Zeitpunkt 1 der Datenerhebung bei 11 Patienten eine Konturunregelmäßigkeit, während diese in den Verlaufskontrollen zum Zeitpunkt 2 und 3 jeweils bei 5 Patienten diagnostiziert wurde. Ähnliche Befunde konnten auch für die beschriebenen parenchymalen Heterogenitäten festgestellt werden. Zum ersten Zeitpunkt der Erhebung wurde diese bei 13 Patienten festgestellt, bei den Verlaufskontrollen jeweils bei 7 und 5 Patienten. Auch bei den parenchymalen Knoten zeigten sich die Befunde in den Verlaufskontrollen an Anzahl der beschriebenen Pathologien bei den Patienten regredient.

Die beschriebenen geringeren Zahlen an Pathologien im Verlauf sind allerdings am ehesten darauf zurückzuführen, dass auch die Anzahl an Sonographie-Untersuchungen im Verlauf abgenommen hat. Das bedeutet, dass zu einem Zeitpunkt 1 ein Patient mit einer Pathologie erfasst worden ist, von dem aber zum Zeitpunkt der Erhebung der Daten keine weiteren Verlaufskontrollen am UKT stattgefunden haben. Somit zeigten sich die Sonographie-Befunde unter Therapie stabil und nicht progredient. Dies wurde auch in der Literatur bei Das et al. beschrieben (Das et al., 2021).

Somit kann die Sonographie bei Morbus Wilson nicht nur zur Diagnostik eingesetzt werden, sondern auch in den Verlaufs- und Therapiekontrollen der Patienten, um Organkomplikationen und Progress der Erkrankung frühzeitig erkennen zu können (Huster et al., 2005) (Poujois and Woimant, 2018).

4.5.2 Sonographische Befunde nach Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist die einzige Möglichkeit die Erkrankung Morbus Wilson langfristig zu heilen, da hierdurch der Gendefekt ersetzt wird. Indikationen für die Lebertransplantation sind zumeist ein akutes Leberversagen durch eine fulminante Hepatitis oder eine dekompensierte chronische Leberzirrhose (Pfister, 2017). Die Transplantation wird mit einem guten Outcome beschrieben. So findet man in der Literatur übereinstimmend eine 1- bzw. 5 Jahres-Überlebensrate von 80%-90% (Arnon et al., 2011, Ferrarese et al., 2020).

Da in dieser Studie die bildgebenden Befunde verglichen und somit nur Patienten mit Verlaufskontrollen am UKT untersucht wurden, ließ sich über die Überlebensrate von Lebertransplantationen an der Universitätsklinik keine Rückschlüsse ziehen. Von den untersuchten Patienten bekamen 34,3 % (22/64) im Rahmen ihres Wilson Leidens eine LTX. Davon lagen bei 21 Sonographie-Befunde zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor, woraus sich schließen lässt, dass auch die Überlebensrate der am UKT erhobenen Daten hoch sein muss.

Auch die in der Literatur verbreitete Aussage, dass nach einer Transplantation eine Heilung des Morbus Wilson auftritt, lässt sich in dieser Kohorte bestätigen (Pfister, 2017). Bei 20 Patienten, von denen sonographische Verlaufskontrollen im Rahmen der Transplant-Nachsorge durchgeführt wurden, zeigten sich diese immer unauffällig ohne Hinweis auf ein Rezidiv des Morbus Wilson. Bei einem Patienten war die Sonographie pathologisch, was aber auf ein Transplant-Versagen zurückgeführt werden konnte.

4.6 Schlussfolgerungen

Diese Arbeit diente dazu sonographische Befunde bei Patienten mit Morbus Wilson mit anderen bildgebenden Verfahren zu vergleichen. Dazu wurde ein Vergleich mit CT und/oder MRT herangezogen. Darüberhinaus konnte ein umfassendes Bild der am UKT untersuchten Kohorte und deren Verlaufskontrollen erstellt werden. Aus den erhobenen

Daten geht hervor, dass die Sonographie vor allem im Bereich der Verlaufskontrollen Mittel der Wahl ist, um eine Verschlechterung der hepatischen Manifestation zu detektieren. Die hohe Sensitivität (100% und 93%) in der Sonographie im Vergleich zu den anderen schnittbildgebenden Verfahren zeigt, dass Pathologien ausreichend gut erkannt werden können. Da MRT und CT-Diagnostiken häufig schwierig zu bekommen und deutlich teurer sind und im Falle der CT-Untersuchung mit hoher Röntgenstrahlung einhergehen, ist der Ultraschall auch bei Morbus Wilson Patienten mit hepatischer Manifestation ein adäquates Mittel der Diagnostik.

Diese Arbeit zeigt zudem, dass die Sonographie nicht das Mittel der Wahl zur Diagnostik des Morbus Wilson ist. Sowohl zur Primärdiagnostik als auch zur Verlaufskontrolle muss ein Gesamtbild aus klinischen und bildgebenden Befunden, aus Laborwerten und Biopsie-Ergebnissen der Leber erstellt werden.

Ein spezifisches sonographisches Muster in Form eines „Pfeffer-Salz-Musters“ konnte in dieser Studie bei 7,8% der untersuchten Patienten festgestellt werden. Somit ließ sich in dieser Studie schlussfolgern, dass dieses Muster in seltenen Fällen bei Patienten mit Morbus Wilson nachgewiesen werden kann, jedoch kommen dazu auch Differenzialdiagnosen wie zum Beispiel Regeneratknoten bei Leberzirrhose in Frage. Somit ist dieses Muster nicht als für Morbus Wilson spezifisch zu werten.

5. Zusammenfassung

Der Morbus Wilson ist seltene genetische Erkrankung, die sich in verschiedenen Manifestationen und Verläufen zeigen kann. Diese wird hauptsächlich im Jugendlichen- oder jungen Erwachsenenalter diagnostiziert. Dabei ist die Sonographie der Leber ein wichtiges diagnostisches Mittel, um bei der hepatischen Manifestation der Erkrankung frühzeitig häufig auftretende Leberverfettungen, Hepatitis und akutes Leberversagen zu erkennen und Spätschäden vorzubeugen.

In dieser Studie wurden alle Patienten untersucht, die in den Jahren von 2005 bis 2019 mit der Diagnose Morbus Wilson an der Universitätsklinik Tübingen untersucht wurden. In einer nach Ein- und Ausschlusskriterien erhobenen Patientenkohorte von 64 Patienten wurde anhand eines vorher erstellten Datenerhebungsbogens verschiedene Daten erhoben.

Das Hauptaugenmerk lag dabei auf dem Vergleich zwischen sonographischen und anderen bildgebenden Befunden bei Morbus Wilson Patienten. Bei den Patienten, bei denen sowohl eine sonographische als auch eine CT- oder MRT-Diagnostik durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass der Ultraschall sehr häufig dieselben Pathologien feststellen konnte wie auch die CT- oder MRT-Diagnostik. Dabei konnte in dieser Studie bei der Sonographie Sensitivitäten von 100% und 93% für unspezifische Leberpathologien wie zum Beispiel Konturunregelmäßigkeiten oder eine pathologische Echogenität im Leberparenchym im Vergleich zu CT und MRT-Diagnostik festgestellt werden, wobei die Schnittbildgebung in Form von MRT oder CT als Goldstandard zugrunde gelegt wurde.

Bei Patienten mit Morbus Wilson werden häufig unspezifische Leberveränderungen diagnostiziert (Hermann and Huster, 2018). Ein spezielles sonographisches Muster der Leberpathologien in Form einer erhöhten Leberechogenität mit fokalen, feinfleckigen und echoarmen Herdbefunden konnten Vogel et al. beschreiben (Vogel et al., 1988). Dieses Muster wurde von Huster et al. als „Pfeffer-Salz-Muster“ beschrieben (Huster and Tröltzsch, 2007). Dies konnte auch bei 7,8 % (5/64) Patienten unserer Kohorte festgestellt werden.

Zusammenfassend erfasst die Sonographie bei Morbus Wilson Patienten im Vergleich zu schnittbildgebender Diagnostik, die unspezifischen und fokalen Leberpathologien in ausreichendem Maße (Sensitivität von 100 % und 93 %). Ein spezielles sonographisches „Pfeffer-Salz-Muster“ kommt bei einem Teil von 7,8% (5/64) unserer Patienten vor. Somit ist dieses Muster nur selten zu finden und nicht beweisend für den Morbus Wilson, sondern sollte bestenfalls an diese Diagnose denken lassen. Da bislang eine genauere Differenzierung des „Pfeffer-Salz-Musters“ fehlt und es nur als echodichte Leber mit multiplen echoarmen glatt begrenzten Regionen beschrieben wird, kommen differentialdiagnostisch hier auch Zirrhoseknoten und weitere unspezifische Leberpathologien in Betracht (siehe im Bildatlas 3.2.6: Fall 3, Fall 4, Fall 7, Fall 9). Ebenso konnte in dieser Studie auch prognostisch kein Mehrwert durch eine sonographische Beschreibung der Leberpathologien als „Pfeffer-Salz-Muster“ festgestellt werden.

Somit ist der Ultraschall, in Zusammenschau mit weiteren Befunden wie z. B Laborwerten, im Vergleich zu anderen bildgebenden Befunden ein wichtiges Diagnostikmittel für Verlaufskontrollen und um eine inadäquate Therapie oder Verschlechterung der hepatischen Manifestation zuverlässig feststellen zu können. Jedoch lässt sich in dieser Studie kein sonographisches Muster feststellen, das für Morbus Wilson spezifisch ist oder als Prognoseparameter genutzt werden kann.

6. Literaturverzeichnis

1. AHMAD, A., TORRAZZA-PEREZ, E. & SCHILSKY, M. L. 2017. Liver transplantation for Wilson disease. *Handb Clin Neurol*, 142, 193-204.
2. AKPINAR, E. & AKHAN, O. 2007. Liver imaging findings of Wilson's disease. *European journal of radiology*, 61, 25-32.
3. ALA, A., BORJIGIN, J., ROCHWARGER, A. & SCHILSKY, M. 2005. Wilson disease in septuagenarian siblings: Raising the bar for diagnosis. *Hepatology*, 41, 668-70.
4. ALA, A., WALKER, A. P., ASHKAN, K., DOOLEY, J. S. & SCHILSKY, M. L. 2007. Wilson's disease. *The Lancet*, 369, 397-408.
5. ARNON, R., ANNUNZIATO, R., SCHILSKY, M., MILOH, T., WILLIS, A., STURDEVANT, M., SAKWORAWICH, A., SUCHY, F. & KERKAR, N. 2011. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clinical transplantation*, 25, E52-E60.
6. ASKARI, F. K., GREENSON, J., DICK, R. D., JOHNSON, V. D. & BREWER, G. J. 2003. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 142, 385-390.
7. AZIZI, E., ESHEL, G. & ALADJEM, M. 1989. Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease. *European journal of pediatrics*, 148, 548-549.
8. AZIZI, E., ESHEL, G. & ALADJEM, M. 1989. Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease. *European journal of pediatrics*, 148, 548-549.
9. AZIZI, E., ESHEL, G. & ALADJEM, M. 1989. Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease. *European journal of pediatrics*, 148, 548-549.
10. BEYERSDORFF, A. & FINDEISEN, A. 2006. Morbus Wilson: Case report of a two-year-old child as first manifestation. *Scand J Gastroenterol*, 41, 496-7.
11. BREWER, G. J., ASKARI, F., LORINCZ, M. T., CARLSON, M., SCHILSKY, M., KLUIN, K. J., HEDERA, P., MORETTI, P., FINK, J. K. & TANKANOW, R. 2006. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Archives of neurology*, 63, 521-527.
12. BREWER, G. J. & ASKARI, F. K. 2000. Transplant livers in Wilson's disease for hepatic, not neurologic, indications.
13. CAMARATA, M. A., GOTTFRIED, M., RULE, J. A., ALA, A., LEE, W. M., TODD STRAVITZ, R. & SCHILSKY, M. L. 2020. Outcomes of Acute Liver Injury in Adults Due to Wilson's Disease: Is Survival Without Transplant Possible? *Liver Transpl*, 26, 330-336.

14. CANÇADO, E. L. R., ROCHA, M. D. S., BARBOSA, E. R., SCAFF, M., CERRI, G. G., MAGALHÃES, A. & CANELAS, H. M. 1987. Abdominal ultrasonography in hepatolenticular degeneration: a study of 33 patients. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 45, 131-136.
15. CARPENTER, T. O., CARNES JR, D. L. & ANAST, C. S. 1983. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *New England Journal of Medicine*, 309, 873-877.
16. CATANA, A. M. & MEDICI, V. 2012. Liver transplantation for Wilson disease. *World journal of hepatology*, 4, 5.
17. COFFEY, A. J., DURKIE, M., HAGUE, S., MCLAY, K., EMMERSON, J., LO, C., KLAFFKE, S., JOYCE, C. J., DHAWAN, A. & HADZIC, N. 2013. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain*, 136, 1476-1487.
18. CORDA, R., NURCHI, A. M., CORRIAS, A., CORDA, A., GIAGHEDDU, M. & CAMPISI, G. 1987. Importance and significance of liver echotomography in Wilson disease childhood. *Journal of Nuclear Medicine and Allied Sciences*, 31, 231-239.
19. CZŁONKOWSKA, A., LITWIN, T. & CHABIK, G. 2017. Wilson disease: neurologic features. *Handbook of clinical Neurology*. Elsevier.
20. DAS, M. C., SEN SARMA, M., SRIVASTAVA, A., YACHHA, S. K. & PODDAR, U. 2021. Effect of chelation therapy in pediatric Wilson's disease: Liver and endoscopic outcome. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 28, 336-345.
21. DENING, T. & BERRIOS, G. 1990. Wilson's disease: a longitudinal study of psychiatric symptoms. *Biological psychiatry*, 28, 255-265.
22. EGHTEHAD, B., NEZAKATGOO, N., GERACI, L. C., JABBOUR, N., IRISH, W. D., MARSH, W., FUNG, J. J. & RAKELA, J. 1999. Liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. *Liver Transpl Surg*, 5, 467-74.
23. EMRE, S., ATILLASOY, E. O., OZDEMIR, S., SCHILSKY, M., RATHNA VARMA, C. V., THUNG, S. N., STERNLIEB, I., GUY, S. R., SHEINER, P. A., SCHWARTZ, M. E. & MILLER, C. M. 2001. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. *Transplantation*, 72, 1232-6.
24. ERHARDT, A., DONNER, M. G. & HÄUSSINGER, D. 2010. [Metabolic disorders of the liver. Part 1: Hemochromatosis, Wilson's disease, $\alpha(1)$ -antitrypsin-deficiency, Gaucher's disease]. *Dtsch Med Wochenschr*, 135, 2481-8.
25. FERENCI, P. 2004. diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 19, 157-165.
26. FERENCI, P., LITWIN, T., SENIOW, J. & CZŁONKOWSKA, A. 2015. Encephalopathy in Wilson disease: copper toxicity or liver failure? *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 5, S88-S95.
27. FERRARESE, A., MORELLI, M. C., CARRAI, P., MILANA, M., ANGELICO, M., PERRICONE, G., BELLI, L. S., MARRONE, G., GRIECO, A., MARTINI, S., MANINI, M. A., FAGIUOLI, S., TONIUTTO, P., GALEO-

- TA LANZA, A., BHOORI, S., PETTA, S., GIANNINI, E. G. & BURRA, P. 2020. Outcomes of Liver Transplant for Adults With Wilson's Disease. *Liver Transpl*, 26, 507-516.
28. FROMMER, D., MORRIS, J., SHERLOCK, S., ABRAMS, J. & NEWMAN, S. 1977. Kayser-Fleischer-like rings in patients without Wilson's disease. *Gastroenterology*, 72, 1331-5.
29. GITLIN, N. 1998. Wilson's disease: the scourge of copper. *Journal of hepatology*, 28, 734-739.
30. GOLDING, D. & WALSHE, J. 1977. Arthropathy of Wilson's disease. Study of clinical and radiological features in 32 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 36, 99-111.
31. GROSS JR, J. B., LUDWIG, J., WIESNER, R. H., MCCALL, J. T. & LARUSSO, N. F. 1985. Abnormalities in tests of copper metabolism in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*, 89, 272-278.
32. GUILLAUD, O., DUMORTIER, J., SOBESKY, R., DEBRAY, D., WOLF, P., VANLEMMENS, C., DURAND, F., CALMUS, Y., DUVOUX, C., DHARANCY, S., KAMAR, N., BOUDJEMA, K., BERNARD, P. H., PAGEAUX, G. P., SALAMÉ, E., GUGENHEIM, J., LACHAUX, A., HABES, D., RADENNE, S., HARDWIGSEN, J., CHAZOUILLÈRES, O., TROCELLO, J. M., WOIMANT, F., ICHAI, P., BRANCHEREAU, S., SOUBRANE, O., CASTAING, D., JACQUEMIN, E., SAMUEL, D. & DUCLOS-VALLÉE, J. C. 2014. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J Hepatol*, 60, 579-89.
33. HERMANN, W. & HUSTER, D. 2018. [Diagnostics of Wilson's disease]. *Nervenarzt*, 89, 115-123.
34. HLUBOCKA, Z., MAREČEK, Z., LINHART, A., KEJŘOVÁ, E., POSPÍŠILOVÁ, L., MARTASEK, P. & ASCHERMANN, M. 2002. Cardiac involvement in Wilson disease. *Journal of inherited metabolic disease*, 25, 269-277.
35. HUSTER, D. 2018. Morbus Wilson. *Der Internist*, 59, 159-174.
36. HUSTER, D. 2018. Morbus Wilson. *Der Internist*, 59, 159-174.
37. HUSTER, D., KÜHN, H. J., MÖSSNER, J. & CACA, K. 2005. Morbus Wilson. *Der Internist*, 46, 731-740.
38. HUSTER, D. & TRÖLTZSCH, M. 2007. Ultraschall bei Morbus Wilson: eine retrospektive Analyse. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 28, V_1_27.
39. KAUR, U., BAMBERY, P., BHUSHNURMATH, S. R., DEODHAR, S. D. & DILAWARI, J. B. 1988. Successful long term oral zinc in florid Wilson's disease: a case report. *Trop Geogr Med*, 40, 161-5.
40. KLEE, J. 1979. Undiagnosed Wilson's disease as cause of unexplained miscarriage. *The Lancet*, 314, 423.
41. KO, S.-F., LEE, T.-Y., NG, S.-H., LIN, J.-W. & CHENG, Y.-F. 1998. Unusual liver MR findings of Wilson's disease in an asymptomatic 2-year-old girl. *Abdominal imaging*, 23, 56-59.

42. LANGE, J. 1967. [Long-term treatment of Wilson's disease with D-penicillamine. Report on 20 cases]. *Dtsch Med Wochenschr*, 92, 1657-62.
43. LIVER, E. A. F. T. S. O. T. 2012. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *Journal of hepatology*, 56, 671-685.
44. LÖSSNER, J., BACHMANN, H. & EICHNER, B. 1975. [Experiences with penicillamine in Wilson's disease]. *Psychiatr Neurol Med Psychol Beih*, 20-21, 48-53.
45. LÖSSNER, J., BACHMANN, H. & EICHNER, B. 1975. [Experiences with penicillamine in Wilson's disease]. *Psychiatr Neurol Med Psychol Beih*, 20-21, 48-53.
46. LOWETTE, K. F., DESMET, K., WITTERS, P., LALEMAN, W., VERSLYPE, C., NEVENS, F., FEVERY, J. & CASSIMAN, D. M. 2010. Wilson's disease: long-term follow-up of a cohort of 24 patients treated with D-penicillamine. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 22, 564-71.
47. LUTSENKO, S., BARNES, N. L., BARTEE, M. Y. & DMITRIEV, O. Y. 2007. Function and regulation of human copper-transporting ATPases. *Physiol Rev*, 87, 1011-46.
48. MAHLKNECHT, P., SCHOCKE, M. & SEPPI, K. 2010. Differenzialdiagnose der Parkinson-Syndrome mittels MRT. *Der Nervenarzt*, 81, 1168-1179.
49. MEDICI, V., ROSSARO, L. & STURNIOLO, G. C. 2007. Wilson disease--a practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. *Dig Liver Dis*, 39, 601-9.
50. MENSING, B., NOWAK, A., ZWEIFEL, S., TERRACCIANO, L., BERNSMEIER, C. & FILIPOWICZ SINNREICH, M. 2018. [Wilson's disease or hepatolenticular degeneration]. *Ther Umsch*, 75, 241-248.
51. MERLE, U. 2011. Morbus Wilson - Diagnostik und Therapie. *HepNet Journal*.
52. MERLE, U., WEISS, K. H. & STREMMEL, W. 2010. Hämochromatose und Morbus Wilson. *Der Gastroenterologe*, 5, 23-31.
53. MILOH, T. & SCHILSKY, M. L. 2018. Liver Transplantation for Wilson Disease. *Management of Wilson Disease*. Springer.
54. MORITA, J., YOSHINO, M., WATARI, H., YOSHIDA, I., MOTOHIRO, T., YAMASHITA, F., OKANO, Y. & HASHIMOTO, T. 1992. Wilson's disease treatment by triethylene tetramine dihydrochloride (trientine, 2HCl): long-term observations. *Dev Pharmacol Ther*, 19, 6-9.
55. PFISTER, E. D. 2017. [Wilson's disease : What has been confirmed in diagnostic and therapy?]. *Internist (Berl)*, 58, 1233-1241.
56. PILLONI, L., LECCA, S., VAN EYKEN, P., FLORE, C., DEMELIA, L., PILLERI, G., NURCHI, A. M., FARCI, A., AMBU, R. & CALLEA, F. 1998. Value of histochemical stains for copper in the diagnosis of Wilson's disease. *Histopathology*, 33, 28-33.
57. POUJOIS, A. & WOIMANT, F. 2018. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 42, 512-520.

58. RAMADORI, G., KEIDL, E., HÜTTEROTH, T., DORMEYER, H. H., MANN, M. & MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K. H. 1985. [Oral zinc in Wilson disease--an alternative to D-penicillamine]. *Z Gastroenterol*, 23, 25-9.
59. RAMSEIER, S. P. & JUNG, H. H. 2010. [Wilson's Disease]. *Praxis (Bern 1994)*, 99, 175-82.
60. ROBERTS, E. A. & SCHILSKY, M. L. 2003. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology*, 37, 1475-1492.
61. ROBERTS, E. A. & SCHILSKY, M. L. 2008. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology*, 47, 2089-2111.
62. ROBERTS, E. A. & SCHILSKY, M. L. 2008. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*, 47, 2089-111.
63. SAATCI, I., TOPCU, M., BALTAOGLU, F. F., KÖSE, G., YALAZ, K., RENDA, Y. & BESIM, A. 1997. Cranial MR findings in Wilson's disease. *Acta Radiologica*, 38, 250-258.
64. SAITO, H., WATANABE, K., SAHARA, M., MOCHIZUKI, R., EDO, K. & OHYAMA, Y. 1991. Triethylene-tetramine (trien) therapy for Wilson's disease. *Tohoku J Exp Med*, 164, 29-35.
65. SCHILSKY, M. L. 2014. Liver transplantation for Wilson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1315, 45-49.
66. SCHILSKY, M. L., SCHEINBERG, I. H. & STERNLIEB, I. 1994. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology*, 19, 583-7.
67. SCHMID-RÜTER, E., FEIST, D., WESCH, H., ROSSNER, J. A. & SCHÄRER, K. 1973. [Presymptomatic Wilson's disease. Diagnosis, therapy and family examination]. *Dtsch Med Wochenschr*, 98, 1698-703.
68. SCHMIDT, H. H.-J. 2003. Diagnostik und therapie des Morbus Wilson. *DEUTSCHES ARZTEBLATT-KOLN*, 100, 171-175.
69. SCHUMACHER, G., PLATZ, K. P., MUELLER, A. R., NEUHAUS, R., STEINMÜLLER, T., BECHSTEIN, W. O., BECKER, M., LUCK, W., SCHUELKE, M. & NEUHAUS, P. 1997. Liver transplantation: treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease. *Clin Transplant*, 11, 217-24.
70. SEVMIS, S., KARAKAYALI, H., ALIOSMANOGLU, I., YILMAZ, U., OZCAY, F., TORGAY, A., ARSLAN, G. & HABERAL, M. 2008. Liver transplantation for Wilson's disease. *Transplant Proc*, 40, 228-30.
71. SMOLAREK, C. & STREMMEL, W. 1999. [Therapy of Wilson disease]. *Z Gastroenterol*, 37, 293-300.
72. STRAUSAK, D., MERCER, J. F., DIETER, H. H., STREMMEL, W. & MULTHAUP, G. 2001. Copper in disorders with neurological symptoms: Alzheimer's, Menkes, and Wilson diseases. *Brain Res Bull*, 55, 175-85.
73. SVETEL, M., KOZIĆ, D., STEFANOVA, E., SEMNIC, R., DRAGAŠEVIĆ, N. & KOSTIĆ, V. S. 2001. Dystonia in Wilson's disease. *Movement Disorders*, 16, 719-723.
74. VOGEL, W., KATHREIN, H., DIETZE, O. & JUDMAIER, G. 1988. [Sonography of the liver in Wilson's disease. Sonographic studies of the liver in

- Wilson's disease--significance for assessing prognosis?]. *Ultraschall Med*, 9, 270-3.
75. VOGL, T. J., STEINER, S., HAMMERSTINGL, R., SCHWARZ, S., KRAFT, E., WEINZIERL, M. & FELIX, R. 1994. [MRT of the liver in Wilson's disease]. *Rofo*, 160, 40-5.
 76. WEISS, K. H., SCHÄFER, M., GOTTHARDT, D. N., ANGERER, A., MOGLER, C., SCHIRMACHER, P., SCHEMMER, P., STREMMEL, W. & SAUER, P. 2013. Outcome and development of symptoms after orthotopic liver transplantation for Wilson disease. *Clin Transplant*, 27, 914-22.
 77. WERNER, J. P. & HELWIG, H. 1977. [Morbus Wilson--pathogenesis, diagnosis, therapy, and course (author's transl)]. *Monatsschr Kinderheilkd*, 125, 947-52.
 78. WIEBERS, D. O., HOLLENHORST, R. & GOLDSTEIN, N. The ophthalmologic manifestations of Wilson's disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 1977, 409.
 79. WILLEIT, J., KIECHL, S., BIRBAMER, G., SCHMIDAUER, C., AICHNER, F., SALTVARI, L., METZLER, R. & JUDMAIER, G. 1992. Morbus Wilson mit primärer ZNS-Manifestation--aktueller Stand in Diagnostik und Therapie. *Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie*, 60, 237-245.
 80. WILLEIT, J., KIECHL, S. G., BIRBAMER, G., SCHMIDAUER, C., FELBER, S., AICHNER, F., SALTVARI, L., METZLER, R. & JUDMAIER, G. 1992. [Wilson's disease with primary CNS manifestation--current status in diagnosis and therapy]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 60, 237-45.
 81. ZACHOVAL, R. & GLASER, C. 1998. Wilson's disease before and after 5 years of treatment with D-penicillamine. *Journal of hepatology*, 29, 489.
 82. ZHOU, H. & FISCHER, H. P. 2008. Hereditäre Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel und Morbus Wilson. *Der Pathologe*, 29, 73-83.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Studie wurde an der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt und von Prof. E. Fröhlich sowohl als Tutor und Betreuer als auch als Doktorvater betreut.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. E. Fröhlich, Arzt der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikum Tübingen.

Die Datenerhebung wurde an der Medizinischen Klinik von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch Prof. E. Fröhlich) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 29.03.2022

Sascha Franz

8. Danksagung

Herzlichen Dank an Herrn Prof. E. Fröhlich für die Betreuung der Arbeit, die Geduld bei der Fertigstellung dieser Arbeit und die hilfreichen Ratschläge, die ich von Ihnen bekommen habe!

Ein weiterer Dank geht an Herrn Prof. N. P. Malek für die Möglichkeit diese Arbeit an der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der medizinischen Klinik Tübingen anzufertigen.

Zudem möchte ich mich bei Frau Serna-Higuera bedanken für die zahlreichen Tipps bei der Durchführung der Statistik dieser Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die es mir zu jederzeit ermöglicht haben und ermöglichen meinen eigenen Weg zu gehen und sowohl das Studium, als auch diese Arbeit erfolgreich fertigzustellen.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Freundin und meinen Freunden für die viele und notwendige Unterstützung bedanken.