

Aus den
Medizinischen Einrichtungen der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Neurologische Klinik
Direktor: Univ.-Prof. Dr. H.-P. Hartung

Untersuchung zur Hirnstammschädigung bei Morbus Wilson

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Kjel Andersen

2002

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät
der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Häussinger (Dekan)

Referent: Prof. Dr. Dr. Hefter

Korreferent: PD Dr. Germing

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	6
2. Material und Methoden	18
a. Patienten	18
b. Laborparameter	19
c. Neurologische Scores	20
d. Akustisch evozierte Hirnstammpotentiale	20
e. Blinkreflex [Orbicularis Oculi Reflex (OOR)]	22
f. Genstatus der Wilsonpatienten	25
g. Auswertung und Statistik	25
3. Ergebnisse	29
a. Klinik und Labor	29
I. Ergebnisse der klinischen Scores der neurologischen Symptome	29
II. Ergebnisse der Laboruntersuchungen	30
b. Elektrophysiologische Zusatzuntersuchungen (AEP und OOR)	30
I. akustisch evozierte Potentiale	30
II. Blinkreflex (OOR)	32
c. Korrelationsanalysen	34
I. Korrelation zwischen AEP und Blinkreflex	34
II. Korrelation zwischen den Laborparametern und den evozierten Potentialen	35
III. Korrelation zwischen den klinischen neurologischen Scores und den übrigen Parametern	36
IV. Korrelation zwischen Patientenalter und Krankheitsdauer und den übrigen Parametern	37
d. Genstatus	39

	Seite
4. Diskussion	58
5. Referenzen	72
Lebenslauf	88
Zusammenfassung	89
Danksagung	90

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

	<u>Seite</u>
Tabelle 1 : Klinische Daten der 23 Morbus Wilson-Patienten	27
Tabelle 2 : Ergebnisse der klinischen Testung und der Laboruntersuchungen der einzelnen Patienten	28
Tabelle 3 : Ergebnisse von AEP und Blinkreflex	40
Tabelle 4 : Korrelation zwischen den Parametern des AEP und den Parametern des Blinkreflexes	41
Tabelle 5 : Korrelationskoeffizienten der Korrelation zwischen den Laborwerten und den Werten der evozierten Potentiale	42
Tabelle 6 : Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen den Klinischen Scores und den übrigen Parametern	43
Tabelle 7 : Korrelation von Alter und Krankheitsdauer mit den Übrigen Parametern	44
Tabelle 8 : Zuordnung von pathologischen Werten für AEP und Blinkreflex zu dem Genstatus	45
Abbildung 1 : Anordnung der Elektroden für AEP	22
Abbildung 2 : Anordnung von Spule und Elektroden für Blinkreflex	24
Abbildung 3 : AEP und OOR der linken Seite einer gesunden Person	46
Abbildung 4 : AEP und OOR der rechten Seite derselben Kontrollperson	47
Abbildung 5 : AEP und OOR der linken Seite einer leicht betroffenen Wilsonpatientin	48
Abbildung 6 : AEP und OOR der rechten Seite derselben leicht betroffenen Wilsonpatientin	49
Abbildung 7 : AEP und OOR der linken Seite eines wenig betroffenen Wilsonpatienten	50
Abbildung 8 : AEP und OOR der rechten Seite desselben wenig betroffenen Wilsonpatienten	51
Abbildung 9 : AEP und OOR der linken Seite eines mäßig betroffenen Wilsonpatienten	52
Abbildung 10: AEP und OOR der rechten Seite desselben mäßig betroffenen Wilsonpatienten	53
Abbildung 11: AEP und OOR der linken Seite eines stark betroffenen Wilsonpatienten	54
Abbildung 12: AEP und OOR der rechten Seite desselben stark betroffenen Wilsonpatienten	55
Abbildung 13: Korrelation zwischen AEP und Blinkreflex (OOR)	56
Abbildung 14: Korrelation zwischen AEP und Blinkreflex (OOR)	57

1. Einleitung

Dem Morbus Wilson liegt ein Defizit im Kupferstoffwechsel zu Grunde, das durch einen genetischen Defekt auf dem Chromosom 13 rezessiv vererbt wird. Dieser Kupferstoffwechseldefekt führt zu einer Kupferanhäufung im gesamten Körper, zu hepatischen und zerebralen Dysfunktionen und bei unzureichender Behandlung zum Tod. Da aber durch eine konventionelle medikamentöse Behandlung die meisten Patienten ausreichend behandelt werden, haben die Wilsonpatienten heutzutage eine normale Lebenserwartung (Stremmel et al. 1991).

Historie des Morbus Wilson

Die klinischen Merkmale des Morbus Wilson wurden bereits am Ende des 19. Jahrhunderts (Westphal 1883; Gowers 1888; Strümpell 1899) und zu Anfang des 20. Jahrhunderts (Kayser 1902; Fleischer 1903; Gowers 1906) beschrieben. 1912 realisierte Samuel Alexander Kinnier Wilson, dass die neurologischen Symptome Teil „einer familiären Nervenkrankheit waren, die mit einer Zirrhose der Leber einhergingen“. Er nannte diese Krankheit „progressive lentikuläre Degeneration“ (Wilson 1912). Seit Halls Veröffentlichung 1921, in der ein autosomal rezessiver Vererbungsmodus vermutet wurde (Hall 1921), wurden die Begriffe „hepatolentikuläre Degeneration“ oder „Morbus Wilson“ häufig für dieses Krankheitsbild verwendet. Einen deutlicheren Nachweis für eine autosomale Vererbung präsentierte erst Bearn 1960 (Bearn 1960).

Heutzutage beträgt die Prävalenz des Morbus Wilson in etwa 30 zu einer Million (Scheinberg und Sternlieb 1984). Die Genträgerschaft beträgt ungefähr 1:200. Die ätiologische Rolle des Kupfers für den Morbus Wilson wurde erst 1948 erkannt (Cumings 1948), obwohl die Kupferakkumulation in verschiedenen Organen von Patienten mit Morbus Wilson schon früher beobachtet worden war (Rumpel 1913; Vogt 1929). Die mit der Krankheit einhergehenden niedrigen Coeruloplasmin-Spiegel im Serum wurden 1952 entdeckt (Scheinberg und Gitlin 1952; Bearn und Kunkel 1952) und die niedrige biliäre Kupferausscheidung als eine der pathogenetischen Hauptfaktoren wurde 1955 erkannt (Bush et al. 1955). Danach

wurden trotz der Entwicklung effektiver medikamentöser Therapien nur kleine Fortschritte im Verständnis der Pathogenese dieser Krankheit gemacht.

Erst 1985 wurde nachgewiesen, dass das Gen für den Morbus Wilson auf dem langen Arm des Chromosom 13 liegt (Frydman et al. 1985). In den darauffolgenden Jahren wurde der genaue Ort auf dem Band q14.3 spezifiziert (Bowcock et al. 1987; Houwen et al. 1992; Bull und Cox 1993). Im Dezember 1993 wurde der Nachweis von 3 Gruppen gleichzeitig erbracht, dass das Morbus Wilson Gen eine Kupfer transportierende P-Typ ATPase kodiert (Bull et al. 1993; Petrukhin et al. 1993; Tanzi et al. 1993) und dass es eine große Aminosäure-Homologie zu dem Menkes-Syndrom-Gen aufweist (Vulpe et al. 1993; Mercer et al. 1993; Chelly et al. 1993). Diese molekulare Ähnlichkeit zwischen den beiden bekanntesten Störungen des Kupferstoffwechsels beim Menschen deutet trotz der unterschiedlichen klinischen Symptomatik auf einen gemeinsamen pathogenetischen Mechanismus hin.

Pathogenese des Morbus Wilson

Zur Pathogenese des Morbus Wilson gab es bis vor kurzem zwei unterschiedliche Meinungen. Zum einen wurde in dem Coeruloplasmin, einem Kupfer transportierenden Protein, eine Hauptursache der Krankheit gesehen. Dieses Protein wies bei nahezu 95% aller Morbus Wilson-Patienten niedrige Werte im Serum auf (Gibbs und Walshe 1979; Scheinberg und Sternlieb 1984). Gegen diese These spricht zum einen, dass das Gen für die familiäre Coeruloplasminämie auf dem Chromosom 3 lokalisiert ist (Naylor et al. 1985), und zum anderen konnte keine Korrelation zwischen dem Serum-Coeruloplasmin-Spiegel und der klinischen Symptomatik nachgewiesen werden. Außerdem hat eine Coeruloplasmin-Substitutions-Therapie zu keiner signifikanten Verbesserung im Krankheitsverlauf geführt (Bickel et al. 1957). Die weitaus wahrscheinlichere Ursache des Morbus Wilson liegt in der verringerten biliären Kupferausscheidung und dem reduzierten Kupfertransport durch die Zellmembran der Hepatozyten. Der genaue Grund für diese Fehlfunktionen ist noch nicht bekannt. Es wird davon ausgegangen, dass das Protein, das durch das Morbus Wilson Gen codiert wird, nötig ist, um das Kupfer im reduzierten Zustand aus der Zelle zu schleusen und in das Coeruloplasmin einzubinden, um es dann über die Galle auszuschleiden (Iyengar et al. 1988; Bull et al. 1993; Vulpe et al. 1993).

Die Länge und die mögliche Variabilität des Morbus Wilson-Gens, von dem bisher mehr als 190 Mutationen entdeckt worden sind, machen die Entwicklung eines Gentests schwierig. Trotzdem besteht die Hoffnung, dass in der Zukunft der Morbus Wilson pränatal diagnostiziert werden und frühzeitig behandelt werden kann.

Klinik des Morbus Wilson

Die klinische Symptomatik des Morbus Wilson umfasst Störungen verschiedener Organe. Die häufige und frühzeitige Schädigung der Leber ergibt sich aus der vorherrschenden Expression des Morbus Wilson Gens in der Leber. Dies wird durch Berichte gestützt, dass diese Krankheit durch orthotope Lebertransplantation erfolgreich behandelt werden kann (Polson et al. 1987; Hefter et al. 1991; Bax et al. 1998). Das klinische Bild der in 40 bis 70% auftretenden Leberschädigung reicht von einer leichten chronischen Lebererkrankung mit schleichender Zirrhose, Hepatomegalie, akute und chronische Hepatitis über eine schwere chronische Lebererkrankung mit Zirrhose, portaler Hypertonie und Aszites bis zu einem fulminanten Leberversagen (<5%) mit Ikterus, Hypoalbuminämie, Aszites und starker Blutungsneigung. Bei einer Nierenbeteiligung (in 10 bis 30% der Fälle) ist eine tubuläre Dysfunktion zu beobachten, die zu Proteinurie, Aminoazidurie, Hypercalcurie, Hyperphosphaturie und Nephrolithiasis führt.

Extrahepatische und extrarenale Manifestationen betreffen die Erythrozyten, die Knochen und Gelenke (Nimni 1977), was in etwa 10% der Fälle eintritt. Dies führt zur hämolytischen Anämie, Osteoporose, Arthralgien, Arthropathien und Rheumatismus. Ein häufiges Symptom (60 bis 90%), das ohne klinische Relevanz ist (Yarze et al. 1992) aber einen hohen diagnostischen Wert hat, ist der Kayser-Fleischer-Ring. Diese Kupferansammlung in der Descemet-Membran des Auges kann nicht-invasiv mit Hilfe einer Spaltlampe nachgewiesen werden. Eine Beteiligung des Herzens ist bei 30 bis 40% der Wilsonpatienten in Form von maligner Arrhythmie und Kardiomyopathie zu beobachten (Factor et al. 1982; Kuan 1987).

Neben Leberschäden findet sich als für die Klinik relevante Symptomatik am häufigsten (45 bis 60%) eine Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS). Obwohl es keine bevorzugten Hirngebiete in Bezug auf die Kupferablagerung zu

geben scheint (Walshe und Gibbs 1987), resultieren die kardinalen klinischen Symptome einer neurologischen Beteiligung aus einer Schädigung der Basalganglien. Bradykinesie, Dysarthrie und Tremor sind die häufigsten Symptome (Hefter et al. 1993). Eine Dystonie liegt bei 50% der Patienten vor und eine leichte Beeinträchtigung der Okulomotorik findet sich in 60% der Patienten mit neurologischer Manifestation. Deutliche zerebelläre Zeichen wie Ataxie und breitbasiger Gang liegen bei 25% der Patienten vor. Reflexabnormalitäten finden sich öfter in unbehandelten Patienten, sind aber selten nach längerer Therapie zu beobachten (Hefter et al. 1994). Bei einigen Patienten manifestiert sich der Morbus Wilson rein psychiatrisch zum Beispiel durch Psychosen. Allerdings treten weitaus häufiger neurologische und neuropsychiatrische Symptome zusammen auf. Eine milde bis mäßige affektive Störung ist hier das führende Symptom, das bei 75% der neurologisch betroffenen Patienten zu finden ist (Medalia et al. 1988; Denning 1989; Lang et al. 1990; Denning 1991; Akil et al. 1991; Oder et al. 1991; Arendt et al. 1994). Offensichtliche Schwierigkeiten bei der Lösung zeitabhängiger Probleme zeigen 50% der Patienten (Arendt et al. 1994). Neuropsychologische und neurologische Untersuchungen bestätigen, dass kortikale und subkortikale Funktionsbeeinträchtigungen beim Morbus Wilson vorliegen. Dies stimmt mit Funden hoher Kupferkonzentration in kortikalen und subkortikalen Hirngebieten (Walshe und Gibbs 1987; Horoupian et al. 1988) und dem Nachweis eines reduzierten zerebralen Glukosestoffwechsels im gesamten ZNS von Wilsonpatienten (Kuwert et al. 1992) überein.

Therapie des Morbus Wilson

Die Therapie des Morbus Wilson auf der Basis einer kupferausscheidenden Medikation wurde kurz nach der Entdeckung der essentiellen Rolle des Kupfers in der Pathogenese der Krankheit eingeführt (Mandelbrote et al. 1948). So wurde entdeckt, dass Dimercaprol die Kupferausscheidung über den Urin erhöht (Cumings 1951; Denny-Brown und Porter 1951). Allerdings zeigte es nur einen vorübergehenden Effekt und war mit sehr schmerzhaften Injektionen verbunden. 1956 revolutionierte Walshe die therapeutische Situation für Wilsonpatienten durch die Einführung von D-Penicillamin, das sich als erheblich wirksamer als Dimercaprol zeigte (Walshe 1956). 1969 war es ebenfalls Walshe, der Trientine als weiteren wirksamen Chelatbildner für die Behandlung des Morbus Wilson

einführte (Walshe 1969). Außerdem präsentierte er 1986 Ammoniumtetrathiomolybdate als weitere Alternative zu D-Penicillamin und Trientine (Walshe 1986). Allerdings zeigte sich unter der Therapie mit Tetrathiomolybdate eine reversible Knochenmarksuppression, was eine zurückhaltende Anwendung nahe legte (Harper und Walshe 1986). 1961 führte Schouwink Zinksalz als ein weiteres Medikament zur Behandlung des Morbus Wilson ein (Schouwink 1961). Die Wirksamkeit von Zinksulfat oder Zinkazetat wurde in mehreren Studien dargelegt (Sternlieb et al. 1961; Hoogenraad et al. 1987; Ivanova-Smolenskaya et al. 1990; Czlonkowska et al. 1991). In neuerer Zeit wurde Tocopherol (Vitamin E) als protektive Therapie gegen freie Radikale verabreicht, die einen Hauptfaktor in dem schädigenden Mechanismus der Kupferansammlung darstellen sollen.

Die Wirksamkeit von D-Penicillamin zeigt sich in der Verringerung der Kupferkonzentration im Gehirn in post-mortem Studien (Walshe und Gibbs 1987), dem Verschwinden des Kayser-Fleischer-Rings (Sussman und Scheinberg 1969), der Besserung visueller und somatosensorischer evozierter Potentiale (Grimm et al. 1990; Grimm et al. 1992; Hefter et al. 1994), der Verminderung durch MRT-Untersuchungen dargestellter zerebraler Läsionen und durch die Erholung des zerebralen Glukosestoffwechsels (De Volder et al. 1988; Hefter et al. 1993). Als Nebenwirkungen der D-Penicillamin-Therapie kann sich zum einen anfangs eine Überempfindlichkeit gegen das Medikament offenbaren, die eine begleitende Therapie mit Kortikosteroiden notwendig macht. Zum anderen kann manchmal eine deutliche Verschlechterung der neurologischen Symptomatik am Anfang der Therapie beobachtet werden (Brewer et al. 1987; Pall et al. 1989). Daher ist ein einschleichender Therapiebeginn ratsam (Brewer et al. 1987; Hilz et al. 1990). Außerdem ist eine Überprüfung der renalen Funktion eine wichtige Begleitmaßnahme.

Trientine scheint eine sehr wirksame Alternative zur D-Penicillamin-Therapie zu sein, da Trientine neben der kupferbindenden Wirkung auch noch die Kupferabsorption hemmt (Siegemund et al. 1991). Allerdings ist eine Behandlung mit Trientine sehr viel teurer.

Zink, als Azetat besser verträglich als Sulfat, hemmt die Kupferabsorption im Darm und kann sowohl einzeln (Hoogenraad et al. 1987) als auch in der Kombination mit Chelatbildnern (Bachmann et al. 1979) verabreicht werden.

Trotz Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden, Krämpfe und Anämie scheint eine Zinkbehandlung eine sichere Therapie zu sein (Brewer und Yuzbasiyan-Gurkan 1992).

Insgesamt ist festzuhalten, dass eine geeignete Therapie des Morbus Wilson so früh wie möglich, am besten präsymptomatisch begonnen werden sollte (Walshe 1988) und dass eine begonnene Therapie möglichst nicht unterbrochen werden sollte (Scheinberg et al. 1987). Ein Aussetzen der Therapie, speziell mit D-Penicillamin, kann zu einer ernsten Verschlechterung der Symptomatik mit fulminantem Leberversagen, Hämolyse und fatalem Ausgang führen (Walshe und Dixon 1986; Scheinberg et al. 1987). Dies kann auf die unterschiedliche Wirksamkeit der medikamentösen Therapie auf die einzelnen Organe zurückgeführt werden. So zeigen sich deutliche Besserungen der hämatologischen und neurologischen Beschwerden, aber Hepato- und Splenomegalie werden nur wenig und Leberzirrhose kaum von der Therapie beeinflusst (Stremmel et al. 1991). Eine frühzeitige Therapie wird zum Teil dadurch verhindert, dass der Morbus Wilson besonders wegen seiner neurologischen Symptomatik oft als eine andere Krankheit (zum Beispiel als Alkoholismus oder Morbus Parkinson) verkannt wird (Marsden 1987; Oder et al. 1991). Trotzdem hat sich aufgrund der Therapiemöglichkeiten die Lebenserwartung von Wilsonpatienten von etwa 30 Jahren um 1940 (Stremmel et al. 1991) auf eine annähernd normale Lebenserwartung gesteigert, und die meisten therapierten Patienten sind in der Lage ein nahezu normales Arbeitsleben zu führen (Hefter 1994). Diese Verbesserung ist auch auf die Fortschritte in der Diagnostik und die Untersuchung mit modernen Techniken zurückzuführen.

Technisch neurologische Diagnostik des Morbus Wilson

So wurden in der jüngeren Vergangenheit mit Hilfe von Magnet-Resonanz-Tomographien (MRT) Schädigungen der Basalganglien, aber auch von Kleinhirn, Cortex und Hirnstamm nachgewiesen (Aisen et al. 1985; Starosta-Rubinstein et al. 1987; De Haan et al. 1987; Prayer et al. 1990; Singcharoen et al. 1991; Hitoshi et al. 1991; Imiya et al. 1992; Nazer et al. 1993; Sener 1993; Thoumas et al. 1993; Selwa et al. 1993; King et al. 1996). Diese Funde passen zu früheren autoptischen Befunden, bei denen unter anderem Neuronenverluste, Ödeme, Gliose (Anzil et al. 1974; Duchon und Jacobs 1984), zentrale pontine Myelinolysen (Popoff et al.

1965; Nishiyama et al. 1966; Castan 1967; Seitelberger 1973; Goebel und Herman-Ben Zur 1976) und Schäden des Mittelhirn-Tegmentum und des Nucleus Ruber (Schulmann 1968) bei Morbus Wilson-Patienten gefunden wurden.

Bei der klinischen Analyse des Morbus Wilson wurde bisher wenig auf die Hirnstamm-Symptome eingegangen. Allerdings wurden Störungen der Okulomotorik schon als häufiges neurologisches Symptom bei Wilsonpatienten beschrieben. Deshalb ist es das Anliegen dieser Arbeit, empfindliche Methoden einzusetzen, um den Hirnstamm genauer zu analysieren. Dies kann zum Beispiel durch die Ableitung akustisch evozierter Potentiale (AEP) und des Blinkreflexes geschehen. Im folgenden soll hier die Anwendung der evozierten Potentiale gestreift werden.

Evozierte Potentiale als technisches Mittel in der neurologischen Diagnostik

Ereignis bezogene Potentiale (Arendt et al. 1994), somatosensorische evozierte Potentiale (Chu et al. 1985; Chu 1986; Grimm et al. 1991; Grimm et al. 1992), akustisch und visuell evozierte Potentiale (Grimm et al. 1990; Grimm et al. 1991; Grimm et al. 1992; Arendt et al. 1994) und Reizantworten nach magnetischer Stimulation des Gehirns (Meyer et al. 1991; Hefter et al. 1994) sind bei einem größeren Prozentsatz der Wilsonpatienten als pathologisch beschrieben und bestätigten eine großflächige zerebrale Schädigung auch der weißen Substanz (Grimm et al. 1990; Grimm et al. 1991). Evozierte Potentiale als Diagnosemittel bei Hirnerkrankungen wurden in den siebziger Jahren eingeführt (Jewett 1970; Jewett und Williston 1971; Halliday et al. 1973; Starr und Achor 1975; Stockard et al. 1976; Stockard und Rossiter 1977; Stockard et al. 1977; Gilroy und Lynn 1978; Black et al. 1979). Bei Untersuchungen von Wilsonpatienten zeigten sich für visuell evozierte Potentiale (VEP) zum Teil wenige (Bornstein 1985; Hamann et al. 1985) und zum Teil bis zu 50% pathologische Befunde (Chu 1986; Arendt et al. 1994). Bei der Untersuchung somatosensorisch evozierter Potentiale (SSEP) zeigte sich eine höhere Rate an pathologischen Ergebnissen als bei den VEPs (Lueders et al. 1969; Chu 1986; Grimm et al. 1990; Arendt et al. 1994). Außerdem fanden sich für die SSEP-Befunde Korrelationen mit der Klinik der Patienten (Grimm et al. 1990).

Akustisch evozierte Potentiale bei Wilsonpatienten

Bei Wilsonpatienten sind sehr häufig die AEPs auffällig. Schon früh wurden AEPs als diagnostisches Mittel zur Lokalisierung von Hirnstammschäden (Starr und Achor 1975; Stockard und Rossiter 1977), bei der Encephalomyelitis disseminata (Robinson und Rudge 1977), für die Evaluation des neurologischen Status von komatösen Patienten (Starr und Achor 1975), für die Diagnose des Hirntodes (Starr 1976), für das Monitoring von Hirnstammfunktionen während Operationen (Hashimoto et al. 1980) und für die objektive auditorische Testung bei Neugeborenen und Kleinkindern (Sohmer und Feinmesser 1973; Hecox und Galambos 1974) durchgeführt. Bei der Ableitung der akustisch evozierten Potentiale lassen sich 5 frühe Komponenten unterscheiden, von denen besonders die Gipfel I, III und V von diagnostischer Bedeutung sind. Der Gipfel I entspricht elektrischen Potentialen, die vom peripheren Anteil des Nervus cochlearis ausgehen (Jewett 1970; Lev und Sohmer 1972; Hashimoto et al. 1981). Potentiale im Bereich der Pons führen zum Gipfel III (Hashimoto et al. 1981), wobei einige Studien den Nucleus olivaris superior als zentralen Ursprungsort des Gipfel III angeben (Jewett 1970; Lev und Sohmer 1972; Buchwald und Huang 1975). Andere Autoren sehen eher im Gebiet vom Nucleus cochlearis ventralis und den Corpora trapezoidea den Ursprung des Gipfel III. Als Ursprungsort für den Gipfel V wurde lange Zeit der Colliculus inferior angenommen (Buchwald und Huang 1975; Stockard und Rossiter 1977; Hashimoto et al. 1979). Neuere Studien legen allerdings einen mehr kaudal gelegenen Ursprungsort im Bereich des Lemniscus lateralis nahe (Scherg und von Cramon 1985; Caird und Klinke 1987). Die Zuordnung der Gipfel II und IV ist bisher umstritten und das Auftreten dieser Gipfel ist nicht so konstant wie das der Gipfel I, III und V. Daher werden die Gipfel II und IV bei der klinischen Anwendung von AEPs weniger herangezogen. Der Prozentsatz pathologischer Befunde bei der AEP-Untersuchung von Morbus Wilson-Patienten mit neurologischer Symptomatik differierte zum Teil erheblich von Studie zu Studie. So beschrieben Fujita und Mitarbeiter 1981, dass 100% der AEP-Untersuchungen pathologisch ausgefallen seien (Fujita et al. 1981). Im Gegensatz dazu fand sich bei der Untersuchung von Westmoreland und Mitarbeitern (Westmoreland et al. 1974) kein pathologischer Befund. Studien neuerer Zeit zeigten konstant einen Anteil von pathologischen AEPs um 60% bei Wilsonpatienten mit neurologischer Symptomatik (Krause et al. 1985; Bornstein

1985; Chu 1986; Satishchandra und Swamy 1989; Butinar et al. 1990; Grimm et al. 1990; Grimm et al. 1991; Arendt et al. 1994). Bei asymptomatischen Morbus Wilson-Patienten reichen die Ergebnisse von normalen AEPs (Fujita et al. 1981; Roach et al. 1985; Chu 1986; Selwa et al. 1993) bis zu deutlich pathologischen AEPs bei einigen Patienten (Grimm et al. 1990; Aiello et al. 1992). Wegen dieser unterschiedlichen Ergebnisse sowohl bei symptomatischen als auch asymptomatischen Patienten wundert es nicht, dass in einigen Studien keine Korrelation zwischen den Ergebnissen der AEP-Untersuchung und der neurologischen Symptomatik gefunden wurde (Arendt et al. 1994), während andere Gruppen eine Korrelation fanden (Butinar et al. 1990). Aber als empfindliche Screening-Methode sind die akustisch evozierten Potentiale unumstritten, um neurologische Funktionseinschränkungen im Bereich des Hirnstammes bei Wilsonpatienten aufzudecken. Daher wurde die Untersuchung der akustisch evozierten Potentiale auch in der vorliegenden Studie zur Erfassung von Hirnstammschäden bei Morbus Wilson-Patienten durchgeführt.

Blinkreflex als technisches Mittel in der neurologischen Diagnostik

Als weitere neurophysiologische Untersuchung wurde in dieser Studie der Blinkreflex (Orbicularis-Oculi-Reflex [OOR]) bei den Wilsonpatienten untersucht. Der Blinkreflex untersucht die funktionelle Integrität des ersten Astes des Nervus trigeminus und des Nervus facialis und evaluiert pathologische Prozesse im Hirnstamm (Kugelberg 1952; Rushworth 1962; Kimura et al. 1969). In der Vergangenheit wurde der Blinkreflex ausgiebig an Normalpersonen und Personen mit unterschiedlichen Erkrankungen, wie zum Beispiel Wallenberg-Syndrom (Kimura und Lyon 1972; Ongerboer De Visser und Kuypers 1978; Fitzek et al. 1999), Encephalomyelitis disseminata (Kimura 1975; Ferguson et al. 1985), Friedreich-Ataxie (De Pablos et al. 1991), Morbus Parkinson (Messina et al. 1972; Kimura 1973), Chorea Huntington (Bollen et al. 1986; Agostino et al. 1988), Bell-Lähmung (Kimura et al. 1969; Kimura et al. 1976) und Schlaganfall (Inagaki et al. 1996) und anderen Erkrankungen untersucht (Eisen und Danon 1974; Fisher et al. 1979). Bei der Ableitung des Blinkreflexes werden in der EMG-Ableitung nach Stimulation des ersten Trigeminasastes einer Seite zwei, zeitlich nacheinander auftretende Komponenten unterschieden (Kugelberg 1952; Evinger et al. 1991). Die frühe Komponente (R1-Latenz) stellt sich meist nur

ipsilateral dar, die späte Komponente (R2-Latenz) zeigt sich bilateral mit einer in der Regel größeren Amplitude und geringeren Reizschwelle als die frühe Komponente (Shahani und Yang 1972). Eine dritte Komponente mit einer späten Latenz von 80 ms (Ellrich und Hopf 1996) ist aufgrund ihres unregelmäßigen Auftretens (Penders und Delwaide 1969; Esteban 1999) und der zur Auslösung nötigen hohen Reizstärke (Rossi et al. 1989; Ellrich und Hopf 1996) bisher in der Diagnostik zu vernachlässigen und wurde daher auch in dieser Studie nicht untersucht. Bei der frühen R1-Komponente des Blinkreflex wird allgemein von einem auf den Hirnstamm beschränkten Reflexbogen ausgegangen, der nur drei Neuronen umfasst (Lindquist und Martensson 1970; Iwata et al. 1972; Trontelj und Trontelj 1978; Ongerboer De Visser 1983). Die späte R2-Komponente zeichnet sich durch einen polysynaptischen Reflexbogen aus (Penders und Delwaide 1973; Shahani und Young 1973), in den nicht nur kaudal der Pons liegende Strukturen eingebunden sind (Hirakoa und Shimamura 1977; Holstege und Kuypers 1977; Holstege et al. 1977; Ongerboer De Visser und Kuypers 1978; Pellegrini et al. 1995; Esteban 1999; Ellrich und Treede 1998; Almàrcegui et al. 1999; Fitzek et al. 1999). Um die Belastung der Patienten zu verringern, wurde unlängst erfolgreich die elektrischen Stimulationen durch magnetische Stimulationen ersetzt (Hess et al. 1987; Britton et al. 1990; Bischoff et al. 1993). Wegen der besseren Tolerierung der magnetischen Stimulation vonseiten der Patienten (Bischoff et al. 1993) wurde diese auch in der vorliegenden Studie zur Ableitung des Blinkreflexes bei den Wilsonpatienten angewandt.

Kombination von AEP und Blinkreflex in der neurologischen Diagnostik

Bei den bisher veröffentlichten Untersuchungen bei anderen Krankheitsbildern als dem Morbus Wilson, in denen sowohl die akustisch evozierten Potentiale als auch der Blinkreflex untersucht wurden (Ferguson et al. 1985; De Pablos et al. 1991; Inagaki et al. 1996), zeigte sich als gemeinsames Ergebnis, dass sich beide Untersuchungen in der Diagnose von Hirnstammschädigungen ergänzen. De Pablos und Mitarbeiter fanden bei Patienten mit Friedreich-Ataxie keinen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen von Blinkreflex und AEP (De Pablos et al. 1991). Bei der Untersuchung von Patienten mit Encephalomyelitis disseminata erwies sich die AEP-Untersuchung sensitiver als die Ableitung des Blinkreflexes (Ferguson et al. 1985). Hingegen legten Inagaki und Mitarbeiter bei

der Untersuchung von Patienten mit zerebralen Lähmungen aufgrund perinataler Asphyxie dar, dass die Blinkreflex-Testung sensitiver als die Untersuchung der akustisch evozierten Potentiale sei (Inagaki et al. 1996). Wahrscheinlich sind die abweichenden Ergebnisse auf die speziellen Symptome der unterschiedlichen Patientenkollektive zurückzuführen.

Blinkreflex bei Wilsonpatienten

Bisher gab es nur eine Studie, in der bei Morbus Wilson-Patienten eine Ableitung des Blinkreflexes erfolgte (Chu 1994, die in einem nicht gängigen Journal (J. Formos Med Assoc.) veröffentlicht wurde). Bei dieser von Chu durchgeführten Studie wurden an einem sehr kleinen Kollektiv von 10 Patienten auch die akustisch evozierten Potentiale abgeleitet. Chu verglich dabei aber nur die Ergebnisse des kleinen Wilsonkollektivs mit den Untersuchungsergebnissen von Familienmitgliedern und einer Kontrollgruppe. Seine Ergebnisse zeigten im Mittel signifikante Veränderungen sowohl der frühen R1-Komponente als auch der späten R2-Komponenten des Blinkreflexes bei den Wilsonpatienten im Vergleich zu den Familienmitgliedern und der Kontrollgruppe. Es ergaben sich bei einigen Patienten pathologisch erhöhte Werte für die R1-Latenz oder die R2-Latenz ipsilateral. Die Berechnung der Korrelation zwischen den Ergebnissen des Blinkreflexes und den Ergebnissen der akustisch evozierten Potentiale war auf Grund der geringen Fallzahl wahrscheinlich nicht möglich. Ebenso wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des Blinkreflexes und der klinischen Symptomatik nicht untersucht. Da es sich bei der Studie von Chu um ein kleines Patientenkollektiv von nur 10 Wilsonpatienten handelte, ist **die hier vorliegende Studie die erste größere Studie, mit einer Zahl von 23 Wilsonpatienten, bei der sowohl die Klinik, die akustisch evozierten Potentiale als auch der Blinkreflex untersucht wurden.**

Dabei wurde zum einen Augenmerk auf die absolute und relative Zahl an pathologisch verlängerten Latenzen bei der Ableitung des AEP und des Blinkreflexes gelegt. Zum anderen wurde auch einer möglichen Korrelation zwischen den Werten der AEP-Ableitung und der Blinkreflex-Untersuchung nachgegangen. Da die anatomischen Strukturen des Hirnstamms, die bei der Ableitung der akustisch evozierten Potentiale und dem Reflexbogen des Blinkreflexes eine Rolle spielen, relativ nah bei einander liegen, ist eine

signifikante Korrelation von AEP-Gipfeln mit Blinkreflex-Komponenten schon im Vorfeld dieser Studie wahrscheinlich.

Ziel der Studie

Ziel dieser Studie war also die durch die Kupfertoxizität entstandenen Schäden im Bereich des Hirnstammes bei Wilsonpatienten genauer zu analysieren. Da es für den Morbus Wilson bisher keine Korrelation zwischen Blinkreflex-Untersuchungsergebnissen und der klinisch neurologischen Symptomatik gibt und nur selten AEP-Werte mit der klinisch neurologischen Symptomatik korreliert wurden (Grimm et al. 1990; Arendt et al. 1994), werden in dieser Studie solche Korrelationen berechnet. Die Ergebnisse dieser Korrelationen erlauben Aussagen über die Nützlichkeit von AEP und Blinkreflex zur Entdeckung subklinischer neurologischer Defizite und ihren Nutzen als objektives Überwachungsinstrument in der Therapie des Morbus Wilson. Des weiteren wurde der Zusammenhang zwischen den Werten von AEP und Blinkreflex und spezifischer Laborwerte untersucht, die im Rahmen einer Wilson-Erkrankung häufig verändert sind. Ebenso wurden diese Laborwerte mit der klinisch neurologischen Symptomatik korreliert. Auch hier war es das Ziel, Therapiekontrollparameter zu ermitteln.

Zusammenfassend geht es in dieser Studie um eine Ausweitung der Möglichkeiten der Diagnostik und der Therapiekontrolle des Morbus Wilson mit Hilfe des Blinkreflexes und um die Quantifizierung der Funktionsbeeinträchtigung der Hirnstammstrukturen von Wilsonpatienten, denen bisher wenig Beachtung geschenkt wurde.

2.Material und Methoden

a. Patienten

Das Untersuchungskollektiv von 23 Wilson-Patienten (vergl. Tabelle 1) setzte sich aus 13 Frauen und 10 Männern zusammen. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei $34 \pm 7,4$ Jahre bei einer Altersspanne von 16 bis 48 Jahren. Die Diagnose des Morbus Wilson wurde bei jedem Patienten durch den Nachweis von spezifischen Laborparametern und der klinischen Symptomatik gestellt. Zu den Morbus Wilson-typischen Laborparametern, die in Tabelle 2 im Detail aufgeführt sind, gehörten ein verminderter Coeruloplasmin-Wert im Serum, ein verminderter Serum-Kupfer-Gehalt und eine erhöhte Kupferausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin. Als Morbus Wilson typische Befunde wurden gewertet 1.) ein nachweisbarer Kayser-Fleischer-Ring, 2.) Basalganglien-Symptome (Tremor, Dystonie, Athetose, Chorea, Rigor), 3.) cerebelläre Symptome (Ataxie, Dysarthrie, Dysdiadochokinese, Dysmetrie bei den Zeigerversuchen, Gangunsicherheit) und 4.) fokale Hirnstammsymptome (u.a. Störungen der Okulomotorik). Die Krankheitsdauer der einzelnen Patienten betrug zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 2 und 35 Jahren. Alle Patienten waren unter Therapie mit einem Chelat-Bildner, wobei 14 Patienten mit D-Penicillamin (DPA) und 9 mit Triethylen-Tetramin-Dihydrochlorid (Trientine) behandelt wurden. Als relevante neurologische Begleiterkrankungen lag bei 2 Patienten zusätzlich eine Encephalomyelitis disseminata vor. Ein Patient hatte drei Jahre zuvor eine Hirnblutung im Bereich des Nucleus lentiformis erlitten und bei einem Patienten war zusätzlich ein fokales Anfallsleiden diagnostiziert worden. Die übrigen Begleiterkrankungen sowie alle sonstigen relevanten Patientendaten sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Bei jedem Patienten wurden sowohl akustisch evozierte Hirnstammpotentiale (AEP) und Blink-Reflex (= Orbicularis Oculi Reflex [OOR]) als auch die klinisch neurologische Untersuchung und die Untersuchung der Laborparameter an ein und demselben Tag durchgeführt.

Alle im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten haben ihre Einwilligung zu den einzelnen Tests gegeben. Da die Tests nicht invasiv waren, hat diese Studie die Genehmigung der lokalen Ethikkommission nach der Deklaration von Helsinki.

Die Normbereiche für die Untersuchung der akustisch evozierten Hirnstammpotentialen entstammen den Auswertungen eines großen Normkollektivs, das an der neurologischen Uniklinik Düsseldorf für die Evaluierung der klinischen Routine untersucht wurde. Die Normbereiche für den Blinkreflex sind einer Studie von Bischoff et al. 1993 entnommen, die unter denselben Bedingungen mit denselben Materialien und im selben Raum wie die aktuelle Studie durchgeführt worden ist.

b. Laborparameter

Auf Grund klinischer Erfahrungen wurde für diese Studie eine Vorauswahl von Laborwerten getroffen, die im Rahmen einer Wilson-Erkrankung häufig verändert sind. Schließlich wurden zum Vergleich bzw. zur Korrelation mit den Untersuchungsergebnissen von AEP, OOR (siehe Tabelle 3) und des Hirnstamm-Scores (siehe Abschnitt c) folgende Laborparameter aufgelistet : Lactatdehydrogenase (LDH), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyl-Transferase (g-GT), Cholinesterase (CHE), Thrombozytenzahl, Coeruloplasmin, Kupfer im Serum, Kupfer im 24-Stunden-Sammelurin in mg/l, Kupferausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin in mg/Tag und Gesamteiweiß im 24-Stunden-Sammelurin in mg/l. Leider ergaben sich für einige Patienten fehlende Werte (siehe Tabelle 2), obwohl das Ziel der Arbeit war, möglichst alle Parameter an einem Tag zu erhalten. Am häufigsten konnten die 24-Stunden-Sammelurin-Werte nicht bestimmt werden wegen der zum Teil mangelhaften Compliance der Patienten, den 24-Stunden-Sammelurin zur Untersuchung mitzubringen.

Sämtliche Laboruntersuchungen wurden im Zentrallabor der Medizinischen Einrichtungen der Universität Düsseldorf durchgeführt. Das Zentrallabor nimmt regelmäßig an Laborringversuchen zur Qualitätssicherung teil.

c. Neurologische Scores

Aufgrund der klinischen Untersuchung wurde die neurologische Symptomatik mit Hilfe eines Scores semiquantitativ dokumentiert. Dieser Score wurde bereits in früheren Arbeiten über Wilson-Patienten benutzt (Hefter et al. 1993). Er umfaßt 1. Bradykinesie, 2. cerebelläre Symptome, 3. Dystonie, 4. Gangunsicherheit, 5. Störungen der Okulomotorik, 6. Sprechdefizite, 7. Tremor, 8. pathologische Reflexe, 9. sensorische Defizite und 10. Zeichen eines Psychosyndroms. Für jeden dieser Parameter wurde ein Wert zwischen 0 und 3 vergeben, wobei 0 bedeutete, daß keine Auffälligkeit vorlag, und 3, daß eine erhebliche Funktionseinschränkung zu beobachten war. Die Items 1 bis 7 wurden zu einem Teilscore (Motor Score) und die Items 8 bis 10 zu einem anderen Teilscore (Non-motor Score) zusammengefaßt. Da es bei dieser Studie speziell um Untersuchungen des Hirnstamms bei Wilson-Patienten geht, wurde zur Korrelation mit den übrigen Parametern noch ein Hirnstamm-Score für jeden Patienten erstellt. Dieser Hirnstamm-Score umfaßte die 2 Items Okulomotorik und Sprechdefizit. Insgesamt ergaben sich für den Hirnstamm-Score Werte von 0 bis 6.

Die neurologischen Scores der einzelnen Patienten finden sich in den ersten drei Spalten von Tabelle 2 (pathologische Laborwerte sind **fett** gedruckt).

d. akustisch evozierte Hirnstammpotentiale

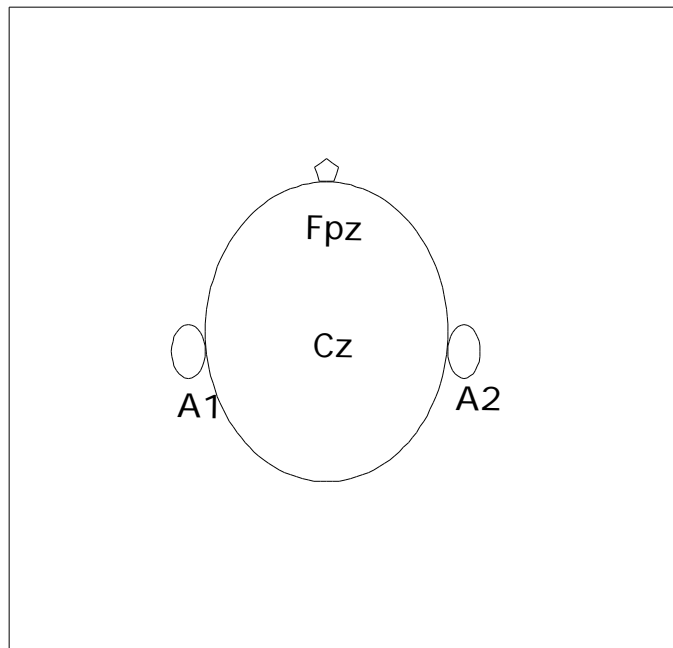
Zur Untersuchung der akustisch evozierten Hirnstammpotentiale (AEP) wurden die Patienten gebeten, sich möglichst entspannt in einen Stuhl mit Kopflehne zu setzen. Die Patienten wurden ausdrücklich angehalten, sich während der Testreihen möglichst wenig zu bewegen und die Augen geschlossen zu halten, um Artefakte möglichst zu verhindern.

Für die Auslösung und Ableitung der AEPs wurde der Compact Four von der Firma Nicolet (Madison, Wisconsin, U.S.A.) und die dazu gehörige Software (Nicolet Biomedical Instruments Compact Four EP Version K.1) benutzt. Um einen möglichst geringen Hautwiderstand zu erhalten, wurde die Haut an den

Stellen, an denen die Elektroden angebracht werden sollten, mit Hilfe einer Elektrodenpaste (Zusammensetzung: Tragant 6,28g, Glycerin 10,05g, NaCl 42,71g, di-Kaliumtartrat 2,52g, Aqua dest. 125,63g, Lapis punicis plv. 62,81g) aufgeraut. Zur Ableitung der bioelektrischen Signale wurden Oberflächen-Silber-EEG-Elektroden (Ag/AgCl) von Nicolet (10 mm Durchmesser, 1 m Kabellänge) verwendet, die mit Hilfe einer haftenden, gut leitenden Elektrodencreme (Electrode Cream: Genuine Grass EC2) angebracht wurden. Dabei wurde die indifferente (positive) Elektrode am Vertex (Cz), die differente (negative) Elektrode am ipsilateralen Mastoid (A₁/A₂) und die Erdelektrode an der Stirn (Fpz) plaziert. Die Anordnung der Elektroden ist in Abbildung 1 dargestellt. Für jeden Patienten wurden die individuelle Hörschwelle für beide Ohren ermittelt. Als Stimuli wurden akustische Reize in Form von Klicks, generierte Rechteckreize, in einer Lautstärke von 70 db über der Hörschwelle mittels eines Audiocups Amplivox Kopfhörers monoaural appliziert. Pro Messung wurden 1000 Klicks mit einer Dauer von 100 µs mit einer Frequenz von 11,3 Hz dargeboten, während das kontralaterale Ohr mit einem Rauschen von 70 db Lautstärke vertäubt wurde. Die über die Elektroden abgeleiteten Potentiale wurden über einen Verstärker mit einer Eingangsempfindlichkeit von 50 µV pro Einheit und einem Bandpaßfilter von 150 bis 3000Hz an einen Averager weitergeleitet. Der Averager führte dann eine Mittelung von 1000 Reizantworten mit einer Analysezeit von 10 ms durch, wobei Reizantworten mit durch Muskelaktionspotentiale entstandene Artefakte von der Mittelung automatisch ausgeschlossen wurden und als Ersatz ein neuer Klick ausgelöst bzw. addiert wurde.

Für jedes Ohr wurden zwei Messungen ausgeführt um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu sichern. Falls die beiden Messungen zu sehr voneinander abwichen, wurde eine dritte Messung angeschlossen. Die einzelnen Messungen wurden dann gemittelt. Anschließend erfolgte die Bewertung der erzielten Ableitungen und die Zuordnung der einzelnen Gipfel zu den bekannten AEP-Gipfel (I, II, III, IV, V) am Bildschirm durch Cursorinteraktion. Die Richtigkeit der Zuordnung wurde in jedem Einzelfall von einem Oberarzt der Neurologischen Klinik der Universität Düsseldorf überprüft. Das Ergebnis wurde schließlich mittels eines Deskjet 520 Druckers von Hewlett Packard (Camas, Washington, U.S.A.) ausgedruckt.

Abbildung 1 : Anordnung der Elektroden für AEP



Die indifferente, positive Elektrode wurde am Vertex (Cz) angebracht. Die differente, negative Elektrode wurde an dem ipsilateralen Mastoid (A1 bzw. A2) und die Erdelektrode an der Stirn (Fpz) befestigt

e. Blinkreflex [=Orbicularis Oculi Reflex (OOR)]

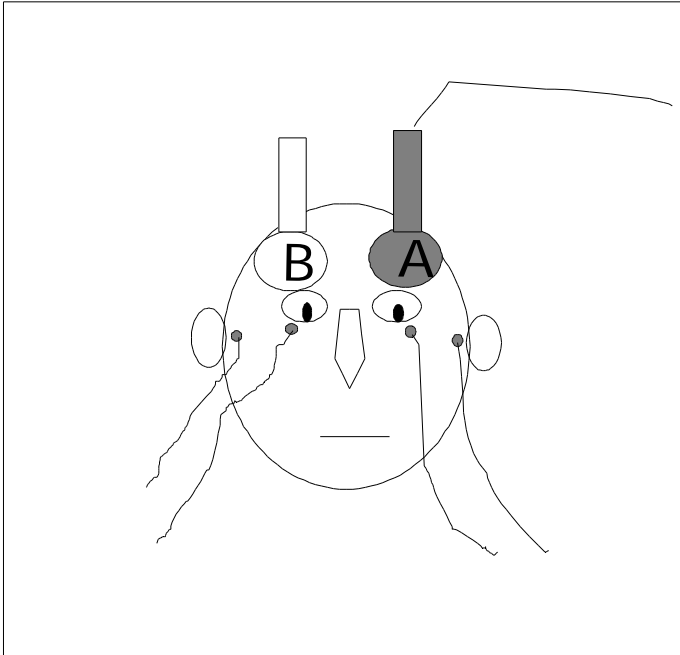
Zu der Untersuchung des Blinkreflexes (OOR) wurden die Patienten in einem ruhigen Raum in einen Lehnstuhl gesetzt, der anschließend in eine halbliegende Position gebracht wurde. Die komplette Untersuchung erfolgte unter Zuhilfenahme der gleichen Apparatur, die auch schon von Bischoff et al. 1993 benutzt und beschrieben wurde. Die Auslösung des OOR wurde durch magnetische Reizung des Nervus supraorbitalis an seinem Austrittspunkt durch das Foramen supraorbitale oberhalb des jeweiligen Auges erreicht. Der Nervus supraorbitalis stellt einen Endast des ersten Astes (Nervus ophtalmicus) des Nervus trigeminus dar. Die magnetische Stimulation erfolgte mit Hilfe der 2.2 Tesla Version des Magstim 200 Stimulator (Novamatrix, Wallingford, Connecticut, USA) unter Benutzung einer schmalen Magnetspule (Circular 40 mm Type 9594), die einen Außendurchmesser von 62 mm hatte. Die Magnetspule besteht aus 21 Windungen eines Kupferdrahtes. Durch den durch die Spule geleiteten Strom (etwa 5000 A , zu Null abfallend in 300 bis 500 μ s) entsteht ein rasch wechselndes Magnetfeld um die Spule herum, das nach 150 μ s einen Wert

von 2 Tesla um die Mitte der Spule erreicht. Dieses Magnetfeld induziert einen elektrischen Strom innerhalb des Gewebes unter der Spule, der den entgegengesetzten Verlauf im Vergleich zu dem Stromfluß in der Spule aufweist. Um den Nervus supraorbitalis zu stimulieren, wurde die Mitte der Spule über dem lateralen Anteil der Stirn plaziert, so daß die Spulenwindungen senkrecht zu dem Nerv verliefen. Die Plazierung der Spule ist in Abbildung 2 wiedergegeben. Bei der Reizung des linken supraorbitalen Nervs wurde die Spule in Position A gehalten, so daß von vorne gesehen die Reizrichtung der Spule im Uhrzeigersinn verlief. Für die Reizung des rechten Nervs wurde die Spule gedreht und in Position B (also mit Spulenverlauf gegen den Uhrzeigersinn) angelegt.

Die Reizstärke wurde für jeden Patienten individuell angepaßt, um stabile Reizantworten zu erhalten und gleichzeitig die Belastung der Patienten so gering wie möglich zu halten. Nach Festsetzen der individuell nötigen Reizstärke (50-70% des maximalen Outputs des Stimulators) wurde diese während der kompletten Untersuchung konstant gehalten. Das Zeitintervall zwischen zwei Reizen auf derselben Seite maß mindestens 10 Sekunden, um eine Habituation an den Reiz zu verhindern.

Für den Zeitraum der magnetischen Stimulation wurden die Patienten aufgefordert, ihre Augen normal geöffnet zu halten. Um mögliche Artefakte durch Augenbewegungen zu vermeiden, wurden die Patienten zusätzlich angewiesen, einen Punkt in gerader Blickrichtung zu fixieren.

Abbildung 2 : Anordnung von Spule und Elektroden für Blinkreflex



Die Magnetspule (in Position A : grau / in Position B : weiß) wird über das Foramen supraorbitale gehalten, um den gleichnamigen Nerv zu stimulieren. Die aktive Elektrode wird in der Mitte des Unterlides angebracht. Die Referenzelektrode ist über dem Jochbein, 2 cm vor dem Ohr befestigt. Bei der Position B wurde die Spule auch noch gedreht, damit der Spulenverlauf anders als in Position A entgegen dem Uhrzeigersinn verlief.

Die Ableitung der EMG-Signale der Reflexantwort erfolgte mittels selbstklebender Oberflächenelektroden (Dantec, Skovlunde, Dänemark). Dabei wurde die aktive Elektrode über dem mittleren Drittel des infraorbitalen Anteils des Musculus orbicularis oculi am unteren Augenlid angebracht. Die Referenzelektrode wurde weiter lateral über dem Jochbein, 2 bis 3 cm ventral der Ohrmuschel platziert. Am distalen Ende des rechten Unterarmes wurde die Erdelektrode mit Hilfe einer Elektrodenklemme befestigt. Damit der Hautwiderstand möglichst klein gehalten wurde, wurde auf die Haut unter den Elektroden Elektrodencreme (siehe oben) aufgetragen. Die EMG-Ableitung wurde durch einen Verstärker der Firma Tönnies (Freiburg i.Br., BRD) aufbereitet, so dass 1 μ V auf 1 mV verstärkt wurde. Die Reflexantworten wurden digitalisiert mit einem CED-System der Firma Science Products (Frankfurt a. M., BRD) mit einer Sampling-Frequenz von 5000 Hz und einem Bandpass-Filter von

30 bis 1.000 Hz. Die gewonnenen Daten wurden auf Harddisk gespeichert und off-line analysiert.

Pro Kopfseite wurden 10 „gute“ Reizantworten mit klaren R2-Gipfeln aufgenommen, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Es wurden sofort die EMG-Ableitungen gelöscht, bei denen keine deutlichen Signale ausgemacht werden konnten, und ein neuer Durchgang wurde addiert. Zur Auswertung der Latenzen von R1 und R2 bzw. R2 der Gegenseite (R2c) wurden die Graphen aller 10 Messungen überlagert und vom Untersucher Trial für Trial beurteilt. Die Latenzen wurden durch Cursorinteraktion vom Untersucher festgelegt. Eine automatische Gipfelerkennung war nicht durchführbar. Die Latenzen wurden anschließend gemittelt. Hierbei wurde die Latenz des R1-Gipfels als die Zeit zwischen dem Reizartefakt und der initialen Auslenkung des ersten evozierten Potentials gemessen. Die Latenz des ipsilateralen und contralateralen R2-Gipfels bestand aus dem Intervall zwischen dem Reizartefakt und dem Beginn der Auslenkung der zweiten Antwort. Für jede Latenz beider Kopfseiten wurde eine Ableitung mit Cursormarkierung geplottet und anschließend alle 6 Plotts auf einer Seite angeordnet und ausgedruckt. Anschließend wurden die Plots von einem zweiten unabhängigen Untersucher noch einmal auf Plausibilität geprüft.

f. Genstatus der Wilsonpatienten

Bei 21 der 23 Wilsonpatienten erfolgte zusätzlich eine Bestimmung des Genstatus in Hinblick auf die häufigste Mutation des Wilson-Gen H 1069Q auf Chromosom 13. Ziel war es zu untersuchen, ob es einen Unterschied in der Anzahl an pathologischen Werten bei AEP und Blinkreflex zwischen für dieses Gen homozygot positive, homozygot negative und heterozygote Patienten gab.

g. Auswertung und Statistik

Bei der Auswertung der evozierten Potentiale wurde bei den akustisch evozierten Hirnstammpotentialen Hauptaugenmerk auf Gipfel I, Gipfel III, Gipfel V und die

Zwischengipfel-Intervalle I-V und III-V gelegt. Gipfel II und Gipfel IV wurden wie in vielen früheren Studien nicht berücksichtigt. Für Gipfel II und Gipfel IV konnte bis zum heutigen Tage keine eindeutige Zuordnung zu bestimmten Hirnstammarealen gefunden werden, einige Autoren behaupten sogar, daß es sich bei diesen Gipfeln um Überlagerungsartefakte handelt. Diese beiden Gipfel haben sich in der Vergangenheit ebenso wie das Zwischengipfel-Intervall I-III als für den Morbus Wilson wie auch für andere Erkrankungen wenig relevant erwiesen. Für den Blinkreflex wurden die R1-Latenzen ipsilateral und die R2-Latenzen ipsilateral und contralateral sowohl für die Stimulation links als auch rechts untersucht.

Es wurden die Latenzen von AEP und OOR als pathologisch gewertet, die länger als der Mittelwert + zweifacher Standardabweichung des Normkollektivs waren. Das Fehlen von Gipfeln wurde bei den AEPs als pathologisch gewertet.

Für die Korrelation der Werte von AEP und Blinkreflex wurde wegen der parametrischen Werte und der ausreichend hohen Fallzahl der Produktmoment-Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Bei der Korrelation der Werte der evozierten Potentiale mit den Laborwerten wurde ebenfalls dieser Korrelationskoeffizient angewandt. Hingegen wurde bei der Korrelation des Hirnstammcores mit den Laborwerten und den Werten der evozierten Potentiale der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient benutzt, da es sich um diskrete Werte handelte. Statistische Signifikanz wurde für $p < 0.05$ festgelegt. Um signifikante Unterschiede in der Anzahl von pathologischen Werten für AEP und OOR für Patienten mit unterschiedlichem Genstatus für das Wilson-Gen H 1069Q auf Chromosom 13 zu ermitteln, wurden die Werte mittels einer Vier- bzw. Sechs-Felder-Tafel ausgewertet. Für die statistische Analyse wurde als Software Microsoft Excel 97 und SPSS 9.0 benutzt.

Tabelle 1 : Klinische Daten der 23 Morbus Wilson-Patienten

Angegeben sind das Alter, das Geschlecht, das Alter zum Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation, die Krankheitsdauer, die Nebenerkrankungen und die aktuelle Medikation.

Pat.no.	Alter	Sex	Manifestation	Krankheitsdauer	Begleiterkrankungen	Medikation
1	37	w	18	19	Thrombozytopenie	Penicillamin
2	35	m	16	19		Penicillamin,Tiapridex Mylepsinum,Dociton
3	31	w	6	25		Penicillamin
4	29	m	18	11		Parkinsan, Penicillamin Metoprolol
5	32	w	6	26	Cholezystolithiasis	Penicillamin
6	26	w	20	6		Penicillamin
7	41	m	10	31		Penicillamin
8	16	m	15	1		Trientine, Artane, Tiapridex
9	35	m	31	4	chron.akt.Hepatitis	Penicillamin,Benodon(?)
10	29	w	22	7	rheum.Erkrankung Retrocollis	Trientine,Artane,Bespar Nuriphasic
11	35	m	23	12	art.Hypertonus Nucl.Lentiformis-Blutung	Penicillamin, Vit.B6
12	38	w	19	19		Penicillamin,Mylepsinum
13	33	w	28	5	Multiple Sklerose Penicillamin-Unverträglichkeit	Trientine,Vit.B-Komplex Causticum,Cerebellum-c. Skorodit,Hepatorodon Jarsin,Stilnox,Arnica
14	39	w	6	33		Trientine
15	37	m	37	0	Autoimmunthyreoiditis Penicillamin-Unverträglichkeit	Trientine,Dociton,Vit.B6
16	41	w				Trientine
17	39	m				Trientine
18	30	m	18	12	HWS- und LWS-Syndrom	Penicillamin
19	43	m	20	23	fokales Anfallsleiden	Penicillamin,Zentropil, Demetrin,Benadon
20	25	w	21	4		Penicillamin,Artane Tiapridex
21	48	w	25	23		Penicillamin
22	25	w	20	5	Penicillamin-Unverträglichkeit	Trientine,Artane
23	45	w	33	12	Multiple Sklerose fokales Anfallsleiden	Trientine,Tegretal,Saroten

Tabelle 2 : Ergebnisse der klinischen Testung und der Laboruntersuchungen der einzelnen Patienten

Patient Nr.	Hirnstamm Score	Motor Score	Gesamt Score	LDH U/l	GOT U/l	GPT U/l	g-GT U/l	CHE U/l	Thrombozyten / μ l	Ceruloplasmin mg/dl	Cu im Serum mg/l	Cu im Urin mg/l	Cu-Ausscheidung mg/d	Eiweiß im Urin mg/l
1	2	3	4	~	~	~	~	~	114.000	16	0,6	0,41	0,72	62
2	2	10	10	~	~	~	~	~	209.000	31	1,17	~	~	~
3	0	0	1	146	10	9	6	5789	220.000	9	0,32	0,03	0,06	117
4	4	11	12	179	12	18	18	6826	199.000	<7	0,09	~	~	~
5	1	2	2	121	8	9	6	2552	136.000	<7	0,16	0,04	0,08	92
6	3	7	7	145	8	8	40	4186	287.000	<7	0,11	0,25	0,46	134
7	2	5	5	173	14	31	38	5245	194.000	14	0,5	0,77	0,92	216
8	2	6	6	164	12	13	12	5721	161.000	<7	0,02	0,09	0,14	138
9	1	3	3	117	9	13	15	5323	244.000	<7	0,05	0,29	0,58	61
10	6	16	20	156	10	15	10	3609	314.000	<7	0,05	0,04	0,1	143
11	1	6	8	148	13	19	49	~	128.000	<7	0,11	0,07	0,16	~
12	2	7	8	144	8	6	12	2506	185.000	<7	0,18	3,12	1,56	514
13	4	13	18	169	12	14	8	4237	199.000	<7	0,19	0,01	0,01	65
14	0	3	4	187	9	6	10	4882	66.000	8	0,16	0,08	0,19	58
15	4	9	11	174	15	17	38	3234	138.000	15	0,75	0,23	0,44	~
16	4	11	14	154	14	32	30	3216	293.000	9	0,21	~	~	~
17	1	4	6	141	8	11	13	5998	235.000	30	1,17	0,45	0,63	67
18	2	5	5	147	17	30	30	4386	172.000	<7	0,17	~	~	~
19	3	9	10	156	15	24	12	5986	~	11	~	~	~	~
20	2	4	6	104	10	10	8	4185	189.000	8	0,2	0,29	0,61	58
21	1	2	6	151	12	15	17	4686	219.000	29	1,02	~	~	~
22	2	6	6	145	20	18	17	3065	78.000	<7	0,11	~	~	~
23	1	5	8	153	11	12	40	4161	212.000	~	0,86	0	0,01	50
Referenz-Bereich				120-240	<17	<23	<28	3500-8500	150-400 x1000	20-60	0,82-2,73	<0,1	0,01-0,06	<100
n =	23	23	23	21	21	21	21	20	22	22	22	16	16	14
MW =	2,2	6,4	7,8	151	11,8	15,7	20,4	4490	190.545	11,18	0,373	0,386	0,417	126,79
SD =	1,466	3,917	4,735	20,2	3,24	7,81	13,5	1229	64528	8,28	0,379	0,758	0,4187	121,19
n (path.) =				2	1	4	7	5	6	19	18	8	13	6
n(path) %				9,5	4,8	19	33,3	23,8	27,3	86,4	81,8	50	81,3	42,9

3. Ergebnisse

a. Klinik und Labor

I. Ergebnisse der klinischen Scores der neurologischen Symptome.

Die Ergebnisse der klinisch neurologischen Untersuchungen der Patienten und die entsprechenden Score-Ergebnisse der einzelnen Patienten finden sich in Tabelle 2.

Bei der Durchsicht der einzelnen Items des klinisch neurologischen Scores fiel eine unterschiedliche Häufigkeit der Symptome auf. So fand sich eine Bradykinesie bei 22 von 23 Patienten. Bei 21 Patienten fand sich ein Sprechdefizit. Jeweils 13 Patienten zeigten zerebelläre Symptome und Gangunsicherheit. Dystonie und pathologische Reflexe waren bei 12 Patienten zu erkennen. 11 Patienten zeigten Störungen der Okulomotorik und die gleiche Anzahl von Patienten wies ein Psychosyndrom auf. Nur 8 zeigten einen klinisch relevanten Tremor und 6 hatten sensorische Defizite. Insgesamt fiel auf, dass vorwiegend motorische Defizite festzustellen waren. 8 Patienten wiesen überhaupt keine Symptome außer den motorischen Defiziten auf. Hingegen zeigte nur eine Patientin keine Symptome bei den Items des Motor-Scores. Für den Hirnstamm-Score als Teil des Motor-Scores fanden sich auf Grund der großen Häufigkeit von Sprechdefiziten (21 von 23) und der mittleren Häufigkeit von Störungen der Okulomotorik (11 von 23) nur 2 Patienten ohne Symptome in diesem Bereich. Bei den Patienten mit relevanten neurologischen Begleiterkrankungen waren bei einer Patientin mit Encephalomyelitis disseminata (Nr.13 in Tabelle 2) alle 3 Scores auffällig hoch. Die andere Patientin mit Encephalomyelitis disseminata (Nr.23 in Tabelle 2) und der Patient mit Blutung im Bereich der Basalganglien (Nr.11 in Tabelle 2) zeigten dagegen mit dem Gesamtkollektiv verglichen eher durchschnittliche Werte für den Gesamtscore und den Motor-Score und wiesen nur geringfügige Hirnstammsymptome auf. Ausgesprochen hohe Werte für alle 3 Scores fanden sich außerdem noch bei einer Patientin mit Retrocollis und rheumatischer Symptomatik (Nr.10 in Tabelle 2).

II. Ergebnisse der Laboruntersuchungen.

Da die Parameter des Kupferstoffwechsels zur Diagnosestellung herangezogen werden, sind sie erwartungsgemäß in dem Patientenkollektiv sehr häufig auffällig. So wiesen 19 von 22 Patienten einen erniedrigten Coeruloplasmin-Spiegel und 18 von 22 einen erniedrigten Kupfergehalt im Serum auf. In 8 von 16 Fällen war der Kupfergehalt im 24-Stunden-Sammelurin über die Norm erhöht und bei 13 von 16 Patienten wurden erhöhte Werte für die Kupferausscheidung pro Tag gemessen.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass entsprechend einer 1990 unter Wilsonexperten getroffenen Konvention die 24-Stunden-Urin-Kupferausscheidung möglichst 2 Tage nach Absetzen der Chelat-Bildner gemessen werden sollte, um den Grad der Entkupferung messen zu können (siehe Diskussion). Von klinischer Bedeutung ist die signifikante Erhöhung des Gesamteiweiß im 24-Stunden-Sammelurin in 6 von 14 Fällen. Demgegenüber finden sich geringfügige Leberenzymauffälligkeiten. Das LDH war nur in 2 von 21 Fällen unterhalb des Referenzbereichs gelegen, erhöhte Werte lagen nicht vor. Die GOT war bei einem von 21 Patienten pathologisch erhöht, die GPT bei 4 von 21 und die g-GT bei 7 von 21. Hierbei handelt es sich um einen Sampling Bias, da in die neurologische Ambulanz vorwiegend Wilsonpatienten mit einer neurologischer, weniger mit einer hepatischen Symptomatik kommen. Die Werte der CHE lagen bei 5 von 21 Patienten unterhalb des Referenzbereichs. Für die Thrombozytenzahl ergaben sich bei 6 von 22 Patienten signifikant erniedrigte Werte.

b. Elektrophysiologische Zusatzuntersuchungen (AEP und OOR)

I. akustisch evozierte Hirnstammpotentiale (AEP)

Bei der Auswertung der akustisch evozierten Potentiale ergaben sich bei 15 der 23 Patienten (65 %) pathologisch verlängerte Latenzen. 8 dieser 15 Patienten zeigten einseitig oder auf beiden Seiten verlängerte Latenzen für den Gipfel V, Zwischengipfel-Intervall I-V (Int.I-V) und Zwischengipfel-Intervall III-V (Int.III-V) (Patienten 7; 9; 11; 12; 18; 19; 20; 22). Zwei Patienten zeigten nur

pathologische Latenzen der Zwischengipfel-Intervalle I-V und III-V (Patienten 6; 10). Bei einem anderen Patienten (Patient 15) wurden verlängerte Latenzen des Gipfel I, Gipfel III und des Gipfel V gemessen, die Differenz-Intervalle lagen aber im Normbereich. Für Patient 4 ergaben sich pathologische Werte für Gipfel III, Gipfel V, Int.I-V und das Int.III-V. Patient 17 zeigte verlängerte Latenzen für den Gipfel I, Gipfel V, Int.I-V und das Int.III-V. Eine Verzögerung nur für den Gipfel V fand sich in nur einem Fall (Patientin 23). Bei Patientin 16 waren die Latenzen des Gipfel V und des Int.III-V verlängert. Die Ergebnisse der einzelnen Patienten sind zusammen mit den Ergebnissen des Blinkreflexes in Tabelle 3 zusammengefasst.

Es ergaben sich für den Gipfel I und den Gipfel III nur in 2 Fällen signifikant verlängerte Latenzen. Hingegen waren bei 13 Patienten die Latenz des Gipfel V ein- oder beidseitig verlängert. Ebenfalls in 13 Fällen war Int.III-V betroffen und in 12 Fällen zeigte Int.I-V pathologische Latenzen. Die in dieser Studie deutliche Dominanz von Gipfel V, Int.I-V und Int.III-V an dem Anteil der pathologischen Latenzen entspricht den Ergebnissen früherer Studien (Arendt et al. 1994; Selwa et al. 1993; Aiello et al. 1992; Grimm et al. 1991; Butinar et al. 1990; Chu 1986; Krause et al. 1984).

Neben den verlängerten Latenzen einzelner Gipfel und Intergipfel-Intervalle waren bei 6 der 23 Patienten (26 %) Amplituden einzelner Gipfel deutlich verringert. Bei 2 Patienten (12; 15) waren beidseits die Gipfel IV und V in ihrer Ausprägung vermindert. Patient 4 zeigte einen beidseits niedrigen Gipfel V und Patient 9 wies beidseits eine Amplitudenabnahme für alle 5 Gipfel auf. Bei einem weiteren Patient (17) war nur der Gipfel V der rechten Seite verringert und eine andere Patientin (5) zeigte nur auf der linken Seite eine Reduktion der Amplituden von Gipfel II bis Gipfel V. Wie bei den Latenzen war auch bei den Amplitudenabweichungen hauptsächlich Gipfel V betroffen. 5 von diesen 6 Patienten zeigten zusätzlich zu den Amplitudenveränderungen signifikant verlängerte Latenzen (siehe oben). **Da die Amplituden stärker als die Latenzen von den Untersuchungsbedingungen, der Compliance des Patienten und dem individuellen Hautwiderstand im Bereich der Ableitungs-Elektroden beeinflusst werden, werden sie in dieser Studie nur als Begleitbeobachtungen erwähnt.**

In Abbildung 3 und 4 werden jeweils im unteren Teil normale AEPs einer Kontrollperson präsentiert und in den unteren Teilen der Abbildungen 5 und 6 normale AEPs eines Wilsonpatienten. Die Latenzen der Gipfel V sowie der Int.I-V-Latenzen und Int.III-V-Latenzen sind deutlich kürzer als die entsprechenden Latenzen eines schwer betroffenen Wilsonpatienten, dessen Ableitungen in den Abbildungen 11 und 12 gezeigt werden. Dieser Patient wies zusätzlich noch eine verlängerte Gipfel III-Latenz links auf.

II. Blinkreflex (OOR)

Bei der Auswertung der Blinkreflexableitungen wiesen 14 von 23 Patienten (61 %) pathologische Befunde auf (siehe Tabelle 3). Davon zeigten 13 Patienten signifikant verlängerte Latenzen der Reizantworten. Hierbei war in 6 Fällen (1; 2; 5; 6; 19; 20) nur die R1-Latenz ein- oder beidseitig betroffen. In weiteren 4 Fällen (4; 10; 12; 15) waren sowohl die R1- als auch die R2-Latenzen ipsi- und contralateral pathologisch verlängert. Für 2 Patienten (11 ; 23) ergaben sich verlängerte R1- und R2-Latenzen nur ipsilateral. Patientin 22 zeigte nur eine verlängerte R2-Latenz ipsilateral bei Stimulation der rechten Seite. Der 14. pathologische Befund bestand aus einem Fehlen der R1-Komponente bei Reizung des rechten Nervus supraorbitalis bei Patientin 14. Alle weiteren Latenzen dieser Patientin lagen im Referenzbereich. Insgesamt war die R1-Komponente (12 von 23) öfter als die R2-Komponente (7 von 23) pathologisch verändert. Dies wurde bereits von Chu beobachtet (Chu 1994). Abweichend erhob Chu bei seinen 10 Patienten aber keine pathologischen Befunde für die R2-Latenz contralateral. 6 von 23 Patienten wiesen verringerte Amplituden der Reizantworten des OOR auf. Dabei waren in 3 Fällen (bei Patientinnen 1 und 23 beidseits; bei Patientin 6 nur links) die Amplituden der R1- und R2c-Komponenten betroffen. Bei 2 Patienten (12; 16) waren die R1-, R2- und R2c-Komponenten beidseits verkleinert und bei Patientin 22 waren nur die R2- und R2c-Komponenten auf beiden Seiten in ihrer Höhe verringert. **Aus den gleichen Gründen wie beim AEP werden auch die Blinkreflex-Amplitudenveränderungen nicht weiter bewertet.**

In den Abbildungen 9 und 10 sind die Blinkreflexableitungen eines Wilsonpatienten dargestellt, der ipsilateral zur Stimulation eine deutlich

verlängerte R1- und R2-Latenz zeigt. Die R2c-Latenz ist bei diesem Patienten beidseits normal. Dieser Patient zeigte zusätzlich verlängerte AEP-Latenzen für die Gipfel V und Int.I-V und Int.III-V. Ein ähnliches Bild ergab sich für den Wilsonpatienten mit den deutlich verlängerten AEP-Gipfellatenzen in Abbildung 11 und 12. Dieser Patient wies zusätzlich zu den pathologisch verlängerten Latenzen von der ipsilateralen R1- und R2-Komponente eine deutlich verlängerte R2c-Latenz beidseits auf. Die Ableitungen eines nur leicht betroffenen Wilsonpatienten mit verlängerter R1-Latenz bei normalen Latenzen für die R2- und R2c-Komponenten und normalen AEPs werden in den Abbildungen 5 und 6 gezeigt. Normale Blinkreflexableitungen einer Kontrollperson sind in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt.

Wenn man beide Untersuchungen (AEP und OOR) zusammen betrachtet, lagen bei 19 von 23 Patienten (83 %) pathologische Veränderungen in einer von beiden Untersuchungen vor. Dabei zeigten 10 Patienten verlängerte Latenzen sowohl beim AEP als auch beim Blinkreflex. 4 Patienten wiesen ein normales AEP und einen pathologischen Blinkreflex auf. Dagegen ergab sich für 5 Patienten ein normaler Blinkreflex und ein pathologisches AEP. Die Ableitungen von AEP und OOR eines dieser 5 Patienten sind in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt. Von den 4 Patienten ohne pathologischen Befund bei AEP und OOR zeigten 2 einen geringen Befund im Hirnstamm-Score (0 bzw. 1 Punkt von 6 möglichen), ein Patient einen mittleren Befund (2 Punkte) und eine Patientin einen ausgeprägten Befund (4 Punkte). Alle 4 Patienten wiesen keine pathologischen Werte bei den Leberparametern (LDH, GOT, GPT, g-GT, CHE) und der Thrombozytenzahl auf. Die Werte für Kupfer (Urin und Serum) und Coeruloplasmin waren bei diesen 4 Patienten uneinheitlich (in 3 Fällen pathologisch, in einem Fall normal).

c. Korrelationsanalysen

I. Korrelation zwischen AEP und Blinkreflex

Bei dem Vergleich der einzelnen AEP-Werte mit den Werten des Blinkreflexes ergaben sich mehrere signifikante Korrelationen unterschiedlicher Ausprägung. Die höchsten Korrelationen mit Signifikanz fand sich zwischen dem beidseitigem Gipfel III des AEP und der R2- und R2c-Latenz des Blinkreflexes beidseits ($r = 0,717$ für linken Gipfel III mit R2 links, $r = 0,589$ für linken Gipfel III mit R2 rechts, $r = 0,56$ für linken Gipfel III mit R2c links, $r = 0,596$ für Gipfel III links mit R2c rechts, $r = 0,657$ für Gipfel III rechts mit R2 links, $r = 0,534$ für Gipfel III rechts mit R2 rechts, $r = 0,549$ für Gipfel III rechts mit R2c links, $r = 0,651$ für Gipfel III rechts mit R2c rechts; alle Korrelationen sind signifikant mit $p < 0,01$ bei zweiseitigem Test). Dies ist insofern erstaunlich, da der Gipfel III des AEP nur selten (in 2 von 23 Fällen) pathologisch ausfiel und auch die R2-Latenz des Blinkreflex nur in 30% der Fälle in dieser Studie signifikant verlängert war. Zusätzlich ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen der Latenz des Gipfels V des AEP und der R2- und R2c-Latenz des OOR , die allerdings nicht so deutlich ausfielen wie die vorherigen ($r = 0,427$ für Gipfel V links mit R2 links, $r = 0,447$ für Gipfel V links mit R2 rechts, $r = 0,423$ für Gipfel V links mit R2c links, $r = 0,449$ für Gipfel V rechts mit R2 links, $r = 0,46$ für Gipfel V rechts mit R2 rechts, $r = 0,446$ für Gipfel V mit R2c links, $r = 0,427$ für Gipfel V rechts mit R2c rechts; $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test) und in einem Fall (Gipfel V links mit R2c-Latenz links) mit $r = 0,347$ nicht signifikant war. Eine graphische Darstellung der unterschiedlich starken Korrelationen von Gipfel III und Gipfel V mit den R2-Latenzen ist exemplarisch in den Abbildungen 13 und 14 wiedergegeben.

Außerdem war eine signifikante Korrelation zwischen der Latenz des Gipfels III beidseits und der R1-Latenz der linken Seite ($r = 0,417$ bzw. $0,437$; $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test) zu beobachten, wobei für die R1-Latenz der rechten Seite eine Korrelationstendenz zu dem Gipfel III beidseits zu erkennen war, die aber nicht das Signifikanzniveau erreichte. Es fand sich für die Latenz des Gipfel V eine signifikante Korrelation mit der R1-Latenz der rechten Seite ($r = 0,446$ bzw. $0,487$; $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test), die R1-Latenz der linken Seite

zeigte nur eine schwache Korrelationstendenz mit dem Gipfel V des AEP. Insgesamt korrelierte die R1-Latenz des OOR deutlich niedriger signifikant mit den Gipfeln des AEP als die R2- bzw R2c-Latenz. Dazu passt, dass die Korrelation zwischen den R1-Latenzen und den Latenzen von R2 und R2c zwar signifikant aber nicht ausgeprägt ist. Für die rechtsseitige R1-Latenz ergab sich eine signifikante Korrelation mit Int.I-V beidseitig ($r = 0,439$ bzw. $0,482$; $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test), für die R1-Latenz der linken Seite nur eine schwache, nicht signifikante Korrelationstendenz. Die Korrelation zwischen Int.I-V und der R2- bzw. R2c-Latenz war tendenziell vorhanden, aber nicht signifikant. Noch geringer fiel die Korrelation zwischen Int.III-V des AEP und den Werten des Blinkreflexes aus. Hier ergab sich nur eine signifikante Korrelation zwischen Int.III-V der rechten Seite und der rechtsseitigen R1-Latenz. Als Ergänzung sei noch die Korrelation zwischen der Latenz des Gipfel I des AEP und der R2- bzw. R2c-Latenz erwähnt, die für die linke Gipfel I-Latenz eine Tendenz, aber keine Signifikanz zeigte. Für die rechte Gipfel I-Latenz fanden sich uneinheitlich signifikante Korrelationen. Die Korrelationskoeffizienten zwischen AEP und Blinkreflex sind vollständig in der Tabelle 4 aufgelistet.

II. Korrelation zwischen den Laborparametern und den evozierten Potentialen

Tabelle 5 zeigt die Korrelationskoeffizienten der Korrelation zwischen den Laborwerten und den Werten von AEP und OOR. Signifikante Korrelationen ergaben sich zum einen zwischen der g-GT und der Gipfel III-Latenz des AEP beidseits ($r = 0,555$ bzw. $0,422$; $p < 0,05$ bei einseitigem Test). Zum anderen lag eine signifikante Korrelation zwischen der g-GT und den OOR-Komponenten R1 der linken Seite, R2 beidseits und dem R2c der rechten Seite ($r = 0,564$ für g-GT mit R1 links, $r = 0,412$ für g-GT mit R2 links, $r = 0,38$ für g-GT mit R2 rechts, $r = 0,389$ für g-GT mit R2c rechts; alle Korrelationen sind signifikant mit $p < 0,05$ bei einseitigem Test) vor. Zusätzlich stellte sich eine Korrelationstendenz zwischen der g-GT und dem Gipfel V sowie der R1-Latenz der rechten Seite dar, die nicht signifikant war. Außerdem fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der LDH und der R2-Latenz beidseits und der R2c-Latenz der rechten Seite ($r = 0,51$ für LDH mit R2 links, $r = 0,413$ für LDH

mit R2 rechts, $r = 0,449$ für LDH mit R2c rechts; $p < 0,05$ bei einseitigem Test). Die Leberwerte zeigten auch Korrelationstendenzen (nicht signifikant) zwischen der GOT und der Gipfel III-Latenz und R2-Latenz und zusätzlich zwischen der GPT und der Gipfel III-Latenz.

Desweiteren zeigte sich eine signifikante Korrelation der Kupferausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin mit Int.III-V beidseitig und Int.I-V einseitig (rechts) des AEP. Zwischen der Kupferausscheidung und Int.I-V der linken Seite sowie der Gipfel V-Latenz beidseits und der rechtseitigen R1-Latenz lag nur eine nicht signifikante Tendenz vor. Eine ähnliche (nicht signifikante) Tendenz fand sich für die Korrelation zwischen dem Gesamteiweiß im Urin und den Latenzen von R2 und R2c beidseitig.

III. Korrelation zwischen den klinisch neurologischen Scores und den übrigen Parametern

Tabelle 6 zeigt die Korrelationskoeffizienten der Korrelationen zwischen den klinisch neurologischen Scores und den übrigen Parametern.

Korrelation zwischen dem Motor-Score und den Ergebnissen von AEP und OOR.

Zwischen dem Motor-Score und den AEP-Latenzen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

Bei den Latenzen des OOR fanden sich deutliche Korrelationen mit dem Motor-Score. Die R2- und R2c-Latenzen zeigten beidseits signifikante Korrelationen mit dem Motor-Score ($r = 0,43$ für Motor-Score mit R2 links, $r = 0,446$ für Motor-Score mit R2 rechts, $r = 0,435$ für Motor-Score mit R2c links, $r = 0,472$ für Motor-Score mit R2c rechts; alle Korrelationen sind signifikant mit $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test). Nur die linksseitige R1-Latenz korrelierte signifikant mit dem Motor-Score.

Korrelation zwischen dem Motor-Score und den Laborparametern.

Bei den Laborparametern ergaben sich Korrelationen des Motor-Scores mit den Leberwerten. So korrelierte sowohl die LDH ($r = 0,461$; $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test) als auch die GPT ($r = 0,416$; $p < 0,05$ bei einseitigem Test) mit dem Motor-Score. Des weiteren ergab sich eine deutliche Korrelationstendenz zwischen dem Motor-Score und der GOT.

Außerdem zeigte sich eine Korrelationstendenz zwischen dem Motor-Score und dem Gesamteiweiß im 24-Stunden-Urin.

Korrelation zwischen dem Hirnstamm-Score und den Ergebnissen von AEP und OOR.

Die Latenzen des OOR korrelierten deutlich höher als die Latenzen des AEP mit dem HS-Score. Bei zwei Parametern (R1-Latenz links und R2c-Latenz rechts) zeigten sich einseitig signifikante Koeffizienten.

Korrelation zwischen dem Hirnstamm-Score und den Laborparametern.

Von den Laborparametern ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen der GPT und dem HS-Score ($r = 0,452$; $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test) und der LDH und dem HS-Score ($r = 0,372$; $p < 0,05$ bei einseitigem Test). Darüber hinaus fanden sich Korrelationstendenzen (nicht signifikant) zwischen dem HS-Score und der GOT. Zusätzlich zeigte sich noch eine nicht signifikante Korrelation zwischen dem HS-Score und dem Gesamteiweiß im 24-Stunden-Sammelurin. Somit bestand eine klare Korrelationstendenz sowohl für die neurologischen Scores als auch für die R2- und R2c-Latenz des OOR mit dem Gesamteiweiß im Urin.

IV. Korrelation zwischen Patientenalter und Krankheitsdauer und den übrigen Parametern

Tabelle 7 zeigt die Korrelationskoeffizienten der Korrelationen zwischen Patientenalter und Krankheitsdauer und den übrigen Parametern.

Korrelation zwischen dem Patientenalter und den Ergebnissen von AEP und OOR.

Zwischen dem Alter der Patienten und den Ergebnissen von AEP und OOR zeigten sich keine signifikanten Korrelationen.

Korrelation zwischen dem Patientenalter und den klinisch neurologischen Scores.

Bei der Korrelation des Patientenalter mit den klinisch neurologischen Scores fanden sich weder signifikante Korrelationen noch Korrelationstendenzen.

Korrelation zwischen dem Patientenalter und den Laborparametern.

Bei den Leberwerten zeigten sich keine signifikanten Korrelationen mit dem Patientenalter der Morbus Wilson-Patienten. Eine signifikante positive Korrelation zeigte sich zwischen dem Patientenalter und der Kupferkonzentration im Serum ($r = 0,605$; $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test). Eine ebenfalls signifikante positive Korrelation fand sich weiterhin zwischen dem Patientenalter und der Coeruloplasminkonzentration ($r = 0,515$; $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test).

Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und den Ergebnissen von AEP und OOR.

Zwischen der Krankheitsdauer und den elektrophysiologischen Zusatzuntersuchungen ließen sich auffällige negative Korrelationen feststellen. So ergaben sich für die Korrelation der Latenz des Gipfel III mit der Krankheitsdauer signifikante Werte ($r = -0,392$ und $-0,412$; $p < 0,05$ bei einseitigem Test). Gleiches fand sich für den rechten Gipfel I und dem linken Gipfel V ($r = -0,409$ bzw. $-0,404$; $p < 0,05$ bei einseitigem Test) als auch für das Int.I-V der rechten Seite ($r = -0,362$; $p < 0,05$ bei einseitigem Test). Der rechtsseitige Gipfel V und das linksseitige Int.III-V zeigten eine deutliche negative Korrelationstendenz mit der Krankheitsdauer.

Ebenfalls korrelierte die Krankheitsdauer mit den Latenzen des OOR. So fanden sich deutliche negative Korrelationstendenzen zwischen der Krankheitsdauer und den R2- und den R2c-Latenzen des Blinkreflexes. Darüber hinaus zeigte die

R1-Latenz der linken Seite ein negative, nicht signifikante Korrelation mit der Krankheitsdauer.

Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und den klinisch neurologischen Scores.

Bei der Korrelation der Krankheitsdauer mit den klinisch neurologischen Scores fanden sich für den Motor-Score und den Hirnstamm-Score signifikante negative Werte ($r = -0,477$ bzw. $r = -0,546$; $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test). Zusätzlich zeigte sich eine negative Korrelationstendenz zwischen der Krankheitsdauer und dem einzelnen Score-Item „Störung der Okulomotorik“.

Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und den Laborparametern.

Die Leberwerte zeigten keine signifikante Korrelation mit der Krankheitsdauer. Bei den Kupfer-Parametern fand sich nur für die Kupferkonzentration im Serum und für die Coeruloplasminkonzentration eine schwache Korrelationstendenz.

Zusätzlich zeigte sich eine (triviale) signifikante Korrelation zwischen dem Patientenalter der Morbus Wilson-Patienten und ihrer Krankheitsdauer ($r = 0,548$; $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test).

d. Genstatus

Bei der Bestimmung des Genstatus der Wilsonpatienten in Hinblick auf das Vorliegen der Wilson-Gen-Mutante H 1069Q auf Chromosom 13 erwiesen sich 7 von 21 Patienten als homozygot positiv für das Gen. 9 Patienten waren homozygot negativ für dieses spezielle Gen und 5 Patienten waren heterozygot. Bei der Auswertung der Anzahl an pathologischen Werten für AEP und OOR ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei den Patienten mit unterschiedlichem Genstatus für das H 1069Q-Gen. Es zeigte sich lediglich, dass Wilsonpatienten, die homozygot positiv für das Gen H 1069Q waren, tendenziell häufiger pathologisch verlängerte Latenzen für die R1- und R2-Komponente des Blinkreflexes aufwiesen als Wilsonpatienten, die homozygot negativ oder heterozygot für dieses Gen waren.

Tabelle 3 : Ergebnisse von AEP und Blinkreflex

Patient Nr.	Seite der Stimulation	AEP/ms Peak I	AEP/ms Peak III	AEP/ms Peak V	AEP/ms Int. I-V	AEP/ms Int.III-V	Blink/ms R1	Blink/ms R2	Blink/ms R2 contra
1	links	1,46	3,66	5,84	4,38	2,18	12,8	31,4	27
	rechts	1,36	3,54	5,76	4,4	2,22	12,6	28,6	28
2	links	1,32	3,46	5,32	4	1,86	13,4	30,6	29,2
	rechts	1,38	3,48	5,62	4,24	2,14	11,4	29,4	29
3	links	1,32	3,44	5,14	3,82	1,7	11	26,8	26,6
	rechts	1,42	3,44	4,94	3,52	1,5	11	25,6	24
4	links	1,54	4,16	7	5,46	2,84	13	45	44,2
	rechts	1,48	3,96	6,78	5,3	2,82	13	41,8	40
5	links	1,38	3,52	5,48	4,1	1,96	12,4	29,8	29,8
	rechts	1,34	3,68	5,46	4,12	1,78	12,8	30,6	27,8
6	links	1,4	3,62	6	4,6	2,38	12,8	31,8	32,4
	rechts	1,46	3,56	5,94	4,48	2,38	12,2	30,2	27,8
7	links	1,58	3,8	6,14	4,56	2,34	11,4	33,2	30
	rechts	1,16	3,74	6,08	4,92	2,34	12	33,8	33,4
8	links	1,56	3,84	5,86	4,3	2,02	11	32,6	30,4
	rechts	1,52	3,78	5,64	4,12	1,86	10,4	31,6	30,4
9	links	1,56	4	6,42	4,86	2,42	12	33	32,2
	rechts	1,64	4,02	6,5	4,86	2,48	11	32,2	31,4
10	links	1,16	3,52	5,82	4,66	2,3	12,8	33,6	38
	rechts	1,18	3,56	5,88	4,7	2,32	11,8	36,8	38
11	links	1,38	3,96	6,82	5,44	2,86	13,8	38	35
	rechts	1,6	3,98	6,76	5,16	2,78	12,8	37,6	37
12	links	1,44	3,54	6,22	4,78	2,68	12,8	36,8	38,2
	rechts	1,48	3,64	6,22	4,74	2,58	12,8	38,2	36
13	links	1,46	3,48	5,72	4,26	2,24	11,2	33,2	30
	rechts	1,46	3,44	5,62	4,16	2,18	11,2	33,6	32
14	links	1,56	3,54	5,62	4,06	2,08	11	35,6	33,2
	rechts	1,54	3,62	5,74	4,2	2,12	11	33,8	34,6
15	links	1,9	4,1	5,92	4,02	1,82	14,4	44,8	41,4
	rechts	1,96	4,24	6,08	4,12	1,84	12,6	39,6	46,4
16	links	1,52	3,6	5,98	4,46	2,38	12,2	35	32,2
	rechts	1,52	3,8	6,04	4,52	2,24	11,8	35	34,6
17	links	1,78	3,62	6,76	4,98	3,14	10,8	28	28
	rechts	1,48	3,64	6,74	5,26	3,1	12,2	28,4	27
18	links	1,38	3,7	6,02	4,64	2,32	12,6	30,2	28
	rechts	1,32	3,74	5,9	4,58	2,16	11,4	30	30
19	links	1,4	3,66	6,08	4,68	2,42	13,2	31,4	32,4
	rechts	1,3	3,86	6,34	5,04	2,48	13	31,8	31,6
20	links	1,46	3,54	6,38	4,92	2,84	12,6	31	32,2
	rechts	1,42	3,78	6,22	4,8	2,44	12,4	31,4	32,6
21	links	1,58	3,6	5,58	4	1,98	12,2	33,4	34,6
	rechts	1,54	3,68	5,68	4,14	2	12	34,4	33,2
22	links	1,46	3,7	6,26	4,8	2,56	12,4	35,2	36,6
	rechts	1,5	3,76	5,94	4,44	2,18	12,2	36,4	31,8
23	links	1,52	3,92	6,04	4,52	2,12	14,2	36,4	36,8
	rechts	1,54	3,7	5,98	4,44	2,28	12,8	39,6	36,6

Normwerte

	Peak I	Peak III	Peak V	Int. I-V	Int. III-V	R1 L	R1 R	R2 L	R2 R	R2c L	R2c R
Mittelwerte :	1,48	3,68	5,57	4,09	1,89	10,8	10,7	29,8	30,1	31	29,6
Standardabw.	0,1	0,17	0,22	0,22	0,21	0,8	0,8	2,8	3,1	3,4	5,1
pathologisch ab	1,68	4,02	6,01	4,53	2,31	12,4	12,3	35,6	36,3	37,8	39,8

Die Werte mit grauem Hintergrund weichen um mehr als 2 Standardabweichungen von den Normwerten ab (=pathologisch)

Tabelle 4: Korrelation zwischen den Parametern des AEP und den Parametern des Blinkreflexes

	Peak I L	Peak I R	Peak III L	Peak III R	Peak V L	Peak V R	Int.I-VL	Int.I-VR	Int.III-VL	Int.III-VR	R1 L	R1 R	R2 L	R2 R	R2cL	R2cR
Peak I L	1	0,664	0,504	0,535	0,305	0,34	-0,028	0,098	0,094	0,127	-0,07	0,082	0,399	0,223	0,201	0,351
Peak I R	0,664	1	0,514	0,591	0,166	0,205	-0,055	-0,163	-0,082	-0,07	0,272	0,025	0,566	0,374	0,418	0,475
Peak III L	0,504	0,514	1	0,83	0,614	0,592	0,469	0,406	0,2	0,277	0,417	0,262	0,717	0,589	0,56	0,596
Peak III R	0,535	0,591	0,83	1	0,558	0,612	0,401	0,398	0,227	0,208	0,437	0,311	0,657	0,534	0,549	0,651
Peak V L	0,305	0,166	0,614	0,558	1	0,943	0,944	0,889	0,896	0,86	0,183	0,446	0,427	0,447	0,423	0,347
Peak V R	0,34	0,205	0,592	0,612	0,943	1	0,871	0,932	0,838	0,901	0,291	0,487	0,449	0,46	0,446	0,427
Int.I-VL	0,028	0,055	0,469	0,401	0,944	0,871	1	0,899	0,908	0,858	0,216	0,439	0,31	0,393	0,376	0,243
Int.I-VR	0,098	-0,163	0,406	0,398	0,889	0,932	0,899	1	0,875	0,934	0,193	0,482	0,243	0,325	0,295	0,255
Int.III-VL	0,094	-0,082	0,2	0,227	0,896	0,838	0,908	0,875	1	0,911	-0,008	0,406	0,127	0,225	0,212	0,096
Int.III-VR	0,127	-0,07	0,277	0,208	0,86	0,901	0,858	0,934	0,911	1	0,12	0,432	0,194	0,276	0,251	0,171
R1 L	-0,07	0,272	0,417	0,437	0,183	0,291	0,216	0,193	-0,008	0,12	1	0,651	0,52	0,518	0,546	0,555
R1 R	0,082	0,025	0,262	0,311	0,446	0,487	0,439	0,482	0,406	0,432	0,651	1	0,397	0,449	0,475	0,369
R2 L	0,399	0,566	0,717	0,657	0,427	0,449	0,31	0,243	0,127	0,194	0,52	0,397	1	0,903	0,889	0,91
R2 R	0,223	0,374	0,589	0,534	0,447	0,46	0,393	0,325	0,225	0,276	0,518	0,449	0,903	1	0,921	0,902
R2cL	0,201	0,418	0,56	0,549	0,423	0,446	0,376	0,295	0,212	0,251	0,546	0,475	0,889	0,921	1	0,863
R2cR	0,351	0,475	0,596	0,651	0,347	0,427	0,243	0,255	0,096	0,171	0,555	0,369	0,91	0,902	0,863	1

Die Korrelationskoeffizienten mit gelbem Hintergrund sind signifikant für $p < 0,01$ bei zweiseitigem Test.

Die Korrelationskoeffizienten mit grauem Hintergrund sind signifikant für $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test.

Tabelle 5 : Korrelationskoeffizienten der Korrelation zwischen den Laborwerten und den Werten der evozierten Potentiale

	Peak I L	Peak I R	Peak III L	Peak III R	Peak V L	Peak V R	Int.I-V L	Int.I-V R	Int.III-V L	Int.III-V R	R1 L	R1 R	R2 L	R2 R	R2c L	R2c R	FG=n-2
LDH	0,252	0,094	0,245	0,027	-0,095	-0,056	-0,186	-0,09	-0,255	-0,082	-0,055	-0,101	0,51	0,413	#0,323	0,449	19
GOT	0,076	0,049	# 0,287	# 0,368	0,097	0,04	0,073	0,022	-0,045	-0,141	0,246	0,044	#0,254	#0,247	0,139	#0,246	19
GPT	0,028	-0,24	# 0,258	# 0,335	0,188	0,213	0,183	0,3	0,082	0,084	0,135	0,04	0,111	0,126	-0,062	0,179	19
g-GT	0,214	0,272	0,555	0,422	# 0,323	# 0,341	0,256	0,24	0,078	0,195	0,564	#0,312	0,412	0,38	0,231	0,389	19
CHE	0,162	-0,125	0,303	0,056	0,296	0,264	0,251	0,304	0,175	0,282	-0,375	-0,239	-0,107	-0,254	-0,177	-0,226	18
Cu	0,396	0,125	-0,072	-0,139	-0,174	-0,028	-0,32	-0,075	-0,176	0,042	0,159	0,158	-0,128	-0,148	-0,156	-0,06	20
Coerul.	0,334	0,037	-0,177	-0,181	-0,169	-0,012	-0,293	-0,026	-0,114	0,084	-0,012	0,022	-0,221	-0,28	-0,237	-0,167	20
U-Cu	0,033	-0,056	-0,138	-0,041	0,232	0,244	0,23	0,274	0,333	0,312	0,059	0,306	0,166	0,247	0,264	0,127	14
Cu-Auss.	0,227	-0,07	0,002	0,102	# 0,405	# 0,415	# 0,33	0,456	0,451	0,436	0,033	#0,331	0,097	0,074	0,113	0,065	14
U-Eiweiß	-0,152	-0,161	-0,144	-0,041	0,108	0,115	0,192	0,165	0,189	0,151	0,118	0,241	#0,382	# 0,39	#0,446	#0,304	12
Thromb.	-0,217	-0,237	-0,149	-0,188	0,004	0,075	0,08	0,165	0,09	0,194	-0,027	-0,134	-0,206	-0,077	-0,013	-0,075	20

Die Werte mit grauem Hintergrund sind signifikant für $p < 0,05$ bei einseitigem Test.

Die Werte mit "# " sind nicht signifikant, zeigen aber eine Korrelationstendenz.

U-Cu = Kupfer im Urin ; Coerul. = Coeruloplasmin ; Cu-Auss. = Kupfer-Ausscheidung ; U-Eiweiß = Gesamteiweiß im Urin ; Thromb. = Thrombozytenzahl

Tabelle 6 : Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen den klinischen Scores und den übrigen Parametern

	Hirnstamm-Score	Motor-Score	Okulo-motorik	Freiheitsgrad FG = n - 2	
Peak I L	-0,079	-0,17	0,183	21	
Peak I R	-0,272	-0,09	-0,228	21	
Peak III L	0,086	0,062	0,022	21	
Peak III R	0,136	0,144	0,081	21	
Peak V L	0,095	0,152	0,191	21	
Peak V R	0,161	0,219	# 0,341	21	Die Werte mit grauem Hintergrund sind signifikant für $p < 0,05$ bei einseitigem Test
Int.I-V L	0,159	0,213	0,221	21	Die Werte mit " * " sind signifikant für $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test.
Int.I-V R	0,175	0,257	# 0,302	21	Die Werte mit " # " sind nicht signifikant, zeigen aber eine Korrelationstendenz.
Int.III-V L	0,15	0,217	0,233	21	
Int.III-V R	0,179	0,286	# 0,327	21	
R1 L	0,362	* 0,425	0,175	21	
R1 R	0,156	0,133	0,286	21	
R2 L	0,273	* 0,43	0,272	21	
R2 R	# 0,306	* 0,446	# 0,318	21	
R2c L	# 0,315	* 0,435	0,262	21	
R2c R	0,357	* 0,472	* 0,453	21	
LDH	0,372	* 0,461	0,377	19	
GOT	# 0,367	# 0,343	0,129	19	
GPT	* 0,452	0,416	0,264	19	
g-GT	0,145	0,234	-0,102	19	
CHE	-0,208	-0,186	-0,039	18	
Thromb.	0,21	0,224	0,16	20	Thromb. = Thrombozytenzahl
Coerul.	-0,156	-0,204	0,127	20	Coerul. = Coeruloplasmin
Cu im Serum	-0,19	-0,217	0,104	20	
U-Cu	0,123	-0,048	0,241	14	U-Cu = Kupfer im 24-Stunden-Sammelurin
Cu-Auss	0,107	-0,06	0,254	14	Cu-Auss= Kupferausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin
U-Prot	# 0,434	# 0,427	0,268	12	U-Prot = Gesamteiweiß im 24-Stunden-Sammelurin
Alter	-0,238	-0,148	0,075	21	Alter = Patientenalter zum Zeitpunkt der Untersuchung
K-heitsdauer	* -0,546	* -0,478	-0,273	18	K-heitsdauer = Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Untersuchung

Tabelle 7 : Korrelation von Alter und Krankheitsdauer mit den übrigen Parametern

	Alter	Krankheitsdauer	Freiheitsgrad FG = n-2
Peak I L	# 0,273	-0,147	21
Peak I R	0,077	-0,409	21
Peak III L	-0,007	-0,392	21
Peak III R	0,04	-0,412	21
Peak V L	-0,065	-0,404	21
Peak V R	0,141 #	-0,349	21
Int.I-V L	-0,163	-0,362	21
Int.I-V R	0,114	-0,194	21
Int.III-V L	-0,077	-0,288	21
Int.III-V R	0,152	-0,202	21
R1 L	0,187 #	-0,323	21
R1 R	# 0,343	0,04	21
R2 L	0,087 #	-0,285	21
R2 R	0,167 #	-0,259	21
R2c L	0,037 #	-0,329	21
R2c R	0,19 #	-0,298	21
HS-Score	-0,238 *	-0,546	21
Motor-Score	-0,148 *	-0,477	21
Okulomotorik	0,075 #	-0,273	21
LDH	0,183	0,197	19
GOT	-0,034	-0,252	19
GPT	0,206	-0,018	19
g-GT	0,228	-0,122	19
CHE	-0,017	0,076	18
Thromb.	0,079	-0,23	20
Coerulopl.	* 0,519 #	0,322	20
Cu im Serum	* 0,604 #	0,271	20
Cu im Urin	0,228	0,186	14
Cu-Auss.	0,247	0,149	14
Prot. Im Urin	0,072	0,177	12
Alter	1 *	0,548	21
K-heitsdauer	* 0,548	1	18

HS-Score = Hirnstamm-Score
 Thromb. = Thrombozytenzahl
 Coerulopl. = Coeruloplasmin
 Cu im Urin = Kupfer im Sammelurin
 Cu-Auss. = Kupferausscheidung
 Prot. Im Urin = Gesamteiweiß im Urin
 Alter = Alter am Testtag
 K-heitsdauer = Krankheitsdauer

Die Werte mit grauem Hintergrund sind signifikant für $p < 0,05$ bei einseitigem Test

Die Werte mit " * " sind signifikant für $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test

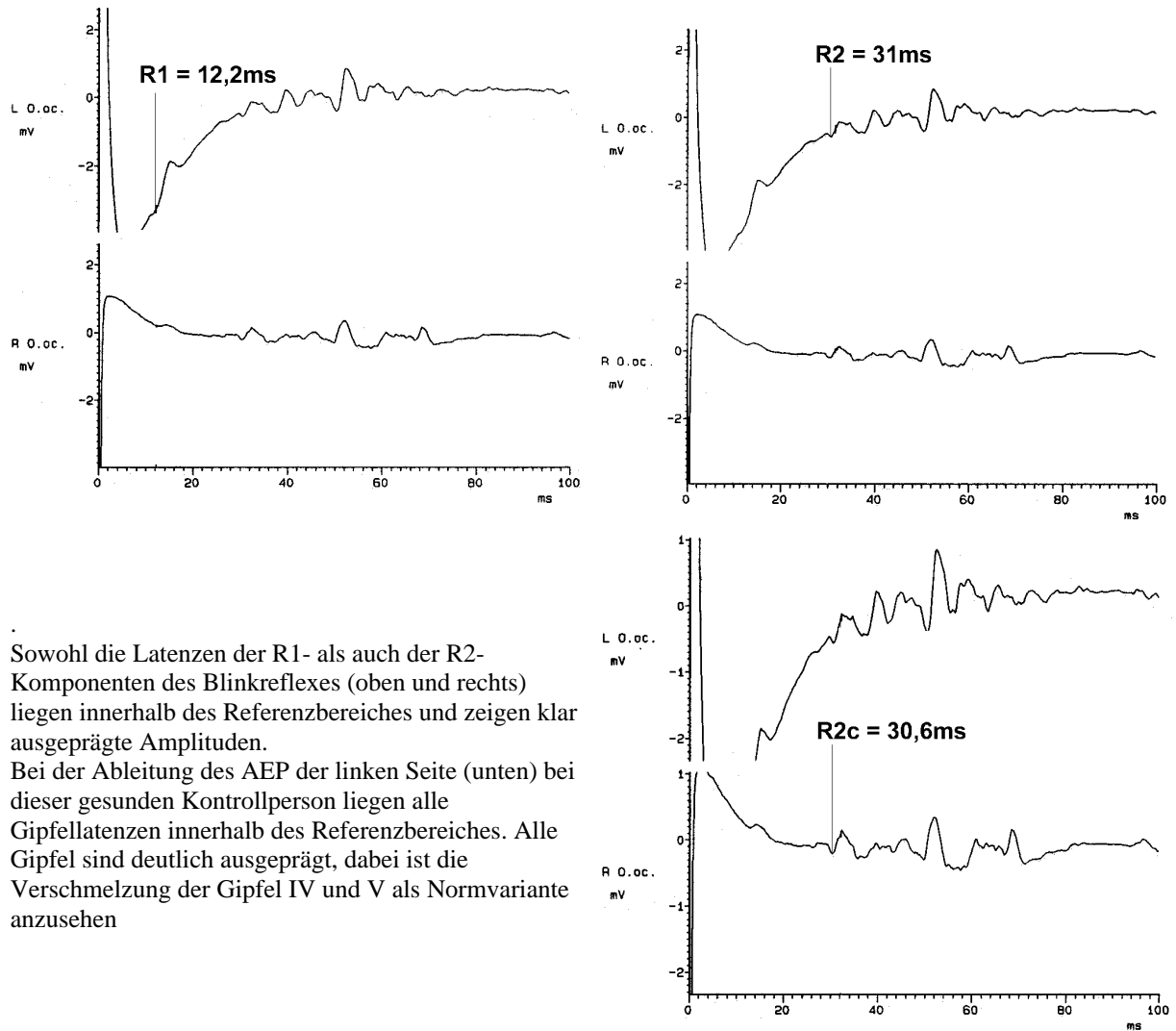
Die Werte mit " # " sind nicht signifikant, zeigen aber eine Korrelationstendenz.

Tabelle 8: Zuordnung von pathologischen Werten für AEP und Blink zu dem Genstatus

M. Wilson-Gen H 1069Q auf Chromosom 13

Genstatus	Anzahl	AEP					Blinkreflex			nur Normalbefund
		Peak 1	Peak 3	Peak 5	Int.1-5	Int.3-5	R1	R2	R2c	
homo/pos.	7	1 (14%)	2 (29%)	4 (57%)	4 (57%)	4 (57%)	6 (86%)	4 (57%)	3 (43%)	0 (0%)
homo/neg.	9	1 (11%)	0 (0%)	5 (56%)	5 (56%)	5 (56%)	3 (33%)	1 (11%)	1 (11%)	3 (33%)
heterozygot	5	0 (0%)	0 (0%)	3 (60%)	2 (40%)	3 (60%)	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)	1 (20%)
	21									

Abbildung 3 : AEP und OOR der linken Seite einer gesunden Person



Sowohl die Latenzen der R1- als auch der R2-Komponenten des Blinkreflexes (oben und rechts) liegen innerhalb des Referenzbereiches und zeigen klar ausgeprägte Amplituden. Bei der Ableitung des AEP der linken Seite (unten) bei dieser gesunden Kontrollperson liegen alle Gipfellatenzen innerhalb des Referenzbereiches. Alle Gipfel sind deutlich ausgeprägt, dabei ist die Verschmelzung der Gipfel IV und V als Normvariante anzusehen

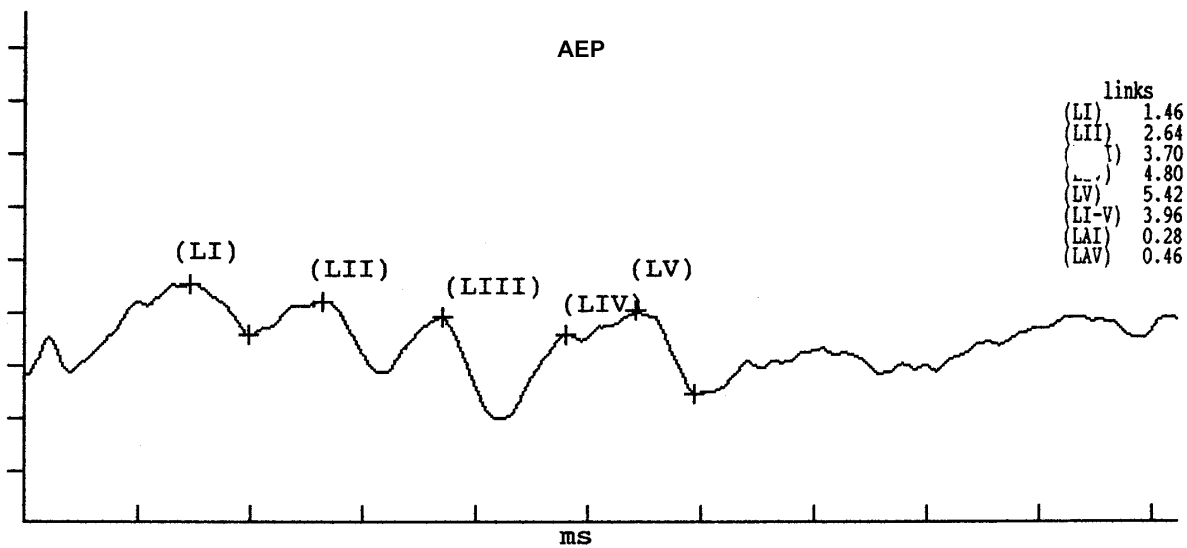
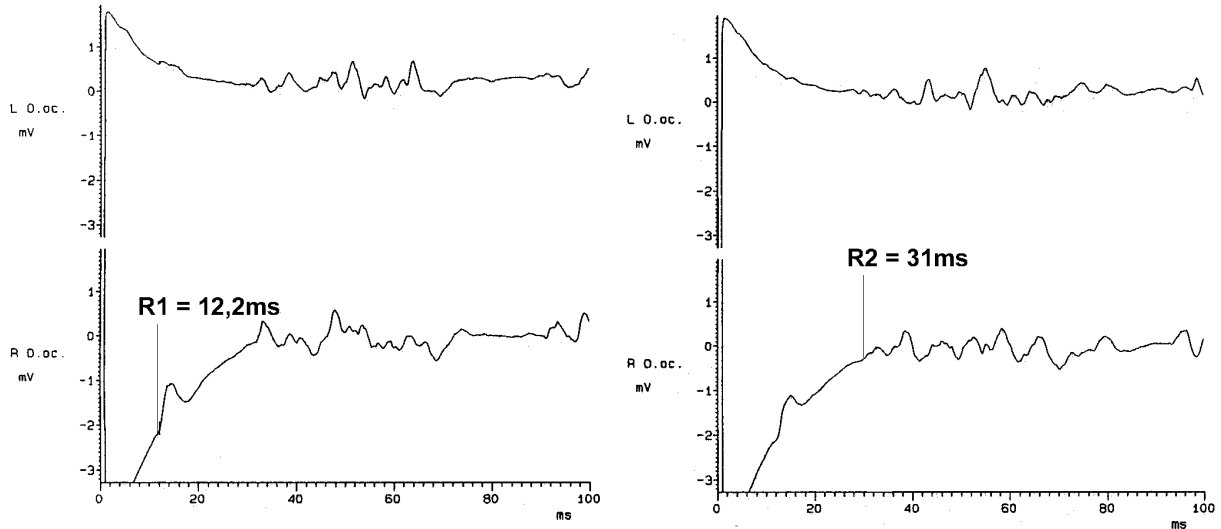


Abbildung 4 : AEP und OOR der rechten Seite derselben Kontrollperson



Auch die Latenzen der R1- und R2-Komponenten des Blinkreflexes bei Reizung des rechten Nervus supraorbitalis (oben und rechts) liegen innerhalb des Referenzbereiches. Die Auslenkung der Reizantworten ist deutlich zu erkennen.

Bei der Ableitung des AEP der rechten Seite (unten) bei dieser gesunden Kontrollperson liegen ebenfalls alle Gipfellatenzen innerhalb des Referenzbereiches. Die Amplituden der Gipfel sind wie auf der linken Seite gut ausgeprägt.

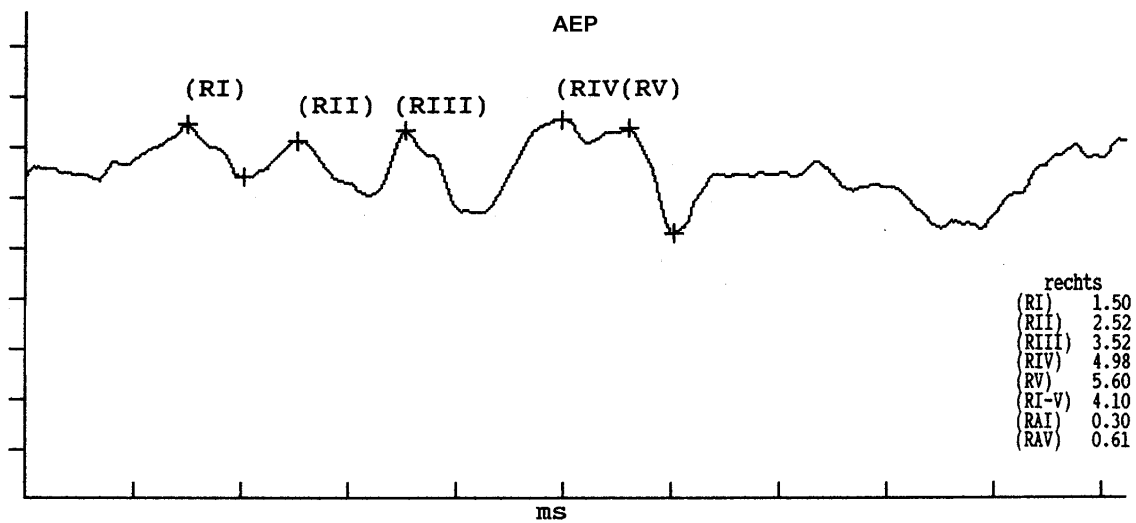
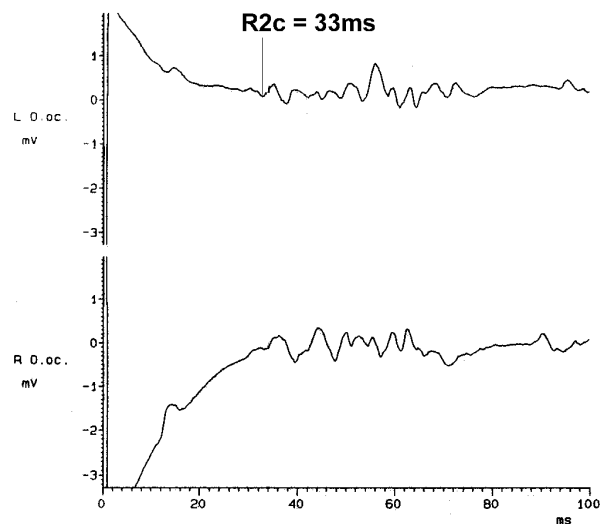
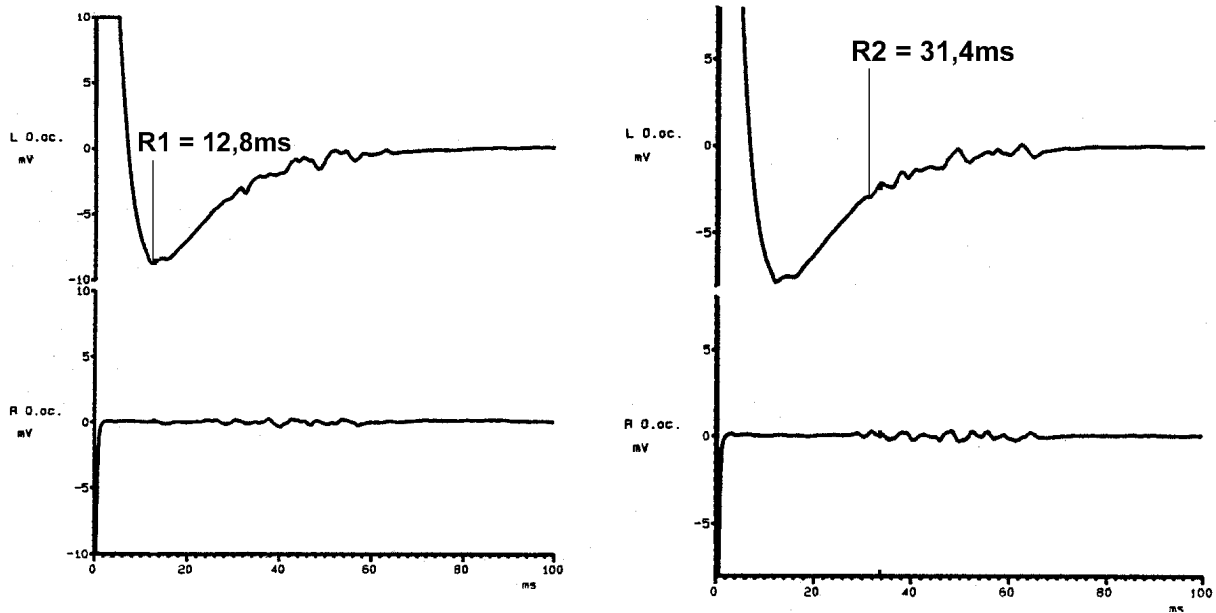


Abbildung 5 : AEP und OOR der linken Seite einer leicht betroffenen Wilsonpatientin



Bei der Auslösung des Blinkreflexes mittels magnetischer Stimulation des linken Nervus supraorbitalis (oben und rechts) zeigte sich eine pathologisch verlängerte Latenz der R1-Komponente, die zusätzlich nur eine geringe Amplitude vorwies. Die Latenzen der R2-Komponenten ipsi- und contralateral lagen innerhalb des Referenzbereiches. Diese Patientin mit Morbus Wilson zeigte bei der AEP-Ableitung der linken Seite (unten) Gipfellatenzen, die innerhalb des Referenzbereiches liegen.

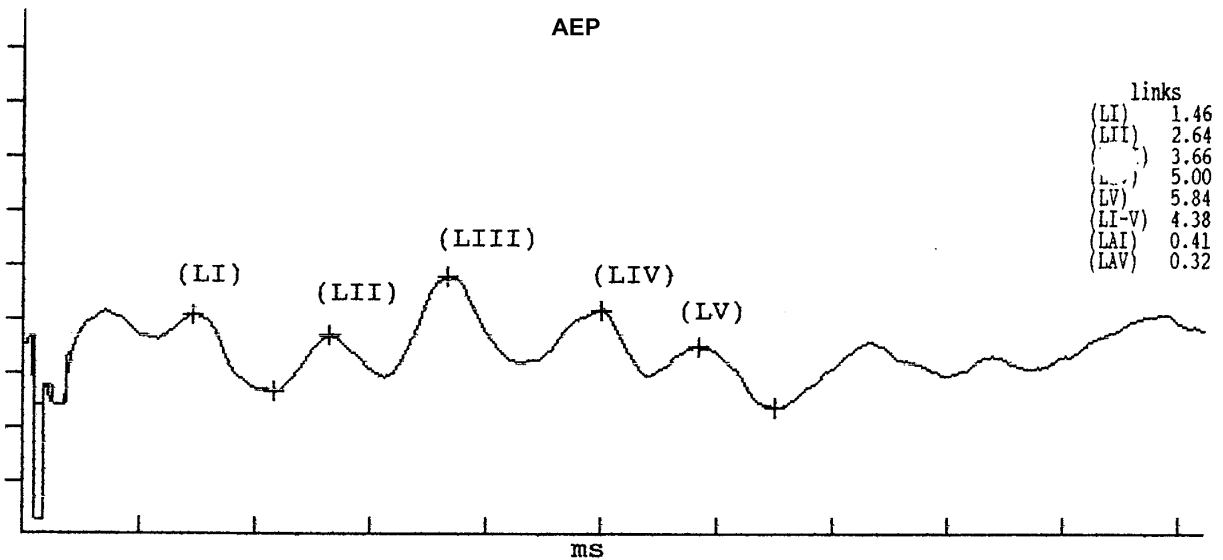
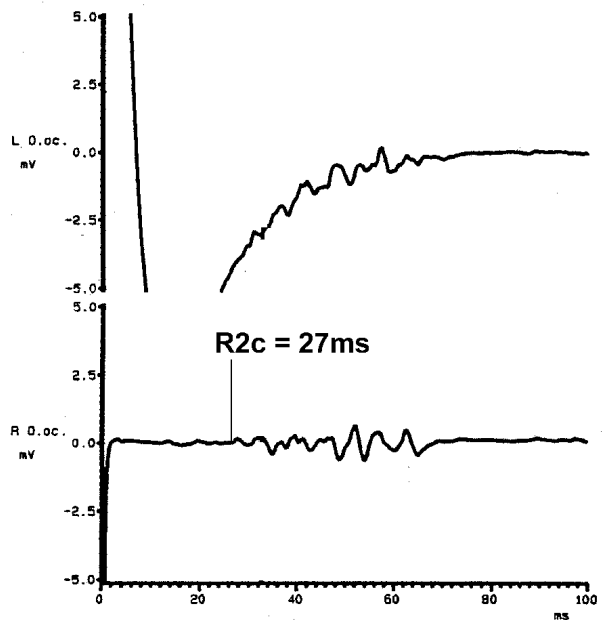
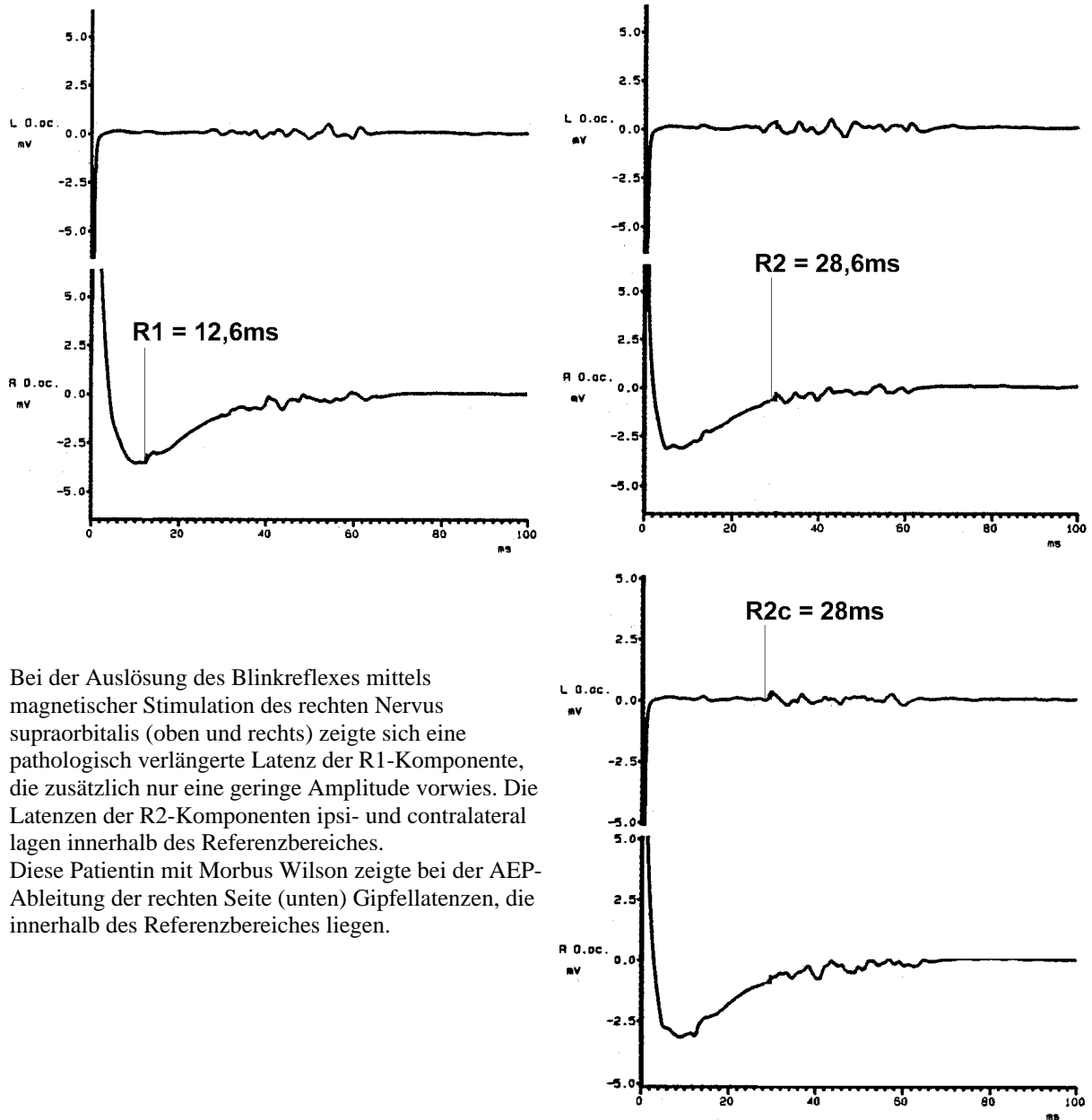


Abbildung 6: AEP und OOR der rechten Seite derselben leicht betroffenen Wilsonpatientin



Bei der Auslösung des Blinkreflexes mittels magnetischer Stimulation des rechten Nervus supraorbitalis (oben und rechts) zeigte sich eine pathologisch verlängerte Latenz der R1-Komponente, die zusätzlich nur eine geringe Amplitude vorwies. Die Latenzen der R2-Komponenten ipsi- und contralateral lagen innerhalb des Referenzbereiches. Diese Patientin mit Morbus Wilson zeigte bei der AEP-Ableitung der rechten Seite (unten) Gipfellatenzen, die innerhalb des Referenzbereiches liegen.

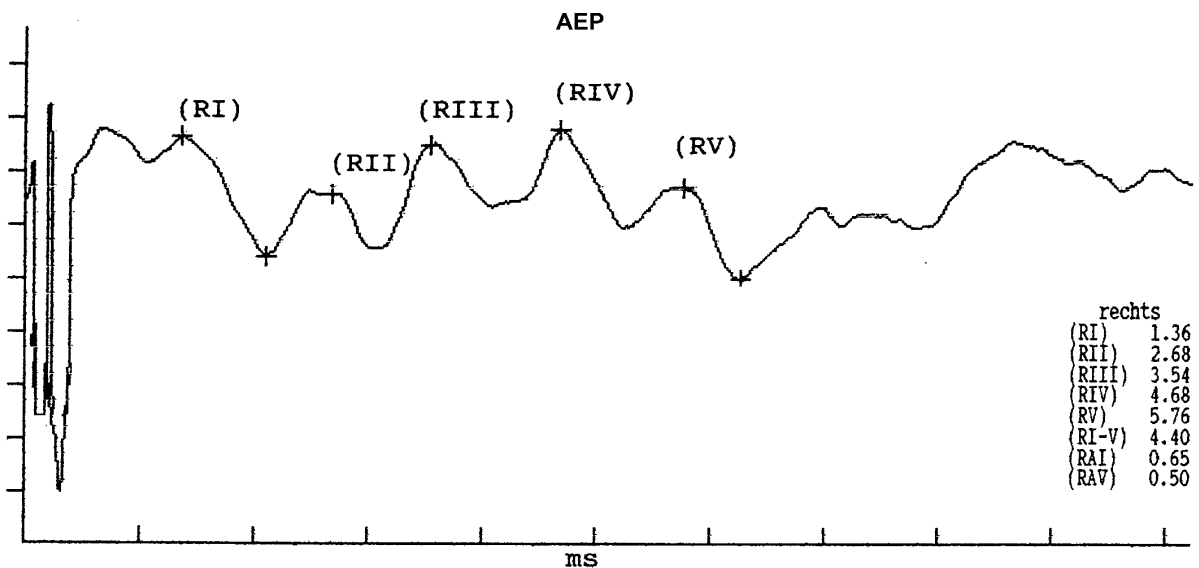
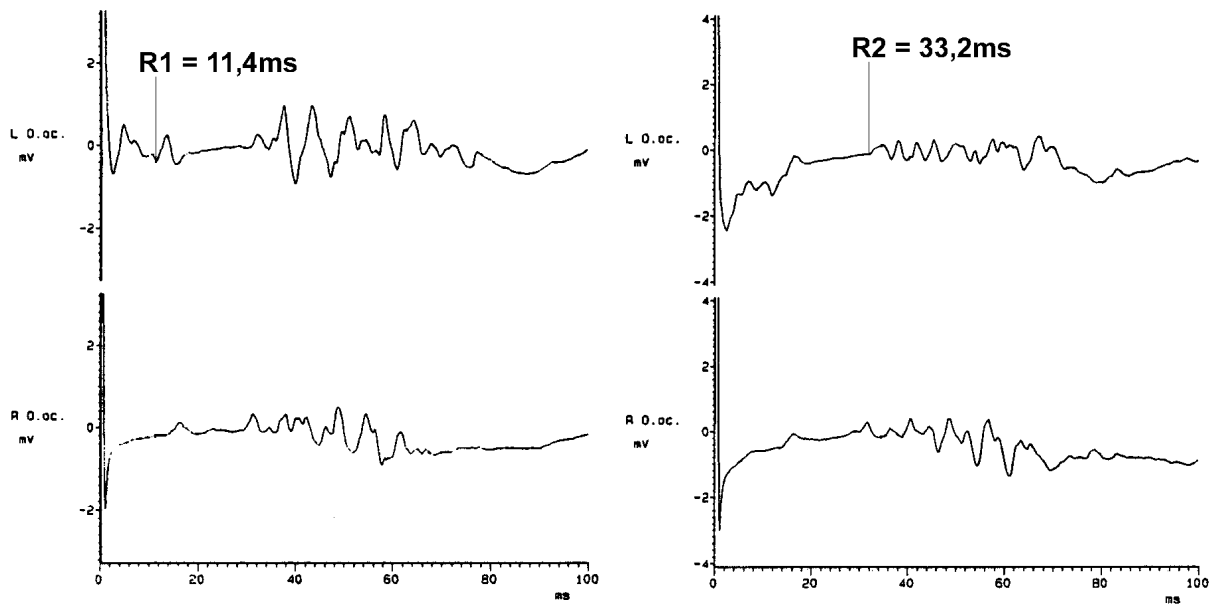


Abbildung 7: AEP und OOR der linken Seite eines wenig betroffenen Wilsonpatienten



Die Latenzen der R1- und beider R2-Komponenten des Blinkreflexes bei magnetischer Stimulation des linken Nervus supraorbitalis (oben und rechts) lagen innerhalb des Referenzbereiches. Die Amplituden der Blinkreflexkomponenten waren normal ausgeprägt. Dieser leicht betroffene Wilsonpatient zeigte bei der AEP-Ableitung der linken Seite (unten) verlängerte Latenzen für den Gipfel V, Int.I-V und Int.III-V. Die Latenzen der Gipfel I und III lagen innerhalb des Referenzbereiches. Die Amplituden der Gipfel waren schwach ausgeprägt.

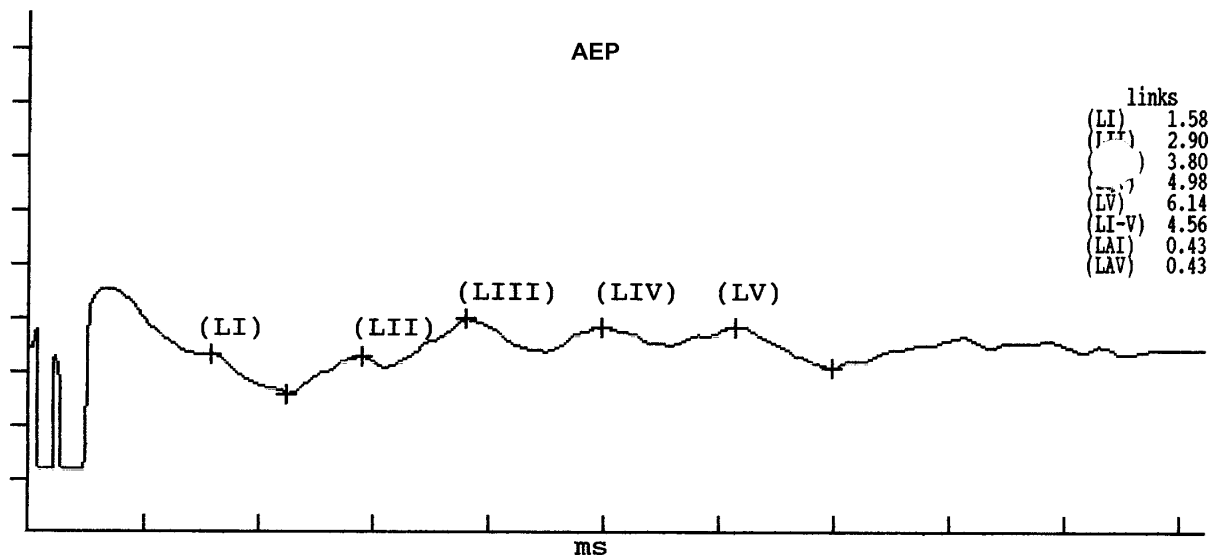
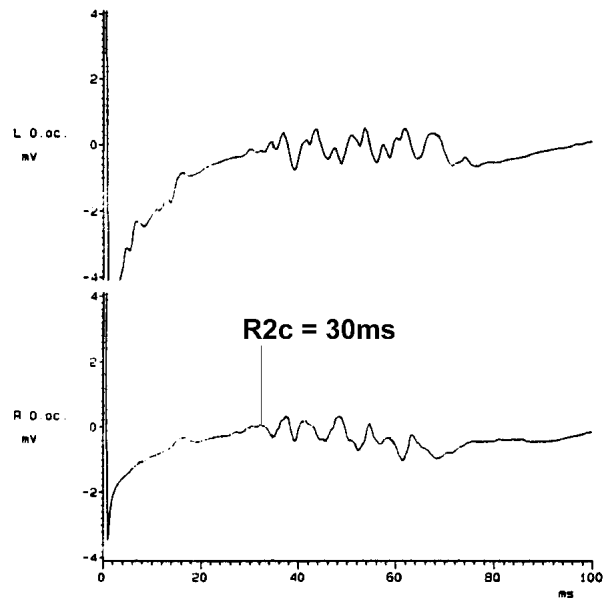
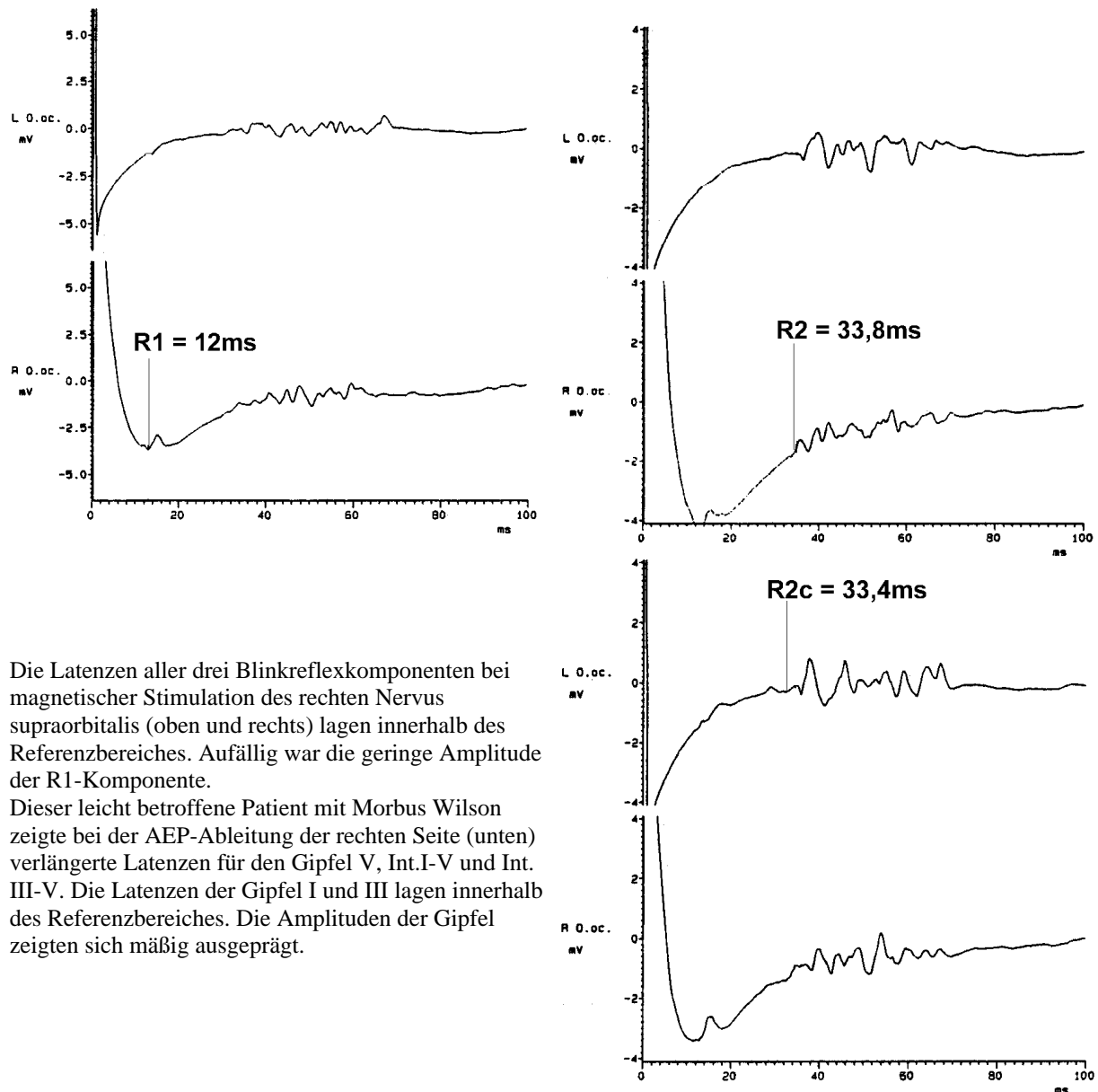


Abbildung 8: AEP und OOR der rechten Seite desselben wenig betroffenen Wilsonpatienten



Die Latenzen aller drei Blinkreflexkomponenten bei magnetischer Stimulation des rechten Nervus supraorbitalis (oben und rechts) lagen innerhalb des Referenzbereiches. Auffällig war die geringe Amplitude der R1-Komponente.

Dieser leicht betroffene Patient mit Morbus Wilson zeigte bei der AEP-Ableitung der rechten Seite (unten) verlängerte Latenzen für den Gipfel V, Int.I-V und Int. III-V. Die Latenzen der Gipfel I und III lagen innerhalb des Referenzbereiches. Die Amplituden der Gipfel zeigten sich mäßig ausgeprägt.

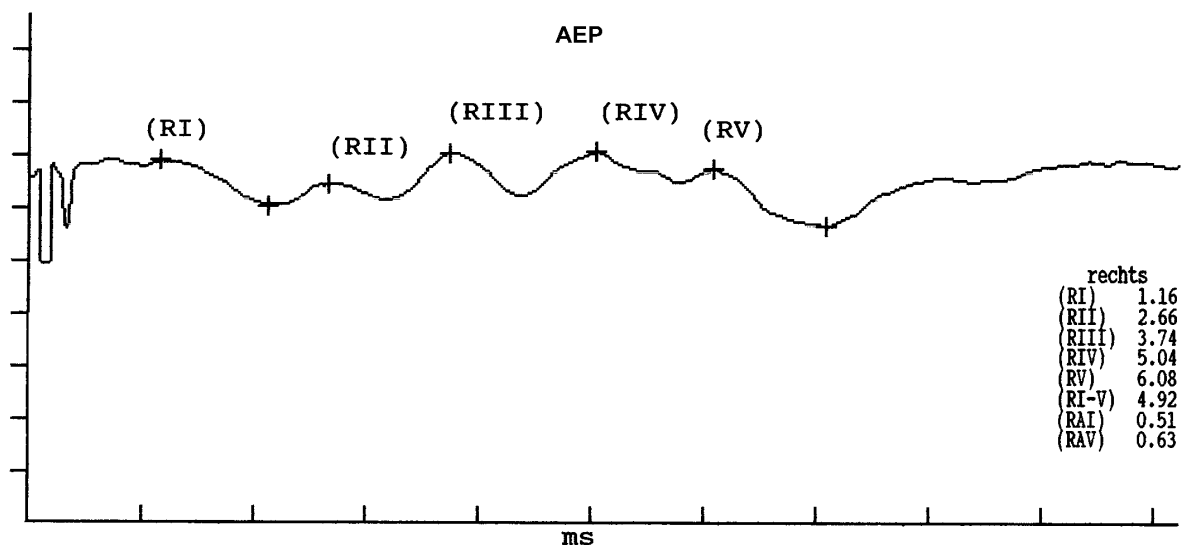
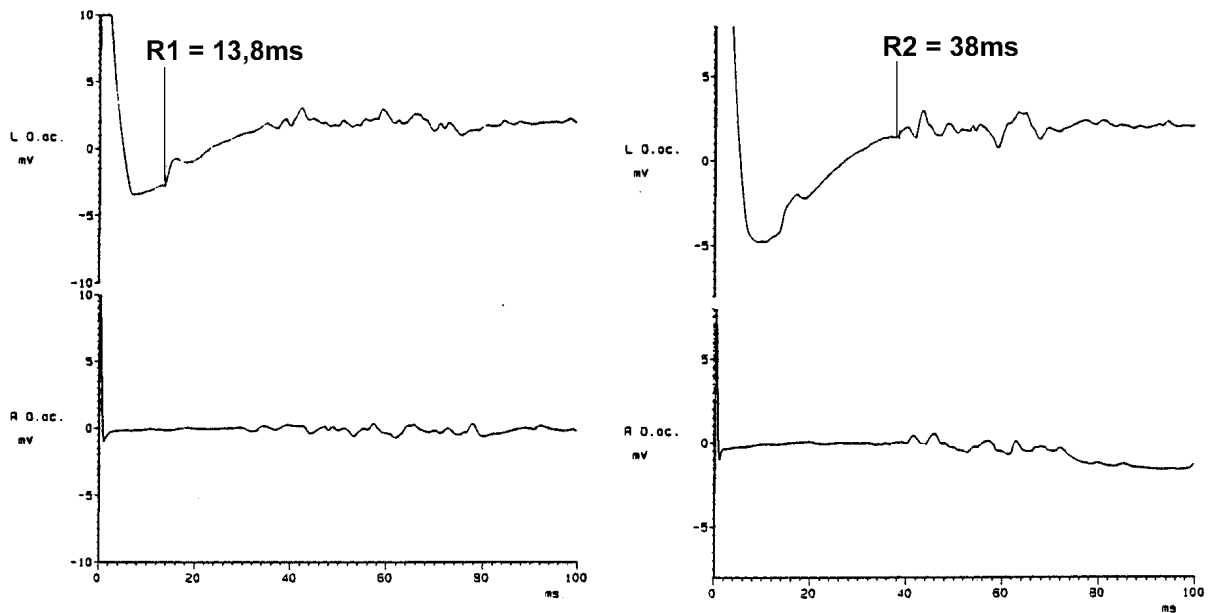


Abbildung 9: AEP und OOR der linken Seite eines mäßig betroffenen Wilsonpatienten



Bei der Auslösung des Blinkreflexes mittels Reizung des linken Nervus supraorbitalis (oben) stellten sich die Latenzen der R1-Komponente und der ipsilateralen R2-Komponente als pathologisch verlängert dar. Die Latenz der contralateralen R2-Komponente (rechts) lag noch im Referenzbereich. Bei diesem Patienten erscheinen die Amplituden der Reizantworten verglichen mit denen der Kontrollperson niedrig. Dieser Patient mit Morbus Wilson zeigte bei der AEP-Ableitung der linken Seite (unten) Latenzen für den Gipfel I und Gipfel III, die innerhalb der Referenzbereiche liegen. Die Latenz des Gipfel V und die Intergipfel-Latenzen I-V und III-V zeigten pathologisch erhöhte Werte. Auffällig sind ebenfalls die niedrigen Amplituden der Gipfel.

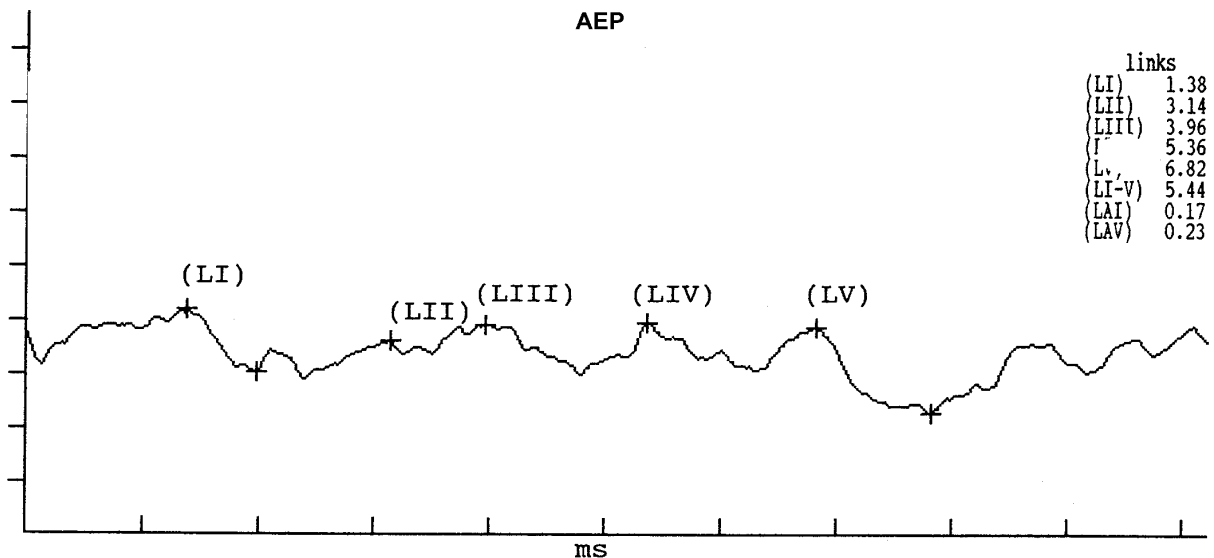
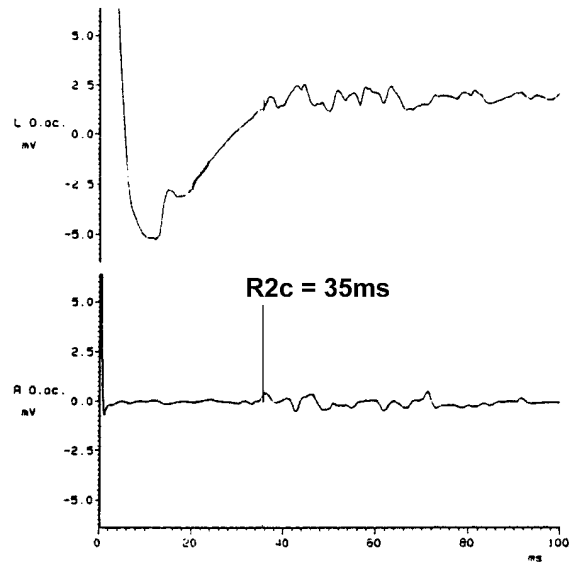
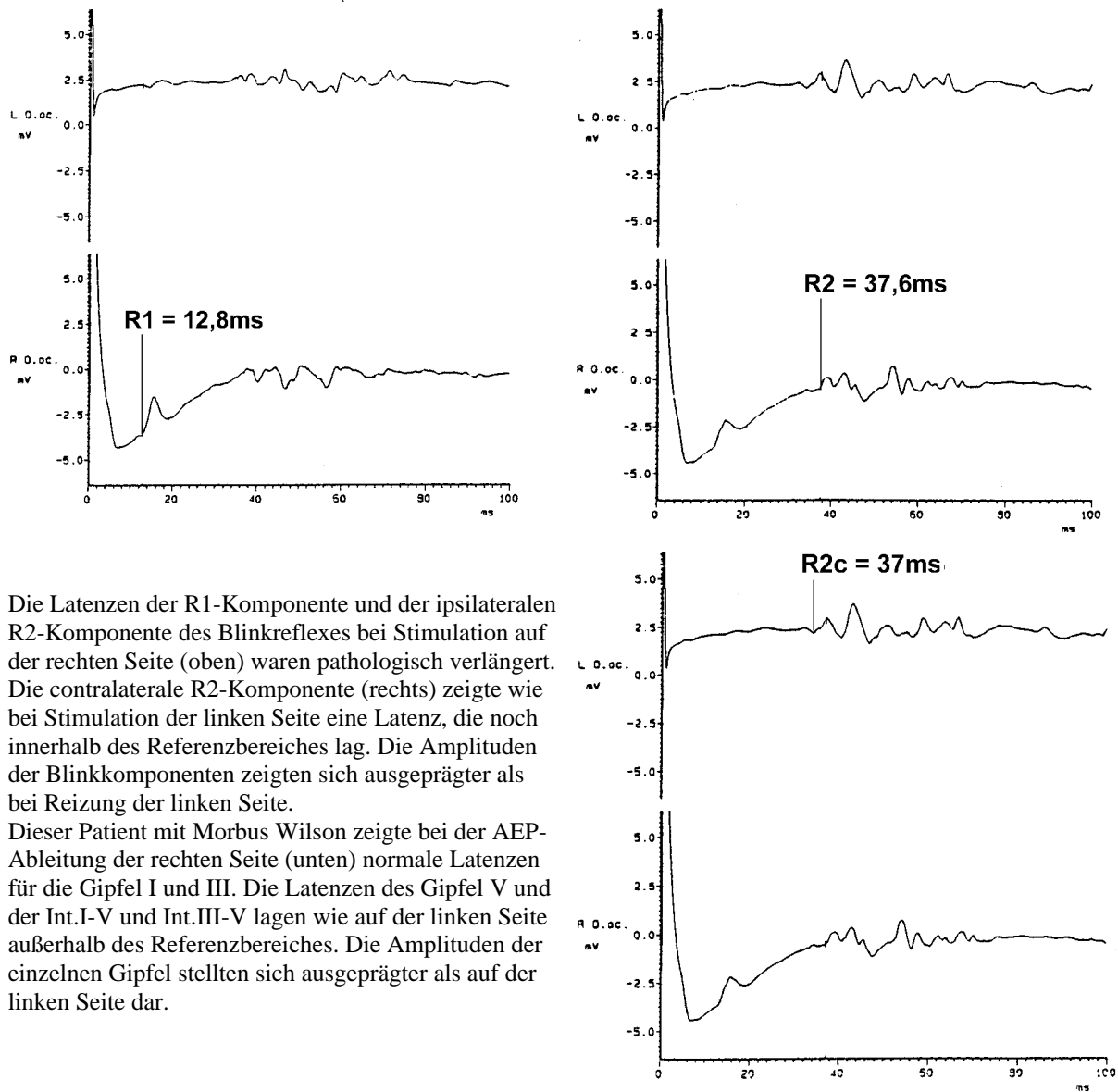


Abbildung 10: AEP und OOR der rechten Seite desselben mäßig betroffenen Wilsonpatienten



Die Latenzen der R1-Komponente und der ipsilateralen R2-Komponente des Blinkreflexes bei Stimulation auf der rechten Seite (oben) waren pathologisch verlängert. Die contralaterale R2-Komponente (rechts) zeigte wie bei Stimulation der linken Seite eine Latenz, die noch innerhalb des Referenzbereiches lag. Die Amplituden der Blinkkomponenten zeigten sich ausgeprägter als bei Reizung der linken Seite. Dieser Patient mit Morbus Wilson zeigte bei der AEP-Ableitung der rechten Seite (unten) normale Latenzen für die Gipfel I und III. Die Latenzen des Gipfel V und der Int.I-V und Int.III-V lagen wie auf der linken Seite außerhalb des Referenzbereiches. Die Amplituden der einzelnen Gipfel stellten sich ausgeprägter als auf der linken Seite dar.

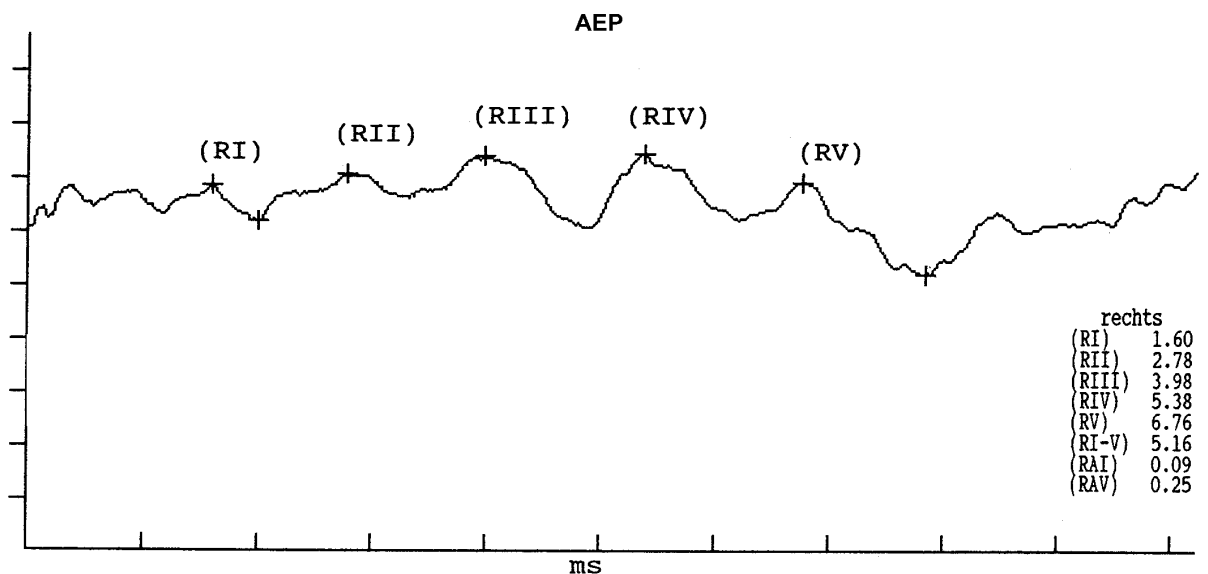
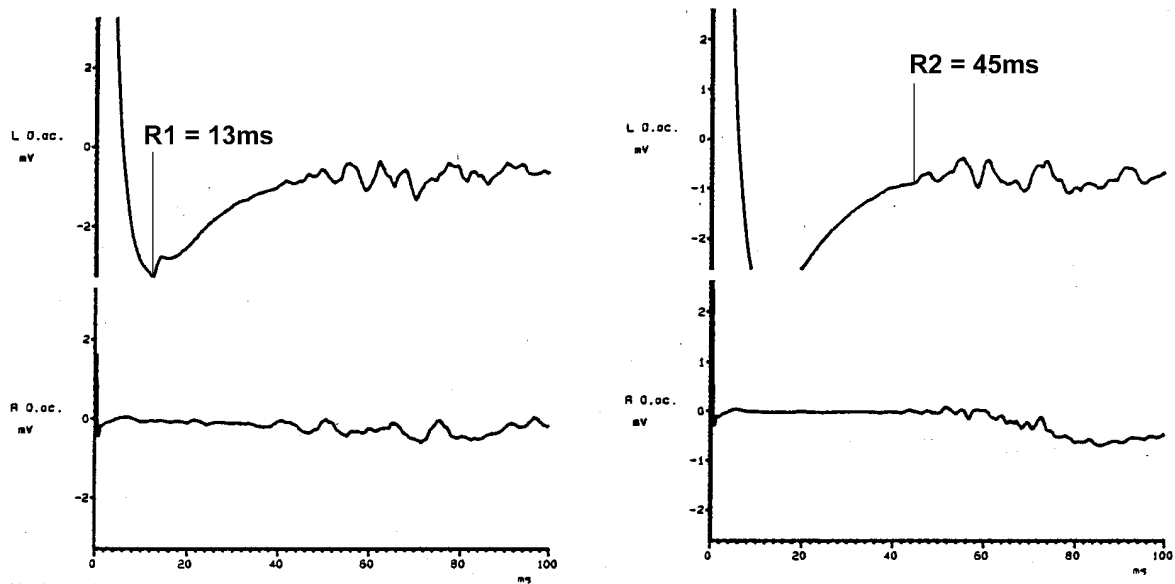


Abbildung 11: AEP und OOR der linken Seite eines stark betroffenen Wilsonpatienten



Bei der Auslösung des Blinkreflexes mittels Stimulation des linken Nervus supraorbitalis (oben und rechts) zeigten sich stark pathologisch verlängerte Latenzen sowohl für die R1-Komponente als auch für die ipsi- und contralaterale R2-Komponente. Dabei stellten sich die Amplituden der R1-Komponente und der contralateralen R2-Komponente wenig ausgeprägt dar.

Dieser stark betroffene Patient mit Morbus Wilson zeigte bei der AEP-Ableitung der linken Seite (unten) pathologisch verlängerte Latenzen für die Gipfel III und V und Int.I-V und Int.III-V. Die Ableitung zeigte zum Teil niedrige Amplituden der Gipfel.

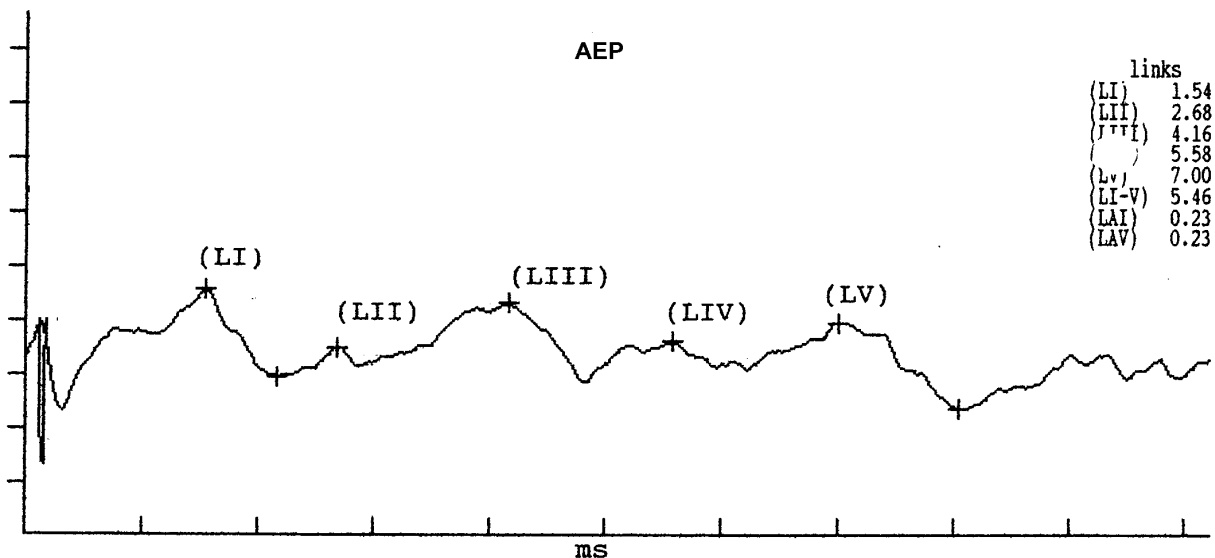
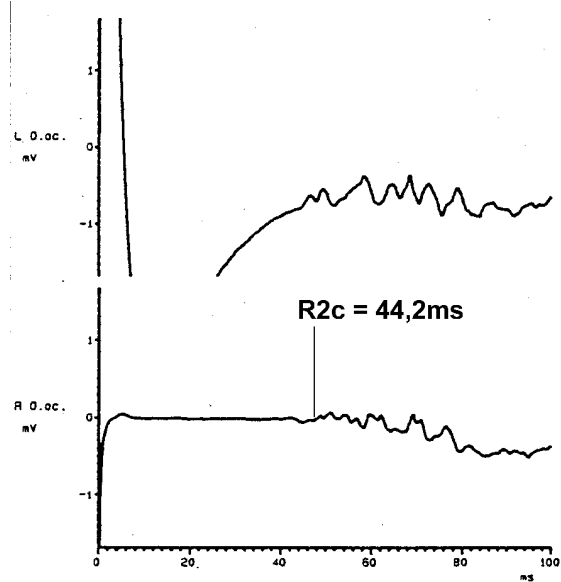
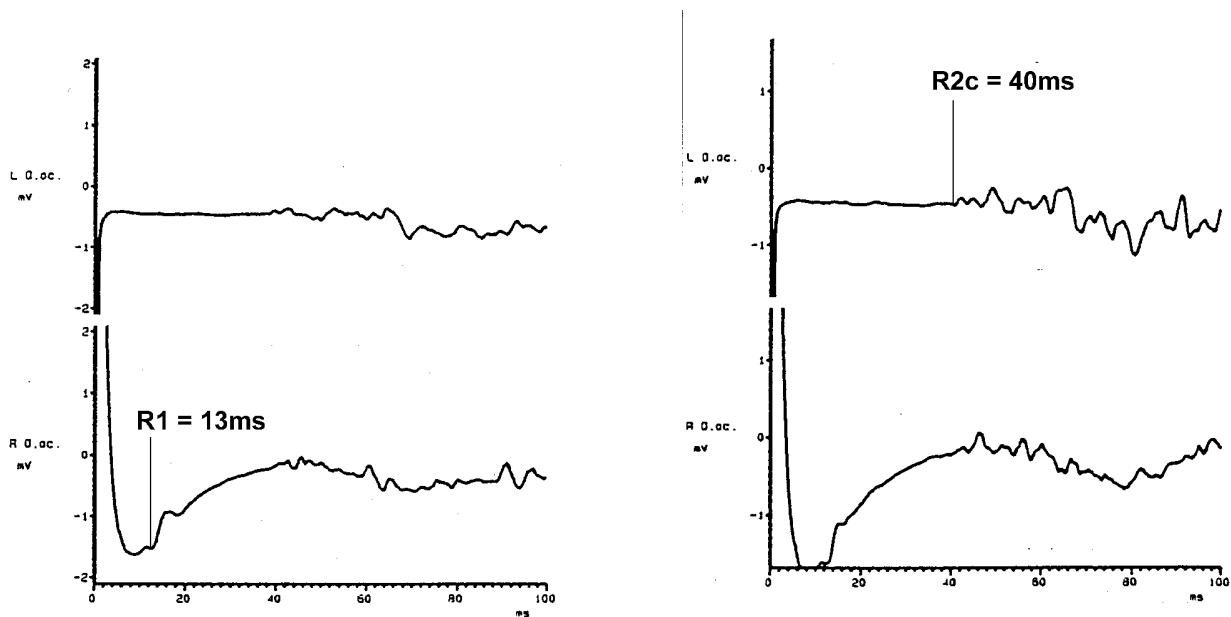
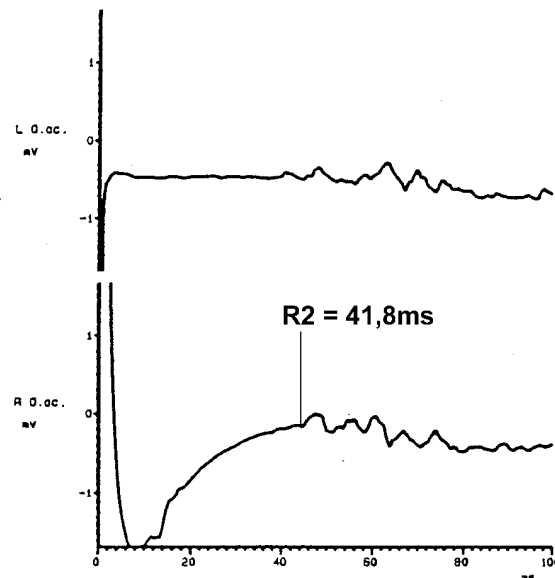


Abbildung 12: AEP und OOR der rechten Seite desselben stark betroffenen Wilsonpatienten



Die R1-Komponente und die ipsi- und contralaterale R2-Komponente des Blinkreflexes bei Reizung der rechten Seite (oben und rechts) zeigten deutlich pathologisch verlängerte Latenzen. Die Amplituden der Blinkreflex-Komponenten waren ausgeprägter als bei Stimulation der linken Seite.

Bei der AEP-Ableitung der rechten Seite (unten) dieses stark betroffenen Patienten mit Morbus Wilson zeigten sich pathologisch verlängerte Latenzen des Gipfel V, Int.I-V und Int.III-V. Die Latenz des Gipfel III lag anders als auf der linken Seite noch innerhalb des Referenzbereiches. Die Amplitude des Gipfel V stellte sich wenig ausgeprägt dar.



AEP

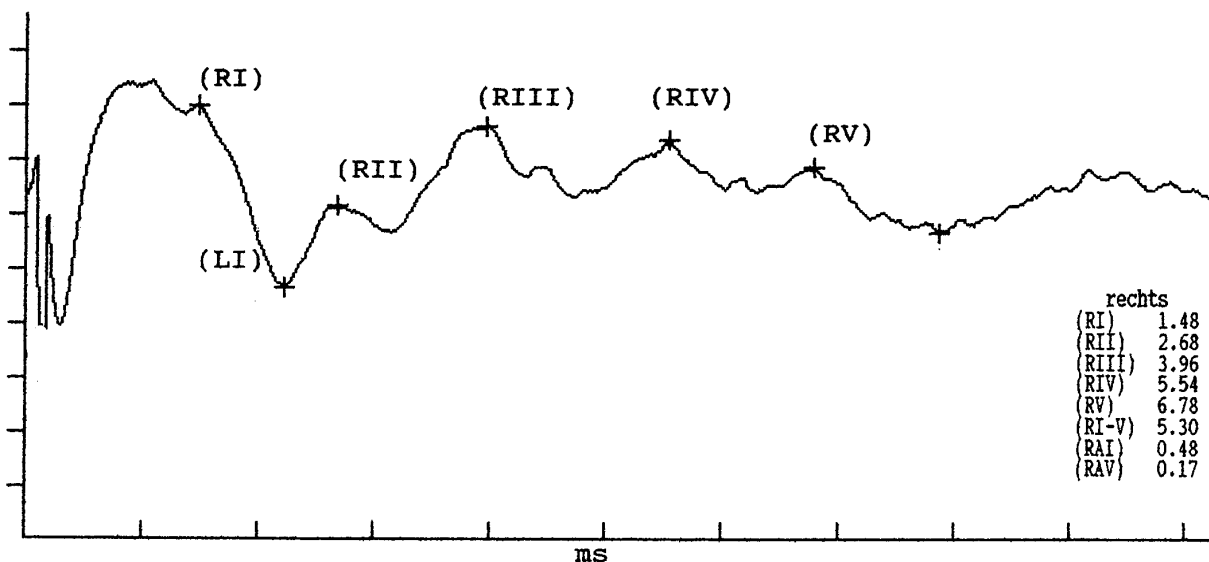


Abbildung 13 : Korrelation zwischen AEP und Blinkreflex (OOR)

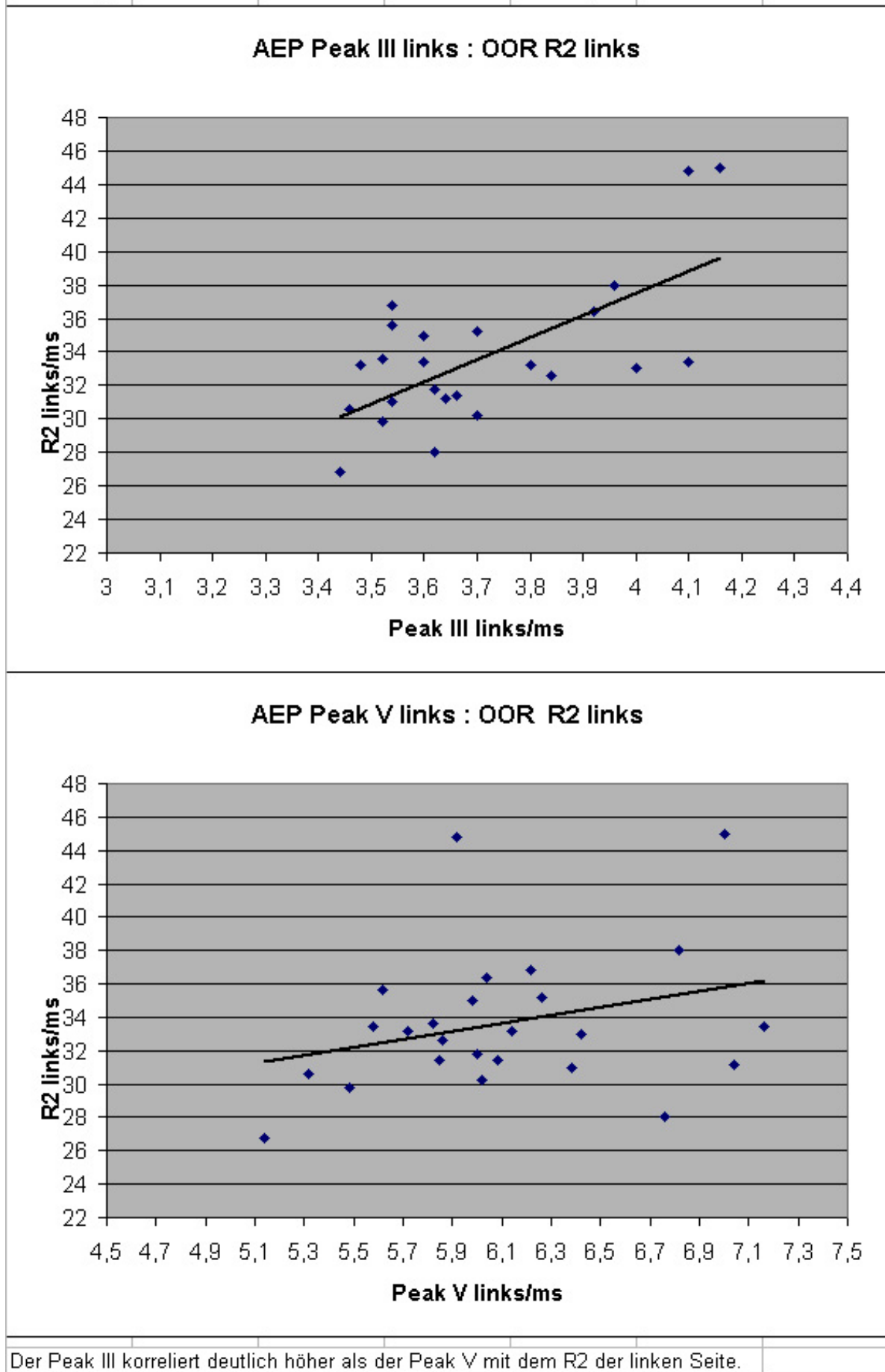
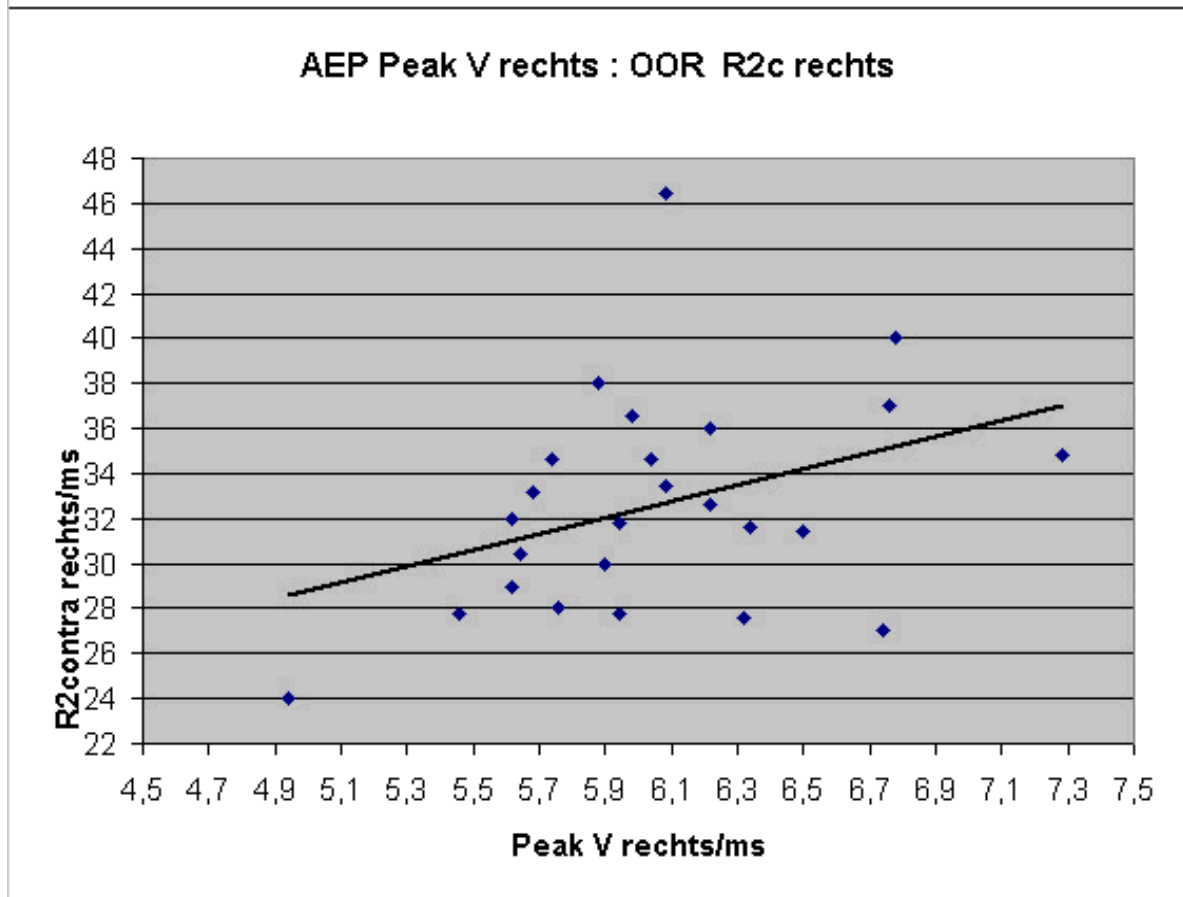
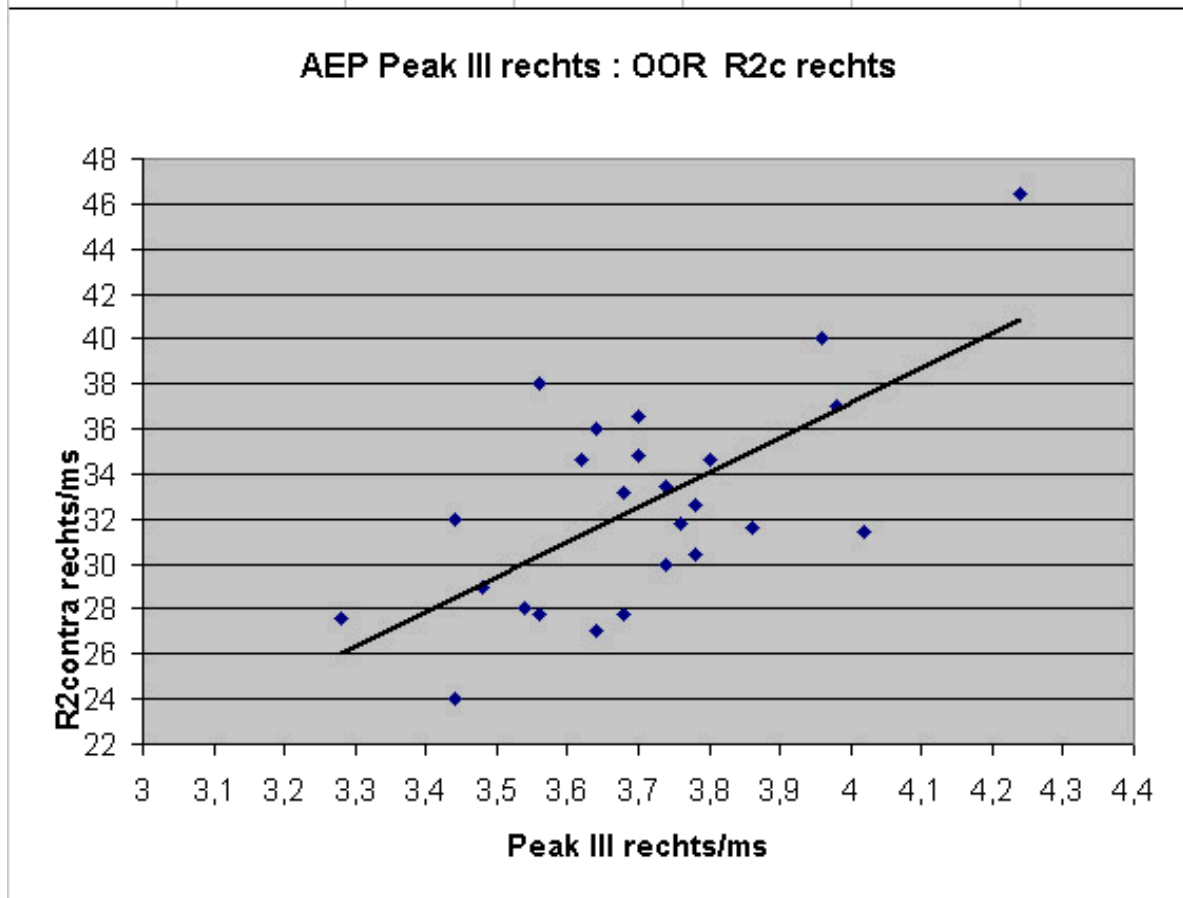


Abbildung 14 : Korrelation zwischen AEP und Blinkreflex (OOR)



Auch mit dem R2c korreliert der Peak III des AEP deutlich höher als der Peak V des AEP.

4. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie quantifizieren das Ausmaß der Hirnstammschädigung bei Patienten mit Morbus Wilson. Es finden sich zahlreiche pathologische Befunde sowohl bei der Blinkreflex-Ableitung als auch in der Untersuchung der akustisch evozierten Potentiale, was auf eine erhebliche Funktionsstörung im Bereich des Hirnstammes hinweist. Die pathologischen Blinkreflex- und AEP-Gipfellatenzen sowie die signifikante Korrelation deuten auf eine ausgedehnte Affektion des Hirnstammes hin. Auf Grund der vermuteten Verschaltung von Blinkreflex und Hörbahn scheint schwerpunktmäßig der Bereich von Pons bis Tectum betroffen zu sein. Ob diese Affektion direkt durch Kupfereinlagerung oder durch indirekte Affektion anderweitiger Stoffwechselprodukte bedingt ist, lässt sich auf Grund der vorliegenden Untersuchung nicht entscheiden. In der vorliegenden Studie wurden erstmals an einem größeren Kollektiv von Wilsonpatienten Blinkreflexableitungen vorgenommen und mit klinischen Befunden und denen bei akustisch evozierten Potentialen korreliert.

Blinkreflex bei Wilsonpatienten

Bis heute wurde nur in einer Studie mit einer sehr kleinen Fallzahl von 10 Patienten von Chu (Chu 1994) der Blinkreflex bei Patienten mit Morbus Wilson untersucht. Chu untersuchte neben den 10 Wilsonpatienten auch 10 Familienangehörige (6 Eltern und 4 Geschwister) dieser Patienten und verglich die Ergebnisse beider Gruppen nicht nur miteinander, sondern auch mit einem Kontrollkollektiv von 11 gesunden Probanden. Die 10 Wilsonpatienten zeigten alle eine neurologische Manifestation milder bis mäßiger Ausprägung in Form von Handtremor, Sprechdefizit, Dystonie, Rigidität, Ungeschicklichkeit, Gangunsicherheit und Persönlichkeitsveränderungen. Es ergaben sich für die Gruppenmittelwerte der untersuchten Wilsonpatienten signifikant erhöhte Werte für die R1-Latenz und für die ipsilaterale R2-Latenz verglichen mit den Familienmitgliedern und der Kontrollgruppe, wobei die R1-Latenz bei vier von zehn Patienten und die ipsilaterale R2-Latenz bei drei von zehn Patienten pathologisch verlängert war. Bei der kontralateralen R2-Latenz zeigten sich keine Auffälligkeiten. Insgesamt konnte Chu bei sechs von zehn Patienten

pathologische Ergebnisse in der Blinkreflexableitung finden. Das entspricht einem relativen Anteil von 60% pathologischer Ergebnisse. Zwischen der Gruppe der Familienangehörigen und dem Kontrollkollektiv ergaben sich in der Blinkreflexableitung keine unterschiedlichen Befunde.

Bei der Blinkreflexableitung des Patientenkollektivs der vorliegenden Studie wurden bei 14 von 23 Wilsonpatienten pathologische Werte gefunden. Dies entspricht einer Quote von 61% pathologischer Blinkreflexbefunde bei Patienten mit Morbus Wilson. Bei einer genaueren Betrachtung der Blinkreflex-Ergebnisse fanden sich ähnlich wie bei der Studie von Chu mehr pathologisch verlängerte Latenzen der R1-Komponente als der R2- beziehungsweise der R2c-Komponente. So wiesen 12 von 23 Patienten eine pathologisch veränderte R1-Komponente auf, aber nur 7 von 23 Patienten eine pathologisch verlängerte R2-Latenz. Abweichend von der Studie von Chu, in der sich bei keinem der Wilsonpatienten pathologische Werte für die kontralaterale R2 Latenz ergaben, waren in der vorliegenden Studie bei 4 von 23 Patienten die Latenzen der kontralateralen R2-Komponente signifikant verlängert. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz beider Studien liegt in der geringen Patientenzahl bei der Untersuchung von Chu und dem damit verbundenen weniger breiten Spektrum an Befunden.

AEP bei Wilsonpatienten

Die Ergebnisse der AEP-Untersuchungen der Wilsonpatienten in der vorliegenden Studie entsprechen weitestgehend den Ergebnissen der in den letzten 20 Jahren diesbezüglich veröffentlichten Studien. Der in der vorliegenden Studie beobachtete Anteil an pathologischen AEP-Ergebnissen von 65 % (15/23) findet sich auch in anderen Studien (Krause et al. 1984; Chu 1986; Butinar et al. 1990; Grimm et al. 1991; Arendt et al. 1994). Diese fanden pathologische Werte bei 40 bis 90% der jeweils untersuchten Wilsonpatienten. Die größten Anteile an pathologischen Werten zeigten sich in der vorliegenden Studie für die Latenz des Gipfel V (13/23) und die Zwischengipfel-Latenzen I-V (12/23) und III-V (13/23). Sowohl Chu (Chu 1986) als auch Butinar und Mitarbeiter (Butinar et al. 1990), Selwa und Mitarbeiter (Selwa et al. 1993) und Arendt und Mitarbeiter (Arendt et al. 1994) fanden ähnlich häufig pathologisch verlängerte Werte der Zwischengipfel-Latenzen I-V und III-V. Dagegen zeigten

sich bei den aufgeführten Studien wie auch bei der vorliegenden Studie eher selten Verlängerungen der Zwischengipfel-Latenz I-III, die in der vorliegenden Studie fast ausschließlich im Normbereich lag. Entsprechend wurden für Gipfel I und III nur in zwei Fällen pathologisch verlängerte Latenzen gemessen.

Diese unterschiedliche Beeinträchtigung der einzelnen Gipfel wurde bereits von Chu (Chu 1986) und Arendt und Mitarbeitern (Arendt et al. 1994) beobachtet. Auch Krause und Mitarbeiter (Krause et al. 1984) fanden eine ähnlich häufige Affektion der einzelnen Gipfel bei der AEP-Untersuchung von Wilsonpatienten, mit dem Unterschied allerdings, dass der Anteil der pathologischen Gipfel III-Latenzen deutlich höher war als bei Chu (Chu 1986) und der vorliegenden Studie. So zeigten bei der Studie von Krause und Mitarbeitern (Krause et al. 1984) 35% der Wilsonpatienten pathologische Gipfel III-Latenzen gegenüber 13% bei Chu (Chu 1986) beziehungsweise 9% bei der vorliegenden Studie.

Korrelation von Blinkreflex und AEP

Auch Chu hat zusätzlich zu der Blinkreflexableitung eine AEP-Untersuchung bei den Wilsonpatienten seiner Studie durchgeführt (Chu 1994). Es wurden aber keine Korrelationen zwischen den Ergebnissen des Blinkreflexes und den Ergebnissen der akustisch evozierten Potentiale berechnet. Die Vermutung liegt nahe, dass dies auf Grund der geringen Fallzahl nicht möglich war. Somit wurden in der vorliegenden Studie erstmals bei Patienten mit Morbus Wilson die Blinkreflex- und AEP-Befunde miteinander korreliert.

Die ausgeprägteste signifikante Korrelation ergab sich zwischen der Latenz des Gipfel III des AEP und den R2-Latenzen beziehungsweise R2c-Latenzen des Blinkreflexes ($r = 0,717$ für linken Gipfel III mit R2 links, $r = 0,589$ für linken Gipfel III mit R2 rechts, $r = 0,56$ für linken Gipfel III mit R2c links, $r = 0,596$ für Gipfel III links mit R2c rechts, $r = 0,657$ für Gipfel III rechts mit R2 links, $r = 0,534$ für Gipfel III rechts mit R2 rechts, $r = 0,549$ für Gipfel III rechts mit R2c links, $r = 0,651$ für Gipfel III rechts mit R2c rechts; alle Korrelationen sind signifikant mit $p < 0,01$ bei zweiseitigem Test), wobei die Gipfel III-Latenz weitaus seltener pathologische Werte aufwies als die R2-Latenz beziehungsweise R2c-Latenz. Zusätzlich lagen zum Teil nur tendenzielle, zum Teil aber auch signifikante Korrelationen zwischen den Gipfel III-Latenzen des AEP und der R1-Latenz des Blinkreflexes vor ($r = 0,417$ für Gipfel III links mit R1 links, $r =$

0,437 für Gipfel III rechts mit R1 links; $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test). Darüber hinaus fanden sich signifikante Korrelationen zwischen dem Gipfel V des AEP und den R2-Latenzen des Blinkreflexes, die Korrelationskoeffizienten lagen zwischen $r = 0,423$ und $0,449$ ($p < 0,05$ bei zweiseitigem Test). Eine nicht signifikante, aber deutliche Korrelationstendenz zeigte sich zwischen dem Zwischengipfel-Intervall I-V des AEP und den R2-Latenzen des OOR ($r = 0,31$ für Int.I-V links mit R2 links, $r = 0,393$ für Int.I-V links mit R2 rechts, $r = 0,376$ für Int.I-V links mit R2c links, $r = 0,243$ für Int.I-V links mit R2c rechts, $r = 0,243$ für Int.I-V rechts mit R2 links, $r = 0,325$ für Int.I-V rechts mit R2 rechts, $r = 0,295$ für Int.I-V rechts mit R2c links, $r = 0,255$ für Int.I-V rechts mit R2c rechts). Sowohl für die Gipfel V-Latenzen als auch für das Zwischengipfel-Intervall I-V und das Zwischengipfel-Intervall III-V ergaben sich nur mit der R1-Latenz der rechten Seite zum Teil signifikante Korrelation ($r = 0,446$ für Gipfel V links mit R1 rechts, $r = 0,487$ für Gipfel V rechts mit R1 rechts, $r = 0,439$ für Int.I-V links mit R1 rechts, $r = 0,482$ für Int.I-V rechts mit R1 rechts, $r = 0,432$ für Int.III-V rechts mit R1 rechts; alle Korrelationen sind signifikant mit $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test).

Funktionell-anatomische Korrelation der Blinkreflex-Ergebnisse

Die Zuordnung anatomischer Nervenbahnen und Kerngebiete des Hirnstammes zu dem Reflexbogen des Blinkreflexes ist bis heute nicht mit eindeutiger Sicherheit möglich. Für den Reflexbogen der R1-Komponente des Blinkreflexes besteht weitestgehend Einigkeit unter den Autoren, was die anatomische Zuordnung betrifft. Man nimmt an, dass der Blinkreflexbogen der R1-Komponente nur 3 Neurone umfasst (Lindquist und Martensson 1970; Iwata et al. 1972; Trontelj und Trontelj 1978; Ongeboer De Visser 1983; Hopf 1994; Almàrcegui et al. 1999) und im Hirnstamm nur innerhalb des Pons lokalisiert ist (Fitzek et al. 1999; Esteban 1999). Der Nervus trigeminus tritt auf Höhe des Pons in den Hirnstamm ein und zieht nach dorsal zum Nucleus pontinus nervi trigemini (Ellrich und Hopf 1996; Esteban 1999). Von hier erfolgt eine Verschaltung nach caudal medial zum Nucleus facialis, von dem aus ventral der Nervus facialis Pons und Hirnstamm wieder verlässt (Hopf 1994; Esteban 1999). Weitaus größere Unsicherheit besteht hinsichtlich der zugrunde liegenden anatomischen Bahnen für den Reflexbogen der R2-Komponente. Bei dem am

häufigsten vertretenen Erklärungsansatz für die R2-Komponente geht man von einem polysynaptischen Reflexbogen aus (Pender und Delwaid 1973; Shahani und Young 1973), der durch den Pons (Nucleus pontinus trigemini) über die laterale Medulla oblongata den Nucleus und Tractus spinalis nervi trigemini entlang (Ongeboer De Visser und Kuypers 1978; Hopf 1994; Pelligrini et al. 1995; Esteban 1999; Fitzek et al. 1999) bis auf Höhe C1 des Halsmarkes (Pelligrini et al. 1995) verläuft. Von dort erstreckt sich der Reflexbogen medial im verlängerten Mark durch die *Formatio reticularis lateralis* (Ongeboer De Visser und Kuypers 1978; Hopf 1994; Esteban 1999; Fitzek et al. 1999) hin zum Nucleus facialis. Da bei einer genaueren Betrachtung der Blinkreflex-Ergebnisse der Wilsonpatienten der vorliegenden Studie sich mehr pathologisch verlängerte Latenzen für die kurze R1-Komponente als für die längere R2- beziehungsweise R2c-Komponente fanden, ist zu vermuten, dass eine umschriebene Hirnstammschädigung beim Morbus Wilson stärker den kurzen R1-Reflexbogen beeinträchtigt. Dadurch liegt auf Grund der hier beschriebenen neuronalen Verschaltung des Blinkreflexes und den unterschiedlichen Reflexbögen der R1- und der R2-Komponente des Blinkreflexes die Vermutung nahe, dass eine Schädigung vornehmlich im Bereich des Pons lokalisiert ist.

Funktionell-anatomische Korrelation der AEP-Ergebnisse

Die Beteiligung der anatomischen Strukturen im Hirnstamm bei der Generierung der einzelnen Gipfel der akustisch evozierten Potentiale lässt sich mit deutlich höherer Sicherheit angeben als für die Reflexbögen des Blinkreflexes. So lässt sich der Gipfel I dem peripheren Anteil des Nervus cochlearis zuordnen (Jewett 1970; Lev und Sohmer 1972; Hashimoto et al. 1981). Dem Gipfel III entsprechen elektrische Potentiale aus dem Bereich des Pons entweder ausgehend vom Nucleus olivaris superior (Jewett 1970; Lev und Sohmer 1972; Buchwald und Huang 1975) oder vom Nucleus cochlearis ventralis und den Corpora trapezoidea. Als Ursprungsort des Gipfel V gilt bei einigen Autoren der Colliculus inferior (Buchwald und Huang 1975; Stockard und Rossiter 1977; Hashimoto et al. 1979), bei anderen der mehr kaudal gelegene Lemniscus lateralis (Scherg und von Cramon 1985; Caird und Klinke 1987). Da die hier häufig betroffenen AEP-Gipfelpotentiale (Gipfel V beziehungsweise Zwischengipfel-Intervall I-V und Zwischengipfel-Intervall III-V) anatomisch

dem Gebiet zwischen dem Nucleus cochlearis und dem Tectum zuzuordnen sind, unterstreichen die vorliegenden Ergebnisse die Schlussfolgerungen anderer Studien (Krause et al. 1984; Chu 1986; Selwa et al. 1993), dass die Hörbahn bei Wilsonpatienten hauptsächlich im Bereich des Hirnstammes zwischen Pons und Colliculus inferior betroffen ist, also im Bereich des Lemniscus lateralis.

Dies spiegelt sich auch in den MRT-Untersuchungen bei Wilsonpatienten wieder, die neben den typischen Basalganglienaffektionen auch im Hirnstamm Veränderungen im Bereich des Pons und dem kaudalen Mesencephalon nachweisen konnten (Hitoshi et al. 1991; Imiya et al. 1992; Selwa et al. 1993; King et al. 1996; van Wassenaeer-van Hall et al. 1996).

Funktionell-anatomische Deutung der Korrelationen zwischen AEP und Blinkreflex

Veränderungen der Blinkreflex-Latenzen können sowohl durch Störungen auf Hirnstammebene als auch durch supratentorielle Einflüsse hervorgerufen sein. Insbesondere die Amplitude und Latenz der späten R2-Komponente unterliegt Einflüssen von Cortex und Basalganglien (Ongerboer De Visser 1983; Kimura et al. 1985; Hopf 1994; Esteban 1999). So fanden sich bei Patienten mit Morbus Parkinson vornehmlich verkürzte Latenzen (Penders und Delwaide 1971) und bei Patienten mit Chorea Huntington meist verlängerte Latenzen der späten R2-Komponente (Esteban und Giménez-Roldán 1975; Caraceni et al. 1976). Bei Wilsonpatienten treten eher Akinese als Chorea auf, so dass man im Mittel nach diesen Ergebnissen eher keine Verlängerung der Latenzen erwarten würde. Die signifikante Verlängerung der Blinkreflex-Latenzen in der vorliegenden Studie und die signifikanten Korrelationen zwischen AEP und Blinkreflex deuten darauf, dass der supratentorielle Einfluß eher gering ist. Die pathologisch verlängerten Latenzen der Blinkreflex-Ableitung bei Wilsonpatienten in der vorliegenden Studie weisen eher auf pathologische pontine Veränderungen hin. Die oben beschriebenen Korrelationen sind mit einer Reihe von Theorien über den möglichen Verlauf der Reflexbögen des Blinkreflexes in Einklang zu bringen.

Die ausgeprägteste signifikante Korrelation zwischen AEP und Blinkreflex besteht zwischen der Latenz des Gipfel III des AEP und den R2- bzw. R2c-Latenzen des Blinkreflexes. Der Nucleus cochlearis dorsalis und das Corpus

trapezoideum als Anteile der Hörbahn und als wahrscheinlicher Ursprung des Gipfels III des AEP liegen auf der selben Höhe des Hirnstammes wie der Tractus und Nucleus spinalis nervi trigemini. Dies scheint mit der von mehreren Autoren (Ongeboer de Visser und Kuypers 1978; Hopf 1994; Fitzek et al. 1999; Almàrcegui et al. 1999; Esteban 1999) vorgetragene Theorie verträglich, dass der Tractus und Nucleus spinalis nervi trigemini eine wichtige Komponente des Reflexbogens der R2-Komponente darstellt. Darüber hinaus liegen die jeweils vermeintlich beteiligten Strukturen nicht nur auf der selben Höhe des Hirnstammes, sondern auch benachbart im dorsolateralen Anteil des pontinen Tegmentums. Eine alternative Erklärung dieser Korrelationen ergibt sich aus der Annahme einiger Autoren (Jewett 1970; Lev und Sohmer 1972; Buchwald und Huang 1975), dass der Nucleus olivaris superior dem zentralen Ursprungsort des Gipfel III des AEP entspricht. Dieser liegt in unmittelbarer Nachbarschaft zum Nucleus facialis, der von allen Autoren als wichtige Komponente beider Reflexbögen des Blinkreflexes unumstritten ist. Auch diese beiden Strukturen liegen im dorsolateralen Anteil des Tegmentums der Pons. Für den zweiten Erklärungsansatz spricht die zusätzliche signifikante Korrelation zwischen dem Gipfel III des AEP und der R1-Latenz des Blinkreflexes. Denn auch der Reflexbogen der R1-Komponente verläuft über den Nucleus facialis in direkter Nachbarschaft zum Nucleus olivaris superior. Allerdings lässt sich diese zweite deutliche Korrelation auch durch die benachbarte Lage von Corpus trapeziodeum und Nucleus olivaris superior zum Nucleus pontinus nervi trigemini erklären, der als wichtige Struktur innerhalb des R1-Reflexbogens gilt (Ellrich und Treede 1998; Esteban 1999). Beiden alternativen Erklärungsmodellen für die Korrelation zwischen dem Gipfel III des AEP und der R1-Latenz des OOR ist gemein, dass der Nucleus olivaris superior als Ursprungsort des Gipfels III des AEP anzusehen ist. Dies stützt die diesbezüglich bereits in den 70er Jahren von mehreren Autoren getroffene Aussage (Jewett 1970; Lev und Sohmer 1972; Buchwald und Huang 1975).

Wie bereits erwähnt fanden sich auch deutlich signifikante Korrelationen zwischen dem Gipfel V des AEP und den R2-Latenzen des Blinkreflexes. Diese sind vereinbar mit der Annahme eines weiter rostral verlaufenden Anteils des Reflexbogens der R2-Komponente. Zum einen könnte der Nucleus

mesencephalicus nervi trigemini beziehungsweise die Formatio reticularis des Mesencephalon als Komponente des R2-Reflexbogens in Betracht gezogen werden. Beide Strukturen liegen in der Umgebung der mesencephalen Hörbahn (Lemniscus lateralis hin zum Colliculus inferior), die den Ursprungsort des Gipfel V des AEP darstellen (Buchwald und Huang 1975; Scherg und von Cramon 1985; Caird und Klinke 1987). Zum anderen haben Gnadt und Mitarbeiter in einer Studie von 1997 den Einfluß des Colliculus superior auf die späte Komponente des Blinkreflexes nachgewiesen (Gnadt et al. 1997). So würde eine großflächige Schädigung des Tectums durch den Morbus Wilson diese Korrelation erklären, da viele Autoren den Colliculus inferior als zentralen Ursprungsort des Gipfel V betrachten (Buchwald und Huang 1975; Stockard und Rossiter 1977; Hashimoto et al. 1979).

Als Basis für den dritten Erklärungsansatz, welcher mit der Korrelation zwischen Gipfel V des AEP und der R2-Latenz des OOR gut vereinbar ist, dient eine Studie von Chia (Chia 1997). In dieser vertritt Chia die These, dass der Reflexbogen der R2-Komponente von den trigeminalen Hirnkernen über den Thalamus zum Cortex und von dort aus zu dem Nucleus facialis beidseits verläuft. Das würde bedeuten, dass eine mögliche Schädigung des Lemniscus lateralis als Ursprungsort des Gipfel V des AEP die Verbindung von Nucleus trigeminus und Thalamus (Lemniscus medialis) innerhalb des R2-Reflexbogens mit einschließt.

Die deutlichen Korrelationstendenzen zwischen dem Zwischengipfel-Intervall I-V des AEP und den R2-Latenzen sind im Einklang mit den Aussagen über einen anatomischen Zusammenhang zwischen dem Reflexbogen des Blinkreflexes und der Hörbahn, die hier schon in Verbindung mit den Korrelationen zwischen den Gipfel III- und Gipfel V-Latenzen und den R2-Latenzen des Blinkreflexes erläutert worden sind.

Kombination von AEP und Blinkreflex in der Hirnstammdiagnostik

Allerdings ist trotz der aufgeführten signifikanten Korrelationen zwischen Blinkreflex- und AEP-Latenzen festzuhalten, dass nicht zwangsläufig beide Untersuchungen bei Wilsonpatienten immer entweder zugleich normal oder pathologisch sind. Pathologische AEP-Werte implizieren nicht automatisch pathologische Blinkreflex-Werte und umgekehrt. In der vorliegenden Studie

wiesen nur 10 der 23 Patienten sowohl verlängerte Latenzen der akustisch evozierten Potentiale als auch des Blinkreflexes auf. Bei 4 Wilsonpatienten mit pathologischen Blinkreflexergebnissen wurde ein normales AEP abgeleitet. Für weitere 5 Patienten mit pathologischem Befund bei der AEP-Ableitung zeigte der Blinkreflex keine Auffälligkeiten. Es fanden sich wie bereits erwähnt beim AEP in 65% der Fälle und beim Blinkreflex in 61% der Fälle pathologische Ergebnisse. Nimmt man beide Untersuchungen zusammen, wiesen 83% der Wilsonpatienten einen pathologischen Befund in einem der elektrophysiologischen Hirnstammtests auf.

Dies ist auch von anderen Krankheitsgruppen bekannt. Bei Patienten mit Encephalomyelitis disseminata (Ferguson et al. 1985) und bei Patienten mit Friedreich Ataxie (De Pablos et al. 1991) ließen sich durch beide Hirnstammtests mehr pathologische Werte nachweisen als nur mit einer Untersuchung.

Ferguson und Mitarbeiter beobachteten bei einer Studie mit 50 Patienten mit Encephalomyelitis disseminata bei 65% der Patienten pathologische AEP-Ableitungen (meist war Gipfel V betroffen) und bei 52% der Patienten pathologische Blinkreflex-Werte (Ferguson et al. 1985). Beide Untersuchungen zusammengenommen ergaben eine Nachweisrate von 76% Hirnstammaffektionen bei diesem Patientenkollektiv. Auch bei dieser Untersuchung stellte sich heraus, dass pathologische AEP-Werte nicht unbedingt mit pathologischen Blinkreflex-Ergebnissen einhergingen und umgekehrt.

Bei der Untersuchung von Patienten mit Friedreich Ataxie (De Pablos und Mitarbeiter 1991) zeigten 50% der Patienten Blinkreflex-Pathologien (meist waren R2 und R2c betroffen) und 55% hatten abnorme AEP-Ergebnisse. Die Kombination beider Untersuchungen ergab eine Nachweisrate von nahezu 75% pathologischer Potentialableitungen. In dieser Studie ging wie in der Studie von Ferguson und Mitarbeitern ein pathologischer Ausfall in der einen Untersuchung nicht zwangsläufig mit einem pathologischen Ergebnis in der anderen Untersuchung einher. In keiner der beiden Studien wurden die Untersuchungsergebnisse von AEP und Blinkreflex miteinander korreliert.

Die Autoren beider Studien betonen in ihren Zusammenfassungen der Ergebnisse den diagnostischen Nutzen der Kombination von AEP- und Blinkreflex-Ableitungen in der Hirnstamm-Diagnostik der jeweiligen Patientenkollektive. **Bemerkenswerterweise ist bei den Patienten mit Friedreich Ataxie oder**

Encephalomyelitis disseminata überwiegend die weiße Substanz betroffen. Dennoch finden sich nicht einmal so viele pathologische Ergebnisse von AEP und Blinkreflex in diesen beiden Studien wie in der vorliegenden Studie. Dies ist ein klarer Hinweis darauf, dass bei Patienten mit Morbus Wilson zusätzlich zu den Schädigungen der Kerngebiete (graue Substanz) auch die weiße Substanz des Hirnstammes durch Kupferablagerungen in Mitleidenschaft gezogen wurde. Hinweise, dass Funktionsstörungen der weißen Substanz bei Morbus Wilson vorliegen, finden sich in PET- und MRT-Untersuchungen (Hitoshi et al. 1991; Grimm et al. 1991; Selwa et al. 1993; Schlaug et al. 1996; van Wassenaeer-van Hall et al. 1996; King et al. 1996).

Korrelationen zwischen neurologischen Scores und Blinkreflex/AEP

Insbesondere bei Wilsonpatienten mit klinisch neurologischer Symptomatik scheint die Blinkreflexableitung eine wichtige Zusatzuntersuchung zu sein. Es konnte eine Korrelationen zwischen den klinisch neurologischen Scores und den Blinkreflex-Latenzen nachgewiesen werden. Der Wilson-Motor-Score korrelierte signifikant mit den R2- und den R2c-Latenzen beidseits und zusätzliche mit der linksseitigen R1-Latenz. Zusätzlich ergab sich eine Korrelationstendenz zwischen dem Hirnstamm-Score und den Blinkreflex-Latenzen (siehe Tabelle 6). In der Studie von Chu sind keine Korrelationen zwischen der klinisch neurologischen Symptomatik und den Blinkreflex-Ergebnissen untersucht worden (Chu 1994). Interessanterweise zeigte sich in der vorliegenden Studie keine Korrelation zwischen den Gipfeln der AEP-Latenzen und dem Motor- beziehungsweise Hirnstamm-Score. Dies entspricht den Ergebnissen von Arendt und Mitarbeitern (Arendt et al 1994), die ebenfalls keine signifikanten Korrelationen zwischen AEP und klinisch neurologischen Scores fanden. Als Hinweis auf eine mögliche Korrelation von neurologischen Befunden und AEP-Latenzen ist aber die deutlich höhere Anzahl an pathologischen AEP-Ergebnissen bei neurologisch symptomatischen Wilsonpatienten als bei asymptomatischen Patienten zu betrachten. Auch Fujita und Mitarbeiter (Fujita et al. 1981), Krause und Mitarbeiter (Krause et al. 1984), Chu (Chu 1986) und Grimm und Mitarbeiter (Grimm et al 1991; Grimm et al. 1992) wiesen in ihren Studien einen Unterschied in der Anzahl an pathologischen AEP-Ergebnissen zwischen symptomatischen und asymptomatischen Wilsonpatienten nach. Signifikante

Korrelationen zwischen den akustisch evozierten Potentialen und der klinisch neurologischen Symptomatik wurden nur von Butinar und Mitarbeitern (Butinar et al. 1990) nachgewiesen. Ihre Studie wies allerdings eine deutliche niedrigere Patientenzahl auf als die vorliegende Studie, so dass vielleicht ein Sampling bias in dieser Studie vorgelegen hat.

Korrelation zwischen Laborparametern und Blinkreflex/AEP

Neben den aufgeführten Ergebnissen wurde in der vorliegenden Studie nach einem möglichen Zusammenhang zwischen den Kupferwerten in Urin und Serum und der neurologischen Funktionseinschränkung gesucht. Signifikante Korrelationen ergaben sich zwischen der Kupferausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin und dem Zwischengipfel-Intervall III-V beidseitig und dem Zwischengipfel-Intervall I-V einseitig (rechts) des AEP. Zusätzlich zeigten sich Korrelationstendenzen zwischen der Kupferausscheidung und dem linkseitigen Int.I-V, sowie der Latenz des Gipfel V beidseits. Diese Korrelationen lassen sich durch die Abhängigkeit sowohl der Kupferausscheidung als auch der neurologischen Funktionseinschränkungen von dem allgemeinen Kupferspiegel im Körper erklären. Je höher die allgemeine Kupferkonzentration im Körper ist, desto höher ist die Kupferausscheidung über den Urin und die neurologische Funktionseinschränkung.

Zusätzlich wurde auch ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Leberstatus und der neurologischen Funktionseinschränkungen untersucht. Als Parameter für den Leberstatus dienten dabei die Serumwerte der gängigen Leberenzyme. Signifikante Korrelationen ergaben sich hier zwischen der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (g-GT) und Parametern sowohl der AEPs als auch der Blinkreflexe rechts und links. So zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen der g-GT und der Gipfel III-Latenz des AEP beidseits ($r = 0,555$ bzw. $r = 0,422$; $p < 0,05$ bei einseitigem Test). Darüber hinaus fand sich eine Korrelationstendenz zwischen der g-GT und dem Gipfel V des AEP. Weiterhin ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen der g-GT und den R2-Latenzen beider Seiten, der R2c-Latenz der rechten Seite und der R1-Latenz der linken Seite (siehe Tabelle 5). Die R2c-Latenz der linken Seite und die R1-Latenz der rechten Seite zeigten nur eine Korrelationstendenz mit der g-GT.

Als weiterer Leberparameter korrelierte die Lactatdehydrogenase (LDH) signifikant mit den R2-Latenzen beidseits (LDH mit rechter R2-Latenz $r = 0,413$; $p < 0,05$ bei einseitigem Test / LDH mit linker R2-Latenz $r = 0,51$; $p < 0,05$ bei einseitigem Test). Mit der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) ergaben sich nicht signifikante Korrelationstendenzen sowohl mit dem Gipfel III des AEP als auch mit den R2-Latenzen des Blinkreflexes. Zusätzlich fand sich eine Korrelationstendenz zwischen der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und dem Gipfel III des AEP (siehe Tabelle 5).

Die aufgeführten Korrelationen sind gut vereinbar mit der Annahme, dass es einen Zusammenhang zwischen der Leberschädigung und neurologischen Funktionseinschränkungen bei Wilsonpatienten gibt. Die mögliche Deutung, dass der Grad der funktionellen neurologischen Beeinträchtigung abhängig vom jeweiligen Ausmaß der Leberschädigung ist, liegt nahe. So könnten die neurologische Beeinträchtigung der Wilsonpatienten zumindest teilweise auf eine subklinische hepatische Encephalopathie zurückzuführen sein. Die pathologische Leberwerte wären demnach direkt verantwortlich für die Störungen der Leitungsbahnen. Unterstützt wird diese These von Berichten über deutliche Besserung der neurologischen Symptomatik nach Lebertransplantationen (Stremmel et al. 1991; Hefter et al. 1991; Bax et al. 1998). Andererseits muss weiterhin die ausgeprägte Zelltoxizität des Kupfers als Schädigungsfaktor sowohl des Hirnstammes als auch der Leber beachtet werden.

Einfluss der Therapie

Als Ausdruck des positiven Einflusses der Therapie auf die neurologischen Funktionseinschränkungen bei Wilsonpatienten sind die Korrelationen zwischen der Krankheitsdauer und den Ergebnissen der elektrophysiologischen Zusatzuntersuchungen zu werten. So fanden sich zum Teil signifikante negative Korrelationen zwischen der Krankheitsdauer und den AEP-Latenzen. Insbesondere ergaben sich zwischen der Krankheitsdauer und des Gipfel III signifikante negative Korrelationen ($r = -0,392$ und $-0,412$; $p < 0,05$ bei einseitigem Test), ebenso zwischen der Krankheitsdauer und dem linken Gipfel V ($r = -0,404$; $p < 0,05$ bei einseitigem Test). Der rechte Gipfel V zeigte eine nicht signifikante, aber deutliche negative Korrelationstendenz mit der Krankheitsdauer.

Des Weiteren fanden sich ausgeprägte negative Korrelationstendenzen zwischen der Krankheitsdauer und den Latenzen des Blinkreflexes, insbesondere der R2- und R2c-Latenzen. Mit diesen Korrelationen gut vereinbar sind die signifikanten negativen Korrelationen zwischen der Krankheitsdauer und dem Motor-Score beziehungsweise Hirnstamm-Score ($r = -0,477$ bzw. $r = -0,546$; $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test).

So scheinen die aufgeführten negativen Korrelationen die Folge einer effektiven, medikamentösen Therapie zu sein. Dies wird gestützt durch die signifikanten Korrelationen des Patientenalters der Wilsonpatienten mit dem Kupfergehalt und dem Coeruloplasmin-Spiegel im Serum ($r = 0,605$ bzw. $r = 0,515$; $p < 0,05$ bei zweiseitigem Test) und den Korrelationstendenzen dieser beiden Laborparameter mit der Krankheitsdauer. Kupfergehalt und Coeruloplasmin-Spiegel im Serum sind bei Patienten mit Morbus Wilson erniedrigt. Die positiven Korrelationen des Patientenalters und der Krankheitsdauer mit diesen beiden Blutparametern sind daher ein Zeichen für eine allmähliche Erholung dieser Werte im Rahmen einer effektiven Therapie mit Chelatbildnern. Sie sind insbesondere ein Hinweis auf eine Verbesserung der Lebersyntheseleistung.

Korrelation zwischen Genstatus und Blinkreflex/AEP

Bei 21 der 23 Wilsonpatienten dieser Studie wurde getestet, ob die H1069Q Mutation auf Chromosom 13 vorlag. Bei einem Vergleich der daraus hervorgehenden 3 Patientenuntergruppen (homozygot positiv, homozygot negativ, heterozygot) zeigte sich in Hinblick auf die Werte von AEP und Blinkreflex, dass die Wilsonpatienten, die homozygot positiv für die Mutation H1069Q waren, häufiger pathologisch verlängerte R1- und R2-Latenzen der Blinkreflexuntersuchung aufwiesen als Wilsonpatienten, die homozygot negativ oder heterozygot für dieses Gen waren. Diese Häufung war allerdings nicht signifikant. Bei dem Vergleich der AEP-Ergebnisse der 3 Patientenuntergruppen ergaben sich keine relevanten Unterschiede, so dass diese Differenz in den Blinkreflex-Werten nur unter Vorbehalt zu interpretieren ist. Ob Patienten mit Morbus Wilson, die homozygot positiv für die Mutation H1069Q sind, eine erhöhte neurologische Funktionseinschränkung auf Hirnstammebene haben, ist in größeren Kollektiven zu prüfen.

Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der in der vorliegenden Studie erhaltenen pathologischen Ergebnisse der Blinkreflex-Untersuchung und den signifikanten Korrelationen zwischen Blinkreflexkomponenten und AEP-Gipfeln scheinen bei Patienten mit Morbus Wilson Funktionseinschränkungen von Strukturen zwischen Pons und Tectum vorzuliegen. Die Korrelation mit den Kupferparametern könnte ein Hinweis sein, dass der dorsolaterale Anteil der Pons und des Mesencephalons beim Morbus Wilson durch Kupfereinlagerungen geschädigt werden. Es scheinen neben den Kerngebieten (graue Substanz) auch die Leitungsbahnen (weiße Substanz) betroffen zu sein. Diese Annahme passt zu früheren autoptischen Befunden, die unter anderem eine zentrale pontine Myelinolyse (Popoff et al. 1965; Nishiyama et al. 1966; Castan 1967; Seitelberger 1973; Goebel und Herman-Ben Zur 1976) bei Patienten mit Morbus Wilson nachgewiesen haben.

Die hier vorgelegten Befunde zeigen, dass der Blinkreflex im Prinzip ein geeignetes Diagnoseverfahren zur Hirnstammdiagnostik bei Wilsonpatienten darstellt. Als Einzeluntersuchung erweist sich der Blinkreflex allerdings als technisch aufwendiger, für den Patienten unangenehmer und nicht sensitiver als die AEP-Untersuchung. Aber in Kombination mit dem AEP erweist sich der Blinkreflex als gute Ergänzung in der Hirnstammdiagnostik beim Morbus Wilson und führt zu einer deutlichen Erhöhung der Nachweisrate von Funktionsstörungen auf Hirnstammebene gegenüber der alleinigen AEP-Untersuchung. Liegen zusätzlich zu einer pathologisch ausgefallenen AEP-Untersuchung Veränderungen bei der Blinkreflexableitung vor, deutet dies auf eine ausgeprägte Störung im Bereich des Hirnstammes hin, da nicht nur das auditive System betroffen ist, sondern auch die sensomotorische Integration im Pons geschädigt ist.

Ob dem Blinkreflex in der (subklinischen) Diagnostik und der Abschätzung der funktionellen neurologischen Beeinträchtigung auf Hirnstamm-Ebene oder mehr in der Therapiekontrolle eine wesentliche Rolle zukommt, wird durch Folgestudien zu zeigen sein. Jedenfalls schließt die vorliegende Arbeit eine Lücke in der Elektrodiagnostik des Morbus Wilson.

5. Referenzen

1. Agostino R, Beradelli A, Cruccu G, et al. Correlation between facial involuntary movements and abnormalities of blink and corneal reflexes in Huntington's chorea. *Mov Disord* 1988; 3: 218-9
2. Aiello I, Sau GF, Cacciotto R, et al. Evoked potentials in patients with non-neurological Wilson's disease. *J Neurol* 1992; 239: 65-8
3. Aisen AM, Martel W, Gabrielsen TO, et al. Wilson disease of the brain: MR imaging. *Radiology* 1985; 157: 137-41
4. Akil M, Schwartz JA, Dutchak D, et al. The psychiatric presentations of Wilson's disease. *J Neuropsychiatr* 1991; 3: 377-82
5. Almárcegui C, Lorente S, Romero MF, et al. Blink reflex in trigeminal hypoesthesia caused by a pontine demyelinating lesion. *J Neurol* 1999; 246: 140-1
6. Anzil AP, Herrlinger H, Blinzinger K, et al. Ultrastructure of brain and nerve biopsy tissue in Wilson disease. *Arch Neurol* 1974; 31: 94-100
7. Arendt G, Hefter H, Stremmel W, et al. The diagnostic value of multi-modality evoked potentials in Wilson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1994; 34: 137-48
8. Bachmann H, Lössner J, Kühn H-J. Long term care at management of Wilson's disease in the GDR. *EUR Neurol* 1979; 29: 301-5
9. Bax RT, Hässler A, Luck W, et al. Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. *Neurology* 1998; 51: 863-5
10. Bearn AG. A genetical analysis of thirty families with Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Ann Hum Genet* 1960; 24: 33-43
11. Bearn AG, Kunkel HG. Biochemical abnormalities in Wilson's disease [abstract]. *J Clin Invest* 1952; 31: 616
12. Bickel H, Neale FC, Hall G. A clinical and biochemical study of hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Q J Med* 1957; 26: 527-58

13. Bischoff C, Liscic B-U, Meyer J, et al. Magnetically elicited blink reflex: an alternative to conventional electrical stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1993; 33: 265-9
14. Black JA, Fariello RG, Chun RW. Brainstem auditory evoked response in adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 1979; 6: 269-70
15. Bollen EL, Arts RJHM, Roos RAC, et al. Brainstem reflexes and brainstem auditory evoked responses in Huntington's chorea. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1986; 49: 313-5
16. Bornstein RA. Neuropsychological and electrophysiological examination of a patient with Wilson's disease. *Int J Neurosci* 1985; 26 (3-4): 239-47
17. Bowcock AM, Farrer LA, Cavalli-Sforza LL, et al. Mapping the Wilson disease locus to a cluster of linked polymorphic markers on chromosome 13. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 27-35
18. Brewer GJ, Carol AT, Aisen AM, et al. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987; 44: 490-3
19. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan Y. Wilson Disease. *Medicine* 1992; 71: 139-64
20. Britton TC, Meyer B-U, Benecke R. The clinical use of the magnetic stimulator in the investigation of peripheral conduction time. *Muscle & Nerve* 1990; 13: 396-406
21. Buchwald JS, Huang CM. Far-field acoustic response: origins in the cat. *Science* 1975; 189: 382-4
22. Bull PC, Cox DW. Long range restriction mapping of 13q14.3 focused on the Wilson disease region. *Genomics* 1993; 16: 593-8
23. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nature Genet* 1993; 5: 327-37

24. Bush JA, Mahoney JP, Markowitz H, et al. Studies on copper metabolism. XVI. Radioactive copper studies in normal subjects and in patients with hepatolenticular degeneration. *J Clin Invest* 1955; 34: 1766-8
25. Butinar D, Trontelj JV, Khuraibet AJ, et al. Brainstem auditory evoked potentials in Wilson's disease. *J Neurol Sci* 1990; 95: 163-9
26. Caird DM, Klinke R. The effect of inferior colliculus lesions on auditory evoked potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1987; 68: 237-40
27. Caraceni T, Avancini G, Spreafico R et al. Study of the blink reflex in Huntington's chorea. *Eur Neurol* 1976; 14: 465-72
28. Castan P. La myélinolyse centrale dans dégénérescence hépato-lenticulaire. Essai sur sa signification. *Revue Neurologique* 1967 ; 117 : 391-409
29. Chelly J, Tümer Z, Toennesen T, et al. Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein. *Nature Genet* 1993; 3: 14-9
30. Chia L-G. Late blink reflex changes in lesions of thalamus and internal capsule. *Neurology* 1997; 49: 874-6
31. Chu NS. Sensory evoked potentials in Wilson's disease. *Brain* 1986; 109: 491-507
32. Chu NS. Blink reflex in Wilson's disease. *J Formos Med Assoc* 1994; 93: 56-60
33. Chu NS, Yang SS, Cheng CL. Somatosensory evoked potentials: monitoring cerebral functions following liver transplantation. *Clin Electroencephalogr* 1985; 16 (4): 192-4
34. Cumings JN. The effects of BAL in hepatolenticular degeneration. *Brain* 1951; 74: 10-22
35. Cumings JN. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato-lenticular degeneration. *Brain* 1948; 71: 410-5

36. Czlonkowska A, Szeleper M, Rodo M, et al. Zinc therapy in Wilson's disease. In: Czlonkowska A, Van den Hamer CJA, editors. Proceedings of the 5th Symposium on Wilson's disease; 1990 June 20-23; Madralin. Delft: Technical University, 1991: 43-8
37. De Haan J, Grossman RI, Civitello L, et al. High-field magnetic resonance imaging of Wilson's disease. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 132-5
38. De Pablos C, Berciano J, Calleja J. Brain-stem auditory evoked potentials and blink reflex in Friedreich's ataxia. *J Neurol* 1991; 238: 212-6
39. De Volder A, Sindic CJM, Goffinet AM. Effect of D-penicillamine treatment on brain metabolism in Wilson's disease: a case study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 947-9
40. Denning TR. Wilson's disease: a prospective study of psychopathology in 31 cases. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 206-13
41. Denning TR. The neuropsychiatry of Wilson's disease: A review. *Intl J Psychiatry Med* 1991; 21 (2): 135-48
42. Denny-Brown D, Porter H. The effect of BAL on hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *N Engl J Med* 1951; 245: 917-25
43. Duchon LW, Jacobs JM. Familial hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). In: Corsellis JAN, Adams JH, editors. *Neuropathology*. London: Arnold, 1984: 595-9
44. Eisen A, Danon J. The orbicularis oculi reflex in acoustic neurinoma: A clinical and electrodiagnostic evaluation. *Neurology* 1974; 24: 306-11
45. Ellrich J, Hopf HC. The R3-component of the blink reflex: normative data and application in spinal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 349-54
46. Ellrich J, Treede RD. Characterization of blink reflex interneurons by activation of diffuse noxious inhibitory controls in man. *Brain Res* 1998; 803: 161-8

47. Esteban A, Giménez-Roldán S. Blink reflex in Huntington's chorea and Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1975; 52: 145-57
48. Esteban A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiol Clin* 1999; 29: 7-38
49. Evinger C, Manning KA, Sibony PA. Eyelid movements. Mechanism and normal data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 387-400
50. Factor SM, Cho S, Sternlieb I. The cardiomyopathy of Wilson's disease. *Virchows Arch* 1982; 397 (3): 301-11
51. Ferguson IT, Ramsden RT, Lythgoe M. Brain stem auditory evoked potentials and blink reflexes in multiple sclerosis. *The Journal of Laryngology and Otology* 1985; 99: 677-83
52. Fisher MA, Shahani BT, Young RR. Assessing segmental excitability after acute rostral lesions. II. The blink reflex. *Neurology* 1979; 29: 45-50
53. Fitzek S, Fitzek C, Marx J, et al. Blink reflex R2 changes and localisation of lesions in the lower brainstem (Wallenberg's syndrome): an electrophysiological and MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1999; 67: 630-6
54. Fleischer B. Zwei weitere Fälle von grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klin Mbl Augenheilk* 1903; 41: 489-91
55. Frydman F, Bonné-Tamir B, Farrer A, et al. Assignment of the gene for Wilson's disease to chromosome 13: Linkage to the esterase D locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 1819-21
56. Fujita M, Hosoki M, Miyazaki M. Brainstem auditory evoked responses in spinocerebellar degeneration and Wilson disease. *Ann Neurol* 1981; 9: 42-7
57. Gibbs K, Walshe JM. A study of the ceruloplasmin concentrations found in 75 patients with Wilson's disease, their kinships and various control groups. *Q J Med* 1979; 48: 447-63

58. Gilroy J, Lynn GE. Computerized tomography and auditory evoked potentials. Use in the diagnosis of olivopontocerebellar degeneration. *Arch Neurol* 1978; 35: 143-7
59. Gnadt JW, Lu S-M, Breznen B. Influence of the superior colliculus on the primate blink reflex. *Exp Brain Res* 1997; 116: 389-98
60. Goebel HH, Herman-Ben Zur P. Central pontine myelinolysis. In: Vinken PJ, Brruyun GW, editors. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: North-Holland Publishing Co, 1976; 28: 285-316
61. Gowers WR. On tetanoid chorea and ist association with cirrhosis of the liver. *Rev Neurol Psychiatry* 1906; 4: 249-58
62. Gowers WR. Tetanoid chorea. In: *A manual of diseases of the nervous system*, vol. 2. London: Churchill, 1888: 656
63. Grimm G, Madl C, Katzenschlager R, et al. Detailed evaluation of evoked potentials in Wilson´s disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1992; 82: 119-24
64. Grimm G, Oder W, Prayer L, et al. Evoked potentials in assesssment and follow up of patients with Wilson´s disease. *Lancet* 1990; 336: 963-4
65. Grimm G, Prayer L, Oder W et al. Comparison of functional and structural brain disturbances in Wilson´s disease. *Neurology* 1991; 41: 272-6
66. Hall HC. La dégénérescence hépato-lenticulaire. *Maladie de Wilson-Pseudosclérose*. Paris : Masson et Cie, 1921 : 361
67. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Brit Med J* 1973; 4: 661-4
68. Hamann KU, Hellner KA, Muller-Jensen A, et al. Visual evoked responses in Wilson´s disease. *Fortschr Ophtalmol* 1985; 82: 194-6
69. Harper PL, Walshe JM. Reversible pancytopenia secondary to treatment with tetrathiomolybdate. *Br J Haematol* 1986; 64: 851-3

70. Hashimoto I, Ishiyama, Manaka S et al. Spatial distribution of brainstem auditory evoked potentials and their alterations in lesions of the VIIIth nerve and brainstem. *Neurological Research* 1981;
71. Hashimoto I, Ishiyama Y, Manaka S et al. Monitoring brainstem function during posterior fossa surgery with brainstem auditory evoked potentials. In: Barber C, Lancaster, editors: *Evoked Potentials*; MTP Press 1980: pp. 377-90
72. Hashimoto I, Ishiyama Y, Tozouka G. Bilaterally recorded brainstem auditory evoked responses: their asymmetric abnormalities and lesions of the brainstem. *Archives of Neurology, Chicago* 1979; 36: 161-7
73. Hecox K, Galambos R. Brainstem auditory evoked responses in human infants and adults. *Archives of Otolaryngology, Chicago* 1974; 99: 30-3
74. Hefter H. Wilson's disease: Review of pathophysiology, clinical features and drug treatment. *CNS Drugs* 1994; 2 (1): 26-39
75. Hefter H, Arendt G, Stremmel W, et al. Quantitative measurements of motor impairment in Wilson's disease I: slowness of voluntary limb movements. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 133-47
76. Hefter H, Rautenberg W, Kreuzpaintner G, et al. Does orthotopic liver transplantation heal Wilson's disease? Clinical follow-up of two liver-transplanted patients. *Acta Neurol Scand* 1991; 84: 192-6
77. Hefter H, Roick H, von Giesen HJ, et al. Quantitative measurements of motor impairment in Wilson's disease III: The clinical impact of pyramidal tract involvement in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 421-28
78. Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Responses of small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 1987; 388: 397-419
79. Hilz MJ, Druschky KF, Bauer B, et al. Morbus Wilson- kritische Verschlechterung unter hochdosierter parenteraler Penicillamin-Therapie. *Dtsch med Wschr* 1990; 115: 93-97

80. Hirakoa M, Shimamura M. Neural mechanism of the corneal blinking reflex in cats. *Brain Res* 1977; 125: 265-75
81. Hitoshi S, Iwata M, Yoshikawa K. Mid-brain pathology of Wilson's disease: MRI analysis of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 624-6
82. Holstege G, Kuypers HGJM. Propriobulbar fiber connections to the trigeminal, facial and hypoglossal motor nuclei. I. An anterograde degeneration study in the cat. *Brain* 1977; 100: 239-64
83. Holstege G, Kuypers HGJM, Dekker JJ. The organization of the bulbar fibre connections to the trigeminal, facial and hypoglossal nuclei. II. An autoradiographic tracing study in cat. *Brain* 1977; 100: 265-86
84. Hoogenraad TU, Van Hattum J, Van den Hamer CJA. Management of Wilson's disease with Zinc sulphate. Experience in a series of 27 patients. *J Neurol Sci* 1987; 77: 137-47
85. Hopf HC. Topodiagnostic value of brain stem reflexes. *Muscle & Nerve* 1994; 17: 475-84
86. Horoupian DS, Sternlieb I, Scheinberg IH. Neuropathological findings in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *Clin Neuropathol* 1988; 7: 62-7
87. Houwen RHJ, Berger R, Cox D, et al. Allelic association for Wilson disease – D13531 [abstract]. *J Hepatol* 1992; 16: 515
88. Imiya M, Ichikawa K, Matsushima H, et al. MR of the base of the pons in Wilson's disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13: 1009-12
89. Inagaki M, Kaga M, Yoshihiro M, et al. Blink reflex in cerebral palsy : Evaluation of late components in patients with normal auditory brainstem responses. *J Child Neurol* 1996; 11: 205-9

90. Ivanova-Smolenskaya I, Timerbayeva S, Mzhelskaya T. Analysis of the effectiveness of long-term treatment of hepatolenticular degeneration with copper chelating agent and with zinc sulphate. In: Czlonkowska A, Van den Hamer CJA, editors: Proceedings of the 5th Symposium on Wilson's disease; 1990 June 20-23; Madralin. Delft: Technical University, 1991: 37-42
91. Iwata N, Kitai ST, Olsen S. Afferent component of the facial nerve: its relation to the spinal trigeminal and facial nucleus. *Brain Res* 1972; 43: 662-7
92. Iyengar V, Brewer GJ, Dick RD, et al. Studies of cholecystokinin-binding substance in normal subjects that is absent in patients with Wilson's disease. *J Lab Clin Med* 1988; 111: 267-74
93. Jewett DL. Volume-conducted potentials in response to auditory stimuli as detected by averaging in the cat. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1970; 28: 609-18
94. Jewett DL, Williston JS. Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain* 1971; 94: 681-96
95. Kayser B. Über einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klin Mbl Augenheilk* 1902; 40: 22-5
96. Kimura J. Disorder of interneurons in parkinsonism. The orbicularis oculi reflex to paired stimuli. *Brain* 1973; 96: 87-96
97. Kimura J. Electrically elicited blink reflex in the diagnosis of multiple sclerosis. *Brain* 1975; 98: 413-26
98. Kimura J, Giron LT Jr, Young SM. Electrophysiological study of Bell palsy: Electrically elicited blink reflex in assessment of prognosis. *Arch Otolaryngol* 1976; 102: 140-3
99. Kimura J, Lyon LW. Orbicularis oculi reflex in the Wallenberg syndrome : Alteration of the late reflex by lesions in the spinal tract and nucleus of the trigeminal nerve. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1972; 35: 228-33

100. Kimura J, Powers JM, Van Allen MW. Reflex responses of orbicularis oculi muscle to supraorbital nerve stimulation: Study in normal subjects and in peripheral facial paresis. *Arch Neurol* 1969; 21: 193-9
101. Kimura J, Wilkinson JT, Damasio H, et al. Blink reflex in patients with hemispheric cerebrovascular accident (CVA). *J Neurol Sci* 1985; 67: 15-28
102. King AD, Walshe JM, Kendall BE, et al. Cranial MR Imaging in Wilson's disease. *A J R* 1996; 167: 1579-84
103. Krause T, Pankau WP, Wagner A et al. Acoustically evoked brain stem potentials in Wilson's disease. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 1984; 36 (9): 545-50
104. Kuan P. Cardiac Wilson's disease. *Chest* 1987; 91 (4): 579-83
105. Kugelberg E. Facial reflexes. *Brain* 1952; 75 : 385-96
106. Kuwert T, Hefter H, Scholz D, et al. Regional cerebral glucose consumption measured by positron emission tomography in patients with Wilson's disease. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 96-101
107. Lang C, Möller D, Claus D, et al. Neuropsychological findings in treated Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 75-81
108. Lev A, Sohmer H. Sources of averaged neural responses recorded in animal and human subject during cochlear audiometry (Electrocochleogramm). *Archiv für klinische und experimentelle Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde* 1972; 201: 79-90
109. Lindquist C, Martensson A. Mechanism involved in the cat's blink reflex. *Acta Physiol Scand* 1970; 80: 149-59
110. Lueders H, Kato M, Kuroriwa Y. Cortical evoked potentials in hepatolenticular degeneration. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1969; 27 (4): 425-8
111. Mandelbrote BM, Stanier MW, Thompson RHS, et al. Studies on copper metabolism in demyelinating diseases of the central nervous system. *Brain* 1948; 71: 212-28

112. Marsden CD. Wilson's disease. *Q J Med* 1987; New series 65: 248: 295-309
113. Medalia A, Isaacs-Glabermann K, Scheinberg H. Neuropsychological impairment in Wilson's disease. *Arch Neurol* 1988; 45: 502-4
114. Mercer JFB, Livingston J, Hall B, et al. Isolation of a partial candidate gene for Menkes disease by positional cloning. *Nature Genet* 1993; 3: 20-5
115. Messina C, Di Rosa E, Tomasello F. Habituation of blink reflexes in parkinsonian patients under levodopa and amantadine treatment. *J Neurol Sci* 1972; 17: 141-8
116. Meyer B-U, Britton TC, Bischoff C, et al. Abnormal conduction in corticospinal pathways in Wilson's disease: Investigation of nine cases with magnetic brain stimulation. *Mov Disord* 1991; 6 (4): 320-3
117. Naylor SL, Yang F, Cutshaw S, et al. Mapping ceruloplasmin cDNA to human chromosome 3. *Cytogenet Cell Genet* 1985; 40: 711
118. Nazer H, Brismar J, Al-Kawi MZ, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in Wilson's disease. *Neuroradiology* 1993; 35: 130-3
119. Nimni ME. Mechanism of inhibition of collagen cross-linking by penicillamine. *Proc R Soc Med* 1977; Suppl. 3: 65-72
120. Nishiyama S, Watanabe K, Abe H. A case of Wilson's disease with central pontine myelinolysis. *Shinkei Kenkyu no Shinpo* 1966; 10: 159-60
121. Oder W, Grimm G, Kollegger H, et al. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol* 1991; 238: 281-7
122. Ongerboer De Visser BW. Comparative study of corneal and blink reflex latencies in patients with segmental or with cerebral lesions. In: Desmedt JE, editor: *Motor control mechanisms in health and disease*. New York: Raven Press 1983; pp 757-72
123. Ongerboer De Visser BW, Kuypers HGJM. Late blink reflex changes in lateral medullary lesions. *Brain* 1978; 101: 285-94

124. Pall HS, Williams AC, Blake P. Deterioration of Wilson's disease following the start of penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1989; 46: 359-61
125. Pellegrini JJ, Horn AKE, Evinger C. The trigeminally evoked blink reflex: I. Neuronal circuits. *Exp Brain Res* 1995; 107: 166-80
126. Penders CA, Delwaide PJ. Le réflex de clignement chez l'homme. Particularités électrophysiologique de la réponse précoce. *Arch Int Physiol Biochem* 1969 ; 77 : 351-4
127. Penders CA, Delwaide PJ. Blink reflex studies in parkinsonism before and during therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34: 674-8
128. Penders CA, Delwaide PJ. Physiologic approach to the human blink reflex. In: Desmedt JE, editor: *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*. Basel, Karger 1973; vol 3: pp 649-57
129. Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M, et al. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nature Genet* 1993; 5: 338-43
130. Polson RJ, Rolles K, Calne RY, et al. Reversal of severe neurological manifestations of Wilson's disease following liver transplantation. *Q J Med* 1987; 64: 685-91
131. Popoff N, Budzilovich G, Goodgold A, et al. Hepatocerebral degeneration: its occurrence in the presence and the absence of abnormal copper metabolism. *Neurology* 1965; 15: 919-30
132. Prayer L, Wimberger D, Kramer J, et al. Cranial MRI in Wilson's disease. *Neuroradiology* 1990; 32: 211-4
133. Roach ES, Ford CS, Spudis EV, et al. Wilson's disease: evoked potentials and computed tomography. *J Neurol* 1985; 232: 20-3
134. Robinson K, Rudge P. Abnormalities of the auditory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1977; 100: 19-40

135. Rossi B, Risalti R, Rossi A. The R3 component of the blink reflex in man: a reflex response induced by activation of high threshold cutaneous afferents. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 73: 334-40
136. Rumpel A. Über das Wesen und die Bedeutung der Leberveränderung und der Pigmentierung bei den damit verbundenen Fällen von Pseudosklerose, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Pseudosklerose (Westphall-Strümpell). *Dtsch Z Nervenheilk* 1913; 49: 54-73
137. Rushworth G. Observations on blink reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1962; 25: 93-108
138. Satishchandra P, Swamy HS. Visual and brain stem auditory evoked responses in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 1989; 79: 108-13
139. Scheinberg IH, Gitlin D. Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Science* 1952; 116: 484-5
140. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effect of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 209-13
141. Scheinberg IH, Sternlieb I. *Wilson's disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1984
142. Scherg M, von Cramon D. A new interpretation of the generators of BAEP waves I-V: Results of a spatio-temporal dipole model. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1985; 62: 290-9
143. Schlaug G, Hefter H, Engelbrecht V, et al. Neurological impairment and recovery in Wilson's disease: evidence from PET and MRI. *J Neurol Sci* 1996; 136: 129-39
144. Schouwink G. *De hepato-cerebral degeneration*. Thesis. University of Amsterdam. Arnhem: GW van der Wiel and Co, 1961
145. Schulman S. Wilson's disease. In: Minckler J, editor. *Pathology of the Nervous System, Volume 1*. New York and London: McGraw-Hill pp., 1968: 1139-51

146. Seitelberger F. Zentrale pontine Myelinolyse. Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 1973; 112: 285-97
147. Selwa LM, Vanderzant CW, Brunberg JA, et al. Correlation of evoked potentials and MRI findings in Wilson's disease. Neurology 1993; 43: 2059-64
148. Sener RN. Wilson's disease: MRI demonstration of cavitations in basal ganglia and thalami. Pediatr Radiol 1993; 23: 157
149. Shahani BT, Young R. Human orbicularis oculi reflexes. Neurology 1972; 22: 149-54
150. Shahani BT, Young R. Blink reflexes in orbicularis oculi. In: Desmedt JE, editor: New developments in electromyography and clinical neurophysiology. Basel, Karger 1973; vol 3: pp 641-8
151. Siegemund R, Lössner J, Günther K, et al. Mode of action of triethylenetetramine dihydrochloride on copper metabolism in Wilson's disease. Acta Neurol Scand 1991; 83: 364-6
152. Singcharoen T, Chakkapkhak K, Udompanich O. Unusual magnetic resonance findings in Wilson's disease. Br J Radiol 1991; 64: 752-4
153. Sohmer H, Feinmesser M. Routine use of electrocochleography (cochlear audiometry) on human subjects. Audiology 1973; 12: 167-73
154. Starosta-Rubinstein S, Young AB, Kluin K, et al. Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease. Correlation with structural changes on magnetic resonance imaging. Arch Neurol 1987; 44: 365-70
155. Starr A. Auditory brain-stem responses in brain death. Brain 1976; 99: 543-54
156. Starr A, Achor J. Auditory brain stem responses in neurological disease. Arch Neurol 1975; 37: 761-8
157. Sternlieb I, Morell AG, Bauer CD, et al. Detection of the heterozygous carrier of the Wilson's disease gene. J Clin Invest 1961; 40: 707-15

158. Stockard JJ, Rossiter VS, Wiederholt WC, et al. Brain stem auditory-evoked responses in suspected central pontine myelinolysis. *Arch Neurol* 1976; 33: 726-8
159. Stockard JJ, Rossiter VS. Clinical and pathologic correlates of brain stem auditory brainstem abnormalities. *Neurology (Minneapolis)* 1977; 27: 316-25
160. Stockard JJ, Stockard JE, Sharbrough FW. Detection and localization of occult lesions with brainstem auditory responses. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 761-9
161. Stremmel W, Meyerrose K-W, Niederau C, et al. Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Int Med* 1991; 115 (9): 720-6
162. Strümpell A. Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der sogenannten Pseudosklerose. *Dtsch Z Nervenheilk* 1899; 14: 348-55
163. Sussman W, Scheinberg IH. Disappearance of Kayser-Fleischer rings. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 738-41
164. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nature Genet* 1993; 5: 344-50
165. Thoumas KA, Aquilonius SM, Bergström K, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in Wilson's disease. *Neuroradiology* 1993; 35: 134-41
166. Trontelj MA, Trontelj JV. Reflex arc of first component of the human blink reflex: a single motoneuron study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 538-47
167. Van Wassenae-van Hall HN, Van den Heuvel AG, Algra A et al. Wilson Disease: Findings at MR Imaging and CT of the Brain with Clinical Correlation. *Radiology* 1996; 198: 531-6
168. Vogt A. Kupfer und Silber aufgespeichert in Auge, Leber und Nieren als Symptom der Pseudosklerose. *Klin Mbl Augenheilk* 1929; 83: 417-9

169. Vulpe C, Levinson B, Whitney S, et al. Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper transporting ATPase. *Nature Genet* 1993;3: 7-13
170. Walshe JM. Penicillamine. A new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956; 21: 487-95
171. Walshe JM. Management of penicillamine nephropathy in Wilson's disease: A new chelating agent. *Lancet* 1969; 2: 1401
172. Walshe JM. Tetrathiomolybdate (MoS₄) as an "anti-copper" agent in man. In: Scheinberg IH, Walshe JM, editors. *Orphan diseases and orphan drugs*. Manchester: University Press, 1986: 76-85
173. Walshe JM. Diagnosis and treatment of presymptomatic Wilson's disease. *Lancet* 1988; 20: 435-7
174. Walshe JM, Dixon AK. Maintenance therapy: Dangers of non-compliance in Wilson's disease. *Lancet* 1986; 1: 845-7
175. Walshe JM, Gibbs KR. Brain copper in Wilson's disease. *Lancet* 1987; 2: 1030
176. Westmoreland BF, Goldstein NP, Klass DW. Wilson's disease: electroencephalographic and evoked potential studies. *Mayo Clin Proc* 1974; 49: 401-4
177. Westphal C. Über eine dem Bilde der cerebrospinalen grauen Degeneration ähnlichen Erkrankung des zentralen Nervensystems ohne anatomischen Befund, nebst einigen Bemerkungen über paradoxe Kontraktionen. *Arch Psychiatr Nerven* 1883; 14: 87-134
178. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration. A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-509
179. Yarze JC, Martin P, Munoz SJ, et al. Wilson's disease : Current status. *Am J Med* 1992; 92: 643-54

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Kjøl Andersen
Geburtsdatum: 10. August 1973
Geburtsort: Saarbrücken
Adresse: Werstener Dorfstr. 72
40591 Düsseldorf
Tel.: 0211/7670395
e-mail: andersek@uni-duesseldorf.de
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: röm. katholisch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1979-1983 Städt. Gemeinschaftsgrundschule Cronenberger Straße \ Wuppertal
1983-1992 Carl-Fuhlrott-Gymnasium Wuppertal
Abschluß mit der Allgemeinen Hochschulreife im Juni 1992

Ersatzdienst

09/1992-11/1993 Im Haus Eller, Soziotherapeutisches Heim für Suchtgefährdete

Nebentätigkeit

03/1994-09/2000 parallel zum Studium als Nachtwache im Haus Eller,
Soziotherapeutisches Heim für Suchtgefährdete

Studium

04/1994 Immatrikulation zum Studium der Humanmedizin an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
08/1996 Ärztliche Vorprüfung mit der Note "befriedigend"
08/1997 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note "gut"
04/2000 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note "gut"
11/2001 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note "sehr gut"

Praktisches Jahr

10/2000-09/2001 An der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit dem Wahlfach
Radiologie

Berufstätigkeit

seit 02/2002 als AIP im Institut für Diagnostische Radiologie der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

Untersuchung zur Hirnstammschädigung bei Morbus Wilson

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht bei 23 Patienten mit Morbus Wilson erstmals systematisch sowohl akustisch evozierte Potentiale als auch den Blinkreflex und vergleicht diese Ergebnisse mit klinischen Scores und laborchemischen Daten. Durch einen genetischen Defekt auf Chromosom 13 kommt es beim Morbus Wilson zu einem Defizit im Kupferstoffwechsel, so dass Kupfer nicht mehr von der Leber in die Galle ausgeschieden wird. Die resultierende Kupferanhäufung zunächst in der Leber, dann auch im ganzen Körper führt vorwiegend zu hepatischen und zerebralen Dysfunktionen. Die zerebralen Beeinträchtigungen resultieren in erster Linie aus einer Schädigung der Basalganglien. Kupferablagerungen im Bereich des Hirnstammes sind bisher nur vereinzelt bei MRT-Untersuchungen nachgewiesen worden. Funktionsbeeinträchtigungen im Bereich des Hirnstammes bei Morbus Wilson sind in mehreren Studien nur anhand von Ableitungen akustisch evozierter Potentiale nachgewiesen worden. Die vorliegende ist die erste Studie, bei der bei einem größeren Kollektiv von Wilsonpatienten (n = 23) sowohl akustisch evozierte Potentiale (AEP) als auch der Blinkreflex (OOR) abgeleitet wurden und die Ergebnisse beider Untersuchungen miteinander korreliert wurden. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei 65% der Wilsonpatienten pathologisch verlängerte Latenzen bei der AEP-Ableitung und bei 61 % der Patienten pathologisch verlängerte Latenzen bei der Blinkreflexableitung vorlagen. Bei der Kombination beider Untersuchungen ergab sich eine Nachweisrate von 83% Hirnstammaffektionen bei den untersuchten Wilsonpatienten. Dies ist eine höhere Rate an pathologischen Befunden auf Hirnstammebene als mittels Kombination beider Untersuchungen bei Patienten mit Encephalomyelitis disseminata (76%) oder bei Patienten mit Friedreich Ataxie (75%) gefunden wurde. Da bei den zuletzt genannten Erkrankungen überwiegend die weiße Substanz betroffen ist, ist die höhere Nachweisrate bei Wilsonpatienten ein Hinweis darauf, dass bei Patienten mit Morbus Wilson zusätzlich zu den Schädigungen der Kerngebiete (graue Substanz) auch die weiße Substanz durch Kupferablagerungen in Mitleidenschaft gezogen wird. Durch die zum Teil signifikanten Korrelationen der Ergebnisse beider Untersuchungen konnte zusätzlich der bei Wilsonpatienten überwiegend betroffene Abschnitt im Hirnstamm genauer als bisher eingegrenzt werden. So ist vornehmlich der dorsolaterale Anteil der Pons und des Mesencephalons geschädigt. Weitere Korrelationen zwischen den Ergebnissen von AEP und OOR und klinischen Leberwerten legen die Annahme nahe, dass der Grad der funktionellen neurologischen Beeinträchtigung auch vom jeweiligen Ausmaß der Leberschädigung abhängt. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie geht hervor, dass der Blinkreflex zwar ein geeignetes Diagnoseverfahren zur Hirnstammdiagnostik bei Wilsonpatienten darstellt und dass der Blinkreflex speziell in Kombination mit dem AEP im Rahmen der Therapiekontrolle eine gute Abschätzung der funktionellen neurologischen Beeinträchtigung auf Hirnstammebene ermöglicht. Für die Therapiekontrolle der Wilsonpatienten, die zur Zeit im wesentlichen auf der Kontrolle der 24-Stunden-Urin-Kupferausscheidung beruht und von Internisten durchgeführt wird, wird sich aber der Blinkreflex in Kombination mit akustisch evozierten Potentialen wegen seiner Aufwendigkeit nicht durchsetzen.

Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. H.Hefter für seine stetige Betreuung, seine Unterstützung und professionelle Anleitung danken.

Ferner möchte ich Frau Cohn, Frau Cimal und Frau Gärtner für die Unterstützung und Anleitung bei der Ableitung der evozierten Potentiale danken.

Des weiteren gilt mein Dank den Wilsonpatienten, die den notwendigen Untersuchungen bereitwillig zugestimmt haben und diese Arbeit dadurch ermöglicht haben.

Großer Dank gebührt meinen Eltern, die es mir ermöglicht haben, mir die notwendige Zeit zu nehmen, sowohl mein Studium als auch diese Dissertation erfolgreich zu beenden.