

Aus der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung

**Kopplung zwischen Atmung und Armbewegungen bei
sinusoidalen Armfolgebewegungen bei Patienten mit
Morbus Wilson**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Evangelos Georgas

2016

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

gez.:

Dekan: Univ. Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Harald Hefter

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Verena Keitel-Anselmino

Für meine Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Ebert D, Georgas E, Rosenthal D, Wibowo C, Massing T, Barth T, Hefter H: Phase relations between rhythmical movements and breathing in wind instrument players. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 669: 231-4

I Zusammenfassung

Der Morbus Wilson führt zu einer toxischen Kupferakkumulation vorrangig in Leber und Gehirn. Im zentralen Nervensystem sind hauptsächlich die Basalganglien und das Cerebellum betroffen. Bekannt ist, dass zerebelläre Patienten erhebliche Störungen der Atembewegungen aufweisen können, besonders wenn zusätzliche Armbewegungen ausgeführt werden.

Eine Untersuchung bezüglich der Kopplung zwischen Atmung und Bewegung hat bisher beim Morbus Wilson noch nicht stattgefunden

Deshalb wurden die folgenden Untersuchungen durchgeführt. Bei 21 Kontrollpersonen, sowie 13 Patienten mit Morbus Wilson (22-65 Jahre; Durchschnittsalter: 40,15 Jahre) wurden 1.) die Ruheatmung, 2.) die Atmung während spontaner, mit einer selbstgewählten, komfortablen Frequenz durchgeführten sinusförmigen Unterarmbeugung und -streckung und 3.) während der sinusförmigen Unterarmbewegung mit vorgegebener Frequenz (0,2-0,6 Hz) in einer „Trackingaufgabe“ untersucht. Die Patienten saßen während der Untersuchung, die Atmung wurde mit Hilfe von zwei Atemgürteln, die die Thoraxbewegungen registrierten und die Armbewegungen mit einem Goniometer registriert. Insbesondere wurde die Kopplung zwischen Atem- und Armbewegung berechnet.

Leicht betroffene Wilson-Patienten zeigten sogar tendenziell bessere Werte als die Kontrollpersonen, ihre Atembewegungen und insbesondere die Kopplung zwischen Atem- und Armbewegungen waren nicht gestört. Bei 0,2 Hz zeigte sich sogar eine signifikant bessere Ausführung der Trackingbewegungen als bei den Kontrollpersonen. Schwer betroffene Wilson-Patienten wiesen ebenfalls überraschend normale Armbewegungen auf. Allerdings war die Präzision von Armbewegungen und die Kopplung von Atem- und Armbewegungen bei Frequenzen ab 0,4 Hz zunehmend schlechter als bei den leicht betroffenen Wilson-Patienten und den Kontrollpersonen.

Diese Untersuchungen legen nahe, dass die Atembewegungen bei Wilson-Patienten weitgehend ungestört sind, was auch der klinischen Beobachtung entspricht. Die gestörte Kopplung zwischen Atem- und Armbewegungen resultiert in erster Linie aus den Störungen der Extremitätenmotorik und somit von der Basalganglienstörung.

Diese Untersuchung und insbesondere der Vergleich von leicht- und schwer betroffenen Wilson-Patienten unterstreicht die Wichtigkeit einer konsequenten, suffizienten Kupferelimination bei Patienten mit Morbus Wilson.

II Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACDII	<i>American Standard Code for Information Interchange</i>
A/D-Wandler	Analog/Digital-Wandler
AF	Atemfrequenz
Atemstaw	Atemfrequenzvariabilität
Bradyd.	Bradydiadochokinese
Cereb. Sym	cerebelläre Symptome
Dysart.	Dysarthrie
Dyst.	Dystonie
Gang.	Gangart
Goniostaw	Goniometerfrequenzvariabilität
Hz	Hertz (Maßeinheit für Frequenz)
n.s.	nicht signifikant
Okulom. Sym	okulomotorische Symptome
PCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck
Psych. Sym	psychische Symptome
Refl.	Reflexe
Sens. Sym	sensorische Symptome
Tab.	Tabelle
WD	<i>Wilson's disease</i> (Wilson'sche Erkrankung)
ZNS	Zentrales Nervensystem

III Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Erläuterung der allgemeinen Fragestellung	1
1.2	Historie des Morbus Wilson	2
1.3	Pathogenese und Klinik des Morbus Wilson	3
1.4	Diagnostik und Therapie des Morbus Wilson	5
1.5	Erläuterung der Fragestellung	7
2	Material und Methodik	9
2.1	Versuchspersonen	9
2.2	Versuchsablauf	10
2.2.1	Teil I: Ruheatmung	11
2.2.2	Teil II: Bewegungen des dominanten Armes und spontan gewählte Frequenz	12
2.2.3	Teil III: Armbewegungen und Atmung bei vorgegebenen Frequenzen 0,2-0,6 Hz	14
2.3	Auswertung und Statistik	16
3	Ergebnisse	18
3.1	Teil I: Ruheatmung	18
3.1.1	Atemfrequenz in Ruhe von Wilson-Patienten vs. Kontrollpersonen	18
3.1.2	Atemfrequenzvariabilität in Ruhe	18
3.1.3	Atemfrequenz und Atemfrequenzvariabilität in Ruhe bei leicht und schwer betroffenen Wilson-Patienten	19
3.2	Teil II: Bewegungen des dominanten Armes mit spontan gewählten Frequenzen	19
3.2.1	Atemfrequenz bei Bewegungen des dominanten Armes (Wilson-Patienten vs. Kontrollgruppe)	19
3.2.2	Atemfrequenzvariabilität bei spontanen Bewegungen des dominanten Armes (Vergleich von Wilson-Patienten und Kontrollpersonen)	20
3.2.3	Atemfrequenz und Atemfrequenzvariabilität bei spontanen Bewegungen des dominanten Armes (Vergleich von leicht und schwer betroffenen Wilson-Patienten)	20
3.2.4	Goniometerfrequenz bei spontanen Bewegungen des dominanten Armes (Vergleich von Wilson-Patienten und Kontrollpersonen)	21
3.2.5	Goniometerfrequenzvariabilität bei Bewegungen des dominanten Armes von Wilson-Patienten und Kontrollpersonen	21
3.2.6	Goniometer- und Goniometerfrequenzvariabilität bei spontanen Bewegungen des dominanten Armes (Vergleich von leicht und schwer betroffenen Wilson-Patienten)	22
3.2.7	Kopplung zwischen Atem- und Armbewegungen bei spontan gewählter Armbewegungsfrequenz	24
3.3	Teil III: Armbewegungen und Atmung bei vorgegebenen Frequenzen 0,2-0,6 Hz (Trackingbewegungen)	25
3.3.1	Atemfrequenz bei vorgegebener Frequenz 0,2-0,6 Hz bei Wilson-Patienten vs. Kontrollgruppe	25
3.3.2	Atemfrequenzvariabilität bei vorgegebener Frequenz 0,2-0,6 Hz bei Wilson-Patienten vs. Kontrollgruppe	26

3.3.3	Atemfrequenz und Atemfrequenzvariabilität bei vorgegebenen Armbewegungsfrequenzen 0,2-0,6 Hz (Vergleich von leicht und schwer betroffenen Wilson-Patienten)	27
3.3.4	Goniometerfrequenz bei vorgegebener Armbewegungsfrequenz 0,2- 0,6 Hz (Vergleich von Wilson-Patienten und Kontrollpersonen)	28
3.3.5	Goniometerfrequenzvariabilität bei vorgegebener Armbewegungsfrequenz 0,2-0,6 Hz (Vergleich von Wilson-Patienten und Kontrollpersonen)	29
3.3.6	Goniometerfrequenz und Goniometerfrequenzvariabilität bei vorgegebener Armbewegungsfrequenz 0,2-0,6 Hz (Vergleich von leicht und schwer betroffenen Wilson-Patienten und Kontrollpersonen).....	30
3.4	Kopplungen bei Trackingbewegungen.....	32
3.4.1	Kopplung zwischen Atmung und Bewegung	32
3.4.2	Kopplung zwischen Goniometer- und Vorgabefrequenz	32
4	Diskussion	35
4.1	Diskussion des Patientenkollektivs.....	35
4.2	Keine Störung der Atmung bei Wilson-Patienten.....	36
4.3	Signifikant höhere Armbewegungsfrequenzen bei Wilson-Patienten	37
4.4	Das hervorragende <i>Tracking</i> mit 0,2 Hz bei Wilson-Patienten	37
5	Schlussfolgerungen	40
6	Tabellen.....	41
7	Literaturverzeichnis	44
	Danksagung	
	Eidesstattliche Versicherung	

1 Einleitung

1.1 Erläuterung der allgemeinen Fragestellung

Der **Morbus Wilson** (Synonym: Wilson'sche Erkrankung, hepatolentikuläre Degeneration oder Pseudosklerose Westphal; ICD-10: E83.0) ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Störung des Kupferstoffwechsels, die sich hauptsächlich in der Leber manifestiert indem sie zu einer verminderten biliären Kupferausscheidung und einer verminderten Synthese des Kupfertransportproteins Coeruloplasmin in der Leber führt. Als Folge der verminderten Kupferausscheidung im Stuhl und der verminderten Kupfertransportkapazität im Serum kommt es zu einem erhöhten Spiegel von freiem Kupfer im Serum. Je nach Affinität wird deshalb Kupfer in verschiedenen Organen unterschiedlich intensiv gespeichert. Eine toxische Kupferakkumulation tritt vorrangig in Leber und Gehirn auf, so dass der Morbus Wilson mit einer hepatischen und/oder extrapyramidalen Symptomatik einhergeht und unbehandelt tödlich verläuft. Aufgrund der heutzutage zur Verfügung stehenden Medikamente ist aber von einer normalen Lebenserwartung auszugehen bei ausreichender *Compliance* seitens der Patienten und gleichzeitig ständiger Verlaufskontrolle. Wie die Bezeichnung hepatolentikuläre Degeneration nahe legt, wird im Zentralen Nervensystem (ZNS), schwerpunktmäßig im Linsenkern, ein Teil der Basalganglien geschädigt. Allerdings beruht diese Namensgebung und Beobachtung auf der pathologisch-anatomischen Aufarbeitung von schwer betroffenen und unbehandelten Patienten Anfang des 20. Jahrhunderts. Neuere MRT-Untersuchungen (King et al., 1996) zeigen aber, dass gerade auch Hirnstamm- und cerebelläre Kerngebiete in frühen Stadien ebenfalls betroffen sind. Aus dem Grunde ist es interessant zu untersuchen und empfindliche Meßmethoden einzusetzen, ob die in MRT-Untersuchungen nachweisbaren Strukturveränderungen auch zu funktionellen Defiziten führen.

1.2 Historie des Morbus Wilson

Bereits Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts erschienen erste Beschreibungen von Aspekten der Klinik des Morbus Wilson (Westphal, 1883; Gowers, 1888 und 1906; Strümpell, 1899; Kayser, 1902; Fleischer, 1903). Ihren Namen erhielt die Erkrankung aber, nachdem im Jahre 1912 der amerikanische Neurologe Samuel Alexander Kinnier Wilson eine neurologische Erkrankung im Detail beschrieb, die in Kombination mit einer Leberzirrhose auftrat. Die vier jungen Erwachsenen, die Wilson beschrieb, hatten alle neben einer Leberproblematik Dysphagie, Dysarthrie, Spastik, unkontrollierte Bewegungen und psychiatrische Auffälligkeiten (Wilson, 1912). Bereits 1921 vermutete Hall einen autosomal rezessiven Erbgang (Hall, 1921), der aber erst 1960 von Bearn nachgewiesen wurde (Bearn, 1960). Erhöhte Kupfer-Konzentrationen in Gehirn und Leber als Ursache des Morbus Wilson wurde 1948 von Cumings bestätigt (Cumings, 1948), wobei schon vorausgehende Beobachtungen erste Hinweise dafür gezeigt hatten (Rumpel, 1913; Vogt, 1929). Die Erniedrigung von Coeruloplasmin (Scheinberg und Gitlin, 1952; Bearn und Kunkel, 1952) und eine verminderte biliäre Kupferausscheidung (Bush et al., 1955) bei Patienten mit Morbus Wilson wurden in den fünfziger Jahren beschrieben.

Die weitere Aufklärung des Krankheitsbildes wurde ab 1985 mit molekulargenetischen Methoden möglich. Es gelang Frydman et al. die Lokalisation des Wilson-Gens auf dem langen Arm des Chromosoms 13 nachzuweisen (Frydman et al., 1985). Die genaue Bestimmung des Genorts 13q14.3 erfolgte in den folgenden Jahren (Bowcock et al., 1987; Houwen et al., 1992; Bull und Cox, 1993). Das Wilson-Gen kodiert eine ATPase vom P-Typ, welche für die intrazelluläre Verteilung des Kupfers in verschiedenen Geweben zuständig ist (Bull et al., 1993; Petruhkin et al., 1993; Tanzi et al., 1993; Tsivkovskii et al., 2001). Ferner zeigten weitere Untersuchungen die große molekulare Ähnlichkeit des Wilson-Gens mit dem Gen für das Menkes-Syndrom (Chelly et al., 1993; Mercer et al., 1993; Vulpe et al., 1993), welches eine interstitielle Kupferabsorptionsstörung mit erniedrigtem Kupfergehalt im Serum und letalem Ausgang innerhalb der ersten beiden Lebensjahre hervorruft. Die Prävalenz des Morbus Wilson liegt weltweit bei ungefähr 1:30.000 (Scheinberg und Sternlieb, 1984), wobei eine sehr hohe Dunkelziffer vorliegt. Die Häufigkeit des mutierten Allels beträgt 0,3-0,7%, die Heterozygotenfrequenz ca. 1:100.

1.3 Pathogenese und Klinik des Morbus Wilson

Kupfer unterliegt im intakten Organismus einer präzise geregelten Kontrolle. Da Kupferionen notwendig für die Funktion zahlreicher Enzyme sind, muss genügend Kupfer aufgenommen werden. Da aber andererseits freie Kupferionen extrem zytotoxisch sind, muss deren Elimination gewährleistet werden. Bei Patienten mit Morbus Wilson kommt es zu einer Verminderung der Coeruloplasminsynthese (Cumings, 1948; Gibbs und Walshe, 1979; Scheinberg und Sternlieb, 1984) und zu einer verminderten Exkretion von Kupfer in die Galle. Durch den resultierenden Rückstau von Kupfer in die Leber kommt es zur Entwicklung einer Leberzirrhose und auf Grund der reduzierten Kupfertransportkapazität zu einem erhöhten freien Kupferserumspiegel bei insgesamt erniedrigtem Kupferserumspiegel und erniedrigtem Serumspiegel von Coeruloplasmin. Diese Überflutung des Organismus mit toxischem freien Kupfer von Geburt an wird durch Bindung von Kupfer intrazellulär an Mellothioneine kompensiert, so dass sich der Morbus Wilson selten vor dem fünften Lebensjahr klinisch bemerkbar macht (Gollan und Gollan, 1998). Das Manifestationsalter wird zwischen dem 5. und 45. Lebensjahr mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 13. und 24. Lebensjahr angegeben (Löbner et al., 1990; Roberts und Cox, 1998). Bezüglich der klinischen Erscheinungsform wird zwischen einer internistisch-hepatischen und einer neurologisch-psychiatrischen Verlaufsform unterschieden (Hefter, 1994). Die Ursache für das Vorliegen einer bestimmten Verlaufsform ist bislang ungeklärt. Eine gesicherte Geno-/Phänotyp-Korrelation wurde bisher nicht gefunden (Hermann et al., 2002a). Basierend auf Beobachtungen an Patientenkollektiven lassen sich folgende prozentuale Anteile in Bezug auf die klinische Erstmanifestation erheben: hepatisch 42%, hämatologisch 12%, renal lediglich 1% neurologisch 32% und psychiatrisch 10% (Gollan und Gollan, 1998). Dabei findet sich eine hepatische Erstmanifestation vorwiegend in der ersten Lebensdekade bis zur Pubertät, wohingegen eine neurologisch-psychiatrische Erstmanifestation nach dem zwanzigsten Lebensjahr charakteristisch ist (Scheinberg und Sternlieb, 1984; Harada, 2002).

Die **hepatische Manifestation** reicht von einer leichten chronischen Lebererkrankung mit schleichender Zirrhose, einer Hepatomegalie, akuter und chronischer Hepatitis über eine schwere chronische Lebererkrankung mit dem Vollbild einer Zirrhose und den typischen Komplikationen, wie z.B. portaler Hypertonus, Ösophagusvarizen und Hypersplenismus bis zu einem fulminanten Leberversagen mit Ikterus, Hypoalbuminämie, Aszites und starker Blutungsneigung. Das freie Kupfer in der

Blutzirkulation schädigt Membranphospholipide der Erythrozyten und Hämoglobin sowie Enzyme, Knochen und Gelenke (Schmidt, 2003), so dass sekundäre Krankheitsbilder wie hämolytische Anämie, Osteoporose, Arthralgien, Arthropathien und Rheumatismus resultieren. Nach Leberschädigung können Koagulopathien auftreten. Thrombopenie und Leukopenie sind wahrscheinlich die Folge einer Knochenmarksschädigung durch Kupfer (Gerok et al., 2000). Kommt es zu Kupferablagerungen in der Niere so kann daraus eine Aminoazid-, Glukos-, Hyperphosphat-, Urikos- oder Hyperkalzurie entstehen. Beschrieben ist auch ein Befall des Herzens mit maligner Arrhythmie und Kardiomyopathie bei ungefähr 34% der Patienten mit Morbus Wilson (Kuan, 1987).

Eine Kupferablagerung am Auge hat keine klinische Bedeutung. Es handelt sich dabei um Kupferablagerungen in der Descemet-Membran im Limbusbereich der Kornea und trägt nach den Erstbeschreibern den Namen Kayser-Fleischer-Ring (Kayser, 1902; Fleischer, 1903). Dieser kann unter Zuhilfenahme einer Spaltlampe nachgewiesen werden, was für die Diagnostik des Morbus Wilson sehr hilfreich ist.

Im **Zentralen Nervensystem** wird das freie Kupfer in generell hoher Konzentration gespeichert. Kortex und Basalganglien, sowie das Kleinhirn weisen in der Regel ähnliche Konzentrationen auf (Walshe und Gibbs, 1987). Trotzdem reagieren verschiedene Strukturen unterschiedlich früh und heftig auf die Kupferüberladung. Charakteristisch für den Morbus Wilson sind Basalganglien-Symptome wie Bradykinese, Tremor und in 50% der Fälle auch eine Dystonie, z.B. in Form einer Dysphonie (Heffer et al., 1993a und b). Eine Kleinhirnschädigung mit breitbeinigem Gang und/oder Ataxie wird in ca. einem Viertel aller Fälle mit neurologischer Manifestation beschrieben. Veränderungen im Thalamus, im Nucleus dentatus, in der Capsula interna oder der grauen Substanz lassen sich mittels CT oder MRT finden (Hermann et al., 2002b). Ob diese strukturellen Veränderungen auch möglicherweise von funktionellen Störungen begleitet sind, ist eine interessante Frage, der wir im Folgenden nachgehen wollen. Zumindest lässt der verminderte zerebrale Glucose-Metabolismus gemessen mit Hilfe von PET auch in zerebellären Strukturen eine funktionelle Störung von Hirnstamm und Kleinhirn erwarten (Kuwert et al., 1992).

1.4 Diagnostik und Therapie des Morbus Wilson

Obwohl der Morbus Wilson eine seltene Erkrankung ist, beträgt der Anteil an durch diese Krankheit verursachten fulminanten Leberversagen mit nachfolgender Notfall-Transplantation 6-12% (Ferenci, 2004). Deshalb muss bei allen Patienten unter 35 Jahren mit einer chronischen Hepatitis ein Morbus Wilson ausgeschlossen werden, zumal eine frühzeitige Therapie wichtig ist, wie wir zeigen werden.

Laborchemisch sind folgende Parameter für einen unbehandelten Morbus Wilson charakteristisch (Schoen und Sternlieb, 1990):

1. eine Verminderung von Coeruloplasmin im Plasma (Normwert: >200 mg/l)
2. Verminderung des Kupfergehalts im Serum $<18\mu\text{g/dl}$
3. freies Kupfer erhöht: $>10\mu\text{g/dl}$, wenn 1. und 2. erfüllt sind
4. eine übermäßig erhöhte Kupferausscheidung im 24h Urin (Normwert: $<60\mu\text{g}/24\text{h}$), bei unbehandeltem Morbus Wilson üblicherweise $>180\mu\text{g}/24\text{h}$
5. eine stark (3-30fach) erhöhte Kupferkonzentration der Leber (Normwert: $<250\mu\text{g/g}$ Trockengewicht)

Die Leberbiopsie gilt bei den Internisten als Goldstandard in der Diagnostik bei hepatischer Erstmanifestation (Ludwig et al., 1991). Ähnliches gilt für die bereits erwähnte Spaltlampenuntersuchung bezüglich des Vorliegens eines Kayser-Fleischer-Ringes (Abb. 1.4.1) bei neurologischer Erstmanifestation.



Abb. 1.4.1 Abbildung eines Kayser-Fleischer-Ringes (zwischen den zwei schwarzen Pfeilen).

Eine molekulargenetische Untersuchung ist aufgrund der vorliegenden genetischen Heterogenität und der zahlreichen Mutationen in ihrer Anwendung im Augenblick noch begrenzt (Gerok et al., 2000).

Sowohl die bildgebende, als auch die elektrophysiologische Diagnostik liefern keine spezifischen Ergebnisse für das Vorliegen eines Morbus Wilson (Hermann et al., 2003), sie können aber zum Therapiemonitoring verwendet werden (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2005).

Das therapeutische Prinzip beim Morbus Wilson basiert auf einer verminderten Einfuhr und gleichzeitig erhöhter Ausscheidung von Kupfer (Brandt et al., 2003).

Mit einer geeigneten medikamentösen Behandlung kann das Fortschreiten der Erkrankung in der Regel gestoppt und sogar eine Besserung der Symptome erzielt werden. Die medikamentöse Therapie muss lebenslang durchgeführt werden, da sonst eine erneute Zunahme der Symptome infolge einer erneuten Kupferakkumulation stattfinden würde. Bei ausreichender *Compliance* seitens der Patienten und gleichzeitig ständiger Verlaufskontrolle, ist von einer normalen Lebenserwartung der Wilson-Patienten auszugehen.

Nahrungsmittel mit hohem Kupfergehalt sind: Leber, Krebse und Schellfisch, Pilze, Nüsse, Schokolade, Cola, Sojaprodukte, Rosinen, Gelatine und Käse. Die **Einhaltung einer kupferarmen Diät** und Vermeidung dieser Nahrungsmittel kann die medikamentöse Therapie effektiv unterstützen, genügt aber nicht zur alleinigen Kompensation der gestörten Kupferbilanz (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2005).

Die **orale Zinkapplikation** führt zur kompetitiven Hemmung der Kupferresorption im Darm. Der Therapieeffekt beruht zum einen auf der Blockierung eines Carriers in den Enterozyten, der einen gemeinsamen Transport für Kupfer und Zink darstellt, und zum anderen auf der verstärkten Bildung von Metallothionin in den innerhalb von Tagen abgestoßenen und neu gebildeten Zellen der Darmmukosa (Condomina et al., 2002).

D-Penicillamin (DPA) ist das am häufigsten verwendete Medikament in der Therapie des Morbus Wilson. Es handelt sich dabei um einen Chelatbildner, welcher mit Kupfer einen Komplex bildet, der über die Niere ausgeschieden wird. DPA wurde im Jahre 1956 von Walshe als neue orale Therapie eingeführt (Walshe, 1956). Durch eine schnelle Kupfer-Elimination kommt es zu einer Besserung der klinischen Symptomatik (Sussmann und Scheinberg, 1969; Walshe und Gibbs, 1987; Hefter et al., 1993a und b). Leider kann bei Einleitung einer D-Penicillamintherapie eine vorübergehende Verschlechterung der neurologischen Symptomatik auftreten (Brewer et al., 1987). Dies darf aber nicht zu einer zu vorsichtigen und insuffizienten Therapie führen.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen bei der Behandlung mit D-Penicillamin, aber auch als Alternative kann **Trien (Synonyme: Trientine, Triethylenteramin-Dihydrochlorid)** angewendet werden. Es wirkt nicht nur als Chelatbildner, sondern induziert auch eine vermehrte Metallothioneinproduktion, so dass es eine Doppelwirkung besitzt (Walshe, 1982).

Bei starken Nebenwirkungen von D-Penicillamin und Trientinen wird in den USA auf **Ammonium-Tetrathiomolybdat** zurückgegriffen. Es kann sowohl oral, als auch intravenös appliziert werden und verhindert einerseits nach oraler Gabe die enterale Resorption durch Bindung von Kupfer im Gastrointestinaltrakt und bildet andererseits als Chelatbildner zusammen mit Kupfer und Albumin einen Komplex, so dass Kupfer für die intrazelluläre Aufnahme behindert wird. Die Therapie mit Tetrathiomolybdat ist in Deutschland nicht als Standardtherapie anerkannt. Da es eine toxische Knochenmarkdepression auslösen kann besteht bei Kindern Kontraindikation (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2005).

Die einzig kurative Behandlung des Morbus Wilson erfolgt mittels einer **Lebertransplantation (LTX)** und erklärt sich durch die Hauptmanifestation des Gendefekts von Chromosom 13 in der Leber. Abgesehen von einer Immunsuppression ist die Weiterführung der wilsonspezifischen medikamentösen Therapie nicht mehr erforderlich. Eine Lebertransplantation bleibt Patienten mit akutem Leberversagen und Hämolyse vorbehalten, obwohl auch die neurologischen Symptome nach LTX gut rückläufig sind (Hefter et al., 1991; Bax et al., 1998).

1.5 Erläuterung der Fragestellung

Wie bereits erwähnt wird bei Wilson-Patienten Kupfer in die Basalganglien, den Thalamus, aber auch in die Kerngebiete des Hirnstammes und in die zerebellären Kerne eingelagert. Im Folgenden soll untersucht werden, ob langzeitbehandelte Wilson-Patienten in einer komplexen sensomotorischen Aufgabe Defizite aufweisen.

In Voruntersuchungen hatte sich gezeigt, dass Patienten mit einem zerebellären Syndrom sowohl Störungen in der Atemrhythmik als auch in der Durchführung von regelmäßigen Armbewegungen haben, die einem bewegten Ziel nachgeführt werden. Auch die Koordination zwischen Atem- und Armbewegungen war gestört (Ebert et al., 2000).

Deshalb haben wir diesen sensomotorischen Test ausgewählt, um zu untersuchen, ob Wilson-Patienten bei diesem Test im Vergleich zu Normalpersonen Auffälligkeiten aufweisen.

Da Wilson-Patienten eine enorme Spannbreite an Symptomen und Schweregraden der einzelnen Symptome aufweisen und unterschiedlich gut therapiert sind, wurde auch untersucht, ob sich leicht betroffene sich deutlich von schwer betroffenen Wilson-Patienten bei dieser Testaufgabe unterscheiden. Dabei wurde ein einfacher *Score* für die Quantifizierung der klinischen Symptome verwendet.

Ohne an dieser Stelle zu viel von den Ergebnissen vorwegzunehmen, soll erwähnt werden, dass die hier untersuchten Wilson-Patienten überraschend gut die Trackingaufgabe durchgeführt haben und dass elaborierte mathematische Verfahren (Kopplungsanalysen) nötig waren, um überhaupt ein Defizit bei den Patienten zu entdecken.

2 Material und Methodik

2.1 Versuchspersonen

Die im Folgenden beschriebenen Testaufgaben wurden von insgesamt 13 Patienten mit Morbus Wilson (ICD-10 E83.0) durchgeführt. Alle Patienten werden regelmäßig in der Spezialambulanz für Wilsonpatienten der Neurologischen Klinik der Universität Düsseldorf untersucht. Alle Patienten befanden sich unter kontinuierlicher Chelatbildner-Therapie. Die Altersspanne reichte von 22 bis 65 Jahren, das mittlere Alter lag bei 40,15 Jahren. Bei den Patienten wurde immer der dominante Arm untersucht. Die Auswertung der Patientendaten erfolgte in pseudonymisierter Form. Diese Studie wurde von der Ethikkommission mit der Studiennummer 4544 registriert.

Die Diagnose Morbus Wilson war bei allen Patienten bereits seit Jahren bekannt. Zur Verlaufskontrolle der Erkrankung wurden vor den Versuchsdurchführungen laborchemische Untersuchungen durchgeführt (u.a. Kupfer- und Coeruloplasminbestimmung im Serum). Diese erbrachten in allen Fällen eine der Wilsonschen Erkrankung entsprechende Pathologie.

Vor Durchführung der Testaufgabe wurde durch einen Facharzt für Neurologie ein neurologischer *Score* erhoben, der die neurologischen Symptome der Patienten semiquantitativ dokumentierte. Dieser *Score* umfasst sieben motorische Symptome: Dystonie, Dysarthrie, Bradydiadochokinese, Tremor, Gangauffälligkeiten, Okulomotorik und cerebelläre Symptome und drei nichtmotorische Symptome: Reflexe, Sensibilität und Psyche. Alle Items des *Scores* wurden von 0 bis 3 bewertet. Dabei entsprach 0 = nicht vorhanden, 1 = leichtgradig, 2 = mittelgradig und 3 = stark ausgeprägt. Die minimale Anzahl an möglichen Punkten war somit 0, die maximal erreichbare Punktzahl 30. Wilson-Patienten mit einem *Score* >4 im Gesamtscore (*Totalscore*) wurden als schwer (S) betroffen (n=8), Patienten mit einem Gesamtscore von ≤ 4 als leicht (L) betroffen klassifiziert (n=5). *Scores* und Items jedes einzelnen Patienten können der folgenden Tabelle entnommen werden (Tab. 2.1).

Pat.	Geschlecht	Alter	Dystonie	Dysarthrie	Bradydia	Tremor	Gait	Okulom-Sym	Cerebell	Motor-score	Reflexe	Sens Symp	Psych Symp	Ein-teilung	totalscore /nonmotor score
1	W	45	0	1	2	1	3	1	2	10	2	2	1	S	15 / 5
2	W	37	0	0	1	1	0	0	1	3	0	0	0	L	3 / 0
3	M	57	1	1	1	1	0	0	0	4	1	0	0	S	5 / 1
4	M	24	2	1	2	1	0	0	0	6	0	0	0	S	6 / 0
5	W	25	0	1	1	0	0	0	0	2	0	0	0	L	2 / 0
6	W	46	2	1	1	0	0	0	0	4	0	0	0	L	4 / 0
7	M	58	0	1	1	2	0	0	2	6	1	1	1	S	9 / 3
8	W	65	2	1	1	0	1	0	0	5	0	0	0	S	5 / 0
9	W	52	0	1	1	1	2	0	1	6	0	0	0	S	6 / 0
10	M	37	2	2	1	1	0	0	0	6	0	0	2	S	8 / 2
11	W	22	0	1	1	0	2	0	0	4	0	0	1	S	5 / 1
12	M	24	0	1	1	0	0	0	0	2	0	0	0	L	2 / 0
13	M	30	0	1	1	0	0	0	1	3	0	0	0	L	3 / 0
	W7:M6	MW: 40,15LJ													

Tab. 2.1 Auflistung der klinischen Scores bei Patienten mit M. Wilson
(S= schwer betroffen; L= leicht betroffen)

Verglichen wurden die Untersuchungen der Wilson-Patienten mit denen einer Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe bestand aus 21 neurologisch, kardiovaskulär und pulmonal gesunden Probanden. Die Altersspanne war ähnlich wie bei den Wilson Patienten: 23-70 Jahre. Das mittlere Alter lag bei 48,4 Jahren.

Vor der Versuchsdurchführung wurde den Patienten und den Kontrollpersonen der Ablauf der verschiedenen Untersuchungsabschnitte erklärt und ein mündliches Einverständnis unter Zeugen eingeholt. Auf die Freiwilligkeit der Teilnahme an diesen Untersuchungen, sowie auf die Möglichkeit des Ausstiegs zu jedem Zeitpunkt wurde ausdrücklich verwiesen. Alle Patienten verfügten über ausreichende kognitive Fähigkeiten, um den Ablauf der einzelnen Testaufgaben zu verstehen.

2.2 Versuchsablauf

Vor Beginn der Tests wurde die Durchführung im Detail besprochen und auf jegliche Fragen der Testpersonen eingegangen. Die Atemgürtel wurden, wie in Abbildung 2.2.1 dargestellt, im Bereich des Bauches und des Brustkorbes angebracht. Es wurden sowohl die Bauch- als auch die Brustatmung registriert. Zusätzlich wurden Elektroden zur Messung des Hautleitwiderstandes, ein Pulsoxymeter, eine Blutdruckmanschette

am nicht untersuchten Arm, sowie EMG-Elektroden angelegt. Auf die Ergebnisse dieser Untersuchungen wird in der vorliegenden Arbeit nicht weiter eingegangen werden, da sie im Rahmen einer anderen Dissertation präsentiert werden. Vor Beginn der Untersuchungen wurde am dominanten Arm das Goniometer angebracht. Dieses wurde mit Hilfe von hautfreundlichen Pflasterstreifen am Ober- und Unterarm fixiert. Der Gesamtversuchsaufbau gliederte sich in drei Teilversuche. Zunächst erfolgte eine Messung der Thoraxexkursionsbewegungen bei Atmung in Ruhe, d.h. ohne zusätzliche, willkürlich-motorische Aktivität (Teil I). Nachfolgend führten die Probanden rhythmische Beuge-Streck-Bewegungen im Ellenbogengelenk des dominanten Armes aus. Dabei gab es weder Vorgaben zur Geschwindigkeit, noch zur Amplitude, mit der die Versuchspersonen die Bewegungen ausführen sollten (Teil II). Zuletzt wurde den Probanden ein Vorgabesignal gezeigt, mit dem ein Rückkopplungssignal von dem Goniometer durch Armbewegungen zur Deckung gebracht werden musste (Teil III). Die Experimente aller Versuchsreihen wurden im Sitzen ausgeführt.

2.2.1 Teil I: Ruheatmung

Bei diesem Teil der Untersuchung sollten die Augen nicht geschlossen werden. Ein von dem Versuchsleiter definierter Punkt im Raum sollte während der Messung anvisiert werden, um ein Umherschauen im Untersuchungsraum zu unterbinden. Zur Bestimmung der Atmung trugen die Patienten zwei selbstklebende Gürtel mit integrierten Dehnungsrezeptoren um Thorax und Abdomen.

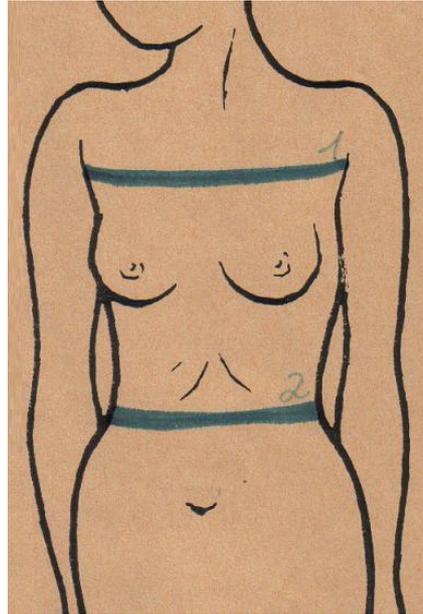


Abb. 2.2.1 Lage der angebrachten Atemgürtel

Über einen A/D-Wandler wurden die Atemexkursionsbewegungen in dem Signalanalyseprogramm DASyLab 3.00.10® als Spannungsänderung über die Zeit registriert. Bei Inspiration wurde ein Amplitudenanstieg, bei Expiration ein Abfall der Spannungsamplitude erzeugt.

2.2.2 Teil II: Bewegungen des dominanten Armes und spontan gewählte Frequenz

Im zweiten Teil erfolgte die Registrierung von spontan ausgeführten Armbewegungen mit Hilfe des angebrachten Goniometers (Winkelmessers). Hierbei handelte es sich um eine aus zwei Schenkeln bestehende Apparatur. Dabei wurde ein Schenkel am Oberarm, der andere am Unterarm angebracht. In Höhe des Artikulationspunktes des Ellenbogengelenkes befand sich ein Spannungsmesser, welcher die beiden Schenkel miteinander verband. Über einen A/D-Wandler (Analog-Digital-Wandler) wurde die durch Winkeländerung erzeugte Spannungsänderung digitalisiert und in den Computer eingelesen. Eine Beugebewegung führte über den Spannungsmesser zu einer Widerstandserniedrigung im Stromkreis und zu einem Signalanstieg auf dem Rechner (Abb. 2.2.2).

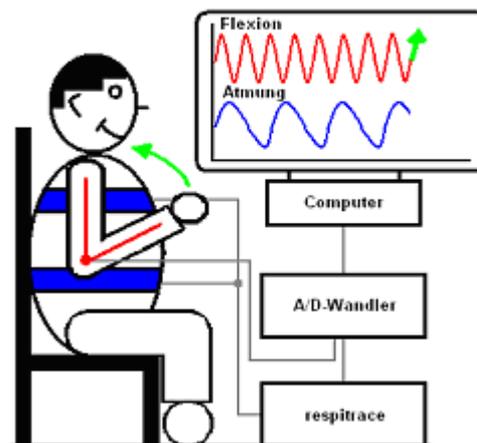


Abb. 2.2.2 Versuchsanordnung des Versuchsteils „Spontanbewegung“. Der grüne Pfeil symbolisiert den entsprechenden Kurvenverlauf bei Flexion (Rudolph, 2010)

Eine Streckung im Ellenbogengelenk bewirkte eine Erhöhung des Widerstandes und einen Signalabfall (Abb. 2.2.3).

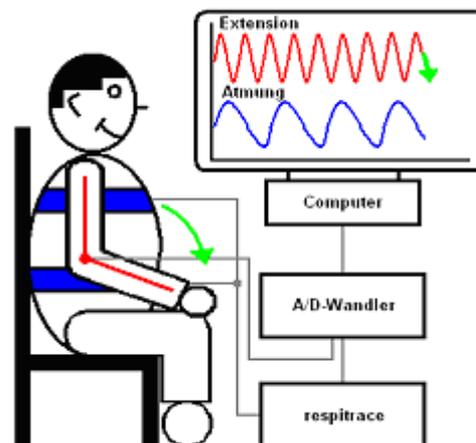


Abb. 2.2.3 Kurvenverlauf bei Flexion (Rudolph, 2010)

Die Versuchsteilnehmer saßen vor einem Monitor in einem bequemen Stuhl ohne Armlehne. Während des gesamten Versuchablaufs sollte der Arm nicht abgestützt werden, sondern neben dem Körper frei herabhängen oder gehalten werden. Eine Rückkopplung der vom Versuchsteilnehmer durchgeführten Streck- oder Beugebewegungen erfolgte mit Hilfe eines Balkendiagramms auf dem den Teilnehmern vorgesetzten Monitor. Die Versuchsteilnehmer mussten rhythmische

Beuge- und Streckbewegungen des Unterarms durchführen, wobei sie die Amplitude und die Frequenz und damit die Bewegungsgeschwindigkeit frei wählen konnten.

2.2.3 Teil III: Armbewegungen und Atmung bei vorgegebenen Frequenzen 0,2-0,6 Hz

In diesem Versuchsteil wurde den Teilnehmern ein Signal auf dem Monitor vorgegeben, mit dem ein zweites Signal durch Armbewegungen zur Deckung gebracht werden sollte (englisch *tracking* = nachführen). Dafür erschien neben dem bereits vorhandenen Balken, der die Bewegungen der Versuchsperson wiedergab, ein zweiter Balken. Dieser bewegte sich auf dem Monitor mit einer vom Computer erzeugten reinen Sinusschwingung. Die Frequenz der Sinusschwingung variierte zwischen 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 und 0,6 Hz. Der Messbereich lag zwischen einem Winkel von 90° bis 120° Unterarmbeugung.

Die Frequenzen wurden im Bereich zwischen 0,2 und 0,6 Hz vorgegeben, weil der zentrale Atmungsmustergenerator im Bereich von 0,2 Hz bis 0,6 Hz (Atemfrequenz 12-36/min) liegt (Ebert, 2000), in dem er durch Koordination beschleunigt oder gebremst werden kann.

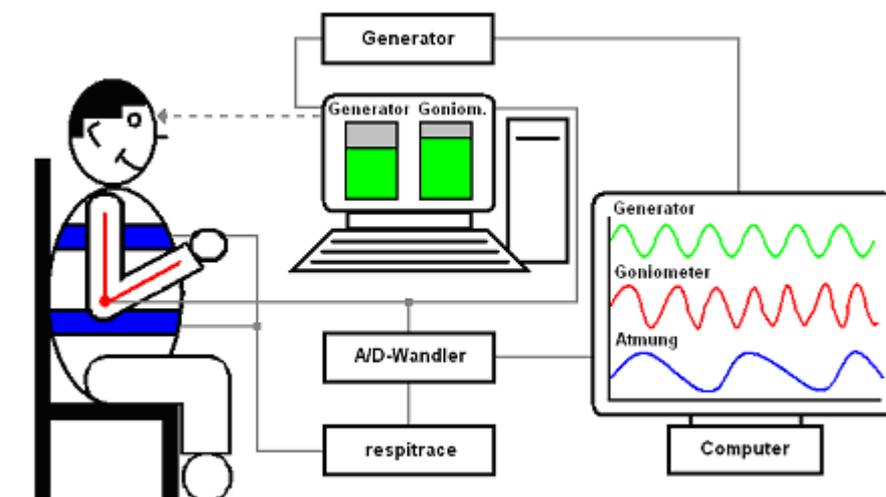


Abb. 2.2.4 Versuchsanordnung des Versuchsteils „Tracking“ (Rudolph S, 2010)

Die Registrierung der Streck- und Beugebewegungen des Unterarms erfolgte über das Goniometer. Die Atembewegungen wurden mit Hilfe der am Bauch und Thorax

angebrachten Atemgürtel registriert. Die Speicherung der erzeugten Daten im Computer erfolgte mittels der *Software* DASyLab 3.00.10[®].

Vor jedem Versuchsteil und vor jeder zu untersuchenden Vorgabefrequenz hatten die Versuchsteilnehmer etwas Zeit, sich an die neue Vorgabefrequenz zu gewöhnen. Die Messdauer betrug mindestens drei Minuten, wobei eine Registrierungsdauer von fünf Minuten angestrebt wurde. Die Versuchsteilnehmer wurden angehalten, möglichst genau die vorgegebene Bewegung zu reproduzieren. Zwischen den einzelnen Frequenzen wurde eine Pause von mindestens einer Minute eingehalten.

Auf eine Erläuterung der genauen Zusammenhänge und Fragestellungen der Untersuchung wurde bei beiden untersuchten Gruppen bewusst verzichtet. Bedingt durch die hohe Konzentration, die zum genauen Nachführen der Vorgabefrequenz notwendig war, war ein unbewusst gesteuertes Atmen gewährleistet.

Folgende Parameter wurden hierbei gemessen: die Atemfrequenz = Anzahl der Atemzüge innerhalb einer bestimmten Zeiteinheit (Maßeinheit: Hertz), die Atemfrequenzvariabilität (in Hertz): Standardabweichung der Kehrwerte einzelner Atemzüge, die Goniometerfrequenz (in Hertz) = Anzahl der Goniometerzyklen (von einem Durchgang bis zum 0-Punkt, bis zum nächsten) innerhalb einer bestimmten Zeiteinheit, die Goniometerfrequenzvariabilität (in Hertz) = Standardabweichung der Kehrwerte der Goniometerzyklen und die Kopplung zwischen der Atmung und der Goniometerbewegung, so wie zwischen der Goniometerbewegung und der Vorgabefrequenz (in Prozent).

Die Berechnung einer Kopplung zwischen zwei Signalen wurde wie folgt berechnet: Zuerst wurde die kontinuierliche Phase berechnet. Dabei wurde mithilfe der Hilbert-Transformation ein periodisches Signal in ein Signal in der komplexen Ebene überführt. Dann wurde der Mittelwert abgezogen, um das Signal als kreisende Bewegung mit dem 0-Punkt der komplexen Ebene darzustellen. Jeder komplexen Zahl entspricht ein Winkel. Daher liefert ein kreisendes Signal um den 0-Punkt eine zeitliche Abfolge von Winkeln. **Diese Winkelabfolge ist die kontinuierliche Phase.** Eine Phasenkopplung liegt dann vor, wenn die kontinuierliche Phase von zwei unterschiedlichen Signalen (z.B. Atmung und Armbewegung) zueinander in einem festen Verhältnis stehen. Wir definierten Phasenkopplung in einem bestimmten Zeitraum im Verhältnis m zu n ($m:n$) dadurch, dass $m \times \text{Signal}_1 - n \times \text{Signal}_2$ sich nicht um $\pm \pi/2$ unterscheiden. Unter prozentualer Kopplung $m:n$ in einem Zeitraum versteht man den prozentualen Anteil an diesem Zeitraum, während dessen $m:n$ -Kopplung besteht. Für die Kopplung von

Vorgabesignal und Armbewegung wurde die prozentuale Kopplung der beiden Signale nur im Verhältnis 1:1 berechnet. Dieser Wert wurde als Maß für die Trackinggüte benutzt. Für die Kopplung von Armbewegung und Atmung wurde die prozentuale Kopplung der beiden Signale in den Verhältnissen 1:1, 1:2, 2:1, 3:1, 2:3 und 3:2 ausgerechnet und addiert. Dieser Wert wurde als Maß für die Gesamtkopplung zwischen Atmung und Armbewegung benutzt.

2.3 Auswertung und Statistik

Die Speicherung der oben gewonnenen Daten erfolgte in Echtzeit und in digitaler Form eines ASCII-Codes (*American Standard Code for Information Interchange*). Im Signalanalyseprogramm DASYLab 3.00.10[®] wurden in den Rohdaten die jeweiligen Umkehrpunkte der dargestellten Kurven als Minima und Maxima detektiert und jeweils in einer eigenen ASCII-Datei gespeichert. Es wurden die Extrema der Atmung, Trennung von In- und Expiration, des Goniometersignals und die des sinusförmigen Vorgabesignals detektiert. Alle 0,05 Sekunden wurde der Differenzbetrag zwischen Generator- und Goniometerspannung als Samplingfrequenz ermittelt. Diese wurden aus dem Programm extrahiert und mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel XP[®] für statistische Zwecke exportiert.

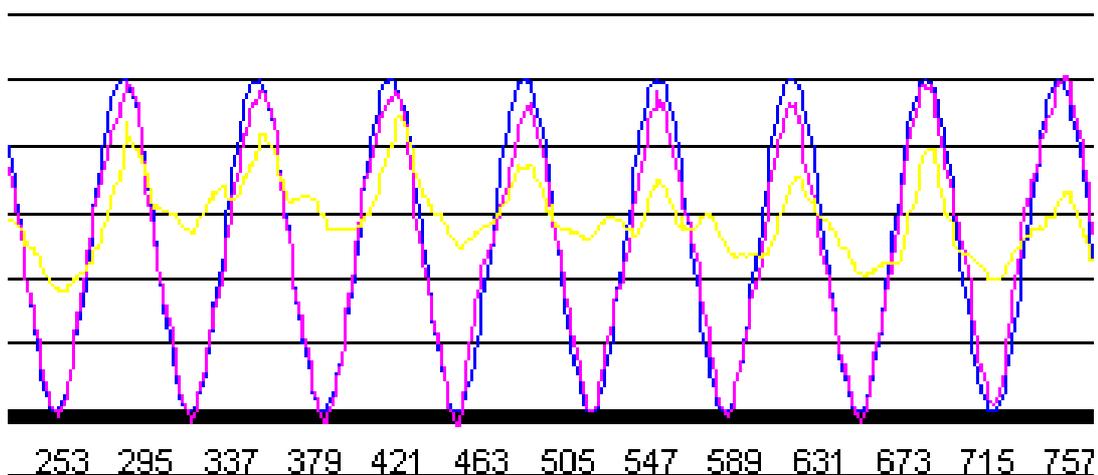


Abb. 2.3.1 Beispiel einer kurzen Originalableitung über 54 Sekunden mit sehr langsamer Atmung Großformat (Breite des Papiers 1m) Kurvendarstellung; Gelb = Atembewegung; Rosa = Goniometerbewegung; Blau = Vorgabefrequenz

Parallel zur Registrierung wurden alle Kurven sofort über einen *Plotter* direkt ausgegeben, um mögliche Störungen in den Aufzeichnungen und fehlerhafte Sequenzen sofort zu erkennen.

Die weitere statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS®. Zuerst wurde eine deskriptive Statistik für die einzelnen zu errechnenden Sequenzen und Variablen durchgeführt. Dabei wurde nach signifikanten Differenzen zwischen den Wilson-Patienten und der Kontrollgruppe und zwischen leicht und schwer betroffenen Wilson-Patienten gesucht. Zur Untersuchung der einzelnen Signifikanzen untereinander wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Die Errechnung der Korrelationen und derer Signifikanzen erfolgte durch den Kendalls-Tau-b-Test.

Aufgrund temperaturbedingter *Drifts* der Messgeräte kam es bei einigen Patienten zum Überschreiten des Meßbereiches. Diese Daten mussten von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Bei einigen Patienten waren einzelne Abschnitte noch analysierbar, mussten aber durch aufwendige Verfahren so weit herausgefiltert werden, dass auswertbare Daten vorlagen. Die Anzahl der tatsächlich in die endgültige Analyse eingegangenen Dateiabschnitte geht aus den Tabellen 6.1 bis 6.6 hervor.

Zur Vereinfachung der Darstellung werden bei den Abbildungen für die jeweiligen Untergruppen fortlaufend die gleichen Farben verwendet, für das Gesamtkollektiv der Wilson-Patienten mittelgrau, für die leicht Betroffenen hellgrau, für die schwer Betroffenen dunkelgrau und für die Kontrollgruppe weiß.

3 Ergebnisse

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Untersuchungen dargestellt. Dabei folgt die Darstellung der Ergebnisse entsprechend dem Versuchsablauf.

3.1 Teil I: Ruheatmung

3.1.1 Atemfrequenz in Ruhe von Wilson-Patienten vs. Kontrollpersonen

Zuerst erfolgt die Darstellung der Atemfrequenz in Ruhe. Die Wilson Patienten weisen eine Atemfrequenz von 15,4 Atemzüge/min ($0,26 \pm 0,084\text{Hz}$) auf, die Normalpersonen eine Atemfrequenz von 13,1 Atemzüge/min ($0,22 \pm 0,078\text{Hz}$). Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p \geq 0,82$ n.s.).

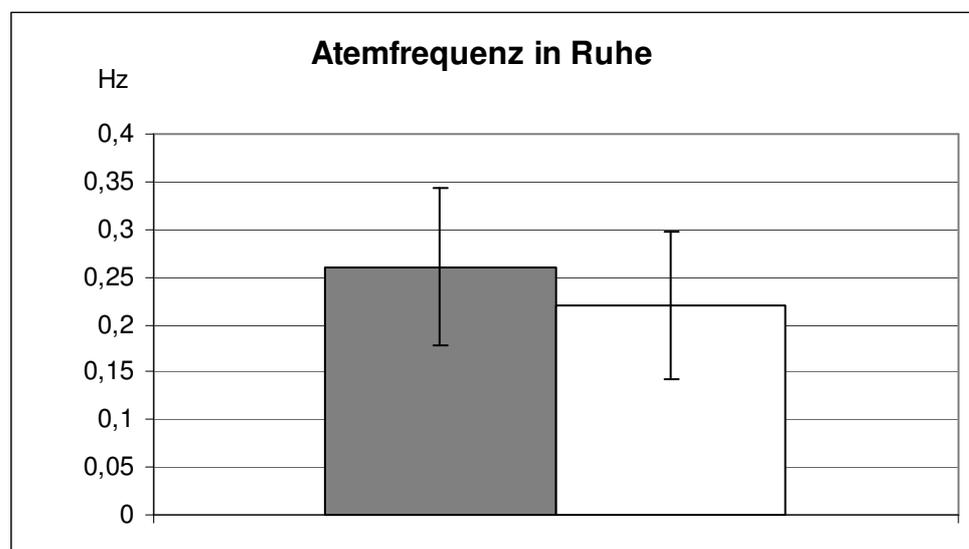


Abb. 3.1 Atemfrequenz (in Hz) in Ruhe (n.s.)

3.1.2 Atemfrequenzvariabilität in Ruhe

Die Variabilität der Atemfrequenz in Ruhe ist ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ($p \geq 0,96$ n.s.) zwischen den Wilson-Patienten (0,591 Hz) und den Normalpersonen (0,620 Hz).

3.1.3 Atemfrequenz und Atemfrequenzvariabilität in Ruhe bei leicht und schwer betroffenen Wilson-Patienten

Im Vergleich zwischen leicht betroffenen (L) und schwer betroffenen Wilson-Patienten (S) findet sich, sowohl in der Atemfrequenz in Ruhe (L: $0,292 \pm 0,396$ Hz; S: $0,223 \pm 0,192$ Hz; $p \geq 0,286$ n.s.), als auch in der Variabilität der Atemfrequenz in Ruhe zwischen den Patientenuntergruppen (L: $0,468 \pm 0,374$ Hz; S: $0,621 \pm 0,204$ Hz; $p \geq 0,693$ n.s.), kein signifikanter Unterschied.

3.2 Teil II: Bewegungen des dominanten Armes mit spontan gewählten Frequenzen

3.2.1 Atemfrequenz bei Bewegungen des dominanten Armes (Wilson-Patienten vs. Kontrollgruppe)

Die Atemfrequenz von Morbus Wilson bei der Durchführung von Spontanbewegungen mit der „am bequemsten empfundenen Frequenz“ beträgt $0,196 \pm 0,089$ Hz, die der Kontrollgruppe $0,245 \pm 0,111$ Hz. Diese mittleren Frequenzen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p \geq 0,441$ n.s.).

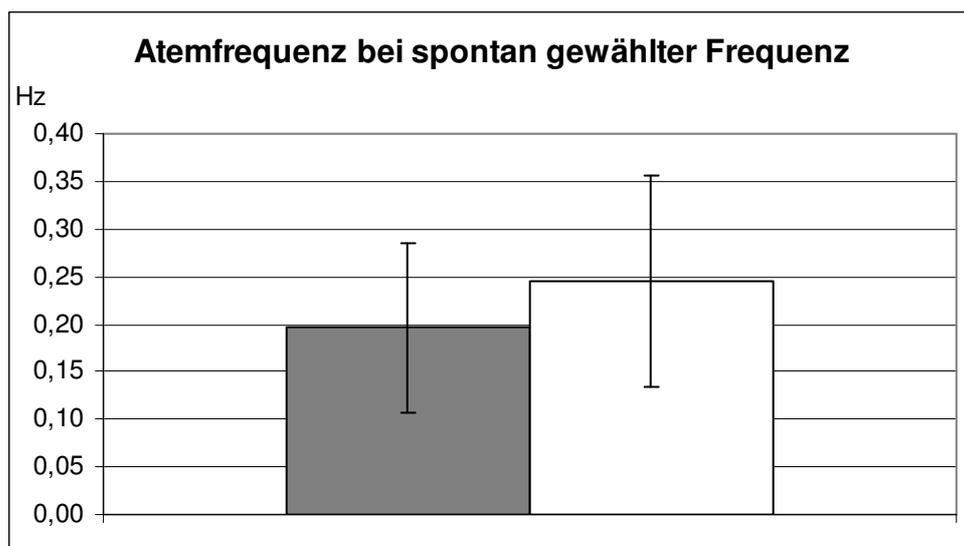


Abb. 3.2.1 Atemfrequenz (Hz) bei spontan gewählter Armbewegungsfrequenz (Vergleich zwischen Wilson-Patienten und der Kontrollgruppe (n.s.))

3.2.2 Atemfrequenzvariabilität bei spontanen Bewegungen des dominanten Armes (Vergleich von Wilson-Patienten und Kontrollpersonen)

Die Variabilität der Atemfrequenz bei Bewegungen des dominanten Armes mit einer möglichst komfortablen Frequenz beträgt bei den Wilson Patienten $0,922 \pm 0,565$ Hz und in der Kontrollgruppe $0,816 \pm 0,329$ Hz. Auch hier zeigt sich keine Signifikanz zwischen den beiden untersuchten Gruppen ($p \geq 0,958$ n.s.).

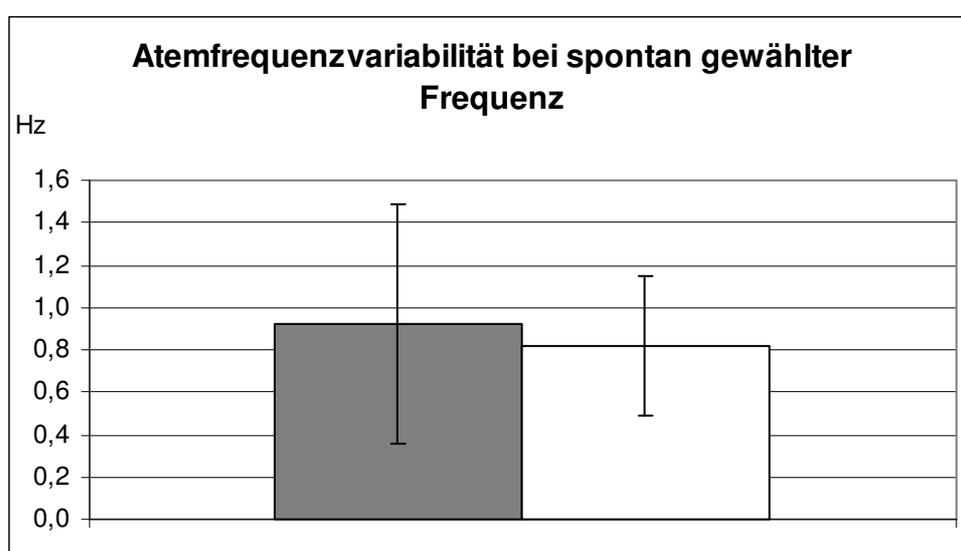


Abb. 3.2.2 Variabilität der Atemfrequenz bei spontan gewählten Armbewegungen (Vergleich zwischen Wilson-Patienten und der Kontrollgruppe (n.s.))

3.2.3 Atemfrequenz und Atemfrequenzvariabilität bei spontanen Bewegungen des dominanten Armes (Vergleich von leicht und schwer betroffenen Wilson-Patienten)

In der leicht betroffenen Untergruppe von Wilson-Patienten beträgt die Atemfrequenz $0,220 \pm 0,087$ Hz und die Atemfrequenzvariabilität $0,749 \pm 0,608$ Hz. In der schwer betroffenen Gruppe beträgt die Atemfrequenz $0,182 \pm 0,098$ Hz und die Atemfrequenzvariabilität $1,053 \pm 0,581$ Hz. Signifikante Unterschiede finden sich weder zwischen den beiden Patientenuntergruppen, noch im Vergleich der einzelnen Patientenuntergruppen mit der Kontrollgruppe.

3.2.4 Goniometerfrequenz bei spontanen Bewegungen des dominanten Armes (Vergleich von Wilson-Patienten und Kontrollpersonen)

Die Goniometerfrequenz der Wilson-Patienten beträgt $0,392 \pm 0,184$ Hz, die der Kontrollgruppe $0,226 \pm 0,147$ Hz. Dieser Unterschied ist signifikant ($p=0,020$, * siehe Abbildung 3.2.3)

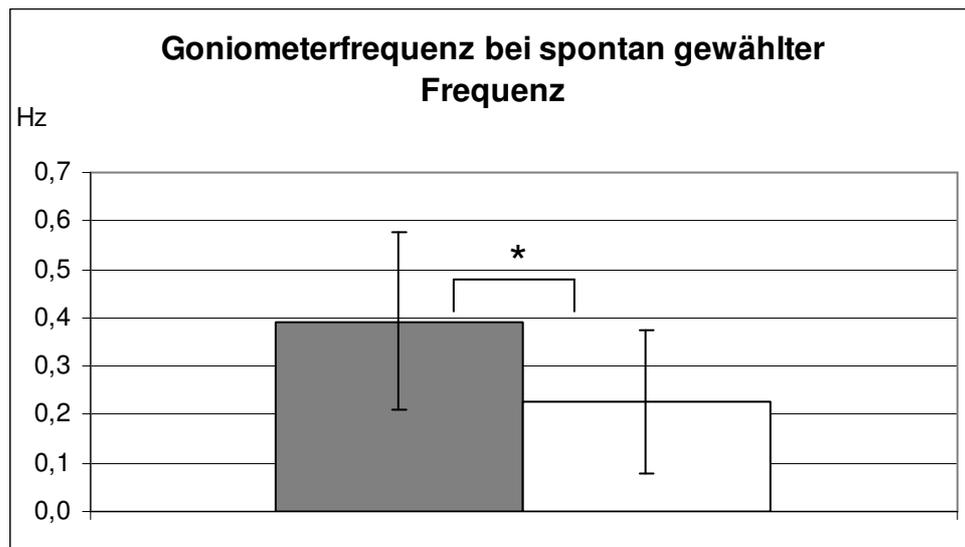


Abb. 3.2.3 Goniometerfrequenz (Hz) bei spontan gewählter Armbewegung (Vergleich von Wilson-Patienten und Kontrollpersonen (* $p<0,05$))

3.2.5 Goniometerfrequenzvariabilität bei Bewegungen des dominanten Armes von Wilson-Patienten und Kontrollpersonen

Die Goniometerfrequenzvariabilität von spontanen Bewegungen des dominanten Armes von Wilson-Patienten beträgt $0,597 \pm 0,377$ Hz und von Kontrollpersonen $0,893 \pm 0,322$ Hz. Diese Ergebnisse unterscheiden sich signifikant ($p=0,015$). Morbus Wilson Patienten zeigen eine geringere Variabilität der Armbewegungen (siehe Abb.3.2.4) bei spontanen Armbewegungen.

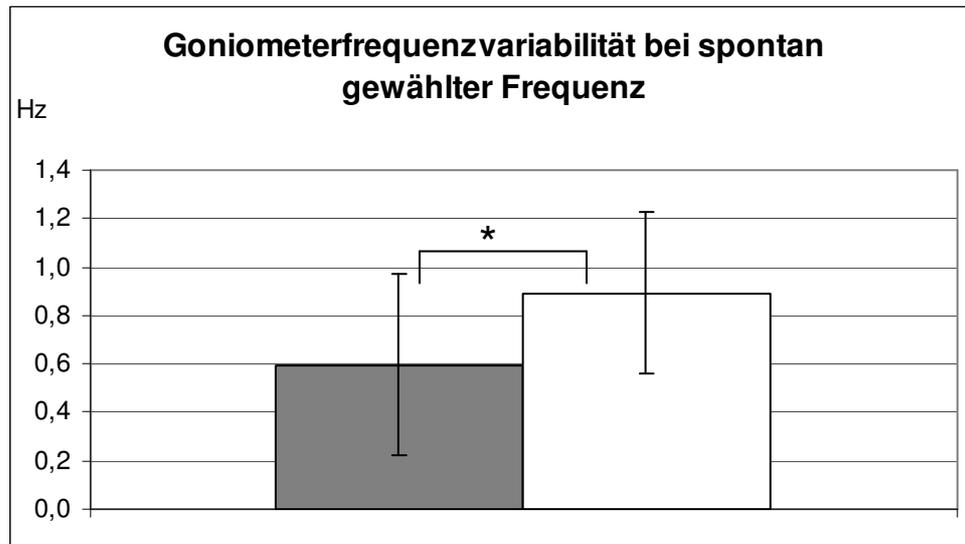


Abb. 3.2.4 Goniometerfrequenzvariabilität bei spontan gewählter Armbewegungsfrequenz (Vergleich zwischen Wilson-Patienten und der Kontrollgruppe (* $p < 0,05$))

3.2.6 Goniometer- und Goniometerfrequenzvariabilität bei spontanen Bewegungen des dominanten Armes (Vergleich von leicht und schwer betroffenen Wilson-Patienten)

Vergleicht man die spontan gewählte Frequenz der Armbewegungen der Untergruppen von Wilson-Patienten mit der der Kontrollgruppe, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$) zwischen der Gruppe der leicht betroffenen Wilson-Patienten $0,443 \pm 0,230$ Hz und der Kontrollgruppe $0,226 \pm 0,147$ Hz, nicht aber zwischen den schwer betroffenen Wilson-Patienten $0,359 \pm 0,156$ Hz und der Kontrollgruppe ($p \geq 0,101$ n.s.) (Abb. 3.2.5).

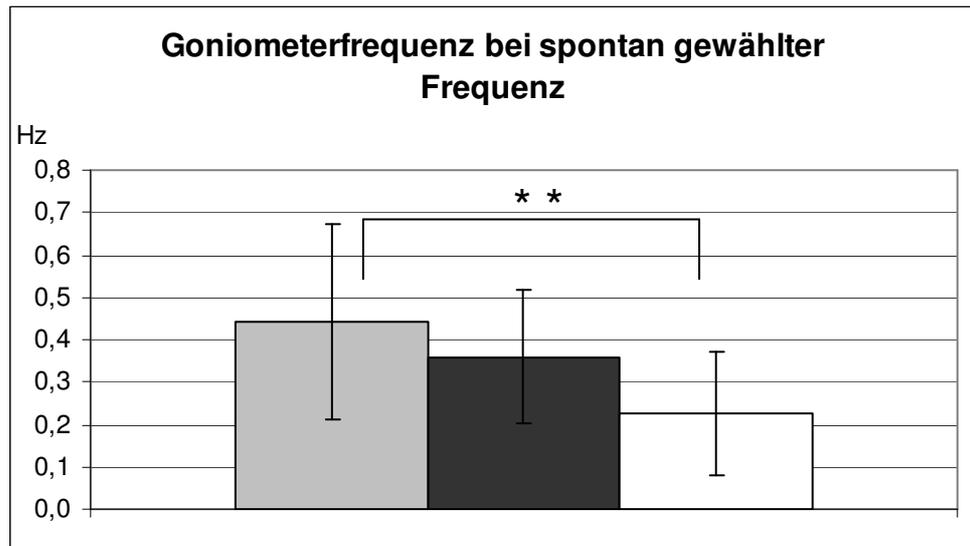


Abb. 3.2.5 Vergleich der Goniometerfrequenz zwischen leicht betroffenen vs. schwer betroffenen Wilson-Patienten und der Kontrollgruppe bei spontan gewählter Armbewegungsfrequenz (** $p < 0,01$)

Vergleicht man die Variabilität der Goniometerfrequenz zwischen den jeweiligen Patientenuntergruppen und der Kontrollgruppe, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,023$) nur zwischen der Gruppe schwer betroffener Wilson-Patienten $0,564 \pm 0,372$ Hz und der Kontrollgruppe $0,893 \pm 0,332$ Hz (siehe Abb. 3.2.6). Der Vergleich zwischen der Gruppe leicht betroffener Wilson-Patienten $0,649 \pm 0,423$ Hz und der Kontrollgruppe zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p \geq 0,142$ n.s.).

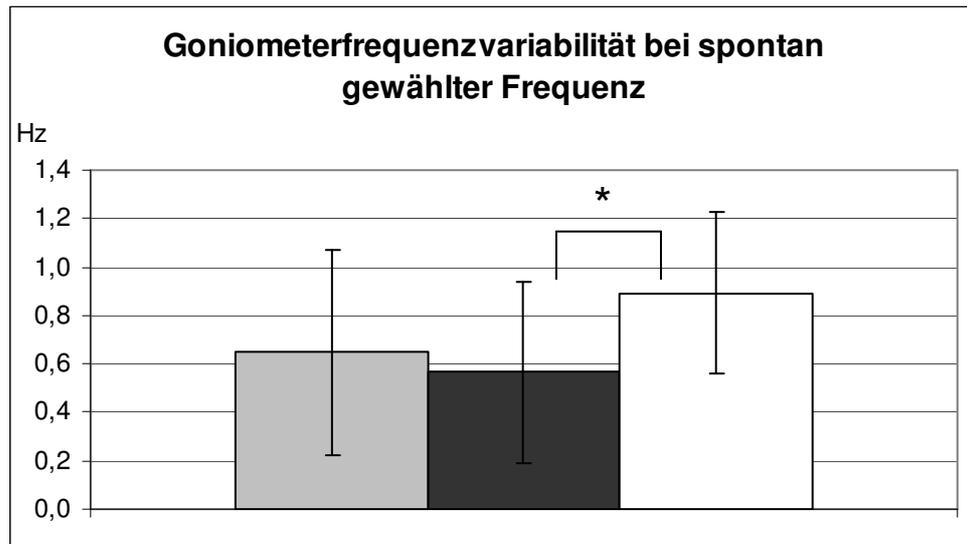


Abb. 3.2.6 Vergleich der Variabilität der Goniometerfrequenz der Wilson-Patientenuntergruppen und der Kontrollgruppe bei spontan gewählter Armbewegungsfrequenz (* $p < 0,05$)

3.2.7 Kopplung zwischen Atem- und Armbewegungen bei spontan gewählter Armbewegungsfrequenz

Trotz der höheren mittleren Kopplung bei den Morbus-Wilson-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe $19,7 \pm 24,5\%$ vs. $5,7 \pm 6,4\%$ besteht aufgrund der hohen Standardabweichung keine Signifikanz ($p \geq 0,712$ n.s.) (Abb. 3.2.8). Die Vergleiche der Untergruppen (leicht betroffene vs. schwer betroffene Wilson-Patienten vs. der Kontrollgruppe (K)) untereinander sind ebenfalls nicht signifikant L: $28,7 \pm 24,3\%$, S: $12,9 \pm 25,8\%$, K: $5,7 \pm 6,4\%$ (s. Tabelle 6.5).

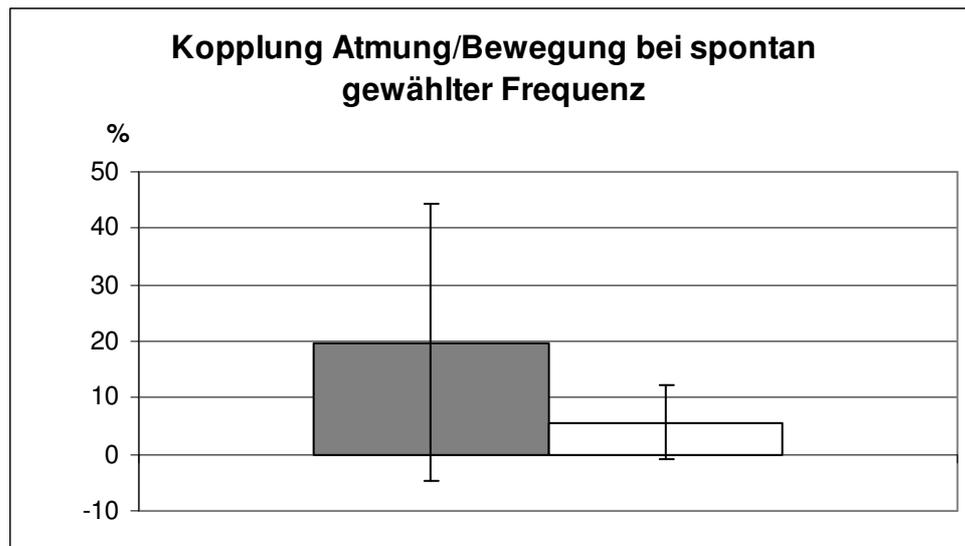


Abb. 3.2.7 Phasenkopplung zwischen Atem- und Armbewegungen bei spontan gewählter Frequenz der Armbewegungen bei Wilson-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (n.s.)

3.3 Teil III: Armbewegungen und Atmung bei vorgegebenen Frequenzen 0,2-0,6 Hz (Trackingbewegungen)

Nach der Untersuchung der Spontanbewegung folgt nun die Analyse der Trackingbewegungen. Hier werden zur besseren Übersicht, alle Frequenzen (0,2 Hz-0,6 Hz inklusive der Untersuchung der Bedingung Spontanbewegung in einem Diagramm dargestellt.

3.3.1 Atemfrequenz bei vorgegebener Frequenz 0,2-0,6 Hz bei Wilson-Patienten vs. Kontrollgruppe

Die Atemfrequenz steigt bei der Kontrollgruppe mit zunehmender Vorgabefrequenz stetig an. Bei den Morbus-Wilson-Patienten hingegen ist die Frequenzzunahme komplexer. Insbesondere fällt die Atemfrequenz bei 0,2 Hz auf. Die Frequenzunterschiede zwischen Wilson-Patienten und Kontrollen bei den einzelnen Vorgabefrequenzen sind nicht signifikant (s. Tabelle 6.1).

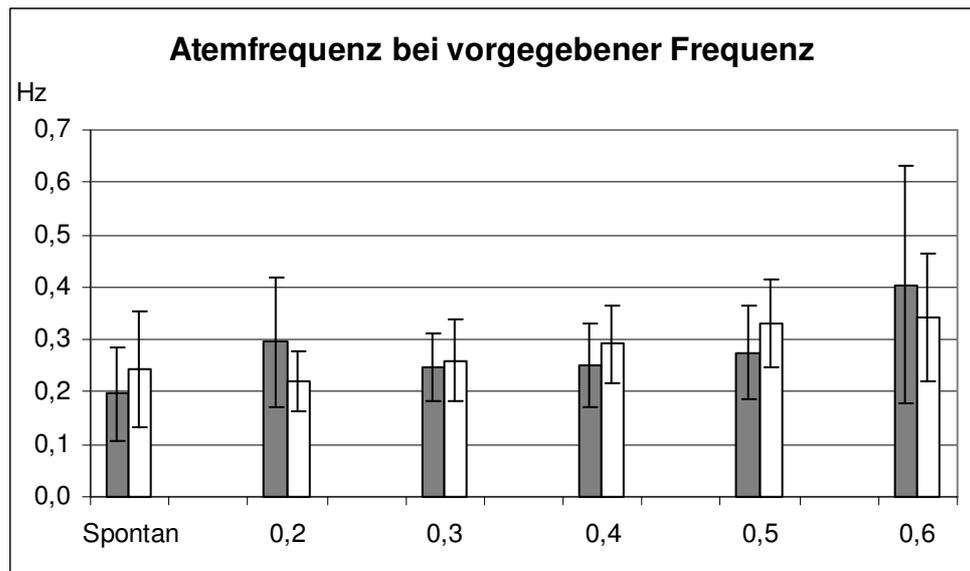


Abb. 3.3.1 Atemfrequenz von M. Wilson Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe bei vorgegebener Armbewegungsfrequenz 0,2-0,6 Hz (n.s.)

3.3.2 Atemfrequenzvariabilität bei vorgegebener Frequenz 0,2-0,6 Hz bei Wilson-Patienten vs. Kontrollgruppe

Auch bei der Atemfrequenzvariabilität zeigt sich bei den Trackingbewegungen zwischen den Wilson-Patienten und der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied (s. Abb. 3.3.2)

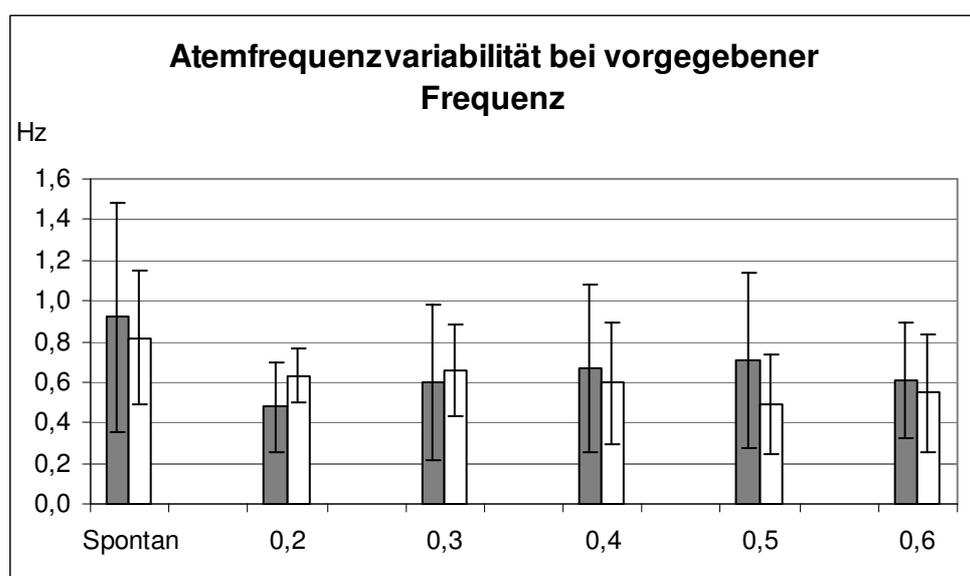


Abb. 3.3.2 Atemfrequenzvariabilität von M. Wilson Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe bei vorgegebener Frequenz 0,2-0,6 Hz (n.s.)

3.3.3 Atemfrequenz und Atemfrequenzvariabilität bei vorgegebenen Armbewegungsfrequenzen 0,2-0,6 Hz (Vergleich von leicht und schwer betroffenen Wilson-Patienten)

Vergleicht man nun die Atemfrequenz bei Patienten mit einem höheren klinischen *Score* (>4 = schwer betroffene Wilson-Patienten) mit den leicht betroffenen Wilson-Patienten ($Score \leq 4$) und der Kontrollgruppe, zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Auffällig, jedoch nicht signifikant, ist die höhere Atemfrequenz der schwer betroffenen Wilson-Patienten bei 0,2 und 0,6 Hz (s. Tabelle 6.1).

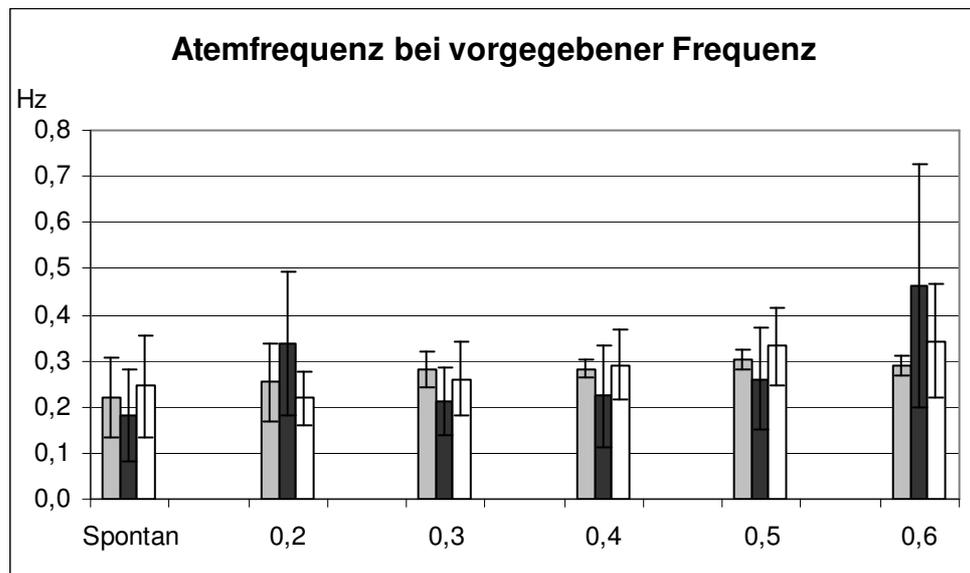


Abb. 3.3.3 Atemfrequenz von leicht betroffenen im Vergleich zu schwer betroffenen Wilson-Patienten und der Kontrollgruppe bei vorgegebener Armbewegungsfrequenz 0,2-0,6 Hz (n.s.)

Der Vergleich der Atemfrequenzvariabilität zwischen den leicht und den schwer betroffenen Wilson-Patienten und der Kontrollgruppe zeigt eine Signifikanz ($p=0,037$) zwischen den schwer betroffenen Wilson-Patienten $0,892 \pm 0,406$ Hz und der Kontrollgruppe $0,490 \pm 0,242$ Hz bei 0,5 Hz.

Der Vergleich der leicht $0,337 \pm 0,149$ Hz und der schwer betroffenen Wilson-Patienten $0,892 \pm 0,406$ Hz zeigt ebenfalls bei 0,5 Hz einen signifikanten Unterschied ($p=0,024$).

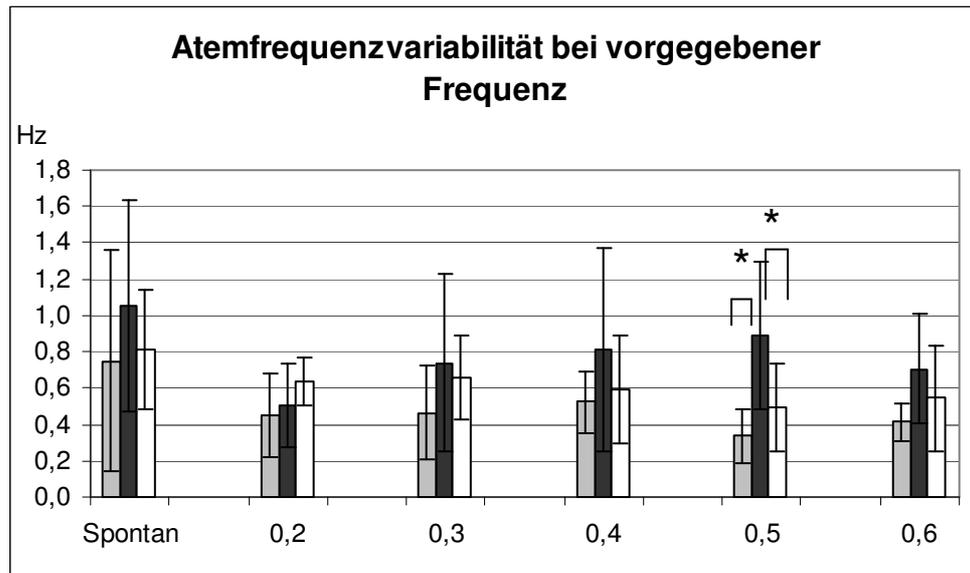


Abb. 3.3.4 Atemfrequenzvariabilität von leicht betroffenen im Vergleich zu schwer betroffenen Wilson Patienten und der Kontrollgruppe bei vorgegebener Frequenz 0,2-0,6 Hz (* $p < 0,05$)

3.3.4 Goniometerfrequenz bei vorgegebener Armbewegungsfrequenz 0,2-0,6 Hz (Vergleich von Wilson-Patienten und Kontrollpersonen)

Für die Goniometerfrequenz findet sich eine Signifikanz bei 0,2 Hz ($p = 0,018$). Die Wilson-Patienten $0,193 \pm 0,012$ Hz reproduzieren eine signifikant höhere Frequenz (näher an 0,2 Hz) als die Kontrollgruppe $0,177 \pm 0,021$ Hz (s. Tabelle 6.3).

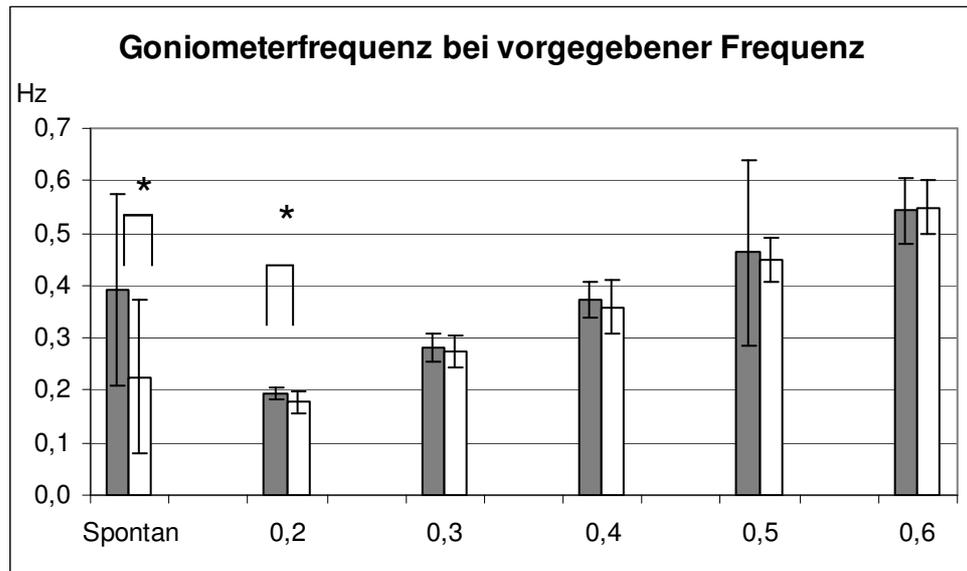


Abb. 3.3.5 Goniometerfrequenz bei Wilson-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen bei vorgegebenen Armbewegungsfrequenzen 0,2-0,6 Hz (* $p < 0,05$)

3.3.5 Goniometerfrequenzvariabilität bei vorgegebener Armbewegungsfrequenz 0,2-0,6 Hz (Vergleich von Wilson-Patienten und Kontrollpersonen)

Im Vergleich zwischen den Wilson-Patienten $0,244 \pm 0,121$ Hz und der Kontrollgruppe $0,379 \pm 0,168$ Hz zeigt sich eine Signifikanz bei 0,2 Hz ($p = 0,025$) in der Goniometerfrequenzvariabilität bei vorgegebener Armbewegungsfrequenz (s. Tab. 6.4).

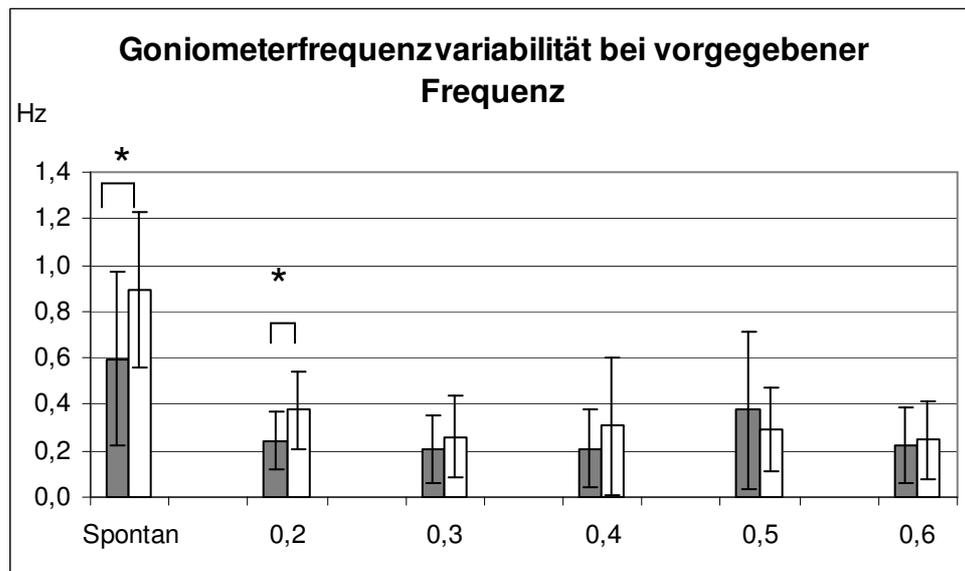


Abb. 3.3.6 Goniometerfrequenzvariabilität bei Wilson-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen bei vorgegebener Armbewegungsfrequenz 0,2-0,6 Hz (* $p < 0,05$)

3.3.6 Goniometerfrequenz und Goniometerfrequenzvariabilität bei vorgegebener Armbewegungsfrequenz 0,2-0,6 Hz (Vergleich von leicht und schwer betroffenen Wilson-Patienten und Kontrollpersonen)

Vergleicht man nun die Goniometerfrequenz bei den leicht und den schwer betroffenen Wilson-Patienten und der Kontrollgruppe, so findet man einen signifikanten Unterschied bei 0,2 und 0,4 Hz zwischen den leicht Betroffenen und der Kontrollgruppe (bei 0,2 Hz: $p = 0,024$; bei 0,4 Hz: $p = 0,012$). In beiden Frequenzen weisen die leicht betroffenen Wilson-Patienten eine höhere Frequenz auf als die Kontrollgruppe (Abb. 3.3.7). Zwischen leicht und schwer betroffenen Wilson-Patienten gibt es keinen signifikanten Unterschied (s. Tabelle 6.3).

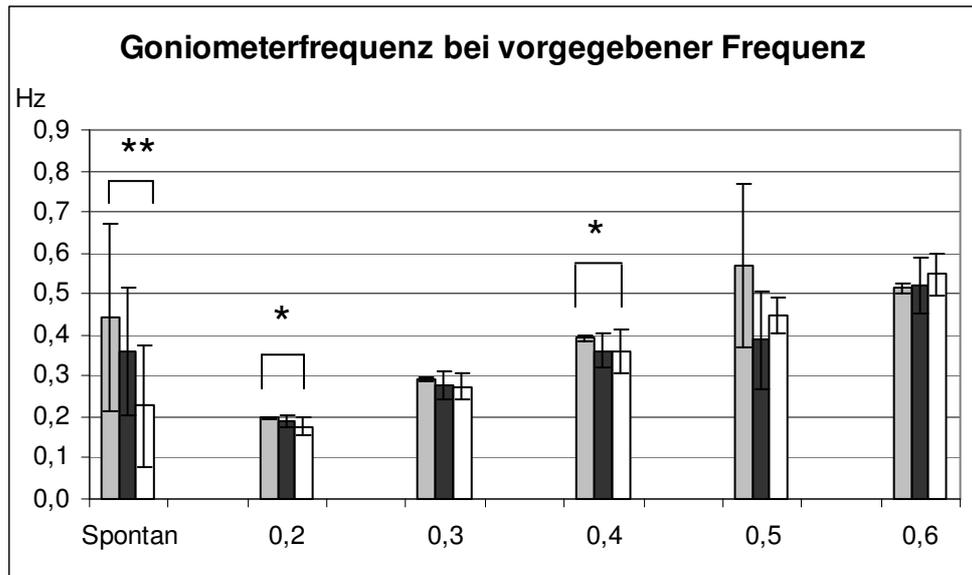


Abb. 3.3.7 Goniometerfrequenz von leicht betroffenen im Vergleich zu schwer betroffenen Wilson-Patienten und den Kontrollpersonen bei vorgegebenen Armbewegungsfrequenzen 0,2-0,6 Hz (* $p < 0,05$)

Auch für die Goniometerfrequenzvariabilität finden sich, sowohl bei 0,2 Hz ($p = 0,002$) als auch bei 0,4 Hz ($p = 0,024$) signifikante Unterschiede zwischen den leicht betroffenen Wilson-Patienten und den Kontrollpersonen (Abb. 3.3.8)

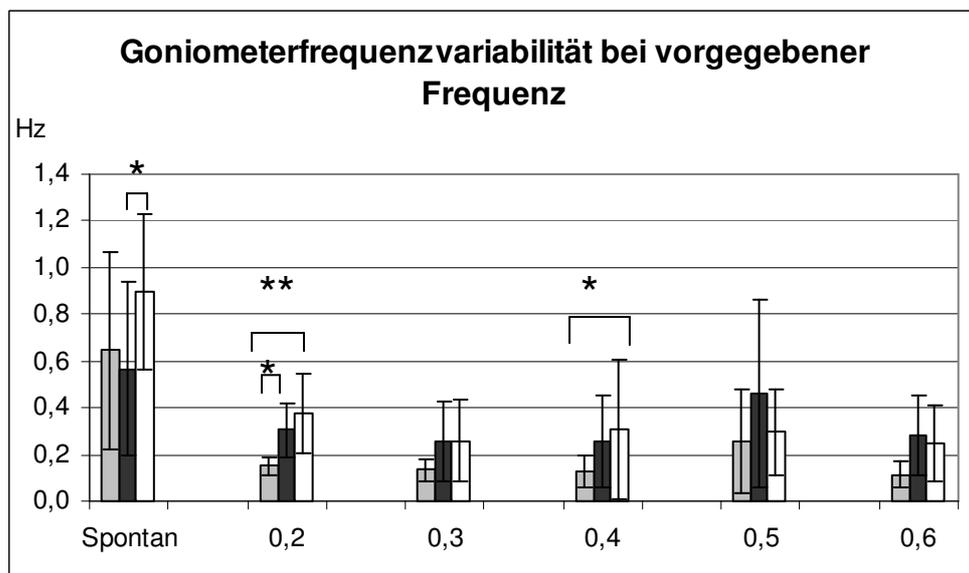


Abb. 3.3.8 Goniometerfrequenzvariabilität von leicht betroffenen im Vergleich zu schwer betroffenen Wilson-Patienten und den Kontrollpersonen bei vorgegebenen Armbewegungsfrequenzen 0,2-0,6 Hz (** $p < 0,01$; * $p < 0,05$)

Der Vergleich der Goniometerfrequenzvariabilität zwischen leicht betroffenen $0,149 \pm 0,037$ Hz und schwer betroffenen Wilson-Patienten $0,303 \pm 0,118$ Hz zeigt einen signifikanten Unterschied im Bereich von 0,2 Hz ($p=0,019$).

3.4 Kopplungen bei Trackingbewegungen

3.4.1 Kopplung zwischen Atmung und Bewegung

Bezüglich der Kopplung zwischen Atmung und Armbewegung bei Wilson-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie im Vergleich zwischen leicht betroffenen und schwer betroffenen Wilson-Patienten gibt es keine signifikanten Unterschiede. Lediglich bei 0,2 Hz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der leicht betroffenen Wilson-Patienten $60,8 \pm 24,8\%$ und der Kontrollgruppe $23,3 \pm 26,3\%$ ($p=0,05$). Hier ist eine signifikant höhere Kopplung der Atmung zur Bewegung bei den leicht betroffenen Wilson-Patienten festzustellen.

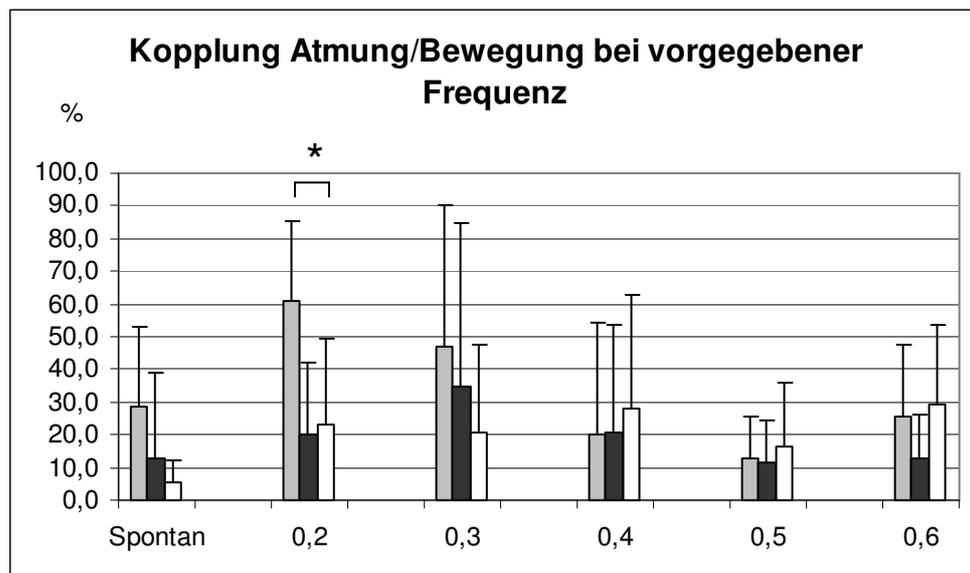


Abb. 3.4.1 Kopplung zwischen Atmung zur Goniometerbewegung bei vorgegebener Frequenz 0,2-0,6 Hz (* $p<0,05$)

3.4.2 Kopplung zwischen Goniometer- und Vorgabefrequenz

Betrachtet man nun die Kopplung zwischen der Goniometerfrequenz und der Vorgabefrequenz bei den Wilson-Patienten im Verhältnis zu den Kontrollpersonen, so stellen sich einige Signifikanzen dar: Es finden sich in den höheren Frequenzen (0,4 Hz, 0,5 Hz und 0,6 Hz) signifikante Unterschiede (0,4 Hz: $p=0,016$; 0,5 Hz: $p=0,001$; 0,6 Hz: $p=0,018$), die Kontrollpersonen weisen signifikant höhere Kopplungsgrade im Vergleich zu den Wilson-Patienten auf.

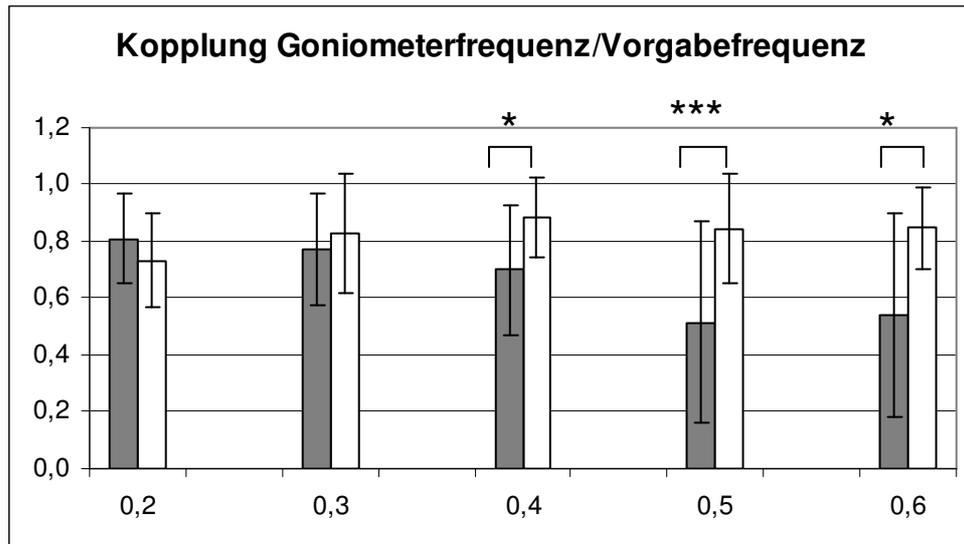


Abb. 3.4.2 Kopplung zwischen Goniometerfrequenz und Vorgabefrequenz bei Wilson-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen bei vorgegebenen Frequenzen 0,2-0,6 Hz (** $p<0,001$; * $p<0,05$)

Dies liegt an den Unterschieden zwischen den leicht betroffenen und schwer betroffenen Wilson-Patienten. Die leicht betroffenen Wilson-Patienten weisen sogar eine signifikant höhere Kopplung $95,1 \pm 34\%$ zwischen Goniometerbewegung und Vorgabefrequenzen auf im Vergleich zur Kontrollgruppe $73,3 \pm 16,7\%$ bei 0,2 Hz ($p=0,002$). Hingegen zeigt sich bei den schwer betroffenen Wilson-Patienten eine hochsignifikant niedrigere Kopplung zwischen Goniometerbewegung und Vorgabefrequenz zu der Kontrollgruppe. Dies betrifft die Frequenzen 0,3 Hz ($p=0,031$), 0,4 Hz ($p=0,001$), 0,5 Hz ($p=0,001$) und 0,6 Hz ($p=0,001$) (siehe Abb. 3.4.3).

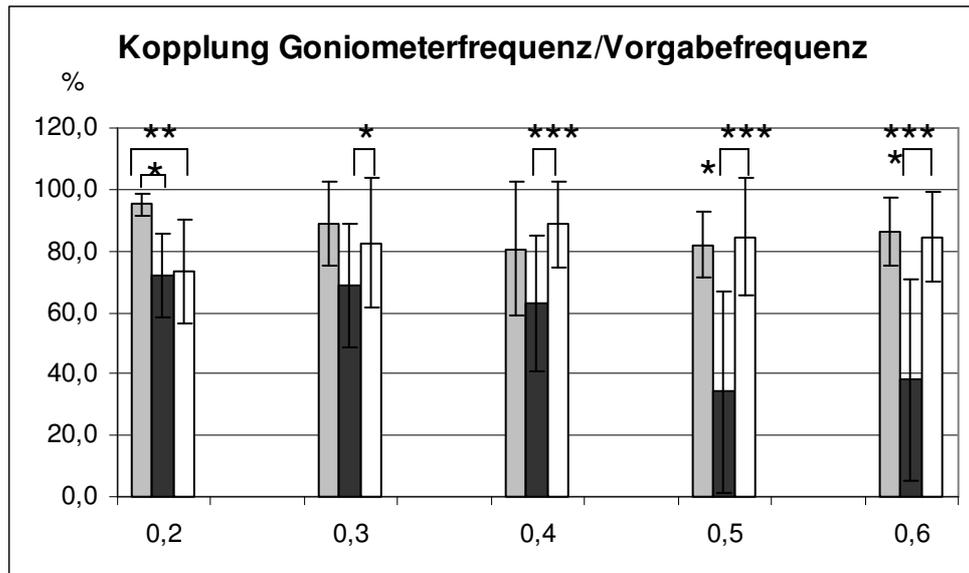


Abb. 3.4.3 Kopplung zwischen Goniometerfrequenz und Vorgabefrequenz bei leicht betroffenen im Vergleich zu schwer betroffenen Wilson-Patienten und den Kontrollpersonen bei vorgegebener Armbewegungsfrequenz 0,2-0,6 Hz (** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$)

Abgesehen von 0,2 Hz gibt es keinen Unterschied zwischen leicht betroffenen Patienten und Kontrollpersonen. Bei 0,2 Hz weisen die leicht betroffenen Patienten sogar signifikant mehr Kopplung auf als die Kontrollpersonen. Abgesehen von 0,3 Hz und 0,4 Hz weisen die leicht betroffenen Wilson-Patienten immer höhere Kopplungen auf als die schwer betroffenen Patienten.

Damit erweist sich die Kopplung zwischen Vorgabesignal und Trackingsignal als der sensitivste Parameter um Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen und zwischen den Patientenuntergruppen zu finden.

Alle Ergebnisse werden unter **6 Tabellen** nochmals tabellarisch aufgeführt (Tabelle 6.1 bis 6.6).

4 Diskussion

Bei der vorgelegten Arbeit handelt es sich um einen experimentellen Untersuchungsansatz zur Analyse der Koordination von Atem- und Extremitätenbewegungen bei Patienten mit Morbus Wilson. Die Ergebnisse der Morbus-Wilson-Patienten wurden mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dabei wurden unterschiedliche Anforderungsprofile (Ruheatmung, spontan ausgeführte Unterarmbewegungen und Unterarmbewegungen mit vorgegebener Frequenz in einem *Tracking*-Paradigma) untersucht. Der Morbus Wilson ist eine seltene und wenig untersuchte Erkrankung. Dies machte sich in der Recherche geeigneter Literatur besonders bemerkbar, weil es fast keine Vergleichsergebnisse gibt. Gleichzeitig betont diese Tatsache die Notwendigkeit solcher Untersuchungen.

4.1 Diskussion des Patientenkollektivs

Keiner der Patienten war komplett asymptomatisch, 7 Patienten waren weiblich, 6 männlich. Das mittlere Alter betrug 40,2 Jahre, alle Patienten waren länger als 3 Jahre behandelt. 5 Patienten wiesen eine Dystonie auf und 5 weitere Patienten, die besonders schwer betroffen waren (*Score* ≥ 8), wiesen erhebliche nicht motorische Symptome auf (nichtmotorischer *Score* 2-5).

Abgesehen davon, dass nur etwas mehr als ein Drittel der Patienten eine Extremitäten-Dystonie aufwies, war die Verteilung der übrigen Symptome typisch (100% Bradydiadochokinese, 92,3% Dysarthrie, 53,8% Tremor, siehe auch Einleitung, Hefter, 1994 und Hermann et al., 2002 (a)).

De novo-Wilson-Patienten sind extrem selten (Inzidenz in unserer Wilson-Ambulanz $< 1/\text{Jahr}$), so dass eine Untersuchung an einem größeren De novo-Wilson-Patientenkollektiv nicht möglich ist. Die Untersuchungen fanden unter laufender Medikation statt. Ein Aussetzen der Medikation für einige Tage hat keine Auswirkung auf die Symptomatik, ein Absetzen über einen längeren Zeitraum ist obsolet. Zusammenfassend handelte es sich also um ein typisches Kollektiv von langzeitbehandelten Patienten mit Morbus Wilson.

4.2 Keine Störung der Atmung bei Wilson-Patienten

Bei der Untersuchung der Atmung zeigten sich keine Unterschiede zwischen den gesamten Wilson-Patienten und der Kontrollgruppe.

Dies gilt sowohl für die Atemfrequenz als auch die Atemfrequenzvariabilität in allen Bedingungen. Wilson-Patienten weisen keine Schädigung der Atemregulation auf. Auch die Untersuchung der Kopplung von Atem- und Armbewegung ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Wilson-Patienten und Kontrollpersonen. Nur wenn das Kollektiv der Wilson-Patienten in leicht und schwer betroffene Patienten aufgespalten wurde, fand sich bei der Bedingung *Tracking* mit 0,2 Hz ein höheres Maß an Kopplung bei den leicht betroffenen Wilson-Patienten im Vergleich zum Normalpersonenkollektiv. Dies ist aber keineswegs als negativ zu werten, weil bei Atemtrainierten wie z.B. Spielern eines Blasinstrumentes höhere Kopplungswerte zwischen Atmung und Armbewegung beschrieben worden sind (Ebert et al., 2008).

Solch gute Ergebnisse hinsichtlich Atemfrequenz und Atemfrequenzvariabilität waren nicht zu erwarten, weil für Parkinsonpatienten als Modellerkrankung mit Basalganglienschädigung eine verminderte Koordination zwischen Lokomotion und Atmung beschrieben wurde (Schlermeier et al., 2001). Ob bei katatoner Schizophrenie, für die ebenfalls eine verminderte Koordination zwischen Atmung und Armbewegung beschrieben ist, ebenfalls eine Basalganglienaffektion durch Medikation als Ursache vorliegt, ist unklar, aber nach unserer Meinung eher wahrscheinlich als eine kortikale Läsion.

Lediglich bei 0,5 Hz fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Atemfrequenzvariabilität der schwer betroffenen Wilson-Patienten und Kontrollpersonen und der Atemfrequenzvariabilität leicht und schwer betroffener Wilson-Patienten. Schaut man sich diese Bedingungen genauer an, sieht man, dass auch die Goniometerfrequenzvariabilität am höchsten von allen Trackingbedingungen der schwer betroffenen Wilson-Patienten war und dass von allen Trackingbedingungen die Kopplung bei allen Probanden (Kontrollpersonen und Wilson-Patienten) bei 0,5 Hz am niedrigsten war. Offensichtlich war die Trackingbedingung 0,5 Hz die schwierigste für alle Probanden und wie die Kopplung zwischen Vorgabe- und Armsignal zeigt besonders für die schwer betroffenen Wilson-Patienten. Die Atemfrequenz der schwer betroffenen Patienten liegt ziemlich genau bei 0,25 Hz ($0,261 \pm 0,11$ Hz), ganz offensichtlich gelingt es nicht eine stabile 1:2 Kopplung mit den Armbewegungen aufzubauen, die für schwer Betroffene ungewöhnlich niedrig war ($0,388 \pm 0,12$ Hz).

Zwei weitere Untersuchungsbedingungen bedürfen einer weiteren Kommentierung:

- 1) die Bedingung der spontan gewählten Armbewegung und
- 2) die 0,2 Hz Trackingbedingung.

4.3 Signifikant höhere Armbewegungsfrequenzen bei Wilson-Patienten

In der Versuchsreihe „Spontan“ sollten die Versuchspersonen den Unterarm mit der angenehmsten Frequenz im Messbereich bewegen.

Überraschenderweise wählten die Wilson-Patienten Goniometerfrequenzen, die signifikant höher waren als die der Kontrollpersonen. Bei den leicht, wie auch den schwer betroffenen Patienten waren die Goniometerfrequenzen doppelt so hoch wie die Atemfrequenzen (leicht betroffene- Atemfrequenz: 0,2198; 2x AF: 0,4396; Goniometerfrequenz: 0,4434; schwer betroffene Wilson-Patienten Atemfrequenz: 0,1817; 2x AF: 0,3634; Goniometerfrequenz: 0,3594). Obwohl die Goniometerfrequenz bei beiden Untergruppen der Wilson-Patienten signifikant höher war, war die Goniometerfrequenzvariabilität signifikant niedriger in beiden Wilson-Patienten-Untergruppen im Vergleich zu den Kontrollpersonen.

Daraus kann geschlossen werden, dass die Atmung die Unterarmbewegung bei den Wilson-Patienten in einem höheren Ausmaß als bei den Kontrollpersonen beeinflusst. Es entsteht dabei eine 1:2 Kopplung.

Entsprechend war die Kopplung in beiden Wilson-Patienten-Untergruppen höher als bei den Kontrollpersonen (aufgrund der hohen Streuung zeigten sich jedoch in der Kopplung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen und den Kontrollpersonen). In der Kontrollgruppe trat keine nennenswerte Kopplung zwischen Arm- und Atembewegung in dieser Bedingung auf.

4.4 Das hervorragende *Tracking* mit 0,2 Hz bei Wilson-Patienten

Der starke Einfluss der Atmung auf die Goniometerbewegung bei den Wilson-Patienten wird besonders ersichtlich, wenn man die hervorragenden Ergebnisse der Wilson-Patienten beim Tracken mit 0,2 Hz genauer analysiert.

Bei 0,2 Hz können Wilson-Patienten nicht nur signifikant besser die vorgegebene Frequenz reproduzieren, sondern reproduzieren diese auch noch mit einer signifikant geringeren Variabilität als die Kontrollpersonen. Eine bessere Leistung als die Kontrollpersonen war in Untersuchungen mit cerebellär befallenen Patienten nicht nachweisbar (Ebert, 2000, van Donkelaar und Lee, 1994). Cerebellär betroffene Patienten waren ebenso hoch motiviert, gute Ergebnisse zu erzielen, wie die Wilson-Patienten, so dass eine höhere Motivation allein nicht als Erklärung dienen kann.

Die Kopplung zwischen Atmung und Bewegung bei 0,2 Hz war bei leicht betroffenen Wilson-Patienten deutlich besser als bei den Kontrollpersonen und war der einzige signifikante Unterschied in dem *Tracking* zwischen allen Untergruppen und der Kontrollgruppe. Die leicht betroffenen Wilson-Patienten konnten die vorgegebene Frequenz nahezu exakt reproduzieren (0,197 Hz) und das noch mit signifikant niedrigerer Variabilität der Armbewegungen im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die Kopplung zwischen Atmung und Armbewegung war bei dieser Trackingbedingung bei den leicht betroffenen Patienten signifikant höher als bei den Kontrollpersonen und den schwer betroffenen Patienten.

Daraus kann geschlossen werden, dass bei Wilson-Patienten die Atmung die Goniometerbewegung während der Trackingbewegung mit 0,2 Hz beeinflusst und stabilisiert, und zwar in solch einem Ausmaß, dass leicht betroffene Wilson-Patienten eine bessere Leistung als Normalpersonen bei dieser vorgegebenen Frequenz von 0,2 Hz erbringen können.

Die Qualität des *Tracking*, gemessen durch die Kopplung zwischen Goniometer- und Vorgabebewegung, war signifikant höher bei den leicht betroffenen als bei den schwer betroffenen Wilson-Patienten und den Kontrollpersonen. Sogar die schwer betroffenen Wilson-Patienten reproduzierten die 0,2 Hz Frequenz besser als die Kontrollpersonen (s. Abb. 3.4.3). In dieser Beziehung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den schwer betroffenen Wilson-Patienten und den Kontrollpersonen bezüglich der Kopplung zwischen Vorgabe und Trackingsignal gefunden werden, obwohl eine signifikant schlechtere Kopplung zwischen Goniometer- und Vorgabebewegung bei den schwer betroffenen Patienten bei allen Frequenzen größer als 0,2 Hz festzustellen war.

Daraus kann geschlossen werden, dass sogar bei den schwer betroffenen Wilson-Patienten die Atmung die Goniometerbewegung während der Trackingbewegung mit 0,2 Hz erheblich beeinflusst, und zwar in solch einem Ausmaß, dass es in der Qualität des Trackens zu keinem Unterschied im Vergleich zu den Normalpersonen kommt.

5 Schlussfolgerungen

Trotz der klinisch relevanten Beeinträchtigung von Wilson-Patienten sind diese im Vergleich zu cerebellären Patienten verhältnismäßig gut in der Lage sinusoidale Unterarmfolgebewegungen auszuführen.

Die Kopplung zwischen Atmung und Unterarmbewegung war bei den leicht betroffenen Wilson-Patienten im Wesentlichen ungestört. Sie sind sogar in der Lage Frequenzen bei 0,2 Hz besser auszuführen als gesunde Kontrollpersonen. Es ist hierbei zu vermuten, dass der Atemrhythmus den Bewegungsrhythmus beeinflusst und stabilisiert, so dass niedrig frequentierte Trackingbewegungen exzellent nachgeführt werden können. Lediglich die schwer betroffenen Wilson-Patienten zeigen Defizite hinsichtlich der Trackingbewegung bei Frequenzen höher als 0,2 Hz. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass langzeitbehandelte Wilson-Patienten kaum cerebelläre Defizite aufweisen.

6 Tabellen

Im Folgenden werden, wie angekündigt die Ergebnisse tabellarisch präsentiert. Signifikante Unterschiede erscheinen hierbei **fett**:

Atemfrequenz (Hz)	Spontan Mittelwert/ SD	p	0,2 Hz	p	0,3 Hz	p	0,4 Hz	p	0,5 Hz	p	0,6 Hz	P
Morbus Wilson	0,196/ 0,089	n=8 n.s.	0,295/ 0,125	n=8 n.s.	0,247/ 0,064	n=6 n.s.	0,253/ 0,080	n=8 n.s.	0,275/ 0,090	n=9 n.s.	0,404/ 0,226	n=9 n.s.
Kontrollgruppe	0,245/ 0,111	n=9	0,220/ 0,058	n=10	0,260/ 0,079	n=10	0,291/ 0,075	n=11	0,331/ 0,085	n=11	0,342/ 0,123	n=11
Leicht	0,220/ 0,087	n=3 n.s.	0,253/ 0,085	n=4 n.s.	0,281/ 0,038	n=3 n.s.	0,282/ 0,020	n=4 n.s.	0,303/ 0,021	n=3 n.s.	0,288/ 0,021	n=3 n.s.
Kontrollgruppe	0,245/ 0,111	n=9	0,220/ 0,058	n=10	0,261/ 0,079	n=10	0,291/ 0,075	n=11	0,331/ 0,085	n=11	0,342/ 0,123	n=11
Schwer	0,182/ 0,098	n=5 n.s.	0,338/ 0,156	n=4 n.s.	0,213/ 0,073	n=3 n.s.	0,224/ 0,111	n=4 n.s.	0,261/ 0,110	n=6 n.s.	0,462/ 0,264	n=6 n.s.
Kontrollgruppe	0,245/ 0,111	n=9	0,220/ 0,058	n=10	0,261/ 0,080	n=10	0,292/ 0,075	n=11	0,331/ 0,085	n=11	0,342/ 0,123	n=11
Leicht	0,220/ 0,087	n=3 n.s.	0,253/ 0,085	n=4 n.s.	0,281/ 0,038	n=3 n.s.	0,282/ 0,020	n=4 n.s.	0,303/ 0,021	n=3 n.s.	0,288/ 0,021	n=3 n.s.
Schwer	0,182/ 0,098	n=5	0,338/ 0,156	n=4	0,213/ 0,073	n=3	0,224/ 0,111	n=4	0,261/ 0,110	n=6	0,462/ 0,264	n=6

Tabelle 6.1 Testung der Atemfrequenz bei verschiedenen Vorgabefrequenzen und Anzahl der analysierbaren Registrierungen

Atemfrequenz-Variabilität (Hz)	Spontan Mittelwert /SD	p	0,2 Hz	p	0,3 Hz	p	0,4 Hz	p	0,5 Hz	p	0,6 Hz	P
Morbus Wilson	0,922/ 0,565	n=8 n.s.	0,477/ 0,219	n=8 n.s.	0,602/ 0,382	n=6 n.s.	0,665/ 0,413	n=8 n.s.	0,707/ 0,430	n=9 n.s.	0,608/ 0,284	n=9 n.s.
Kontrollgruppe	0,816/ 0,329	n=9	0,632/ 0,131	n=10	0,658/ 0,227	n=10	0,596/ 0,298	n=11	0,490/ 0,242	n=11	0,546/ 0,292	n=11
Leicht	0,749/ 0,608	n=3 n.s.	0,450/ 0,235	n=4 n.s.	0,464/ 0,258	n=3 n.s.	0,522/ 0,173	n=4 n.s.	0,337/ 0,149	n=3 n.s.	0,412/ 0,104	n=3 n.s.
Kontrollgruppe	0,816/ 0,329	n=9	0,632/ 0,131	n=10	0,658/ 0,227	n=10	0,596/ 0,298	n=11	0,490/ 0,242	n=11	0,546/ 0,292	n=11
Schwer	1,053/ 0,581	n=5 n.s.	0,504/ 0,234	n=4 n.s.	0,740/ 0,492	n=3 n.s.	0,809/ 0,559	n=4 n.s.	0,892/ 0,406	n=6 0,037	0,706/ 0,301	n=6 n.s.
Kontrollgruppe	0,816/ 0,329	n=9	0,632/ 0,131	n=10	0,658/ 0,227	n=10	0,596/ 0,298	n=11	0,490/ 0,242	n=11	0,546/ 0,292	n=11
Leicht	0,749/ 0,608	n=3 n.s.	0,450/ 0,235	n=4 n.s.	0,464/ 0,258	n=3 n.s.	0,522/ 0,173	n=4 n.s.	0,337/ 0,149	n=3 0,024	0,412/ 0,104	n=3 n.s.
Schwer	1,053/ 0,582	n=5	0,504/ 0,234	n=4	0,740/ 0,492	n=3	0,809/ 0,559	n=4	0,892/ 0,406	n=6	0,706/ 0,301	n=6

Tab. 6.2 Testung der Atemfrequenzvariabilität bei verschiedenen Vorgabefrequenzen und Anzahl der analysierbaren Registrierung

Gonio- meter- frequenz (Hz)	Spontan Mittelwert/S D	P	0,2 Hz	p	0,3 Hz	p	0,4 Hz	p	0,5 Hz	p	0,6 Hz	p
Morbus Wilson	0,392/ 0,184	n=13 0,020	0,193/ 0,012	n=13 0,018	0,283/ 0,026	n=13 n.s.	0,373/ 0,034	n=13 n.s.	0,463/ 0,177	n=12 n.s.	0,543/ 0,064	n=12 n.s.
Kontroll- gruppe	0,226/ 0,147	n=15	0,177/ 0,021	n=18	0,275/ 0,031	n=21	0,359/ 0,052	n=20	0,449/ 0,043	n=20	0,549/ 0,051	n=19
Leicht	0,443/ 0,230	n=5 0,003	0,197/ 0,004	n=5 0,024	0,292/ 0,006	n=5 n.s.	0,392/ 0,009	n=5 0,012	0,569/ 0,201	n=5 n.s.	0,514/ 0,012	n=4 n.s.
Kontroll- gruppe	0,226/ 0,147	n=15	0,177/ 0,021	n=18	0,275/ 0,031	n=21	0,359/ 0,052	n=20	0,449/ 0,043	n=20	0,549/ 0,051	n=19
Schwer	0,359/ 0,156	n=8 n.s.	0,191/ 0,015	n=8 n.s.	0,277/ 0,033	n=8 n.s.	0,362/ 0,040	n=8 n.s.	0,388/ 0,120	n=7 n.s.	0,520/ 0,068	n=8 n.s.
Kontroll- gruppe	0,226/ 0,147	n=15	0,177/ 0,021	n=18	0,275/ 0,031	n=21	0,359/ 0,052	n=20	0,449/ 0,043	n=20	0,549/ 0,051	n=19
Leicht	0,443/ 0,230	n=5 n.s.	0,197/ 0,004	n=5 n.s.	0,292/ 0,006	n=5 n.s.	0,392/ 0,009	n=5 n.s.	0,569/ 0,201	n=5 n.s.	0,514/ 0,012	n=4 n.s.
Schwer	0,359/ 0,156	n=8	0,191/ 0,015	n=8	0,277/ 0,033	n=8	0,362/ 0,040	n=8	0,388/ 0,120	n=7	0,520/ 0,068	n=8

Tab. 6.3 Testung der Goniometerfrequenz bei verschiedenen Vorgabefrequenzen und Anzahl der analysierbaren Registrierungen

Gonio- meter- frequenz- variabilität (Hz)	Spontan Mittelwert/ t/SD	p	0,2 Hz	P	0,3 Hz	p	0,4 Hz	P	0,5 Hz	p	0,6 Hz	p
Morbus Wilson	0,597/ 0,377	n=13 0,015	0,244/ 0,121	n=13 0,025	0,209/ 0,145	n=13 n.s.	0,208/ 0,168	n=13 n.s.	0,375/ 0,341	n=12 n.s.	0,225/ 0,162	n=12 n.s.
Kontroll- gruppe	0,893/ 0,332	n=15	0,379/ 0,168	n=18	0,258/ 0,176	n=21	0,308/ 0,295	n=20	0,295/ 0,181	n=20	0,246/ 0,165	n=19
Leicht	0,649/ 0,423	n=5 n.s.	0,149/ 0,037	n=5 0,002	0,133/ 0,046	n=5 n.s.	0,132/ 0,068	n=5 0,024	0,255/ 0,220	n=5 n.s.	0,114/ 0,057	n=4 n.s.
Kontroll- gruppe	0,893/ 0,332	n=15	0,379/ 0,168	N=18	0,258/ 0,176	n=21	0,308/ 0,295	n=20	0,295/ 0,181	n=20	0,246/ 0,165	n=19
Schwer	0,564/ 0,372	n=8 0,023	0,303/ 0,118	n=8 n.s.	0,256/ 0,197	n=8 n.s.	0,256/ 0,197	n=8 n.s.	0,460/ 0,400	n=7 n.s.	0,281/ 0,170	n=8 n.s.
Kontroll- gruppe	0,893/ 0,332	n=15	0,379/ 0,168	n=18	0,258/ 0,176	n=21	0,308/ 0,295	n=20	0,295/ 0,181	n=20	0,246/ 0,165	n=19
Leicht	0,649/ 0,423	n=5 n.s.	0,149/ 0,037	n=5 0,019	0,133/ 0,046	n=5 n.s.	0,132/ 0,068	n=5 n.s.	0,255/ 0,220	n=5 n.s.	0,114/ 0,057	n=4 n.s.
Schwer	0,564/ 0,372	n=8	0,303/ 0,118	N=8	0,256/ 0,197	n=8	0,256/ 0,197	n=8	0,460/ 0,400	n=7	0,281/ 0,170	n=8

Tab. 6.4 Testung der Goniometerfrequenzvariabilität bei verschiedenen Vorgabefrequenzen und Anzahl der analysierbaren Registrierungen

Kopplung Atmung/ Bewegung	Spontan Mittelwert/ SD	p	0,2 Hz	p	0,3 Hz	p	0,4 Hz	p	0,5 Hz	p	0,6 Hz	p
Morbus Wilson	19,7/ 24,5	n=7 n.s.	43,4/ 30,5	N=7 n.s.	41,7/ 42,7	n=7 n.s.	20,4/ 31,2	n=8 n.s.	11,9/ 12,1	n=9 n.s.	17,1/ 16,4	n=9 n.s.
Kontrollgruppe	5,7/ 6,4	n=8	23,3/ 26,3	n=10	20,9/ 26,5	n=12	27,8/ 35,0	n=12	16,5/ 19,6	n=11	29,0/ 24,6	n=11
Leicht	28,7/ 24,3	n=3 n.s.	60,8/ 24,8	n=4 0,05	47,0/ 43,5	n=4 n.s.	20,0/ 34,6	N=4 n.s.	12,9/ 12,7	N=3 n.s.	25,5/ 22,3	n=3 n.s.
Kontrollgruppe	5,7/ 6,4	n=8	23,3/ 26,3	n=10	20,9/ 26,5	n=12	27,8/ 35,0	n=12	16,5/ 19,6	n=11	29,0/ 24,6	n=11
Schwer	12,9/ 25,8	n=4 n.s.	20,2/ 21,6	n=3 n.s.	34,7/ 50,1	n=3 n.s.	20,8/ 32,8	N=4 n.s.	11,5/ 13,0	N=6 n.s.	12,9/ 13,0	n=6 n.s.
Kontrollgruppe	5,7/ 6,4	n=8	23,3/ 26,3	n=10	20,9/ 26,5	n=12	27,8/ 35,0	n=12	16,5/ 19,6	n=11	29,0/ 24,6	n=11
Leicht	28,7/ 24,3	n=3 n.s.	60,8/ 24,8	n=4 n.s.	47,0/ 43,5	n=4 n.s.	20,0/ 34,6	N=4 n.s.	12,9/ 12,7	N=3 n.s.	25,5/ 22,3	N=3 n.s.
Schwer	12,9/ 25,8	n=4 n.s.	20,2/ 21,6	n=3 n.s.	34,7/ 50,1	n=3 n.s.	20,8/ 32,8	n=4 n.s.	11,5/ 13,0	n=6 n.s.	12,9/ 13,0	n=6 n.s.

Tab. 6.5 Testung der Kopplung zwischen Atmung und Bewegung bei verschiedenen Vorgabefrequenzen und Anzahl der analysierbaren Registrierungen

Kopplung Goniometer/ Vorgabe	0,2 Hz Mittelwert/SD	p	0,3 Hz	p	0,4 Hz	p	0,5 Hz	p	0,6 Hz	p
Morbus Wilson	80,9/ 15,8	n=13 n.s.	77,0/ 19,8	n=12 n.s.	69,9/ 22,9	n=13 0,016	51,5/ 35,4	n=11 0,001	54,2/ 35,9	n=12 0,018
Kontrollgruppe	73,3/ 16,7	n=18	82,6/ 21,0	n=21	88,6/ 14,1	n=19	84,5/ 19,3	n=20	84,6/ 14,4	n=19
Leicht	95,1/ 3,4	n=5 0,002	88,6/ 13,7	n=5 n.s.	80,7/ 21,8	n=5 n.s.	82,0/ 10,5	n=4 n.s.	86,5/ 11,0	n=4 n.s.
Kontrollgruppe	73,3/ 16,7	n=18	82,6/ 21,0	n=21	88,6/ 14,1	n=19	84,5/ 19,3	n=20	84,6/ 14,4	n=19
Schwer	72,0/ 13,6	n=8 n.s.	68,8/ 20,1	n=7 0,031	63,1/ 22,1	n=8 0,001	34,1/ 32,6	n=7 0,000	38,1/ 32,9	n=8 0,001
Kontrollgruppe	73,3/ 16,7	n=18	82,6/ 21,0	n=21	88,6/ 14,1	n=19	84,5/ 19,3	n=20	84,6/ 14,4	N=19
Leicht	95,1/ 3,4	n=5 0,03	88,6/ 13,7	n=5 n.s.	80,7/ 21,8	n=5 n.s.	82,0/ 10,5	n=4 0,024	86,5/ 11,0	n=4 0,016
Schwer	72,0/ 13,6	n=8	68,8/ 20,1	n=7	63,1/ 22,1	n=8	34,1/ 32,6	n=7	38,1/ 32,9	n=8

Tab. 6.6 Testung der Kopplung zwischen Goniometer und Vorgabe bei verschiedenen Vorgabefrequenzen und Anzahl der analysierbaren Registrierungen

7 Literaturverzeichnis

Bax RT, Hässler A, Luck W, Hefter H, Krägeloh-Mann I, Neuhaus P und Emmrich P: Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. *Neurology* 1998; 51: 863-5

Bearn AG und Kunkel HG: Biochemical abnormalities in Wilson's disease. *J Clin Invest* 1952; 31: 616

Bearn AG: A genetical analysis of thirty families with Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Ann Hum Genet* 1960; 24:33-43

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

Brandt T. und Mitarbeiter: Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen 2003; 1049-54

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

Bull PC, Cox DW: Long range restriction mapping of 13q14.3 focused on the Wilson disease region. *Genomics* 1993; 16: 593-8

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

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

Chelly J, Tümer Z, Toennesen T et al.: Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potentially heavy metal binding protein. *Nature Genet* 1993; 3: 14-9

Condomina J, Zornoza-Sabina T, Granero L und Polache A: Kinetics of zinc transport in vitro in rat small intestine and colon: interaction with copper. *Eur J Pharm Sci* 2002; 16(4-5): 289-95

Cumings JN: The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato-lenticular degeneration. *Brain* 1948; 71: 410-5

Ebert D: Die Variabilität der Koordination zwischen willkürlichen rhythmischen Folgebewegungen und der Atmung bei gesunden Versuchspersonen und bei Patienten mit cerebellären Erkrankungen. Habilitationsschrift Leipzig 2000

Ebert D, Ressler B, Hefter H: Coordination between breathing and forearm movements during sinusoidal tracking. *Eur J Appl Physiol* 2000; 81: 288-96

Ebert D, Kaerger W: Phase relations between rhythmical movements and breathing in wind instrument players. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 605:213-7

Ebert D, Georgas E, Rosenthal D, Wibowo C, Massing T, Barth T, Hefter H: Phase relations between rhythmical movements and breathing in wind instrument players. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 669: 231-4

Ferenci P: Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(2): 157-65

Fleischer B: Zwei weitere Fälle von grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klin Mbl Augenheilk* 1903; 41: 489-91

Frydman F, Bonn -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

Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H: Die Innere Medizin. Stuttgart Schattauer 2000; 1138-41

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

Gollan JL und Gollan TJ: Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J Hepatol* 1998; 28 Suppl 1: 28-36

Gowers WR: Tetanoid chorea. In: *A manual of diseases of the nervous system*, Vol. 2. London: Churchill, 1888: 656

Gowers WR: On tetanoid chorea and its association with cirrhosis of the liver. *Rev Neurol Psychiatry* 1906; 4: 249-58

Hall HC: La dégénérescence hépato-lenticulaire. *Maladie de Wilson- Pseudosclérose*. Paris: Masson et Cie 1921: 321

Harada M: Wilson disease. *Med Electron Microsc* 2002; 35(2): 61-6

Hefter H, Rautenberg W und Kreutzpainter G: Does orthotopic liver transplantation heal Wilson's disease? Clinical follow-up of two liver-transplanted patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 1991; 84: 192-6

Hefter H, Arendt G, Stremmel W und Freund HJ: Motor impairment in Wilson's disease, I: slowness of voluntary limb movements. *Acta Neurologica Scandinavica* 1993a; 87: 133-47

Hefter H, Arendt G, Stremmel W und Freund HJ: Motor impairment in Wilson's disease, II: slowness of speech. *Acta Neurologica Scandinavica* 1993b; 87: 148-60

Hefter H: Wilson's Disease. Review of pathophysiology, clinical features and drug treatment. *CNS Drugs* 1994; 2: 26-39

Hermann W, Caca K, Eggers B, Villmann T, Clark D, Berr F, Wagner A: Genotype correlation with the fine motor symptoms in patients with Wilson's disease. *Eur Neurol* 2002a; 48: 97-101

Hermann W, Gunther P, Hahn S, Dietrich J, Villmann T, Eggers B und Wagner A: Cerebral MRI and evoked potentials in Wilson Disease. Comparison of findings in patients with neurological follow-up. *Nervenarzt* 2002b; 73(4): 349-54

Hermann W, Villmann T, Wagner A: Elektrophysiologisches Schädigungsprofil von Patienten mit einem Morbus Wilson. *Der Nervenarzt* 2003; 10: 881-7

Houwen PHJ, Berger R, Cox D et al.: Allelic association for Wilson disease. *J Hepatol* 1992; 16: 515

Kayser B: Über einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klin Mbl Augenheilk* 1902; 40: 22-5

King AD, Walshe JM, Kendall BE, et al.: Cranial MR imaging in Wilson's disease. *Am J Roentgenol* 1996; 167(6): 1579-1584

Kuan P: Cardiac Wilson's Disease. *Chest* 1987; 91: 579-83

Kuwert T, Hefter H, Scholz D, Milz M, Weiß P, Arendt G, Herzog H, Loken M, Hennerici M und Feinendegen LE: Regional cerebral glucose consumption measured by positron emission tomography in patients with Wilson's disease. *Europ J Nucl Med* 1992; 19: 96-101

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; Georg Thieme Verlag Stuttgart 2005; 3. überarbeitete Auflage

Lößner J, Bachmann H, Siegemund R, Kühn HJ, Günther K: Wilsonsche Erkrankung in der DDR: Rückblick und Ausblick – eine Bilanz. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 1990; 41: 232-6

Ludwig J, Moyer TP, Rakela J: The liver biopsy diagnosis of Wilson's disease. *Methods in Pathology: Am J Clin Pathol* 1991; 102: 443-6

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

Petruhkin 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

Rassler B und Kohl J: Coordination-related changes in the rhythms of breathing and walking in humans. *Eur J Appl Physiol* 2000; 82: 280-8

Roberts EA, Cox DW: Wilson disease. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1998; 12: 237-56

Rudolph S: Koordination zwischen Atmung und rhythmischen Bewegungen bei Patienten mit katatoner Schizophrenie. Dissertation Leipzig 2010

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

Scheinberg IH und Gitlin D: Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Science* 1952; 116: 484-5

Scheinberg IH, Sternlieb I: Wilson's disease. Philadelphia: WB Saunders 1984

Schlermeier S, Schäfer D, Schäfer T, Greulich W, Schläfke ME: Breathing and locomotion in patients with Parkinson's disease. *Pflugers Arch* 2001 Oct; 443 (1): 67-71

Schmidt HHJ: Diagnostik und Therapie des Morbus Wilson, *Deutsches ÄrzteBlatt* 2003; 4: 192-197

Schoen RE und Sternlieb I: Clinical aspects of Wilson's disease. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1453-7

Strümpell A: Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der so genannten Pseudosklerose. *Dtsch Z Nervenheilk* 1899; 14: 348-55

Sussman W, Scheinberg IH: Disappearance of Kayser-Fleischer rings. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 738-41

Tanzi RE, Petruhkin 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

Tsivkovskii R, MacArthur BC, Lutsenko S: The Lys1010-Lys1325 fragment of the Wilson's disease protein binds nucleotides and interacts with the N-terminal domain of this protein in a copper-dependent manner. *J Biol Chem* 2001; 276 (3): 2234-42

Van Donkelaar P und Lee RG: Interactions between the eye and hand motor systems: disruptions due to cerebellar dysfunction. *J Neurophysiol* 1994; Oct 72 (4): 1674-85

Vogt A: Kupfer und Silber aufgespeichert in Auge, Leber und Nieren als Symptom der Pseudosklerose. *Klein Mbl Augenheilk* 1929; 83: 417-9

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

Walshe JM, Gibbs KR: Brain copper in Wilson's disease. *Lancet* 1987; 2: 1030

Walshe JM: Penicillamine. A new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956; 21: 487-95

Walshe JM: Treatment of Wilson's disease with Trientine (Triethylene Tertamine) Dihydrochloride. *Lancet* 1982; 1: 643-7

Westphal C: Über eine dem Bilde der cerebrospinalen grauen Degeneration aehnlichen Erkrankung des zentralen Nervensystems ohne anatomischen Befund, nebst einigen Bemerkungen über paradoxe Kontraktionen. *Arch Psychiatr Nervenk* 1883; 14: 87-134

Wilson SAK: Progressive lenticular degeneration. A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-509; *Lancet* 1912; 1: 1115-1119

Danksagung

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank *Herrn Prof. Dr. Dr. Harald Hefter*, für die Überlassung des Themas und für die kompetente und tatkräftige Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit.

Für die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Dissertation möchte ich mich außerdem herzlich bedanken bei...

... *Herrn PD Dr. Dietrich Ebert* für die Mitbetreuung dieser Arbeit.

... *Herrn Dipl.-Ing. Thomas Massing* für die zuverlässige technische Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

... *Herrn Dietmar Rosenthal* für die Hilfestellung bei jeglichen statistischen Fragen.

... *Frau Cynthia Wibowo und Herrn Ioannis Anastasiou* für das Mitgehen dieses Weges des Promotionsvorhabens.

... *meinen Eltern*, ohne deren Unterstützung Studium und Promotion nicht möglich gewesen wären.

... und nicht zuletzt meiner Frau *Carolin* für den seelischen Beistand, die Geduld und Zuneigung während der gesamten Promotion.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf den 05.02.2014

Evangelos Georgas