

Aus der Klinik für Neurologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Hartung

**„Gangstörungen bei Patienten mit Morbus Wilson“**

**Dissertation**

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

vorgelegt von

Osman Tezayak

(2021)

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

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

Zweitgutachter: Prof. Dr. Stephan vom Dahl

## **Widmung**

Ich widme die Arbeit meiner Familie, die mich wohlwollend und unterstützend begleitet hat. Dazu gehören: Meine Frau Margit Kandels, mein Sohn Matthias Tezayak und meine Tochter Merit Tezayak

## **Publikationen:**

1. Hefter H, Tezayak O, Rosenthal D (2018) Long-term outcome of neurological Wilson`s disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 49: 48-53
2. Tezayak O, Rosenthal D, Hefter H (2019) Mild gait impairment in long-term treated patients with neurological Wilson`s disease. *Ann Transl Med* 2019; 7(Suppl 2): S57. doi: 10.21037/atm. 2019.04.59
3. Quantitative Analyse des Hüpfens (bei *J Clin Biomech* im Review-Prozess)
4. Quantitative Analyse der Fußabrollparameter des normalen Gehens (zur Einreichung fertiggestellt)
5. Quantitative Analyse des Rennens (Schnelles Laufen), (wird zur Publikation vorbereitet)

## I Zusammenfassung

Es gibt klinische Hinweise darauf, dass der Gang bei Morbus Wilson gestört ist, aber bisher wurde keine quantitative Messung des freien Gehens durchgeführt. In der vorliegenden Studie wurden nicht nur das freie Gehen, sondern auch die erschwerten Gangvarianten Hüpfen und Laufen an demselben Kollektiv untersucht, um die Gangstörung bei Morbus Wilson (WD) möglichst breit und intensiv zu untersuchen. Anhand einfacher klinischer Scores zur Semiquantifizierung von Gangstörungen bei WD konnte gezeigt werden, dass Gang auf WD-Therapie im Vergleich zu anderen neurologischen Symptomen und im Gegensatz zu Dystonie gut anspricht. Patienten, die in drei verschiedenen klinischen Studien rekrutiert wurden, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Tetramolybdat zu testen, reagierten auf die Behandlung hervorragend. Dies impliziert, dass Gangstörungen bei langzeitbehandelten WD-Patienten selten und mild werden. Es stellt sich daher die Frage mit dem Ziel, ob subklinische Ganganomalien in WD mittels quantitativer Gangmessung erkannt werden können. Methodisch wurde bei 30 langzeitbehandelten WD-Patienten das Gehen ohne Hilfe bei der bevorzugten Gehgeschwindigkeit über eine Distanz von 40 Metern analysiert. Mit einem Infotronic®-Ganganalysesystem, das aus Weichgewebeschuhen mit einer massiven, aber flexiblen Platte mit acht Kraftaufnehmern besteht, wurden Bodenreaktionskräfte (Fußdruck am Boden) und zeitliche Muster des Fußauftritts erfasst. Gangparameter wurden mit klinischen Werten sowie Laborbefunden korreliert. Die Ergebnisse von WD-Patienten wurden mit denen einer alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe verglichen. Mit derselben Methode wurde auch das Hüpfen getestet. Das Hüpfen auf einem Bein ist eine schwierige motorische Aufgabe, die zur Quantifizierung von Koordinationsdefiziten in der neurologischen Untersuchung eingesetzt wird. An der Hüpfstegan nahmen 29 WD-Patienten teil. Sie mussten mindestens drei Sekunden auf einem Bein stehen und dann mindestens fünf aufeinanderfolgende Hüpfbewegungen mit diesem Bein ausführen, wobei beide Beine während der Hüpfbewegungen in der Luft sein mussten. Mit derselben Methode wurde auch das Rennen (Schnelles Laufen) getestet. 30 WD-Patienten nahmen an dem Laufest teil. Sie mussten eine Distanz von 40 m so schnell wie möglich zurücklegen, ohne dass ein Sturzrisiko bestand. Ein Laufest wurde als erfolgreich akzeptiert, wenn zehn Schritte mit jedem Bein durchgeführt wurden, denen jeweils ein Intervall voranging und folgte, in dem beide Beine den Boden nicht berührten. Im Gehetest gingen WD-Patienten signifikant ( $p < 0,001$ ) langsamer als normale Probanden mit gleicher Schrittlänge, aber niedrigerer Kadenz ( $p < 0,001$ ). Es gab eine negative Korrelation zwischen Ganggeschwindigkeit und Schwere der neurologischen Symptome ( $r = -0,547$ ;  $p < 0,001$ ) und eine positive Korrelation der Ganggeschwindigkeit mit der Kupferkonzentration im 24-Stunden-Urin ( $r = 0,415$ ;  $p < 0,003$ ). Es wurde eine negative Korrelation zwischen den Serumwerten der Leberenzyme und der Kadenz ( $r = -0,515$ ;  $p < 0,001$ ) gefunden. Zeitnormalisierte zeitliche Gehmuster waren normal. Eine detaillierte Analyse der Bodenkräfte ergab jedoch eine Beeinträchtigung der Fuß- und Zehenkontrolle mit einer verminderten Fähigkeit, den Körperschwerpunkt von einer Seite auf die andere Seite zu schieben. Bei dem Hüpfest konnten fünf schwer betroffene WD-Patienten mit psychiatrischen oder anderen nichtmotorischen Symptomen nicht hüpfen. Die Zeit bis zum Erreichen des Maximums der Bodenreaktionskräfte war signifikant ( $p < 0,03$ ) kürzer bei den übrigen 24 Patienten im Vergleich zu den Kontrollen. Es gab keinen Unterschied in der Hüpfhäufigkeit, der Amplitude der Bodenreaktionskräfte und der Dauer des Fußkontakts. Im Gegensatz zu den Kontrollpersonen und allen leicht betroffenen Patienten kam es bei zwölf Patienten neben dem üblichen "aktiven" Kraftgipfel zu einem initialen, steilen „impact“ Kraftpeak in der Kurve der Bodenreaktionskräfte. Die Variabilität der Amplitude des "aktiven" Peaks korrelierte signifikant negativ mit der Kupferkonzentration im Urin. Beim Laufest konnten fünf von 30 Patienten nicht laufen. Im Vergleich zu Kontrollen benötigten die 25 WD-Läufer mehr Schritte ( $p < 0,02$ ) und mehr Zeit für 40 Meter ( $p < 0,02$ ). In einer ANOVA wurde kein Einfluss der demographischen Daten und der Schwere der WD auf das schnelle Laufen festgestellt. Das Vorhandensein von nicht-motorischen Symptomen war jedoch signifikant negativ korreliert mit der Ganggeschwindigkeit ( $p < 0,001$ ) und der Variabilität der Schritte ( $p < 0,006$ ). Die Erhöhung der Leberenzyme war signifikant negativ mit der Kadenz korreliert ( $p < 0,004$ ), die Kupferausscheidung im Urin war signifikant negativ korreliert mit der Variabilität der Zeit bis zum Erreichen des Maximums der Bodenreaktionskräfte.

Schlussfolgernd kann festgestellt werden, daß zeitliche Gangmuster bei langzeitbehandelten Wilsonpatienten normal ist, aber die Kontrolle der Vorfuß- und Zehenbewegungen ist bei mäßig und schwer betroffenen langzeitbehandelten Wilsonpatienten beeinträchtigt. Das Hüpfen ist ein sensitiver motorischer Test und erfasst bei bis zu 60 Prozent der langzeitbehandelten Wilsonpatienten mit neurologischer Manifestation ein Koordinationsdefizit der Gliedmaßen und/oder des Rumpfes. Quantitative Messungen der Bodenreaktionskräfte zeigen motorische Defizite während des Laufens, ähnlich wie beim freien Gehen bei WD. Der Einfluss von nichtmotorischen Symptomen, Leberfunktionsstörungen und Kupferausscheidungen auf das schnelle Laufen war ausgeprägter als auf das freie Gehen mit bevorzugter Ganggeschwindigkeit. Die quantitative Analyse des freien Gehens, Hüpfens und schnellen Laufens entdeckt subklinische motorische Defizite bei Morbus Wilson, die bei einer klinischen Untersuchung nicht auffallen. Für eine regelmäßige, sorgfältige Therapieüberwachung, die notwendig ist, um das langfristige funktionelle Ergebnis bei WD zu verbessern, erscheint aber die quantitative Ganganalyse zu komplex zu sein. Dennoch wird empfohlen, dass bei Wilsonpatienten wenigstens einmal im Laufe der Behandlung eine Ganganalyse durchgeführt wird.

## II Abstract

There are clinical suggestions that gait is disturbed in Wilson's disease (WD). However, quantitative gait measurements have not been performed so far. In the present study, not only free walking will be analysed quantitatively, but also hopping on the spot on one leg as well as running and hopping by the same patients with the same technique, to demonstrate the complexity of gait disorder in WD. Using simple clinical scores for semi-quantification of gait disorders in WD, it has been shown that the gait responded well to WD-therapy, compared to other neurological symptoms, and in contrast to dystonia. Patients that were recruited to 3 different clinical studies to assess the safety and efficacy of tetramolybdate, responded excellently to the treatment. This implies that gait disorders become rare and mild in long-term WD patients. The question therefore arises whether subclinical gait abnormalities in WD can be identified by means of quantitative gait measurement. The method was analyzed in 30 long-term WD patients walking without help at the preferred walking speed over a distance of 40 meters. Using an Infotronic® gait analysis system, which consists of soft tissue shoes with a solid, but flexible plate with 8 force transducers, ground reaction forces (= foot pressure on the ground) and temporal patterns of foot pressure on the ground were recorded. Gait parameters were correlated with clinical values and laboratory findings. The results of the WD patients were compared to those of an age and sex-matched control group. Hopping was tested using the same technique. Hopping on the spot on one leg is a difficult motor task used to quantify co-ordination deficits in clinical neurological investigations. 29 WD-patients took part in the hopping analysis. They had to stand on one leg for at least 3 seconds and then to hop on the spot at least five times. While hopping, both legs had to be in the air. Running was also tested with the same technique. All 30 WD-patients took part in the running test. They had to run over a distance of 40 m as quickly as possible without any risk of falling. A trial was accepted as successful running if 10 steps were performed with each leg, which were preceded and followed by time intervals during which both legs did not touch the ground.

WD patients walked significantly in the walking test ( $p < 0.001$ ) slower than normal subjects with the same stride length but lower cadence ( $p < 0.001$ ). There was a negative correlation between gait speed and severity of the neurological symptoms ( $r = -0.547$ ;  $p < 0.001$ ) and a positive correlation with the copper concentration in the 24-hour urine ( $r = 0.415$ ;  $p < 0.003$ ). A negative correlation was found between the serum values of the liver enzymes and the cadence ( $r = -0.515$ ;  $p < 0.001$ ). Time normalized walking patterns were normal. However, a detailed analysis of the ground reaction forces revealed an impairment of foot and toe control, which led to a reduced ability to shift the center of the mass of the body from one side to the other.

Five severely affected W-patients with psychiatric or other non-motor symptoms were unable to hop on the spot on one leg. The time until peak force in terms of the ground reaction forces was significantly ( $p < 0.03$ ) shorter in the remaining 24 patients compared to the controls. No difference in hopping frequency, where the peak amplitude of the ground reaction forces and the duration of foot contact were found. In contrast to the control subjects and 12 slightly affected patients, 12 patients produced a sharp initial "impact" force peak in addition to the usual "active" force peak. The variability of the amplitude of the "active" peak was significantly inversely correlated with the copper concentration in the 24h-urine.

Five out of 30 WD-patients were unable to run. Compared to controls, the 25 WD-runners needed more steps ( $p < 0.02$ ) and more time to run a distance of 40 meters ( $p < 0.02$ ). An ANOVA did not reveal any influence of the demographic data and the severity of WD on the running parameters. However, the presence of non-motor symptoms was significantly negatively correlated with gait speed ( $p < 0.001$ ) and variability of steps ( $p < 0.006$ ). The increase in liver enzymes was significantly inversely correlated with cadence ( $p < 0.004$ ), the copper excretion in the 24h-urine was significantly negatively correlated with the variability of the time to peak of the foot pressure.

In conclusion, temporal pattern of gait is normal in WD, but the control of the forefoot and toe movements is impaired in moderately and severely affected long-term treated WD patients. Hopping is a sensitive motor test and detects a limb and/or trunk co-ordination deficit in up to 60% of long-term treated WD-patients.

Quantitative measurements of the ground reaction forces reveal motor deficits during running, similar to deficits observed during free walking in WD. However, the influence of non-motor symptoms, liver dysfunction and copper excretion on running was more pronounced than on free walking with preferred gait speed. Although quantitative gait measurement is sensitive enough to detect motor deficits in WD, which cannot be detected during clinical investigation, it appears to be too complex for routine investigation and therapy monitoring. However, each WD-patient should undergo at least one quantitative gait analysis during their life span.

### III Abkürzungsverzeichnis

ADS	Alter bei Diagnosestellung
ALT	Alter des Patienten
Amplitude (N)	Kraftangabe in Newton (N)
ATP	Adenosintriphosphat
CAD	Schritte pro Sekunde
CRF, GRF	Bodenreaktionskraft
Crea	Kreatinin
Cu	Kupfer
DFC	Zeitdauer des Fußdrucks auf den Boden bei einem Schritt
DFC-L	Zeit des Fußdrucks auf dem Boden eines einzigen Schrittes linkes
DFC-R	DFC bei einem Schritt mit dem rechten Bein
Double support (DS)	Zeit während die beiden Füße den Boden berühren
Double swing (dsw)	Beide Füße in der Luft (nur beim Laufen möglich)
DPA	D-Penicillamin
DS R	Double swing des rechten Beines
DS L	Double swing des linken Beines
DUR	Zeit um 40 Metern zu gehen in Sekunden gemessen
DUR-R	Zeit um 40 Meter zu rennen
DURT	Dauer der Therapie (Behandlungsdauer)
DWS	Düsseldorfer Wilson Score
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GRF-Kurve	Bodenreaktionskraft Kurve
GS, GSP	Ganggeschwindigkeit in $m / s = 40 m / DUR$
Heel on	Zeitpunkt des Bodenkontaktes der Ferse
HF	Hüppfrequenz
HOP-Gruppe	Hüppgruppe
Impact peak	Initialer Gipfel beim Hüpfen von 12 Patienten
INR	International Normalized Ratio
LL	linkes Bein
Loading factor	Belastungsfaktor (Statistischer Parameter)
m	männlich
Midstance	Mitte der Standphase

MIL-Gruppe	leicht betroffene Gruppe
MOD-Gruppe	mäßig, bzw. mittelschwer betroffene Gruppe
MotS	Motor-Score
N-MotS	Nicht-motorische Symptome
MW, MV	Mittelwert
NO-HOP-Gruppe	Untergruppe die nicht hüpfen konnte
NO-RUN-Gruppe	Untergruppe, die nicht rennen konnte
n. s.	nicht signifikant
NUM	Anzahl der Schritte, die für das Gehen von 40 m benötigt wurden
NUM-R	Anzahl der Schritte, die für das Rennen in 40 m benötigt wurden
P1, P1A	Amplitude des 1. Gipfels
P2, P2A	Amplitude des 2. Gipfels
PA	Höhe des Kraftgipfels
PAMW	Mittelwert der Maximalkraft über alle Schritte gemittelt
PASD	Standardabweichung der Maximalkraft
PD1	Differenz zwischen P1 und V1
PD2	Differenz zwischen P2 und V1
PD1SD	(Variabilität) Standardabweichung von PD1
PD2SD	(Variabilität) Standardabweichung von PD2
PT	Zeit bis zum Erreichen des Gipfels
PTSD	(Variabilität) Standardabweichung von PT
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RL	rechtes Bein
RUN-Gruppe	Untergruppe, die rennen konnte
SD	Standardabweichung
SEV-Gruppe	schwer betroffene Gruppe
SP-R	Geschwindigkeit beim Rennen
SSW R	Einfache Schwungphase des rechten Beines
SSW L	Einfache Schwungphase des linken Beines
STAN R	Standzeit des rechten Beines
STAN L	Standzeit des linken Beines
STEP R	Schrittzeit des rechten Beines
STEP L	Schrittzeit des linken Beines
Single support (SS)	Dauer des Stehens auf einem Bein
Single swingt (SSW)	Zeit während ein Fuß in der Luft ist

Stance (STAN)	Zeit während auf einem Fuß gestanden wird
Step time	Zeit, die für einen Schritt benötigt wird
Toe off	Zeitpunkt, an dem die Großzehe vom Boden abhebt
T1	Zeit bis zum Gipfel 1
T1SD	Standardabweichung von T1
T2	Zeit zum Tal V1
T2-T1	Zeitdifferenz zwischen T2 und T1
T3	Zeit bis zum Gipfel 2
T3SD	Standardabweichung von T3
T3-T2	Zeitdifferenz zwischen T3 und T2.
TPSD	(Variabilität) Standardabweichung der Zeit bis zum Kraftgipfel
TRIEN	Trientine
TS	Gesamtpunktzahl (total score)
UFG	Ultraflex-Ganganalyse System
V1=V1A	Amplitude von Tal1
V1SD	(Variabilität) Standardabweichung der Amplitude von Tal 1
WD	Wilson disease
w	weiblich

## IV Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Morbus Wilson: Definition und Epidemiologie .....	1
1.2	Pathophysiologie .....	1
1.3	Symptome und Verlauf.....	3
1.4	Diagnostik.....	4
1.5	Behandlung.....	5
1.6	Ziel der Arbeit .....	5
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden .....</b>	<b>7</b>
2.1	Überblick .....	7
2.2	Demographische und behandlungsbezogene Daten .....	7
2.3	Klinische Untersuchung und Bewertung neurologischer Symptome.....	9
2.4	Laborchemische Therapieverlaufskontrollparameter .....	10
2.5	Vorstellung des «Ultraflex-Ganganalyse Systems» (UFG).....	10
2.6	Durchführung der Messserie «Gehen» .....	15
2.7	Durchführung der Messserie «Hüpfen» .....	16
2.8	Durchführung der Messserie «Rennen» (Schnelles Laufen)	
2.9	Erläuterungen der Extraktion von Parametern bei den drei Messserien .....	17
2.10	Statistik .....	20
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>21</b>
3.1	Klinisches Spektrum.....	21
3.2	Analyse des Gehens .....	25
3.2.1	Globale zeitliche Parameter des Gehens von Patienten und Normalpersonen.....	25
3.2.2	Zeitliches Zusammenspiel beider Beine bei Patienten und Normalpersonen .....	26
3.2.3	Analyse des Fußabrollverhaltens bei Patienten und Normalpersonen .....	28
3.2.4	Korrelation von Gangparametern mit klinischen Scores und Laborparametern .....	31
3.3	Analyse des Hüpfens .....	33
3.4	Analyse des Rennens (Schnelles Laufen).....	37

3.4.1	Wilson-Patienten, die nicht rennen (Schnelles Laufen) konnten .....	39
3.4.2	Vergleich des Rennens (Schnelles Laufen) bei Patienten und Normalpersonen .....	40
3.4.3	Korrelationen der Rennparameter (Laufparameter) mit Klinik und Laborwerten. ....	41
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>44</b>
4.1	Gehört eine Gangstörung zum Krankheitsbild des Morbus Wilson? .....	44
4.2	Gibt es eine subklinische Gangstörung bei Morbus Wilson? .....	45
4.3	Analyse des Hüpfens als Beispiel einer erschwerten Gangvariante.....	46
4.4	Analyse des Rennens (Schnelles Laufen) als weiteres Beispiel einer erschwerten Gangvariante.....	47
4.5	Was kann eine Gangstörung bei Morbus Wilson verschlimmern? .....	47
4.6	Wie ist die klinische Relevanz der UFG-Methode zu beurteilen? .....	48
4.7	Ausblick, Limitierungen der Studie und Verbesserungsvorschläge.....	49
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>50</b>

## **Danksagung**

# 1 Einleitung

## 1.1 Morbus Wilson: Definition und Epidemiologie

Der Morbus Wilson (auch hepatolentikuläre Degeneration genannt) ist eine rezessiv vererbte Kupferspeicherstörung. Sie wurde im Jahre 1912 erstmals von dem amerikanischen Neurologen Samuel Alexander Kinnier-Wilson als eine Krankheitsentität beschrieben, wobei dieser den Zusammenhang zwischen einer Leberzirrhose und der Erkrankung des zentralen Nervensystems erkannt hatte (1). Die deutschen Ophthalmologen Kayser und Fleischer hatten bereits vorher einen Ring in der Hornhaut des Auges beschrieben, der im Zusammenhang mit einer zerebralen Erkrankung auftrat (2,3). Erst 1948 wurde schliesslich von Cumings eine Störung des Kupferstoffwechsels als Ursache der von Wilson beschriebenen Erkrankung entdeckt (4). Seit den 60er Jahren ist bekannt, dass es sich bei dem Morbus Wilson um eine genetische Erkrankung handelt. Der Gen-Locus wurde jedoch erst im Jahr 1993 von drei Arbeitsgruppen gleichzeitig entdeckt und diese fanden heraus, dass das Wilson-Gen eine ATPase (ATP7B) kodiert. Das Wilson-Gen liegt auf Chromosom 13 (5, 6, 7). M. Wilson ist somit eine autosomal rezessiv vererbte Krankheit, der Genort ist 13q14.3 (8). Angesichts der Größe des Wilson-Genes war mit einer großen Zahl von Mutationen zu rechnen (9). Diese Zahl stieg von anfangs zwei Dutzend (10) schnell auf aktuell über 500 an (11).

Die Häufigkeit des Morbus Wilson ist weltweit unterschiedlich gut untersucht und liegt im Mittel weltweit bei ca. 1:40.000 (12). Damit ist die Zahl der Wilsonpatienten in Deutschland auf ca. 2.000 zu schätzen. Leider ist nach wie vor die Anzahl der nicht diagnostizierten Fälle sehr hoch. Angesichts der großen Anzahl von Mutationen ist i.A. eine perinatale Diagnostik noch zu aufwendig. Dies wird sich aber mit der zunehmenden Verwendung von «DNA panels» ändern (11).

## 1.2 Pathophysiologie

Kupfer ist ein lebenswichtiges Spurenelement, das als Katalysator bei vielen enzymatischen Reaktionen wirkt. Benötigt werden täglich ca. 2 mg im gesamten Organismus. Um die Verfügbarkeit des Kupfers zu gewährleisten, nimmt der menschliche Körper täglich ca. 4 mg auf. Die überschüssigen 2 mg werden normalerweise aus der Leber

in die Galle und in den Stuhl transportiert und wieder eliminiert. Diese Kupferhomöostase ist somit ein hochkomplexer Regulationsvorgang, der bei Wilsonpatienten gestört ist (13).

Der Gendefekt bei Morbus Wilson führt zu einem Enzymdefekt, infolgedessen zu wenig und funktionsuntüchtiges Ceruloplasmin gebildet wird, was erhebliche Auswirkungen auf den Kupfertransport im menschlichen Körper hat (14,15). Normalerweise wird das aus dem Darm resorbierte Kupfer im Serum zu mehr als 90 Prozent an Ceruloplasmin gebunden. Wenn dieser Eiweißkörper jedoch nicht zur Verfügung steht oder nicht intakt ist, geht das Kupfer nur eine lockere Ersatzbindung an Albumin und andere Proteine ein. Das Kupfer kann dann leicht abgespalten und in vielen Organen aufgenommen werden (16).

Es ist jedoch nicht nur die Aufnahme des Kupfers und dessen Verteilung im Körper gestört. Besonders gravierend ist die Störung der Kupferelimination. Da beim Morbus Wilson die physiologische Eliminierung von Kupfer durch einen aktiven Transport aus der Leber in die Galle blockiert ist, staut sich das überschüssige Kupfer in der Leber und wird nach Erreichen der Kupferspeicherkapazität in das Blut abgegeben. Auf diese Weise gelangt es locker gebunden in den Gesamtorganismus und wird nur zum Teil in der Niere ausgefiltert und mit dem Urin ausgeschieden (16). Die abnorme Verfügbarkeit von locker gebundenem Kupfer führt ausserdem zur vermehrten pathologischen Aufnahme von Kupfer im gesamten Organismus. Je höher die Affinität einer Zelle zu Kupfer ist, desto mehr und schneller wird das Kupfer aufgenommen. Dies erklärt einerseits, dass viele Organe bei einem unbehandelten Morbus Wilson betroffen sind, und andererseits, dass verschiedene Organe unterschiedlich schnell mit einem Funktionsverlust reagieren können (14, 15, 16, 17).

Schwermetalle können intrazellulär irreversibel an Metallothioneine gebunden und damit intrazellulär festgesetzt werden (16). Diese intrinsische Speicherkapazität führt dazu, dass die ersten Symptome üblicherweise erst im Schulalter auftreten, wobei auch schon Manifestationen im Kleinkindalter beschrieben worden sind (18). Eine klinische Erstmanifestation nach dem 45. Lebensjahr ist dagegen eine Rarität. Meistens treten als erstes Leberprobleme auf. Da das zentrale Nervensystem durch die Bluthirnschranke gegen eine Überflutung von Stoffen aus dem Blut zusätzlich geschützt ist, treten neurologische Manifestationen häufig erst im Alter zwischen dem 15. und 20. Lebensjahr auf (19).

### 1.3 Symptome und Verlauf

So unterschiedlich wie die Kupferaufnahme und -verteilung im menschlichen Körper sein kann, so unterschiedlich können die klinischen Manifestationen und Verläufe beim Morbus Wilson aussehen (19). Wenn sich der Morbus Wilson hepatisch manifestiert, geschieht dies zum Glück bei den meisten Patienten chronisch, indem sich schleichend eine Leberzirrhose entwickelt. In seltenen Fällen kann jedoch eine fulminante Manifestation durch ein akutes Leberversagen auftreten, was eine zügige Lebertransplantation notwendig macht (20).

Neurologisch werden die Patienten meistens zwischen dem 15. und 20. Lebensjahr mit einem Tremor symptomatisch (19), was üblicherweise eine schwierige differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber einem essentiellen Tremor erfordert. Kommen weitere extrapyramidale Bewegungsstörungen durch einen fortschreitenden Funktionsverlust der Basalganglien hinzu, wird die Differentialdiagnose einfacher, da der Morbus Wilson die Differentialdiagnose Nummer eins eines juvenilen akinetisch-rigiden Parkinson-Syndroms ist. Es treten aber auch athetotische, choreatische und dystone Hyperkinesen auf (19, 21, 22, 23). Als charakteristisch zu bezeichnen sind eine verwaschene-dysarthrische Sprechstörung und Schluckstörung sowie eine Hypersalivation. Zusätzlich kann sich eine zerebelläre Bewegungsstörung entwickeln, welche mit Nystagmus, skandierendem Sprechen und zerebellärer Gangstörung einhergeht (21, 22, 23). Die ersten Auffälligkeiten können jedoch auch im psychischen Bereich auftreten (24, 25, 26), was differentialdiagnostisch eine große Herausforderung darstellt. Solche Wilsonpatienten sind affektlabil, reizbar, aggressiv und weisen ein distanzloses Verhalten auf, im späteren Stadium können sie in eine stumpfe oder euphorische Demenz verfallen (24, 25, 26). Schwere Depressionen können auftreten und es sind Suizidraten bis 16-Prozent beschrieben worden (19, 26).

Der Morbus Wilson führt ohne Behandlung nach einem schweren Siechtum zu einem frühzeitigen Tod. Ohne Behandlung beträgt die Krankheitsdauer zwischen wenigen Wochen und mehreren Jahrzehnten, die Lebenserwartung ist bei kooperativen Patienten nicht eingeschränkt (19, 27). Die akuten Todesursachen können Leberversagen und Ösophagusblutungen aufgrund der Leberzirrhose sein. Deshalb muss der Morbus Wilson früh diagnostiziert und konsequent behandelt werden.

## 1.4 Diagnostik

Zu diagnostischen Zwecken eignen sich jene Parameter, die durch den Gendefekt nachhaltig verändert sind. Dazu gehören das Coeruloplasmin und der Kupferspiegel im Blut und Urin (28). Das Vorliegen eines M. Wilson ist dann wahrscheinlich, wenn folgende Veränderungen vorliegen:

1. erniedrigter Serum-Coeruloplasminspiegel ( $< 20 \text{ mg/dl}$ )
2. erniedrigtes Serumkupfer ( $< 60 \mu\text{g/dl}$ )
3. erhöhte Urinkupferausscheidung ( $> 80 \mu\text{g/24 h}$ )

Von internistischer Seite wird üblicherweise auch eine Leberblindpunktion zur Diagnostik empfohlen (29):

4. Erhöhter Kupfergehalt im Leberbiopsat ( $> 100 \mu\text{g/g}$  Trockengewicht)

Findet sich ein Leberkupfergehalt von mehr als  $250 \mu\text{g/g}$  Trockensubstanz im Leberblindpunktat, kann der M. Wilson als gesichert gelten (29).

Von einigen Autoren wird als fünftes Kriterium genannt:

5. erhöhtes freies Serumkupfer ( $>10 \mu\text{g/dl}$ , entspricht mehr als 10 Prozent des Gesamtserumkupfers) (29)

Dazu muss kritisch angemerkt werden, dass das freie Kupfer nicht direkt gemessen wird, sondern eine abgeleitete Größe aus dem Kupfer- und Coeruloplasminwert ist. Sie stellt somit keine neue Information dar, sondern bringt eher eine weitere diagnostische Unsicherheit mit sich.

Bei vielen unbehandelten Wilsonpatienten mit neurologischer Manifestation findet man in über 90-Prozent der Fälle (21) einen Kayser-Fleischer-Ring. Dieser hat keine klinische Bedeutung, aber eignet sich gut für diagnostische Zwecke, für die Bestätigung der Diagnose und für die Therapieverlaufskontrolle. Das Nichtvorhandensein eines KF-Rings schliesst jedoch einen M. Wilson nicht aus (27), besonders wenn eine rein hepatische Manifestation vorliegt.

Die drei oben zuerst genannten Diagnostik-Parameter sind ebenfalls die wesentlichsten Therapiekontroll-Parameter. Ergänzend wird zur Therapieverlaufskontrolle die Untersuchung des Blutbildes, der Gerinnung, der Leber und der Niere empfohlen.

## 1.5 Behandlung

Zwei Therapieziele müssen unterschieden werden: in der ersten Phase ist eine schnelle «Entkupferung» anzustreben. In der zweiten Phase muss eine «Normalisierung» der Kupferhomöostase erreicht werden (16).

Die Ziele der ersten Phase ist die Reduktion der Aufnahme von Kupfer, die Reduktion des locker gebundenen Kupfers im Blut, die Verhinderung der Ablagerung von Kupfer in verschiedenen Organen und die Erhöhung der Ausscheidung im Urin. Nach der ersten Phase sollte die «Entkupferung» abgeschlossen sein, d.h. es lässt sich kaum noch Kupfer aus dem Organismus eliminieren.

Das Ziel der zweiten Phase ist, das täglich aufgenommene, nicht benötigte und überschüssige Kupfer wieder aus dem Organismus zu entfernen. Dies lässt sich durch Diät, Zink, Chelatbildner und z. B. Schwitzen erreichen und gilt dann als erfolgreich, wenn sich im 24 h-Urin nach dreitägiger Medikamentenpause eine normale Kupferausscheidung zeigt (14, 27).

## 1.6 Ziel der Arbeit

Die Durchsicht der Literatur zeigt, dass in der Tat die Wilsonpatienten in unterschiedlichen Ländern im Schnitt unterschiedlich früh diagnostiziert werden. In den Niederlanden z.B. werden viele Patienten bereits vor dem 16. Lebensjahr diagnostiziert (30). Je nach Kollektiv kann die Häufigkeit eines Symptoms sehr unterschiedlich ausfallen. Ausserdem ist berichtet worden, dass einzelne neurologische Symptome mit erheblichen Unterschieden auf die Therapie mit Chelatbildnern ansprechen (31). Deshalb ist der Vergleich von Kollektiven aus unterschiedlichen Ländern recht schwierig.

Besonders unklar scheint das Problem der Gangstörungen beim M. Wilson zu sein. Einerseits berichtete ein polnisches Ärzteteam über schwere Gangstörungen und Stürze bei 100 Wilsonpatienten (32). Ein genauer Blick in die Beschreibung dieser Patienten zeigt, dass diese Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Mittel 36 Jahre alt waren, also im Vergleich zu deutschen Verhältnissen 14 Jahre (!) später diagnostiziert worden waren. Andererseits berichtete eine amerikanische Arbeitsgruppe über ein gutes Ansprechen der Gangstörungen auf die konservative Therapie bei Morbus Wilson (31). Dies würde implizieren, dass frühdiagnostizierte und langzeitbehandelte Patienten kaum

Gangstörungen aufweisen. Beide Berichte beruhen auf rein klinischen Beobachtungen. Eine quantitative Ganganalyse bei Morbus Wilson ist bisher nicht durchgeführt worden.

Vor diesem Hintergrund greift die vorliegende Dissertation das Problem der Gangstörungen beim Morbus Wilson auf und untersucht in einem Querschnitts-Studiendesign 30 konsekutiv rekrutierte Patienten mit Morbus Wilson, die im Mittel im Alter von 22 Jahren diagnostiziert wurden und über Jahre in der Wilson-Spezialambulanz der Neurologischen Universitätsklinik Düsseldorf behandelt worden sind. Zur Untersuchung dieser Patienten stand ein Infotronic® System zur Verfügung, welches die Bodenreaktionskräfte der Füße misst und eine Fülle von Gangparametern quantifiziert. Diese Parameter werden zunächst beim normalen Gehen mit der natürlichen Geschwindigkeit gemessen, dann beim Hüpfen auf einem Bein als erschwerte Gangtestung und schliesslich während des schnellen Laufens, soweit dies mit dem Infotronic® System ohne Sturzgefahr möglich war. Eine vergleichbar umfassende Analyse des Gehens bei einer extrapyramidalen Bewegungsstörung liegt bisher nicht vor.

Die instrumentell gemessenen Parameter werden mit dem klinischen Befund und laborchemischen Therapieverlaufskontrollparametern verglichen. Getestet werden sollte folgende Hypothese:

«Langzeitbehandelte Wilsonpatienten können noch Gangstörungen aufweisen, diese sind jedoch eher apparatemedizinisch als klinisch zu entdecken.»

Aus dem erhobenen, umfangreichen Daten-Pool sind fünf wissenschaftliche Publikationen entstanden:

1. Klinische Analyse des Gehens (33):
2. Quantitative Analyse der temporalen Parameter des normalen Gehens (34)
3. Quantitative Analyse des Hüpfens (bei J Clin Biomech im Review-Prozess)
4. Quantitative Analyse der Fußabrollparameter des normalen Gehens (zur Einreichung fertiggestellt)
5. Quantitative Analyse des Rennens (zur Einreichung fertiggestellt)

Die Ergebnisse dieser fünf Arbeiten werden im Ergebnisteil vorgestellt und anschliessend ausführlich im Zusammenhang diskutiert.

## **2 Patienten und Methoden**

Die Studie wird bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Studiennummer 5171 geführt.

### **2.1 Überblick**

Die vorliegende Studie umfasst drei verschiedene Messserien zum Thema Gangstörung bei Wilsonpatienten. In der ersten Messserie mussten die Patienten und Kontrollpersonen (für Details zu den Probanden siehe den nächsten Abschnitt) 40 Meter in einer für sie komfortablen Ganggeschwindigkeit gehen. In der zweiten Messserie mussten Patienten und Kontrollpersonen sowohl auf dem rechten als auch auf dem linken Bein 10-mal auf der Stelle hüpfen. In der dritten Messserie sollten die Patienten und Probanden versuchen, 40 Meter schnell zu laufen, aber dabei jede Sturzgefahr vermeiden.

Die eingeschlossenen Patienten und Kontrollpersonen wurden zunächst klinisch neurologisch untersucht. Anschliessend wurde den Patienten Blut zur Therapieverlaufskontrolle abgenommen und schliesslich erfolgte die Ganganalyse. Im Folgenden werden, nach der Vorstellung des Patienten- und Kontrollpersonen-Kollektivs sowie der klinischen und laborchemischen Untersuchungen, die Methoden für die drei Messserien in der oben angegebenen Reihenfolge im Detail vorgestellt.

### **2.2 Demographische und behandlungsbezogene Daten**

30 Wilsonpatienten (WD-Patienten) wurden für die vorliegende Studie konsekutiv aus der Ambulanz der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf rekrutiert. In dieser Ambulanz werden regelmäßig, alle drei bis sechs Monate, Patienten mit einer neurologischen Manifestation des Morbus Wilson aus allen Teilen Deutschlands betreut.

**Einschlusskriterien für diese Dissertation waren:**

1. ein Alter von mehr als 18 Jahren,
2. eine spezifische Behandlung der Wilson-Krankheit für mindestens 30 Monate
3. eine explizite Einverständniserklärung.

Unter den rekrutierten Patienten waren elf Frauen und neunzehn Männer, die zwischen 18 und 55 Jahre alt waren. Bei jedem Patienten wurden zur Bildung eines Vergleichskollektivs Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe dokumentiert.

Die Kontrollgruppe bestand aus ebenfalls 30 alters- und geschlechtsangepassten Personen. Vorsorglich wurden keine Familienangehörigen der Patienten untersucht, damit möglichst keine Genträger in die Kontrollgruppe eingeschlossen wurden. Alle Kontrollpersonen wurden über Aushänge an der Universität Düsseldorf, Zeitungsannoncen und Mund-zu-Mund-Propaganda erreicht. Folgende Voraussetzungen musste eine ausgewählte Kontrollperson im Vergleich zu dem entsprechenden WD-Patienten erfüllen:

1. Alterstoleranz +/- 10 Jahre
2. Gewichtstoleranz +/- 10 kg
3. Größenunterschied +/-10 cm.

Die Kontrollgruppe umfasste ebenfalls elf Frauen und neunzehn Männer.

Generell waren beim Screening bereits all jene WD-Patienten und Kontrollpersonen ausgeschlossen worden, die aktuell oder in der Vorgeschichte eine schwere neurologische, psychiatrische oder allgemeine Erkrankung oder ein Geburtstrauma aufwiesen, aufgrund derer eine Auswirkung auf das Gehvermögen zu vermuten war.

Alle Patienten konnten bei Diagnosestellung und Behandlungsbeginn das Alter angeben, sodass die Behandlungsdauer bestimmt werden konnte (DURT). Alle Patienten wurden zunächst mit D-Penicillamin (DPA) behandelt, allerdings wurde die Hälfte von ihnen später mit oder ohne zusätzliche Zinkapplikation auf Trientine® (TRIEN) umgestellt (siehe Tab. 1).

**Tabelle 1: Demographische und behandlungsrelevante Daten von 30 langzeitbehandelten Wilsonpatienten**

Geschlechtsverteilung	19 männlich	11 weiblich	
	Mittelwert	Standardabweichung	Wertbereich
Alter (Jahre)	34.2	11.0	18 - 56
Körpergröße (cm)	177.8	10.3	156 – 196
	72.7	1.5	48 – 126
MotS	3.7	2.7	0 – 11
N-MotS	0.9	1.5	0 – 5
DURT (Monaten)	149	106	31 – 376
Therapie	TRIEN	N=14	600 - 2100mg
	DPA	N=15	600 - 1800mg
	Zink (Mono)	N=1	300mg
	Zink+TRIEN n=2	Zink+DPA n=2	150 -300mg Zink

Tab.1: MotS=motorischer Score (siehe unten); N-Mots=nichtmotorischer Score (siehe unten); DURT=Behandlungsdauer; TRIEN = Trientine; DPA=D-Penicillamin

### **2.3 Klinische Untersuchung und Bewertung neurologischer Symptome**

Nach dem Einschluss der Probanden in die Studie wurde eine ausführliche neurologische Untersuchung durchgeführt. Sieben motorische Symptome (Dystonie, Dysarthrie, Bradykinesie, Tremor, Gangstörung, okulomotorische Defizite, Ataxie der Extremitäten) sowie drei nichtmotorische Symptome (Reflexanomalien, sensorische Symptome, neuropsychologische und psychiatrische Symptome) wurden anhand dessen bewertet, ob diese Symptome nicht nachweisbar waren (0), nur schwach (1), mäßig (2) oder stark (3) ausgeprägt. Die ersten sieben Motor-Scores wurden addiert, um einen Wilson Motor Score (MotS: 0 - 21) zu erhalten. Die drei nicht-motorischen Items wurden zu einem nicht-motorischen Score (N-MotS: 0 - 9) addiert. Die Summe von MotS und N-MotS ergab den Gesamt-Score (TS: 0 - 30). Dieser Score wird in der Neurologischen Klinik des UK Düsseldorf seit mehr als 25 Jahren zur Überwachung der Therapie bei WD eingesetzt (33,

35) und ist dem von der italienischen Monotematica AISF 2000 OLT-Studiengruppe (36) eingesetzten Score sehr ähnlich.

Mittelwerte (MWs), Standardabweichungen (SDs) und min-max-Bereich von MotS und N-MotS sind in Tab. 1 dargestellt. Alle Einzelwerte von MotS und TS sind in Abb. 8 im Ergebnisteil dargestellt. Die Patienten wurden auf Basis dieser Ergebnisse in drei verschiedene Untergruppen aufgeteilt: leicht betroffene Patienten (MIL-Gruppe; TS: 0-2; n = 10), mäßig betroffene Patienten (MOD-Gruppe TS: 3-6; n = 11) und schwer betroffene Patienten (SEV-Gruppe; TS > 6; n = 9).

## **2.4 Laborchemische Therapieverlaufskontrollparameter**

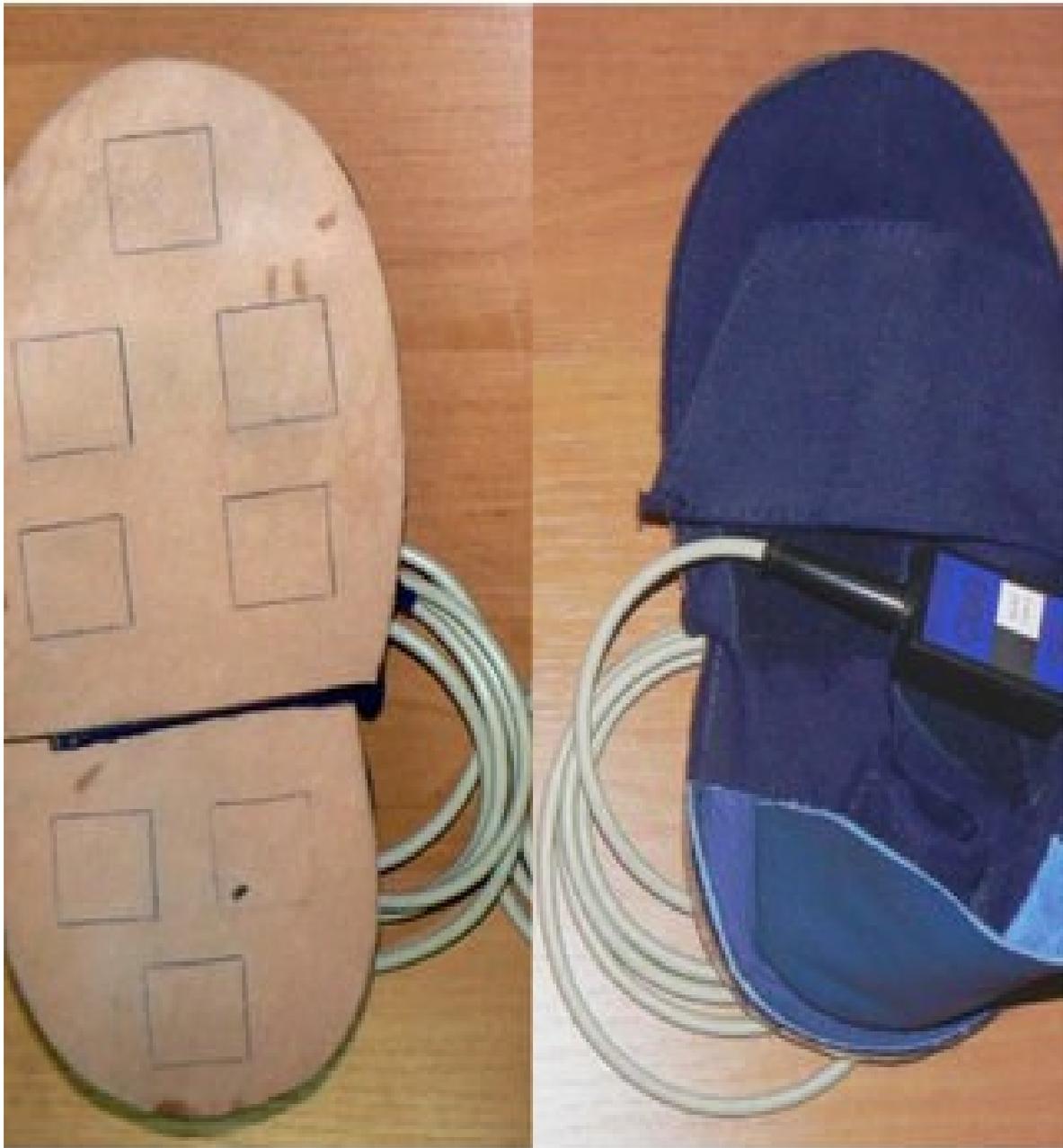
Am Tag der Rekrutierung wurde eine umfangreiche Laboruntersuchung durchgeführt, die ohnehin Teil der routinemäßigen Kontrolle der Wilsontherapie gewesen wäre. Aus der langen Liste von Laborparametern, welche für die routinemäßige Therapieüberwachung des WD bestimmt wurden, wurden die folgenden Parameter für die Korrelation mit klinischen Scores ausgewählt: 1. Parameter des Kupfermetabolismus (Coeruloplasmin, Serumkupfer, Kupferkonzentration im 24h-Urin, der unter Medikation gesammelt wurde), 2. Leberenzyme (GOT, GPT, GGT und Cholinesterase), 3. Nierenfunktion (Serumspiegel von Kreatinin (Crea)), 4. Koagulation (Thromboplastinzeit (PTT), international ratio INR).

## **2.5 Vorstellung des «Ultraflex-Ganganalyse Systems» (UFG)**

Das „Ultraflex-Ganganalyse-System“ (UFG) der niederländischen Firma „Infotronic“ besteht aus folgenden Teilen (siehe Abb. 2):

1. einem Gurt mit einer tragbaren Batterie und einem Mikroprozessor als Aufnahmegerät,
2. zwei Schuhpaaren in den Größen 35 - 40 und 40 - 46, die jeweils mit acht Sensoren pro Schuh versehen sind (siehe Abb. 1),
3. einem schnellen Laborrechner, auf dem die Messdaten gespeichert und mit einer zum UFG gehörenden Software verarbeitet werden.

Abb. 1 zeigt ein Paar Messschuhe des UFG, einmal von unten (links) und von oben (rechts) (37).



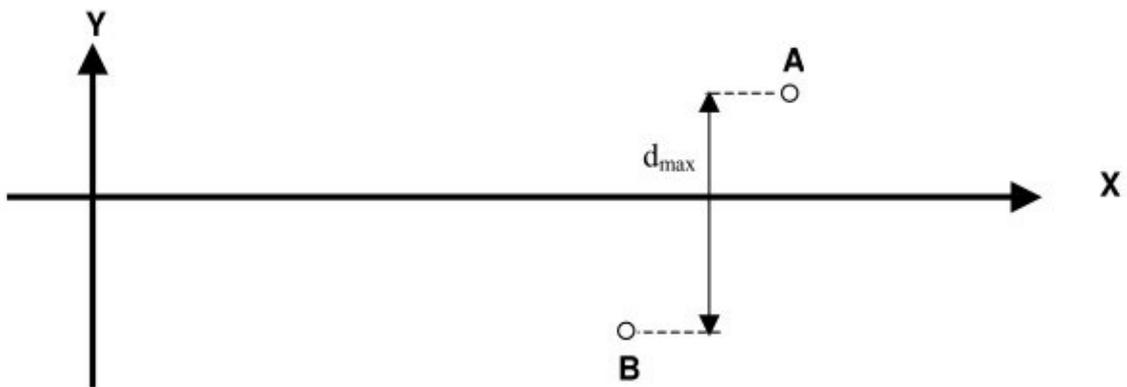
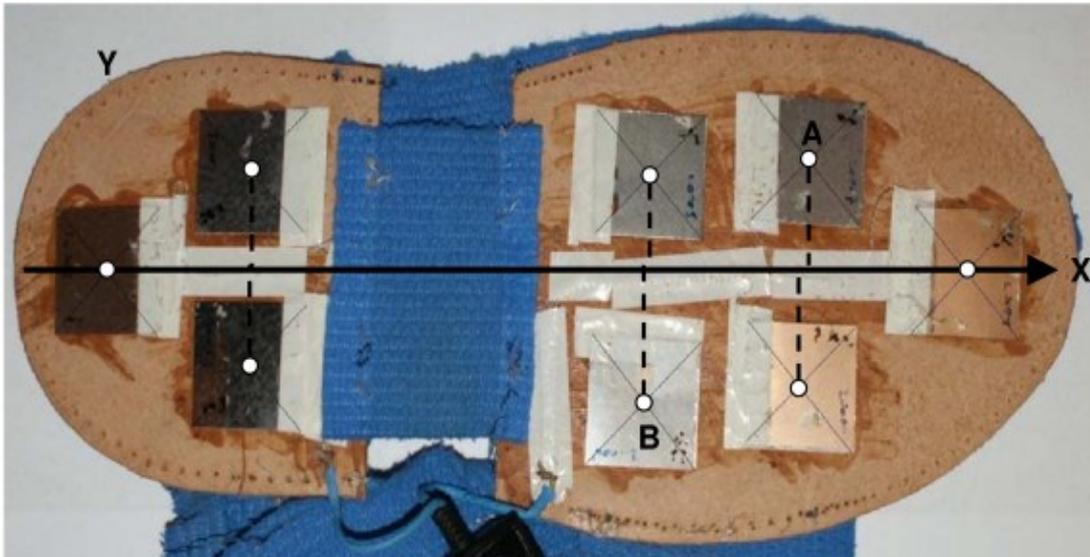
In Abb. 1 zeigt ein zum UFG gehörendes Schuhpaar. Die Sohle besteht aus zwei Teilen. Zwischen diesen beiden Teilen der Sohle sind acht Kraftmesser integriert, die den Andruck auf den Boden messen (Details im nächsten Abschnitt). Über der Sohle befindet sich ein elastischer Schuh, der über die Füße oder alternativ über die normalen Straßenschuhe gezogen werden kann (siehe Abb. 2). Die Patienten, die Teil der hier dargestellten Untersuchung waren, trugen im UFG-Schuh Socken.

**Abb. 2 zeigt das komplette UFG mit Schuhen, Gurt, Mikroprozessor und Rechner (Eigene Abbildung)**



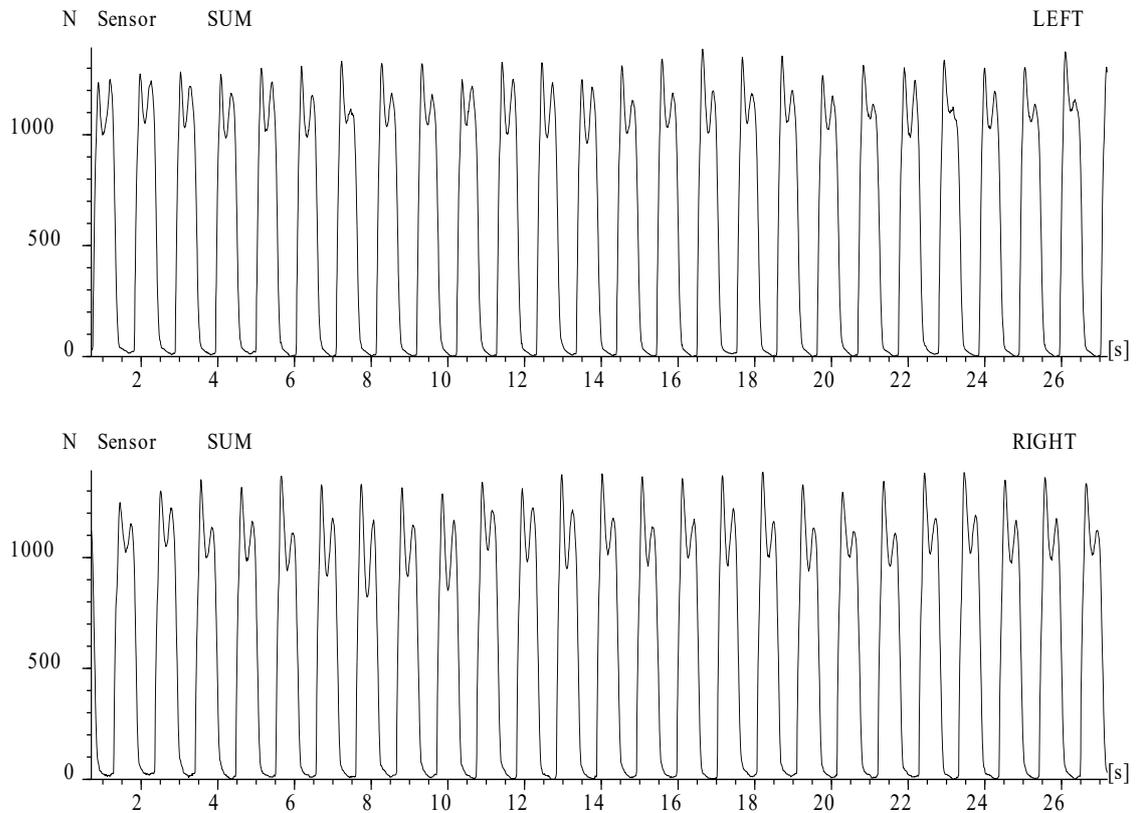
In Abb. 3 ist der untere Teil der Sohle weggeklappt, sodass die Kraftsensoren sichtbar werden. Da die Lagebeziehung der Sensoren zueinander fest und klar definiert ist (siehe unterer Teil von Abb. 3), kann zu jedem Zeitpunkt der Datenaufnahme ein Schwerpunkt der acht Sensoren gemessen werden. Dies ermöglicht die Messung der Andruckkräfte für jeden Fuß während der Datenaufnahme.

Abb. 3: UFG-Schuh nach Entfernen des unteren Teils der Sohle. Aus der festen Lagebeziehung der acht Sensoren zueinander kann ein Schwerpunkt zu jedem Zeitpunkt der Datenaufnahme berechnet werden. Dies liefert pro Fuß eine Bodenreaktionskraftkurve (GRF-Kurve) (37).



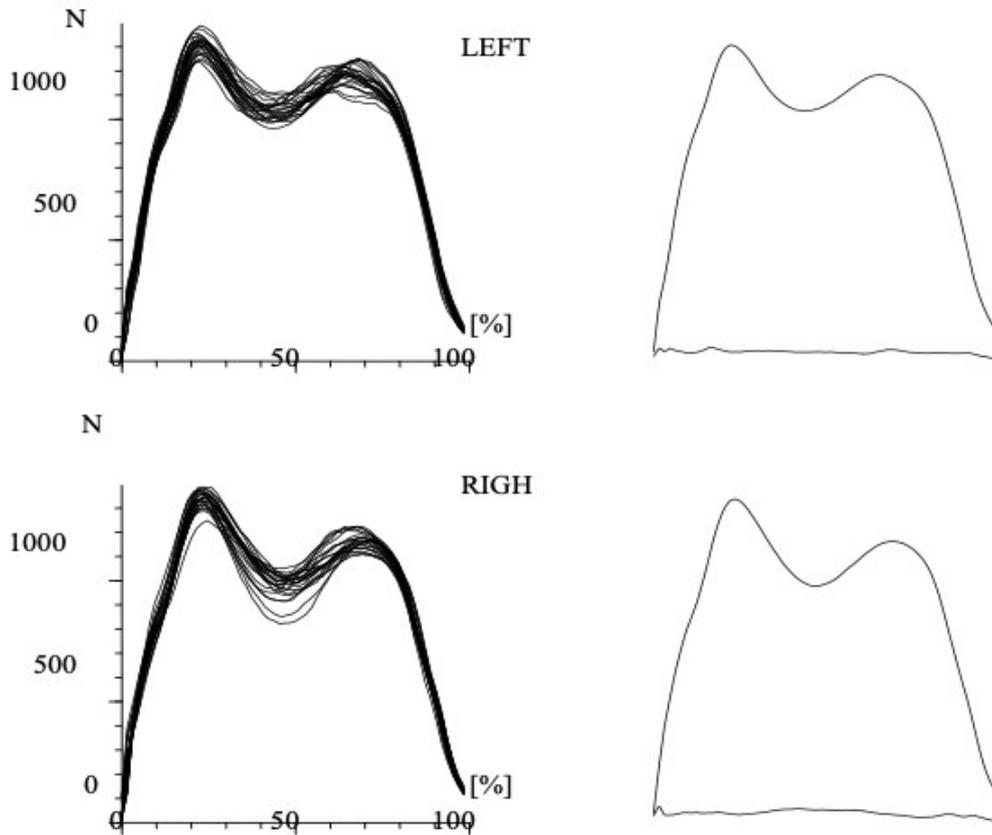
Details zum UFG-Gerät sowie zu den Schuhen können im Internet über den im Quellenverzeichnis angegebenen Link gefunden werden (37). In Abb. 4 ist eine Messung der GRF-Kurven beider Füße für einige Schritte einer Normalperson über einen Zeitraum von 27 Sekunden dargestellt. Typisch ist ein zweigipfliger Verlauf der GRF-Kurven. Dies ist weiter unten genauer erläutert.

**Abb. 4: Messung der Bodenreaktionskräfte (GRF-Kurven) beider Füße bei normalem Gehen einer Normalperson über einen Zeitraum von 27 Sekunden. Typisch ist die zweigipflige Gestalt einer GRF-Kurve (Eigene Abbildungen).**



Da die GRF-Kurven auch bei Normalpersonen deutlich variabel. Deshalb wurden bei einer Messung des Gehens über eine Strecke von 40 Metern alle komplett registrierten GRF-Kurven für einen Schritt über die Anzahl der durchgeführten Schritte gemittelt. Dies ist in Abbildung 5 für die Kurven aus Abbildung 4 dargestellt.

**Abb. 5: Gemittelte Bodenreaktionskräfte (GRF-Kurve). Im linken Teil der Abb. sind die Kurven aus Abb. 4 übereinandergelegt worden. Im rechten Teil sind die Verläufe der resultierenden Mittelwert- und SD-Kurve dargestellt (Eigene Abbildungen).**



## 2.6 Durchführung der Messserie «Gehen»

Die Patienten wurden nach der klinischen Untersuchung und der Blutabnahme mit dem Gangmessgerät vertraut gemacht. Anschliessend wurden sie noch einmal befragt, ob sie an der Untersuchung teilnehmen wollten oder nicht. Nach erneutem, explizitem Einverständnis wurde das «Ultraflex»-Gerät (UFG) angelegt.

Nach einigen Testschritten wurde die eigentliche Messserie gestartet. Von einem Startpunkt aus mussten die Patienten sowie die Kontrollpersonen 40 Meter über einen langen Flur in der Neurologischen Klinik gehen. Dabei durften die Teilnehmer die Ganggeschwindigkeit wählen, mit der sie unter normalen Bedingungen sicher die 40 m zurücklegen würden. Beim Beginn des Gehens wurde die Datenaufnahme gestartet und nach Zurücklegen der 40 m von der untersuchenden Person wieder beendet.

## **2.7 Durchführung der Messserie «Hüpfen»**

Nachdem die Testpersonen wieder langsam zum Startpunkt zurückgekehrt waren, sollten sie dort auf einem Bein mindestens 5-mal auf der Stelle hüpfen. Es wurden zwei bis drei Testhüpfversuche erlaubt.

Zunächst musste der zu untersuchende Proband fünf Sekunden lang frei auf einem Bein stehen. Danach wurde die Datenaufnahme gestartet und die Testperson versuchte, auf der Stelle 5-mal zu hüpfen. Welches Bein als erstes getestet wurde, wurde pseudorandomisiert durchgeführt. Wurde bereits der erste Durchgang erfolgreich absolviert, wurden keine zusätzlichen Hüpfversuche durchgeführt. Bis zu fünf Hüpfversuche wurden jenen Patienten gestattet, die offensichtliche Schwierigkeiten beim Hüpfen hatten.

Nicht Hüpfen konnte ein Patient dann, wenn er nicht frei auf einem Bein stehen oder sich nicht 5-mal hintereinander vom Boden lösen konnte, ohne mit dem anderen Fuß den Boden zu berühren oder sich an einer Person bzw. einem Gegenstand festzuhalten.

## **2.8 Durchführung der Messserie Rennen (Schnelles Laufen)**

Nachdem das Hüpfen ebenfalls durchgeführt worden war, mussten die Testpersonen die 40 Meter laufend zurücklegen. Dabei wurde betont, dass die Testpersonen in erster Linie auf die Sicherheit beim Laufen Wert legen sollten und es erst in zweiter Linie auf die Geschwindigkeit ankäme. Es wurden zwei bis drei kurze Rennversuche über vier bis fünf Meter erlaubt, damit sich die Testpersonen auch unter dieser Bedingung mit dem Tragen des Messgerätes vertraut machen konnten.

Die Patienten mussten sich erneut an den Startpunkt der Strecke stellen, welche sie bereits in der ersten Messreihe zurückgelegt hatten. Die Datenaufnahme wurde gestartet und die Testperson lief los. Nach Zurücklegen der 40 Meter wurde die Datenaufnahme wieder beendet. Erfreulicherweise kam es bei keiner der Testpersonen zu einem Stolpern oder Sturz.

Ein Patient konnte dann nicht schnell laufen, wenn er nicht fünf alternierende Laufschriffe durchführen konnte, bei denen jeweils nur ein Bein den Boden berührte.

## **2.9 Erläuterungen der Extraktion von Parametern bei den drei Messserien**

Wenn eine Serie von Messungen beendet war, wurde der Mikroprozessor mit einer Datenschnittstelle des zum System gehörenden Rechners verbunden. Die Daten wurden übertragen und pro Patient pseudonymisiert gespeichert.

### **a) Allgemeine zeitliche Parameter des Gehens**

Pro Messreihe «Gehen» wurde die Zeit (in Sekunden) gemessen, die für das Gehen einer Strecke von 40 Metern benötigt wurde (DUR). Ausserdem wurde die Anzahl der Schritte gezählt (NUM), die auf der Strecke zurückgelegt wurden. Daraus wurden die Kadenz (CAD) errechnet ( $\text{NUM/DUR}$  Schritte pro Sekunde) sowie die Ganggeschwindigkeit (GSP) ( $\text{GSP } 40 \text{ Meter/DUR}$ ).

### **b) Spezielle Parameter, die aus der GRF-Kurve extrahiert wurden**

Ein Gangzyklus besteht aus einem Schritt mit dem rechten und einem Schritt mit dem linken Bein. Wenn ein Bein in der Luft ist (SSW, single swing Phase), sind die Werte bei allen acht Sensoren eines Messschuhes null. Wenn das Bein aufgesetzt wird, steigt der Wert der Schwerpunktkurve schnell an (siehe Abbildungen 4,5,6). Sie erreicht das Maximum, wenn das andere Bein gerade seine Schwungphase beginnt (single swing Phase des zweiten Beines). Bis dahin berühren beide Beine den Boden (double support des ersten Beines; DS). Anschliessend sinkt während des Abrollens die Schwerpunktkurve, die während der Mitte des Abrollens (Midstance-Zeitpunkt) ein Minimum erreicht und dann wieder bis zum Erreichen eines zweiten Maximums ansteigt. In dieser Anstiegsphase wird der Körperschwerpunkt zur anderen Seite geschoben, was so lange anhält, bis das andere Bein wieder den Boden berührt und seine Schwungphase (single swing Phase des zweiten Beines) beendet. Danach beginnt die Double-Support-Phase des anderen Beines und beide Beine berühren den Boden, bis die Schwungphase des ersten Beines wiedereinsetzt. Dieser Prozess ist in Abbildung 6 dargestellt.

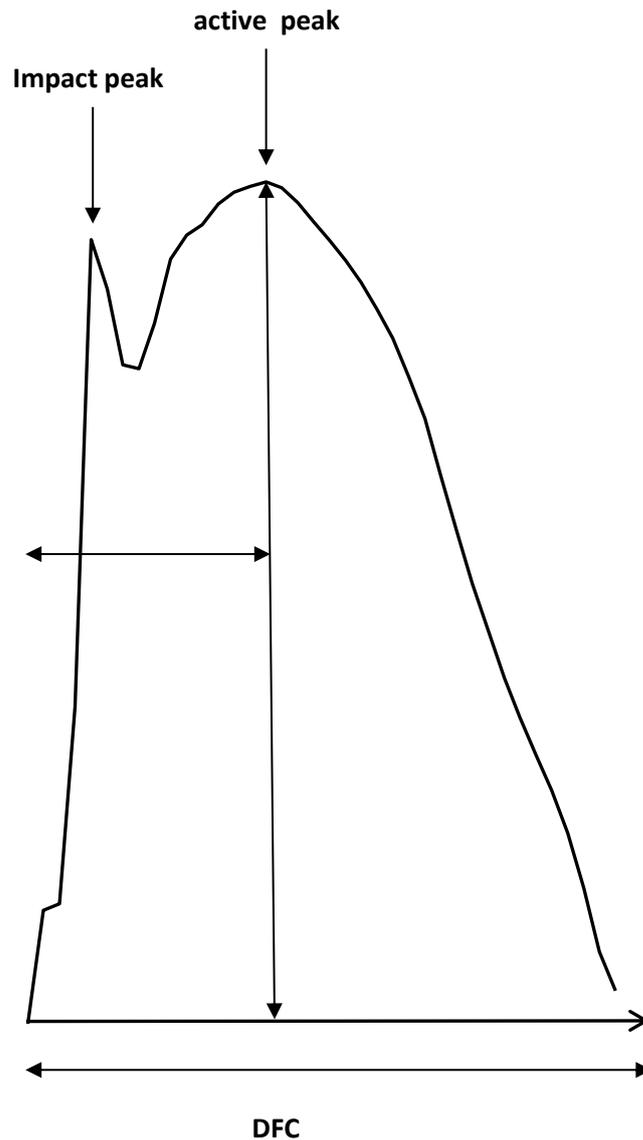
Abb. 6A zeigt die Relation der zeitlichen Parameter des linken (oben) und rechten Fußes zueinander. Dabei bedeutet SSWL «single swing»-Phase des linken Fußes, DSL-Dauer der «double support»-Phase des linken Fußes und STANL Dauer der Standphase des linken Fußes ( $\text{DSL+SSWL+DSR}$ ). Die Parameter SSWR, DSR, STANR sind analog definiert.



### c) Allgemeine Parameter des Hüpfens

Beim Hüpfen wurde nur ein allgemeiner zeitlicher Parameter erhoben: die Hüpfhäufigkeit (HF = Anzahl der Sprünge/Dauer des Hüpfens in Sekunden).

Abb.7: Beim Hüpfen wurden die Parameter Dauer des Fußkontaktes (DFC), Zeit bis zum Erreichen des Maximums (PT) und die Höhe des Maximums (PA) bestimmt (Eigene Abbildung).



Da (normalerweise) nur ein Gipfel bei den Kraftkurven des Hüpfens vorhanden ist, wurde die Zeit bis zum Erreichen des Gipfels (PT) sowie die Amplitude des Gipfels (PA) bestimmt. Zusätzlich wurde registriert, ob ein relevanter Vorgipfel (impact peak) vorhanden war.

#### **d) Parameter des Rennens (Schnelles Laufen)**

Ein Patient war in der Lage schnell zu laufen, wenn er abwechselnd 5-mal in alternierender Folge mit nur einem Bein den Boden berührte. Aus den 40 Metern, die versucht wurden zu rennen, mussten bei einigen Patienten Abschnitte gewählt werden, auf welchen sie gerannt sind. Diese Strecke wurde auf die verlangten 40 Meter hochgerechnet.

Es wurden (mindestens) fünf Schwerpunktkurven pro Fuß gemittelt. Die Form der Schwerpunktkurven war ähnlich wie beim Hüpfen, sodass pro Fuß die Zeit bis zum Gipfel der Schwerpunktkurve (PT) und die Amplitude des Gipfels (PA) bestimmt wurden. Beim schnellen Laufen wurde anders als beim Hüpfen nicht darauf geachtet, ob ein Vorpeak (impact peak) vorhanden war.

### **2.10 Statistik**

Für die Vergleiche zwischen Patienten und Kontrollpersonen wurde der nichtparametrische Whitney-U-Test verwendet. Für Korrelationen wurde der nicht-parametrische Spearman's rho Koeffizient berechnet. In einigen Abbildungen ist zudem eine lineare Regressionsgerade eingezeichnet, die jedoch nur zur Erläuterung des Zusammenhangs dient. Die statistische Testung erfolgte immer nicht-parametrisch.

Zur Untersuchung dessen, welche Einzelitems des klinischen Scores welche Bedeutung haben, wurde eine Faktorenanalyse durchgeführt. Um zu testen, ob Alter, Alter bei Behandlungsbeginn oder Dauer der Behandlung einen Einfluss auf das Langzeitergebnis der Therapie haben, wurde eine ANOVA gerechnet.

Zudem wurden die Patienten in drei Gruppen mit unterschiedlichen Schweregraden (MILD: TS 0-3; MOD: TS 4-6; SEV: TS >6) eingeteilt, um zu testen, ob sich bei einzelnen Parametern (wie z.B. den Laborparametern) Unterschiede zwischen den Untergruppen mit verschiedenen Schweregraden finden lassen. Alle Testprozeduren (ANOVA, Faktorenanalyse, Korrelationen, Mittelwertvergleiche) wurden aus dem SPSS Statistikpaket gewählt (Version 25; IBM Analytics, Armonk, USA).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Klinisches Spektrum

Die 30 untersuchten Patienten waren zwischen 15 und 56 Jahre alt (MW: 34.2 +/- 11 Jahre). Neunzehn der Patienten waren männlich, elf weiblich. Das Alter bei Diagnosestellung variierte zwischen elf und 36 Jahren (MW: 22 +/- 6.8 Jahre). Alle Patienten wurden behandelt. Die Dauer der Behandlung reichte von 31 bis 376 Monate (MW: 144 +/- 106 Monate). Alle Patienten wurden zunächst mit D-Penicillamin (DPA) behandelt, jedoch wurde die Hälfte von ihnen später mit oder ohne zusätzliche Zinkapplikation auf Trientine® (TRIEN) umgestellt. Ein Patient wurde nur mit Zink therapiert (siehe Tabelle 1).

Die neurologische Symptomatik der Patienten der Studie wurde klinisch mit dem Düsseldorfer Wilson Score (DWS) beurteilt. Es wurden sieben motorische Symptome und drei nichtmotorische Symptome beurteilt (siehe Methoden) und zu einem motorischen Score (MotS) bzw. zu einem nichtmotorischen Score (N-MotS) addiert. Die Summe von MotS und N-MotS ergab den Gesamtscore TS.

In Tabelle 2 sind die jeweilige Anzahl und Prozentsätze der Patienten mit verschiedenen Symptomen angegeben.

**Tabelle 2: Häufigkeit der 10 Symptome des DWS (Düsseldorfer Wilson Score)**

Symptom	Anzahl	Prozentsatz
Bradykinese	27	90
Dysarthrie	20	66
Dystonie	12	38
Tremor	14	41
Gang	6	20
Okulomotorische Störungen	3	10
zerebelläre Störungen	12	38
Reflexe	10	33
Sensibilität	6	20
Neuropsychiatrische Symptome	9	30

In einer Faktorenanalyse wurde untersucht, welche Symptome den meisten Einfluss auf die Varianz der Symptome haben. Der erste Faktor, bestehend aus Tremor (Loading-Faktor: 0.84) und Reflexen (Loading-Faktor: 0.83), erklärte 45.9 Prozent der Varianz. Der zweite Faktor, bestehend aus Dystonie (Loading-Faktor: 0.93) und Dysarthrie (Loading-Faktor: 0.71), erklärte weitere 17.4 Prozent der Varianz. Der dritte Faktor, bestehend aus zerebellären Störungen (Loading-Faktor: 0.83) und Gangstörungen (Loading-Faktor: 0.64), erklärte weitere 10.9 Prozent der Varianz. Diese drei Faktoren erklärten somit insgesamt fast 75-Prozent der Gesamtvarianz. Das bedeutet jedoch, dass auch die restlichen Symptome oder Symptomkombinationen noch zur Erklärung der Gesamtvarianz beitragen und bei der klinischen Untersuchung nicht vernachlässigt werden dürfen.

Mithilfe einer ANOVA wurde der Einfluss des Alters der Patienten (ALT), des Alters bei Diagnosestellung (ADS) und der Dauer der Behandlung (DURT) auf den Schweregrad der Patienten getestet. Dazu wurden die Patienten in eine mild betroffene Untergruppe (MIL: TS < 3), in eine moderat betroffene Untergruppe (MOD: TS: 3-6) und eine schwer betroffene Untergruppe (SEV: TS>6) eingeteilt. Die ANOVA zeigte keinen Gruppenunterschied für ALT, ADS und DURT. Die (nichtparametrische) Korrelationsanalyse zeigte allerdings eine signifikante Zunahme ( $r = 0.438$ ;  $p < 0.018$ ) des Gesamtscores TS mit der Dauer der Behandlung (DURT). Dies ist in Abb. 8 visualisiert, wobei TS-Werte als runder schwarzer Punkt dargestellt sind. Die Regressionsgerade (durchgezogene schwarze Linie in Abb. 8) zwischen TS und DURT steigt signifikant an. Das gilt jedoch nicht für die Regressionsgerade zwischen MotS und DURT (gestrichelte Linie in Abb. 8; MotS-Werte sind als offene Quadrate dargestellt, um TS noch erkennbar zu machen, wenn MotS und TS zusammenfallen, also  $N\text{-MotS} = 0$  ist), die Korrelation ist nicht signifikant ( $r = 0.305$ ; n.s.). Die Korrelation zwischen N-MotS und DURT ist dagegen hochsignifikant positiv ( $r = 0.608$ ;  $p < 0.003$ ), weil alle Symptome des N-MotS mit dem Alter (und damit mit der Behandlungsdauer) signifikant korrelieren (Reflexe:  $r = 0.554$ ,  $p < 0.002$ ; sensible Defizite:  $r = 0.517$ ,  $p < 0.004$ ; neuropsychiatrische Defizite:  $r = 0.417$ ;  $p < 0.025$ ). Interessant ist auch, dass der Score-Wert für Tremor signifikant mit der Dauer der Behandlung korreliert ( $r = 0.392$ ,  $p < 0.035$ ). Dies wird in der Diskussion besprochen, wenn das Thema Compliance aufgegriffen wird.

Abschliessend sei zur rein klinischen Analyse noch angemerkt, dass die sechs Patienten mit neuropsychiatrischen Defiziten insgesamt einen signifikant ( $p < 0.01$ ) höheren

Gesamtscore aufwiesen als der Rest der Patienten. Dies hängt ebenfalls mit der Compliance zusammen.

Abb. 8: Korrelation von MotS und TS mit der Behandlungsdauer DURT (Eigene Abbildung) (33).

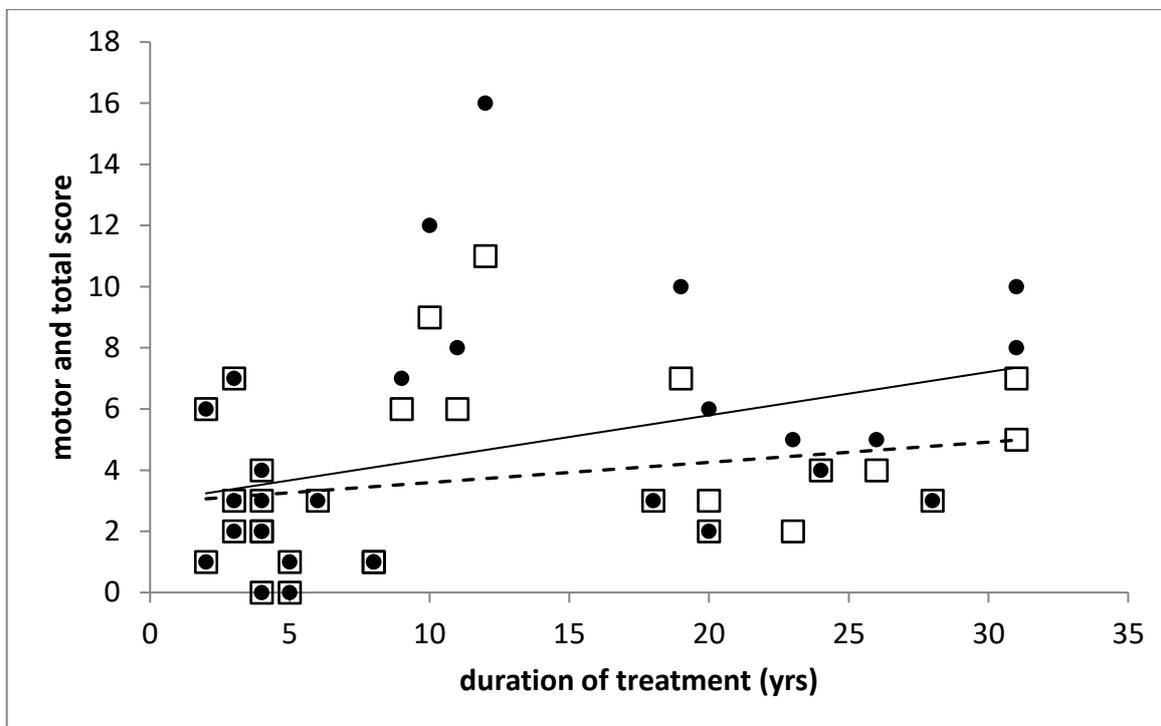


Abb. 8: Quadrate=MotS=motorischer Score; schwarze Punkte=TS=Gesamtscore; wenn der nicht-motorische Score 0 ist, fallen MotS und TS zusammen.

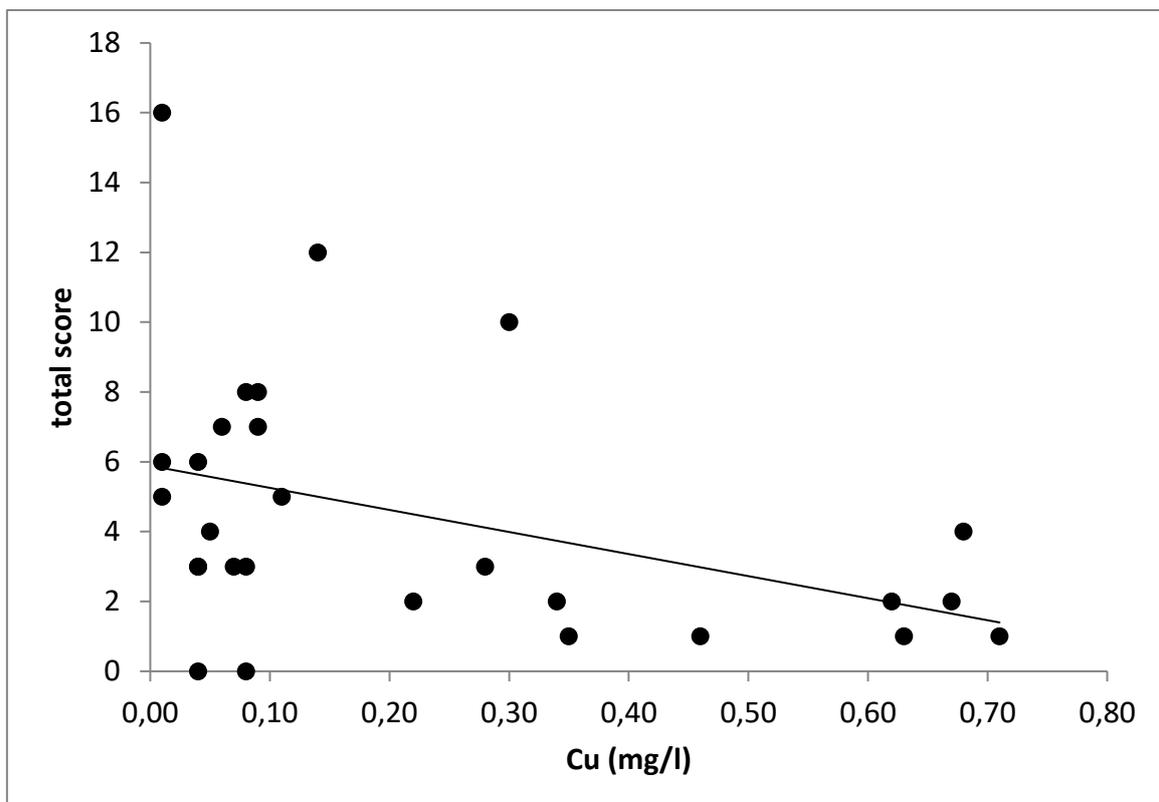
Die klinischen Symptome wurden mit den Laborwerten verglichen. Zunächst wurde eine Faktorenanalyse für die Laborwerte durchgeführt. Der wichtigste Faktor, welcher 26.6 Prozent der Gesamtvarianz der Laborwerte erklärt, bestand aus Coeruloplasmin und Serumkupfer (Coeruloplasmin: Loading-Faktor 0.951; Serum-Kupfer: Loading-Faktor: 0.858). Der 2. Faktor, der 23.6 Prozent Varianz erklärt, bestand aus Leberwerten (GOT: Loading-Faktor: 0.84; GPT: Loading-Faktor: 0.84). Der 3. Faktor bestand aus der Gerinnung (INR: Loading-Faktor: 0.95).

Eine weitere ANOVA zeigte, dass die 24h-Urinkupfer-Konzentration (mg/l) in der MIL-Untergruppe im Vergleich zur MOD- oder SEV-Untergruppe signifikant ( $p < 0.05$ ) höher war. Die Urinkupferkonzentration war mit dem Gesamtscore TS signifikant negativ korreliert. Das ist in Abb. 9 dargestellt. In der schwer betroffenen Untergruppe waren die Leberwerte signifikant erhöht und korrelierten ausserdem signifikant mit dem Gesamtscore ( $r = 0.379$ ,  $p < 0.043$ ). Patienten mit nicht-motorischen Symptomen ( $n = 9$ ) hatten

signifikant ( $p < 0.004$ ) höhere GPT-Werte und signifikant niedrigere Kupferkonzentrationen ( $p < 0.042$ ) im Urin, wie auch die Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen ( $n = 6$ ).

Die Anzahl der Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen war signifikant ( $p < 0.015$ ) höher in der Schwerbetroffenen SEV-Untergruppe als in der MIL- und MOD-Gruppe. Auf diese Ergebnisse wird ebenfalls später näher eingegangen, wenn das Problem der Compliance diskutiert wird.

**Abb. 9: Signifikant negative Korrelation des Gesamtscores TS mit der 24h-Urinkupferkonzentration (Eigene Abbildung) (33).**



### 3.2 Analyse des Gehens

Nachdem das Spektrum der klinischen Symptome sowie die Laborwerte analysiert worden sind, soll nun das Gehen der Patienten untersucht werden. Dabei wird zunächst der globale zeitliche Parameter, dann das zeitliche Zusammenspiel beider Beine und schliesslich der Amplitudenparameter der Bodenreaktionskräfte vorgestellt.

#### 3.2.1 Globale zeitliche Parameter des Gehens von Patienten und Normalpersonen

Zu den globalen zeitlichen Parametern des Gehens gehören die Ganggeschwindigkeit (GSP) und die Kadenz (CAD=Schritte/min), die mit Körpergröße und Körpergewicht zusammenhängen. Alle 30 Wilsonpatienten waren in der Lage, frei zu gehen. Die Ergebnisse der Wilsonpatienten wurden mit denen eines alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpersonenkollektivs verglichen.

**Tabelle 3 A+B: Vergleich von demographischen, klinischen und globalen Gangdaten der Patienten und Kontrollpersonen.**

Tabelle 3 A				
Parameter		WD-Patienten n=30	Kontrollpersonen n=30	Signifikanzniveau
Alter (Jahre)	MV/SD	34.2/11.0	32.8/8.3	P =.571
	Bereich	15 – 56	14-51	n.s.
Geschlecht	m/f	19/11	19/11	P =1.0 (n.s.)
Alter bei Diagnose (Jahre)	MV/SD	22.0/6.8		
	Bereich	11 – 36		
Körpergröße (cm)	MV/SD	177.8/10.3	176.9/9.5	P =0.73
	Bereich	156-196	160-194	n.s.
Körpergewicht (kg)	MV/SD	72.7/1.5	73.6/14.8	P = 0.83
	Bereich	48-126	51-105	n.s.
Tabelle 3 B				
Parameter		WD-Patienten n=30	Kontrollpersonen n=30	Signifikanzniveau
DUR (s)	MV/SD	30.0/4.2	26.9/1.7	p<.001
CAD (/s)	MV/SD	1.81/0.14	1.91/0.08	p<.001
GSP (m/s)	MV/SD	1.35/0.17	1.49/0.09	p<.001
NUM (n=)	MV/SD	54.2/7.8	51.4/3.3	n.s.

**MV=Mittelwert; SD=Standardabweichung; DUR=Dauer des Gehens einer Gehstrecke von 40m; CAD=cadence; GSP=Ganggeschwindigkeit; NUM=Anzahl der benötigten Schritte für eine Gehstrecke von 40m.**

Die Wilsonpatienten benötigten im Mittel drei Sekunden länger für das Zurücklegen der 40 Meter-Strecke. Da die Streuung bei den Kontrollpersonen jedoch sehr klein war, ergab sich eine hochsignifikante ( $p<0.001$ ) Differenz und daraus resultierend eine hochsignifikante

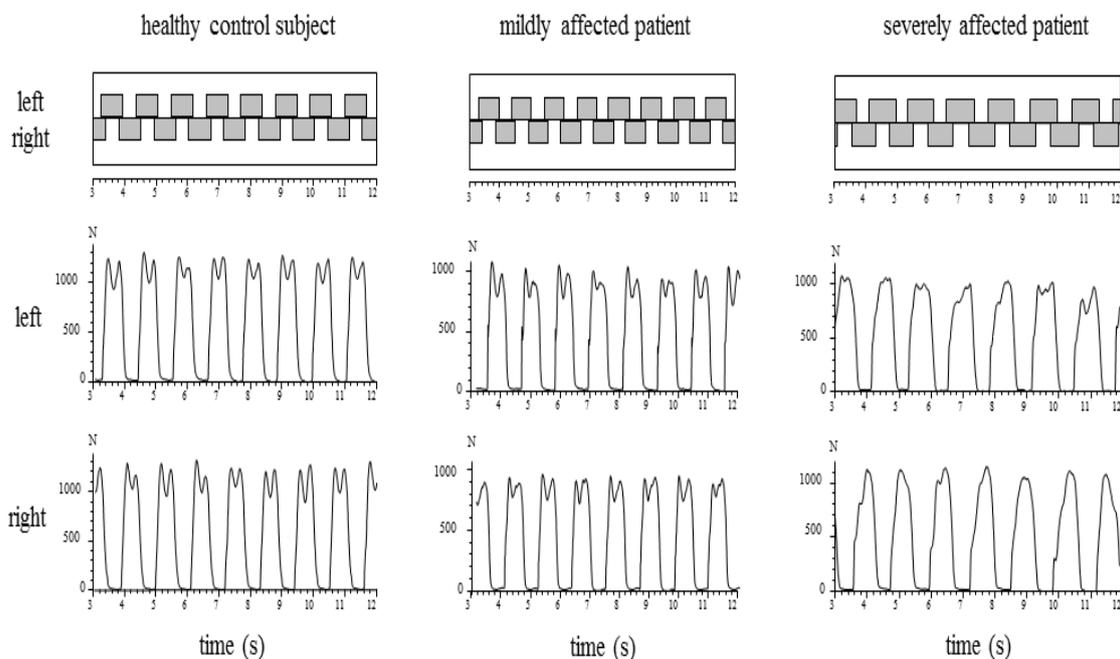
( $p < 0.001$ ) Reduktion der Ganggeschwindigkeit (GSP = 40m/DUR) der Wilsonpatienten gegenüber der Kontrollpersonen.

Die Schrittzahl (NUM), die für das Zurücklegen der 40 Meter benötigt wurde, unterschied sich in beiden Gruppen nicht. Damit war auch die Schrittlänge nicht signifikant unterschiedlich. Die Kadenz (NUM/DUR) war zwar nur gering, aber dennoch bei den Wilsonpatienten hochsignifikant ( $p < 0.001$ ) geringer im Vergleich zu den Kontrollpersonen (siehe Tab. 3). Die Wilsonpatienten gingen deshalb langsamer, weil sie weniger Schritte pro Zeiteinheit ausführten.

### 3.2.2 Zeitliches Zusammenspiel beider Beine bei Patienten und Normalpersonen

Um dies weiter abzuklären, wurde das Zusammenspiel beider Beine analysiert. In Abb. 10 sind das zeitliche Zusammenspiel beider Beine für eine Normalperson (links), einen leicht bis mittelschwer betroffenen Patienten (Mitte) und einen schwer betroffenen Patienten dargestellt.

**Abb. 10: Beispiel für eine Messung des freien Gehens: oben sind die Schrittabfolgezeiten und unten die Bodeneraktionskräfte dargestellt. Der linke Bildteil zeigt das Gehen einer Normalperson, der mittlere Bildteil das Gehen eines leicht betroffenen Wilsonpatienten und der rechte Bildteil das Gehen eines schwer betroffenen Wilsonpatienten (Eigene Abbildungen) (34).**



Entscheidend ist der obere Bildanteil. Die grauen Klötzchen geben an, wann das linke bzw. rechte Bein den Boden berührte. Alle zeitlichen Parameter lassen sich aus den folgenden

vier Parametern berechnen: Der „double support rechts“ (DSR) beginnt, wenn das linke Bein noch auf dem Boden steht und das rechte Bein aufgesetzt wird. DSR endet, wenn das linke Bein angehoben wird. Damit beginnt die „single stance time rechts“, die identisch ist mit der „single swing time links“ (SSWL). SSWL endet, wenn das linke Bein wieder aufgesetzt wird und DSL beginnt (siehe Methoden). Die Schrittzeit des rechten Beines („step time rechts“; STEPR) ist DSR+SSWL, die Standzeit (Zeit während der der Patient auf dem rechten Bein steht = „stance time rechts“; STANR) ist DSR+SSWL+DSL. Ein Gangzyklus setzt sich zusammen aus einem Schritt rechts (DSR+SSWL) und einem Schritt links (DSL+SSWR), ist also gleich der Summe (DSR+SSWL+DSL+SSWR). Da sich alle diese Parameter aus den vier Parametern, die in Tab. 3 angegeben sind, berechnen lassen, wurde auf eine vollständige Auflistung der verschiedenen Gangparameter verzichtet.

**Tabelle 4: Vergleich der zeitlichen Parameter des rechten und linken Beines.**

Die Parameter		WD-Patienten n=30	Kontrollpersonen n=30	Signifikanzniveau
SSWL (s)	MV/SD	0.43/0.05	0.40/0.02	p<.004
SSWR (s)	MV/SD	0.42/0.04	0.40/0.02	p<.02
DSL (s)	MV/SD	0.17/0.05	0.13/0.02	p<.10 (n.s.)
DSR (s)	MV/SD	0.14/0.05	0.11/0.02	p<.17 (n.s.)

**Tab. 4: SSWL= Single swing links; SSWR= Single swing rechts; DSL= Double support links; DSR= Double support rechts; MV= Mittelwert; SD= Standardabweichung; n.s= nicht signifikant; WD= Wilson disease; n= Anzahl; s= Sekunden**

Alle vier Parameter waren bei den Wilsonpatienten deutlich länger als bei den Kontrollpersonen. Da die Streuung der Werte (Standardabweichung/Mittelwert) bei den DSR und DSL-Werten aber deutlich größer war als bei den SSWR- und SSWL-Werten, unterschieden sich nur die SSWR und SSWL-Werte der Wilsonpatienten signifikant von denen der Kontrollpersonen. Wegen der signifikant verlängerten SSW-Werte waren auch die STEP- und STAN-Werte signifikant verlängert (nicht in Tab. 4 dargestellt). Zwischen den Parametern des rechten und linken Beines ergab sich kein Unterschied.

Der Reduktion der Ganggeschwindigkeit der Wilsonpatienten liegt also in erster Linie eine Verlängerung der „single swing“-Zeiten, also der Zeiten, in denen ein Bein in der Luft ist, zu Grunde. Normiert man nun alle Zeiten bezüglich der Ganggeschwindigkeit so, als würden alle Patienten und Kontrollpersonen mit derselben Geschwindigkeit gehen, finden sich keine Unterschiede mehr zwischen Patienten und Kontrollpersonen sowie zwischen

rechtem und linkem Bein. Im Prinzip gehen demnach die Wilsonpatienten mit einem normalen zeitlichen Zusammenspiel der Beine, aber mit einer leicht erniedrigten Ganggeschwindigkeit.

### 3.2.3 Analyse des Fußabrollverhaltens bei Patienten und Normalpersonen

Es sollen anschliessend die Amplitudenparameter der Bodenreaktionskräfte während des Gehens analysiert werden. In Abb. 10 sind im unteren Teil die Bodenreaktionskräfte einer Normalperson (links), eines leicht betroffenen Patienten (Mitte) und eines schwer betroffenen Patienten (rechts) dargestellt. Diese Abbildung macht klar, dass die senkrechte Komponente der Bodenreaktionskräfte (GRF-Kurve) normalerweise zwei Gipfel aufweist und dass diese Struktur bei schwer betroffenen Wilsonpatienten verloren geht. In dem hier untersuchten Kollektiv von Wilsonpatienten hatten sechs Patienten keine zweigipfligen GRF-Kurven. Diese sechs Patienten wiesen signifikant höhere N-MotS und TS auf (vergl. Tab. 5). Bei einseitiger Testung war auch der MotS dieser sechs Patienten signifikant höher als bei den übrigen Patienten. Vier dieser sechs Patienten gehörten zu jenen sechs Patienten, die bei der klinischen Prüfung einen auffälligen Gang-Score aufwiesen. Demnach sind die Patienten, bei denen eine zwei-gipflige GRF-Kurve fehlt, schwerer klinisch betroffen als die Patienten, die eine normale 2-gipflige GRF-Kurve aufweisen.

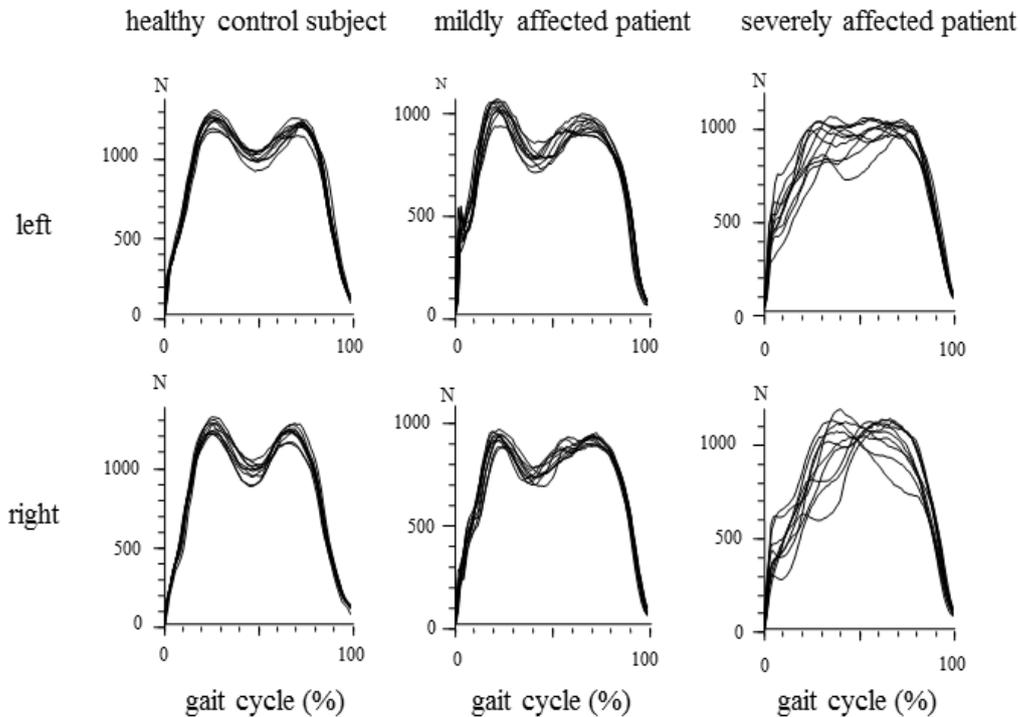
**Tabelle 5: Vergleich der klinischen Scores von WD-Patienten mit und ohne 2-gipflige GRF-Kurve**

Die Parameter		WD-Patienten mit zwei Gipfeln (peaks) (n=24)	WD-Patienten ohne Gipfel (peaks) (n=6)	Signifikanzniveau
MotS	MV/SD	3.3/2.3	5.8/4.0	p=.058 (n.s.)
N-MotS	MV/SD	0.7/1.2	2.2/2.2	p<.03
TS	MV/SD	4.0/3.0	8.0/5.8	p<.03

**Tab. 5: MotS=Motorscore; N-MotS=Non-Motorscore ; TS=Total Score ; MV = Mittelwert ; SD = Standardabweichung ; n.s.= nicht signifikant; WD = Wilson disease; n = Anzahl**

Die folgende Analyse konzentriert sich auf die GFR-Kurven der 24 Patienten, die zwei-gipflige GRF-Kurven aufwiesen. Normiert man diese Kurven auf dieselbe Dauer und überlagert die so normierten Kurven, kann die Variabilität der Parameter besser verglichen werden. Für die Kurven aus Abb. 10 wurde dies entsprechend durchgeführt.

**Abb. 11: 3 Beispiele von gemittelten Bodenreaktionskraftkurven (GRF-Kurve) während freien Gehens. Die typische zweigipflige Kurve findet sich bei der Normalperson (links) und dem leicht betroffenen Patienten (Mitte) aber nicht bei dem schwer betroffenen Wilsonpatienten (Eigene Abbildungen).**



Die beiden Gipfel der Normalperson in Abb. 11 erscheinen nahezu symmetrisch. Der erste Gipfel P1 entsteht, wenn ein Fuß aufgesetzt wird und immer mehr Kraft übernimmt, bis der andere Fuß gehoben wird. Danach entsteht, während des Abrollens des aufgesetzten Fußes, ein Tal oder Kraftminimum (T1), welches dann am ausgeprägtesten ist, wenn das andere Bein gerade neben dem Standbein vorbeigeschwungen wird („midstance phase“). Danach wird mit dem Vorfuß und der Großzehe vermehrt Kraft ausgeübt, um den Körperschwerpunkt zur anderen Seite zu schieben und das Bein auf die Schwungphase vorzubereiten. Der Kraftgipfel P2 wird erreicht, wenn das andere Bein beginnt, Kraft zu übernehmen.

**Tabelle 6: Vergleiche von demografischen und klinischen Daten des Gehens von Patienten und Normalpersonen**

		WD-Patienten mit 2-gipfliger GRF-Kurve (n=24)	Normalpersonen (n=30)	Signifikanzniveau
P1A (N)	MV/SD	1060/258	1181/297	p<.12 (n.s.)
V1A (N)	MV/SD	775/219	801/221	p<.12 (n.s.)
P2A (N)	MV/SD	923/241	1000/225	p<.23 (n.s.)
PD1 (N)	MV/SD	285/117	380/158	p<.02
PD2 (N)	MV/SD	147/75	200/102	p<.04
T1 (ms)	MV/SD	153/16	146/16	p<.13 (n.s.)
T1SD (ms)	MV/SD	17/15	10/4	p<0.02
T3 (ms)	MV/SD	456/53	456/29	p =1.0 (n.s.)
T3SD (ms)	MV/SD	29/13	19/11	p<.001
T2-T1 (ms)	MV/SD	159/27	168/23	p<0.18 (n.s.)
T3-T2 (ms)	MV/SD	144/55	142/21	p =.93 (n.s.)

**Tab. 6: MV = Mittelwert, SD = Standardabweichung, ms = Millisekunde, N = Newton, n.s. = nicht signifikant, P1A = Amplitude von Gipfel1; V1A = Amplitude von Tal1; P2A = Amplitude von Gipfel2; PD1 = Differenz zwischen P1 und V1; PD2 = Differenz zwischen P2 und V1; T1 = Zeit bis zum Gipfel 1; T1SD = Standardabweichung von T1; T3 = Zeit bis zum Gipfel2; T3SD = Standardabweichung von T3; T2 = Zeit bis zum Tal V1; T2-T1 = Zeitdifferenz zwischen T2 und T1; T3-T2 = Zeitdifferenz zwischen T3 und T2**

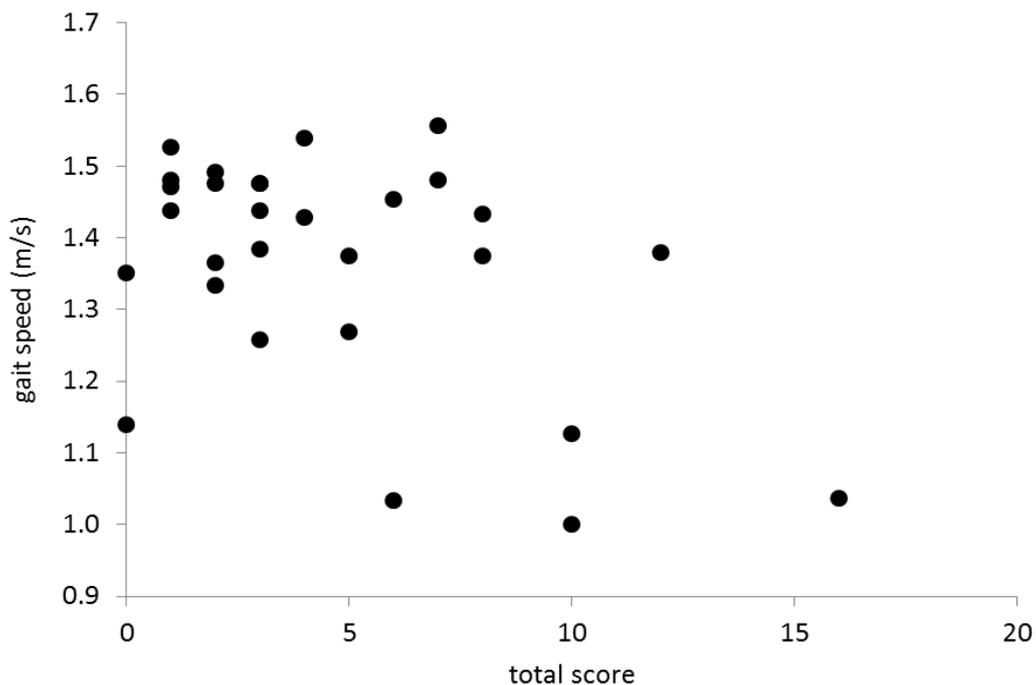
In Tab. 6 werden elf Parameter vorgestellt, die im Vergleich zwischen den 24 Wilsonpatienten und den 30 Normalpersonen betrachtet werden. Es fällt auf, dass die direkt zu messenden Parameter (Amplitude von Gipfel 1: P1A, Amplitude von Gipfel 2 P2A, Amplitude des Tales V1A, Zeit bis zum Gipfel P1: T1, Zeit bis zum Erreichen des Gipfels P2: T3) sich nicht signifikant zwischen Wilsonpatienten und Kontrollpersonen unterscheiden. Die Zeiten zwischen P1 und V1 (T2-T1) sowie zwischen V1 und P2 (T3-T2) unterscheiden sich ebenfalls nicht. Die Differenzen der Amplituden PD1 = P1A-V1A und PD2 = P2A-V1A sind jedoch bei den Wilsonpatienten signifikant kleiner. Ausserdem ist die Variabilität der Zeit bis zum Erreichen des Gipfels 1 (T1SD) und besonders die Zeit bis zum Erreichen des Gipfels 2 (T3SD) pro Patient ebenfalls bei den Wilsonpatienten signifikant höher. Zusammengefasst ist also die zweigipflige Modulation der GRF-Kurve deutlich geringer ausgeprägt und die Variabilität bis zum Erreichen der Gipfel deutlich erhöht. Die Gründe hierfür werden an späterer Stelle ausführlich diskutiert.

### 3.2.4 Korrelation von Gangparametern mit klinischen Scores und Laborparametern

Nachdem zahlreiche Parameter des Gehens analysiert worden sind, sollen die globalen Gangparameter Ganggeschwindigkeit und Kadenz mit den klinischen Scores, den übrigen Gangparametern und den Laborwerten korreliert werden. Die meisten dieser Korrelationen waren nicht signifikant. Es werden daher im Folgenden nur einige wichtige Korrelationen erwähnt.

Die Ganggeschwindigkeit war signifikant mit dem Gesamtscore korreliert ( $p < 0.042$ ). Je schwerer die Symptomatik der Wilsonpatienten, desto langsamer gingen sie. Dies ist in Abb. 12 dargestellt.

Abb. 12: Korrelation zwischen der Ganggeschwindigkeit und Gesamtscore (Eigene Abbildung) (34).

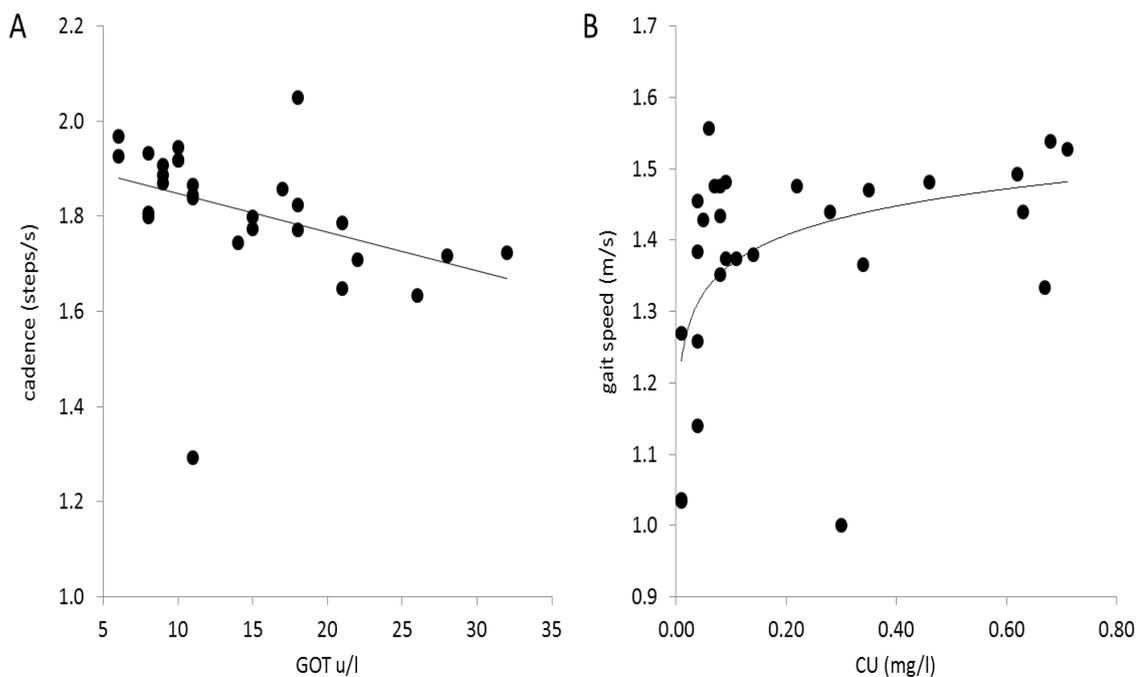


Zusätzlich waren alle drei Symptom-Scores des N-MotS und damit auch der N-MotS hochsignifikant ( $r = 0.593$ ,  $p < 0.001$ ) negativ mit der Ganggeschwindigkeit korreliert. Offensichtlich haben gerade die nicht-motorischen Symptome großen Einfluss auf die Ganggeschwindigkeit. Die Ganggeschwindigkeit war dagegen nicht korreliert mit der Amplitude von P1, aber wiederum mit der Modulation  $(P1A+P2A)/2-V1A$  ( $r = 0.438$ ;  $p < 0.32$ ) der GRF-Kurve. Interessanterweise korrelierte die Ganggeschwindigkeit wenig

mit der Differenz PD1 ( $r = 0.339$ ; n.s.), aber signifikant mit der Differenz PD2 ( $r = 0.412$ ;  $p < 0.045$ ). Dies wird ebenfalls an späterer Stelle ausführlich diskutiert.

Die Coeruloplasmin-Serumwerte waren ebenfalls signifikant mit der Ganggeschwindigkeit korreliert ( $r = 0.0394$ ,  $< 0.01$ ). Die Ganggeschwindigkeit zeigt zudem eine signifikante ( $r = 0.414$ ,  $p < 0.003$ ) Korrelation mit der Konzentration von Kupfer im 24 h-Urin. Das ist in Abb. 13B dargestellt. Wenn man eine nichtlineare logarithmische Regressionskurve anpasst, ist die Korrelation noch deutlich besser ( $r = 0.504$ ,  $p < 0.002$ ). Dabei wurde der offensichtliche Ausreißer mit in die Korrelation einbezogen. Ohne diesen Ausreißer wären die Korrelationen noch signifikanter.

**Abb. 13 A+B:** Abb. 13A zeigt die negative Korrelation der Kadenz mit dem Leberwert GOT. Die Ganggeschwindigkeit zeigt auch eine signifikante nichtlineare Korrelation mit der Konzentration von Kupfer in dem 24 h-Urin. Das ist in Abb. 13B dargestellt (Eigene Abbildungen) (34).



Die Kadenz war mit den klinischen Parametern sowie mit den übrigen Parametern des Gehens nicht korreliert. Bei den Laborparametern fand sich jedoch eine hochsignifikante ( $p < 0.001$ ) negative Korrelation mit allen Leberenzymen. Dies ist exemplarisch für die Korrelation der Kadenz mit der GOT in Abb. 13A gezeigt. Der Ausreißer wurde mit in die Korrelationsberechnung einbezogen. Erwähnenswert sind die hochsignifikanten ( $r = 0.593$ ,  $p < 0.001$ ) Korrelationen des Symptom-Scores “sensorische Defizite” mit den Doppelstandzeiten DSR und DSL und der Differenz zwischen P1 und V1 (PD1:  $r = 0.519$ ,

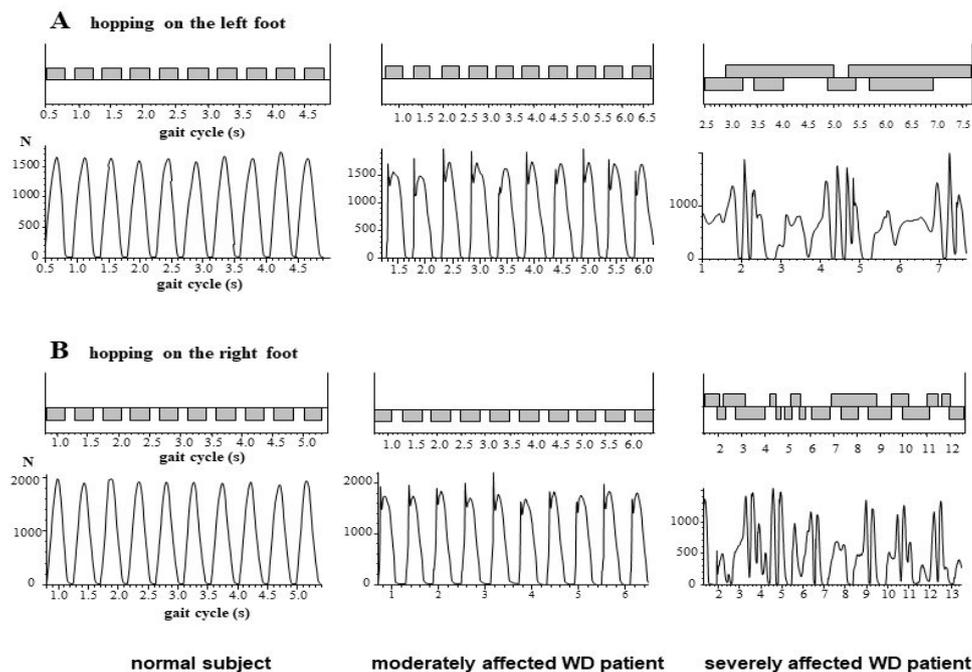
$p < 0.009$ ). Hochsignifikant ( $r = -0.543$ ,  $p < 0.002$ ) negativ sind auch die Korrelationen von der Variabilität der Zeit bis zum Erreichen des Gipfel 1 (T1SD) mit dem Coeruloplasmin-Serumwert sowie die Dauer der SSWR und SSWL-Werte mit den Leberwerten (SSW (R+L):  $r = 0.463$ ,  $p < 0.01$ ). Für STEP (R+L) finden sich noch höhere Korrelationen ( $r = 0.547$ ,  $p < 0.001$ ) z.B. mit den GPT-Werten.

### 3.3 Analyse des Hüpfens

Nachdem die Wilsonpatienten 40 Meter gegangen waren, sollten sie auf einem Bein hüpfen. Die Reihenfolge der Beine, also ob sie zunächst auf dem rechten oder auf dem linken Bein hüpfen, wurde ausgelost.

Ein Proband war in der Lage, auf einem Bein zu hüpfen, wenn er sich 5-mal hintereinander mit einem Bein von dem Boden lösen konnte, ohne dass der andere Fuß den Boden berührte. In Abb. 14 A+B (H1) ist das Hüpfen auf dem linken Bein im oberen Teil und das Hüpfen auf dem rechten Bein im unteren Teil dargestellt.

**Abb. 14 A+B: 3 Beispiele für eine Messung des Hüpfens. In A sind die Messungen für das linke Bein und B die für das rechte Bein dargestellt. Die Schrittabfolgezeiten werden in einem Bildteil oben und die Bodenreaktionskräfte (GRF-Kurve) oben dargestellt. Die Messung der Normalperson findet sich links, des leicht betroffenen Wilsonpatienten in der Mitte und die des schwer betroffenen Wilsonpatienten rechts (Eigene Abbildungen).**



Die Kontrollperson und der mittelschwer betroffene Wilson-Patient konnten sowohl auf dem rechten als auch auf dem linken Bein problemlos hüpfen (Abb. 14 A+B: linker und mittlerer Bildteil). Dem schwer betroffenen Patienten gelingt es dagegen nicht, sich von dem Boden zu lösen, ohne sich mit dem anderen Bein auf dem Boden abzustützen.

Von den ursprünglichen 30 Patienten nahmen nur 29 an dem Hüpfest teil. Davon konnten fünf nicht hüpfen, weder auf dem rechten noch auf dem linken Bein (NO-HOP-Gruppe). Einer dieser fünf Patienten schaffte es bereits nicht, drei Sekunden lang auf einem Bein stehen, während es zwei dieser Patienten nicht gelang, so zu hüpfen, dass beide Beine in der Luft waren (vergl. Abb. 14, rechter Bildteil). Die übrigen zwei Patienten konnten sich zwar vom Boden lösen, mussten sich aber beim Landen immer mit dem anderen Bein zusätzlich abstützen.

**Tabelle 7: Vergleich der Unterscores des DWS von 24 Patienten, die hüpfen konnten, und fünf Patienten, die nicht hüpfen konnten.**

<b>Teil A</b>				
Parameter		NO-HOP Untergruppe (n=5)	HOP Untergruppe (n=24)	Signifikanzniveau
MIL- group	Patientenzahl	0	10	
MOD-group	Patientenzahl	1	10	
SEV- group	Patientenzahl	4	4	p<.002
<b>Teil B</b>				
N-MotS = 0	Patientenzahl	0	19	
N-MotS > 0	Patientenzahl	5	5	p<.002
<b>Teil C</b>				
Keine psychiatrische Symptome	Patientenzahl	0	21	
Mit psychiatrischen Symptomen	Patientenzahl	5	3	p<.001
<b>Teil D</b>				
TS	MV/SD	10.8/3.6	3.4/2.4	p<.0001
MotS	MV/SD	7.4/3.0	3.0/2.0	p<.0001
N-MotS	MV/SD	3.4/0.9	0.4/0.9	p<.0001

**Tab. 7: NO-HOP = Patienten, die nicht hüpfen können; HOP = Patienten, die hüpfen können; MIL = leicht betroffene Patienten; MOD = mäßig betroffene Patienten; SEV = stark betroffene Patienten (siehe Methoden); TS = total score = Gesamtpunktzahl; MotS = Motor Score; N-MotS = nichtmotorischer Score (siehe Methoden); MV = Mittelwert; SD = Standardabweichung**

Der prozentuale Anteil von Personen, die einen positiven N-MotS hatten, war signifikant größer ( $p < 0.002$ ) in der NO-HOP-Gruppe als bei übrigen Patienten (Tab. 7). Der Anteil an Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen war in der NO-HOP-Gruppe ebenfalls signifikant erhöht ( $p < 0.001$ ). Für TS, MotS und N-MotS ergaben sich signifikant ( $p < 0.008$ ) höhere Werte in der NO-HOP-Gruppe im Vergleich zu den übrigen Patienten (Tab. 7). Die Wilsonpatienten, die nicht hüpfen konnten, waren also deutlich mehr klinisch betroffen als die Patienten, die hüpfen konnten. Damit ist Einbeinhüpfen offensichtlich ein wichtiger klinischer Test bei Wilsonpatienten.

Bei den 24 Patienten, die Hüpfen konnten (HOP-Gruppe), wurden drei Werte ermittelt: 1. die Hüpfrequenz (HF), 2. die Zeit bis zum Erreichen der Gipfelamplitude (PT) und 3. die Hüpfamplitude (PA). Es wurde ausserdem die Standardabweichung dieser Parameter untersucht (PTSD und PASD). Die Hüpfrequenz der 24 Wilsonpatienten unterschied sich nicht von jener der Kontrollpersonen (Tab. 8).

**Tabelle 8: Vergleich der HOP-Gruppe mit den Normalpersonen**

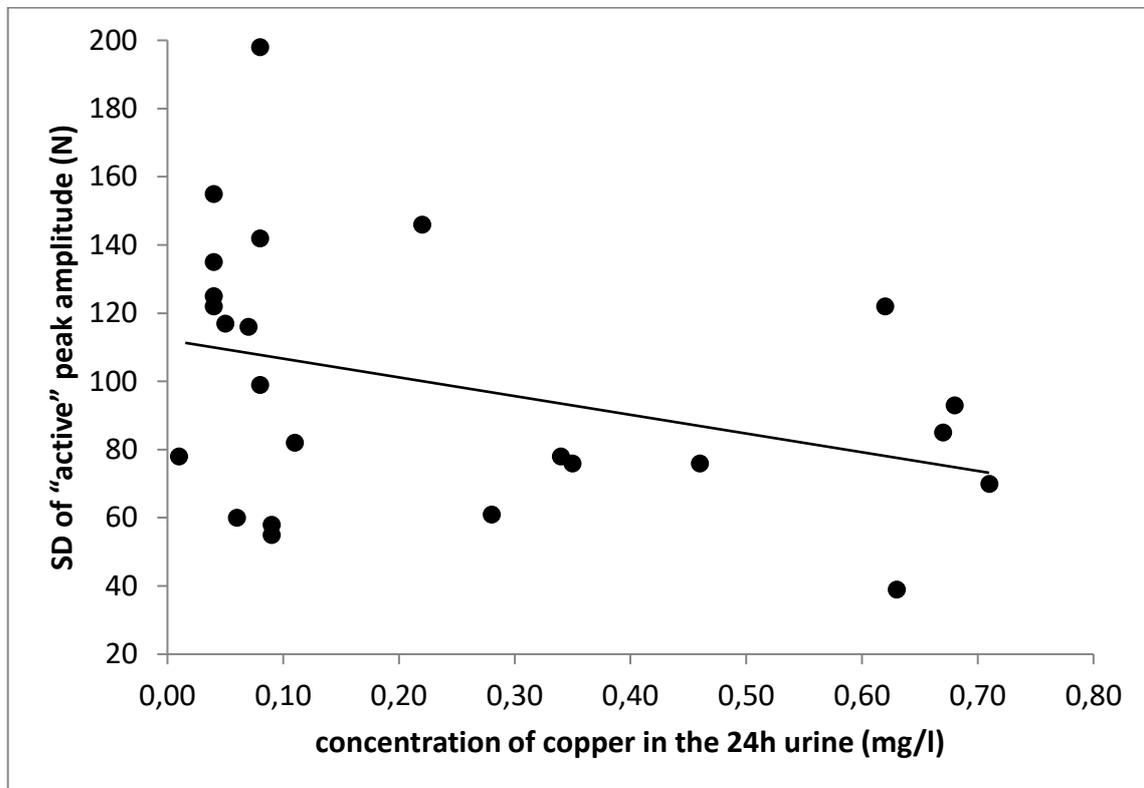
Die Parameter		HOP-Gruppe n=24	Normalpersonen n=30	Signifikanz- niveau
HF (1/s) R	MV/SD	1.90/0.33	1.92/0.18	p=.841 n.s.
HF (1/s) L	MV/SD	1.94/0.29	1.95/0.18	p=.681 n.s.
PT (ms) R	MV/SD	126.9/30.2	146.8/27.5	p<.014
PT (ms) L	MV/SD	127.8/27.2	144.4/24.6	p<.022

**Tab. 8:** HF = Hüpfrequenz, R=rechts, L = links, MV = Mittelwert, SD=Standardabweichung, PT = Zeit bis zum Erreichen des Kraftmaximums der GRF-Kurve; Hop-Gruppe = Untergruppe der Patienten, die hüpfen konnten.

Es gab zwar eine klare Tendenz für kleinere Gipfelamplituden der GRF-Kurven bei den Wilsonpatienten, aber der Unterschied war nicht signifikant (R:  $p = 0.164$ ; L:  $p = 0.198$ ). Die Zeit bis zum Erreichen des Kraftmaximums der GRF-Kurve war jedoch signifikant kürzer (siehe Tab. 8).

Es wurden bei der HOP-Gruppe PT, PA und die Dauer des Fußkontaktes (DFC) sowie deren Standardabweichungen (PTSD, PASD, DFCSD) mit den in den Methoden erwähnten Laborparametern korreliert.

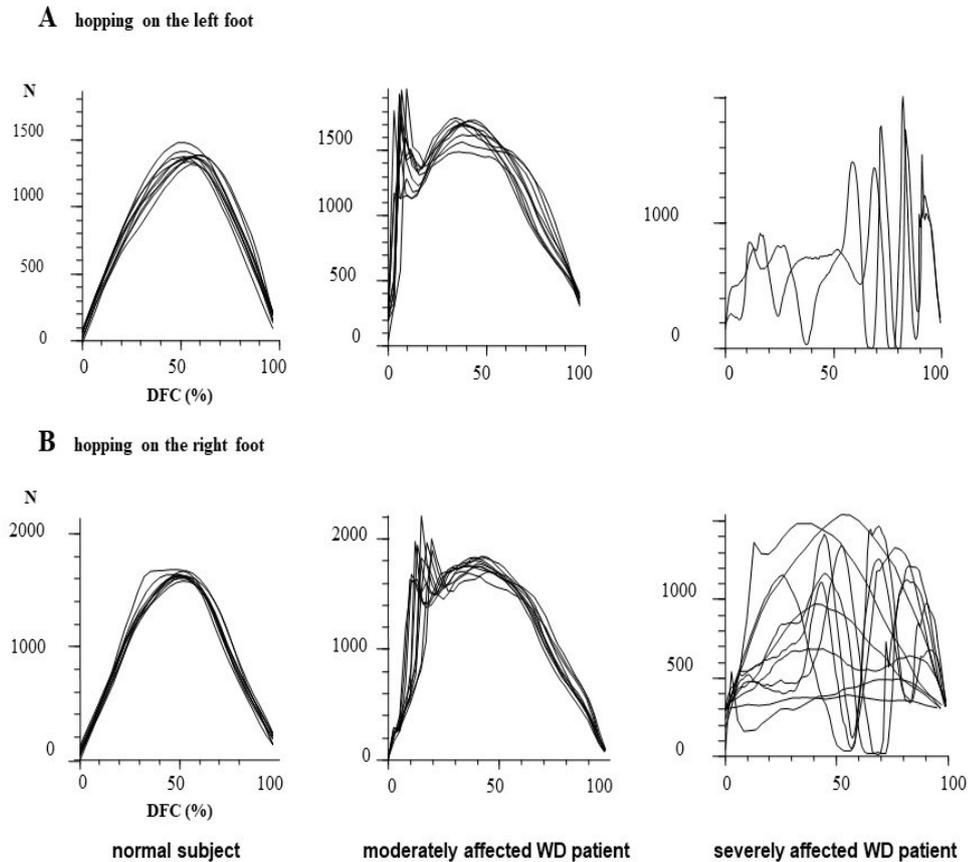
**Abb. 15: Signifikante negative Korrelation der Konzentration von Kupfer in dem 24 Std.-Urin mit der Variabilität des Kraftmaximums des Hüpfens. In dieser Abbildung ist die Korrelation für das rechte Bein dargestellt (Eigene Abbildung).**



Es fand sich lediglich für die Variabilität der Peakamplitude eine signifikant negative Korrelation ( $r = 0.478$ ;  $p < 0.18$ ) mit der Konzentration von Kupfer im 24 Std.-Urin. In Abb. 15 ist die Korrelation für das rechte Bein dargestellt. Bei fünf Patienten der HOP-Gruppe war der N-MotS größer als Null. Die nicht-parametrische Korrelation von Hüppfrequenz und N-MotS bei diesen Patienten war signifikant positiv ( $p < 0.048$ ). PA dieser fünf Patienten war signifikant ( $p < 0.048$ ) niedriger als für die restlichen 19 Patienten der HOP-Gruppe.

Vergleicht man die GRF-Kurven der Wilsonpatienten und die der Normalpersonen genauer, dann fällt auf, dass die GRF-Kurven von Wilsonpatienten mitunter einen Vorpeak aufwiesen, welcher (der Literatur folgend) "impact peak" genannt wurde. Ein Beispiel für einen Wilsonpatienten, der einen ausgeprägten "impact peak" aufwies, ist der mittelschwer betroffene Patient in Abb. 16 (rechter Bildteil).

**Abb. 16 A+B: 3 Beispiele für die gemittelten Bodenreaktionskräfte (GRF-Kurve) beim Hüpfen. In A sind die Daten des linken, in B die Daten des rechten Beines dargestellt. Die Messung der Normalperson findet sich links, des leicht betroffenen Wilsonpatienten in der Mitte und die des schwer betroffenen Wilsonpatienten rechts (Eigene Abbildungen).**



Zwölf der Wilsonpatienten hatten nicht nur einen “aktiven” Peak in der GRF-Kurve, sondern auch einen “impact peak” in allen Hüpfversuchen. Nur sechs Patienten hatten gar keinen “impact peak”. Es gab eine Tendenz zu niedriger PA und kürzerer PT bei den zwölf Patienten mit „impact peak” im Vergleich zu jenen, die nicht reproduzierbar einen “impact peak” aufwiesen.

### 3.4 Analyse des Rennens (Schnelles Laufen)

Für die Analyse des Rennens mussten die Patienten eine Strecke von 40 Metern möglichst schnell laufend zurücklegen, ohne dabei Unsicherheiten beim Laufen zu riskieren. Ein Patient konnte dann nicht rennen, wenn es keinen Abschnitt von fünf Rennzyklen in der Aufzeichnung des Rennens gab, während denen abwechselnd immer nur ein Bein den Boden berührte, es also keine Doppelstandzeiten gab.

**Abb. 17: 3 Beispiele für die Messungen des Rennens (Schnelles Laufen). Oben sind die Schrittabfolgezeiten (Klötzchen obere Abbildungen), unten die entsprechenden GRF-Kurven dargestellt. Die Messung der Normalperson findet sich links, des leichtbetroffenen Wilsonpatienten in der Mitte und die des schwerbetroffenen Wilsonpatienten rechts (Eigene Abbildungen).**

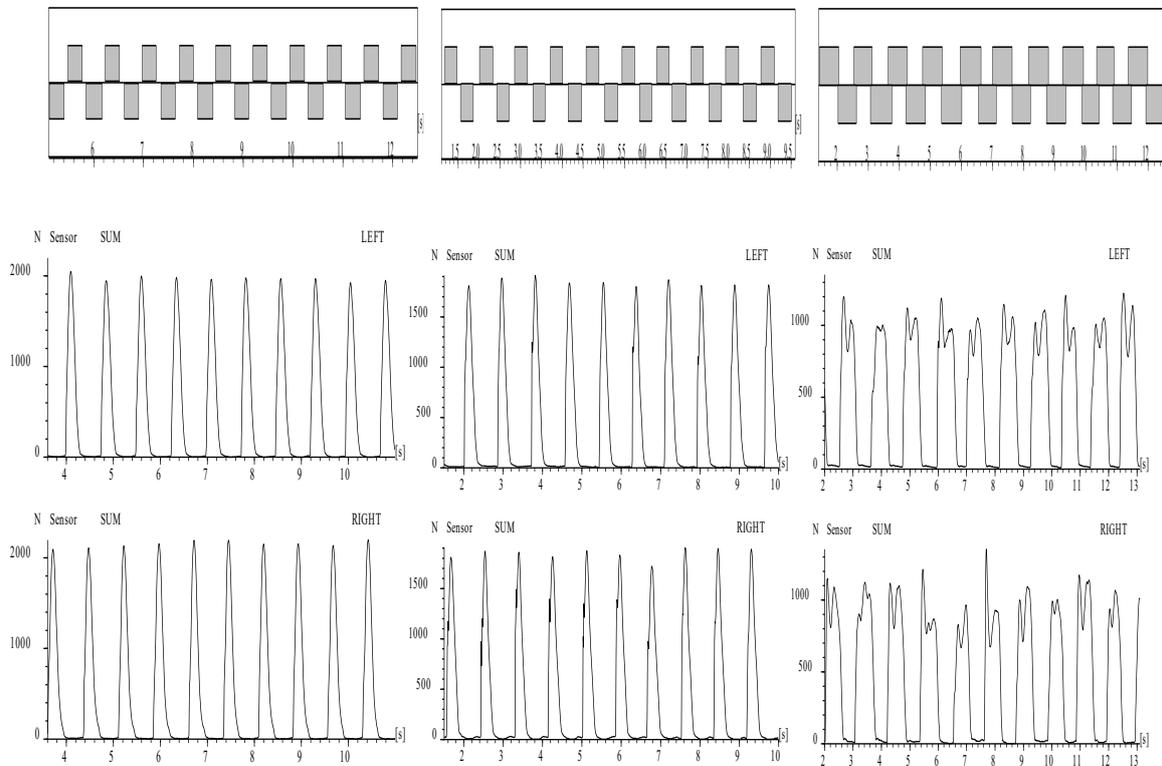
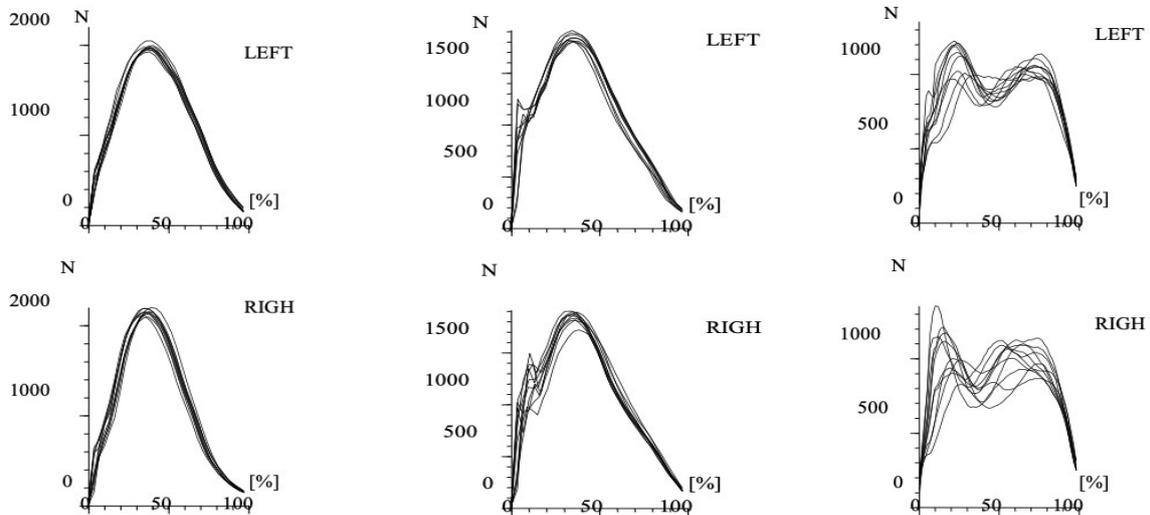


Abb. 17 zeigt zehn Rennzyklen einer Kontrollperson, zehn Rennzyklen eines leicht betroffenen Wilson-Patienten sowie zehn Zyklen von “Rennversuchen” eines schwerbetroffenen Patienten, der nicht rennen kann. Überlagert man die GRF-Kurven, zeigt sich bei der Normalperson nur ein Gipfel pro Fuß, bei dem leicht betroffenen Patienten ein kleiner Vor- und ein Hauptgipfel pro Fuß sowie bei dem schwer betroffenen Patienten eine doppelgipflige Kurve pro Fuß wie beim Gehen, da dieser nicht rennen, sondern offensichtlich nur schnell gehen kann (Abb. 18).

**Abb. 18: 3 Beispiele für die gemittelten Bodenreaktionskräfte (GRF-Kurve) beim Rennen (Schnelles Laufen) . Die Messung der Normalperson findet sich links, des leicht betroffenen Wilsonpatienten in der Mitte und die des schwer betroffenen Wilsonpatienten rechts (Eigene Abbildungen).**



### 3.4.1 Wilson-Patienten, die nicht rennen (Schnelles Laufen) konnten

Alle Kontrollpersonen konnten rennen, bei den Wilsonpatienten konnten jedoch fünf Personen nicht rennen. Diese bildeten die NO-RUN-Gruppe (Tab. 10R1).

**Tabelle 9: Vergleich von klinischen Daten zwischen der RUN- und NO-RUN-Gruppe**

Parameter	RUN-Gruppe	NO-RUN-Gruppe	Signifikanzniveau
Geschlechtsverteilung	18 m/7w	1m/4w	p=0.054; n.s.
TS	4.2 +/- 3.2	7.0 +/-6.2	p=0.14; n.s.
MotS	3.5 +/-2.4	4.8 +/-4.2	p=0.34; n.s.
N-MotS	0.7 +/- 1.2	2.2 +/- 1.8	p<0.03

**Tab. 9: TS=Gesamtscore; MotS=Motorscore; Non-Motorscore ; n.s.=nicht signifikant ; m=männlich; w=weiblich**

Von den 25 Patienten, die rennen konnten, waren 18 männlich. In der NO-RUN-Gruppe war nur ein männlicher Patient. Die shi-Quadrat-Testung auf eine unterschiedliche Geschlechtsverteilung war somit nicht signifikant (Tab. 9). TS und MotS der beiden Patientenuntergruppen unterschieden sich nicht, aber der N-MotS der NO-RUN-Gruppe war signifikant schlechter als bei der RUN-Gruppe (Tab. 9).

### 3.4.2 Vergleich des Rennens (Schnelles Laufen) bei Patienten und Normalpersonen

Wie beim Gehen gibt es auch beim Rennen zwei globale Parameter: Renn-Geschwindigkeit und Renn-Kadenz. Direkt gemessen wurde die Zeit in Sekunden, welche für das Rennen über eine Strecke von 40 Metern benötigt wurde (DUR-R). Ferner wurden die Schritte gezählt (NUM-R), welche für diese Strecke nötig waren. Die Rennkadenz ist  $\text{NUM-R/DUR-R}$  (1/s), die Renn-Geschwindigkeit ist  $40 \text{ Meter/DUR-R}$  (m/s).

Sowohl DUR-R als auch NUM-R waren bei den Wilson-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen signifikant größer ( $p < 0.02$ ; Tab. 10). Im Gegensatz zum Gehen ist also die Schrittlänge beim Laufen bei den Wilson-Patienten kürzer als bei den Kontrollpersonen. Für die Renn-Kadenz ergab sich bei den Wilson-Patienten ein Mittelwert von 2.6/s, bei den Kontrollen ein Mittelwert von 2.7/s; der Unterschied war somit nicht signifikant. Die mittlere Renn-Geschwindigkeit bei den Wilson-Patienten betrug 2.29m/s, bei den Normalpersonen 2.76m/s. Dieser Unterschied war signifikant ( $p < 0.02$ ).

**Tabelle 10: Vergleich der Rennparameter (Laufparameter) in der RUN-Gruppe und den Kontrollpersonen**

Parameter	RUN-group	Kontrollpersonen	Signifikanzniveau
DUR-R (in/ s)	17.5 +/- 7.0	14.5 +/- 1.7	$P < 0.02$
NUM-R	45.5 +/- 14.2	38.9 +/- 4.9	$P < 0.02$
DFC (s)	R: 0.36 +/- 0.12	R: 0.31 +/- 0.03	$P < 0.05$
	L: 0.35 +/- 0.12	L: 0.31 +/- 0.03	$P = 0.06$ ; n.s.
PA (N)	R: 1579 +/- 418	R: 1843 +/- 429	$P < 0.02$
	L: 1553 +/- 457	L: 1785 +/- 399	$P < 0.04$
TPSD (in ms)	R: 16.1 +/- 14.2	R: 9.2 +/- 2.5	$P < 0.01$
	L: 16.8 +/- 19.5	L: 9.1 +/- 2.6	$P < 0.04$

Tab. 10: DUR-R = Zeit, die benötigt wird, um 40 Meter zu laufen; NUM-R = Anzahl der Schritte, die benötigt werden, um 40 Meter zu laufen; DFC = Dauer des Fußbodenkontaktes; PA = Mittelwert (über alle Rennschritte / Laufschriffe) der Kraftmaxima der GRF-Kurven; TPSD = (Variabilität) Standardabweichung der Zeit bis zur maximalen Bodenreaktionskraft; R = rechtes Bein; L = linkes Bein

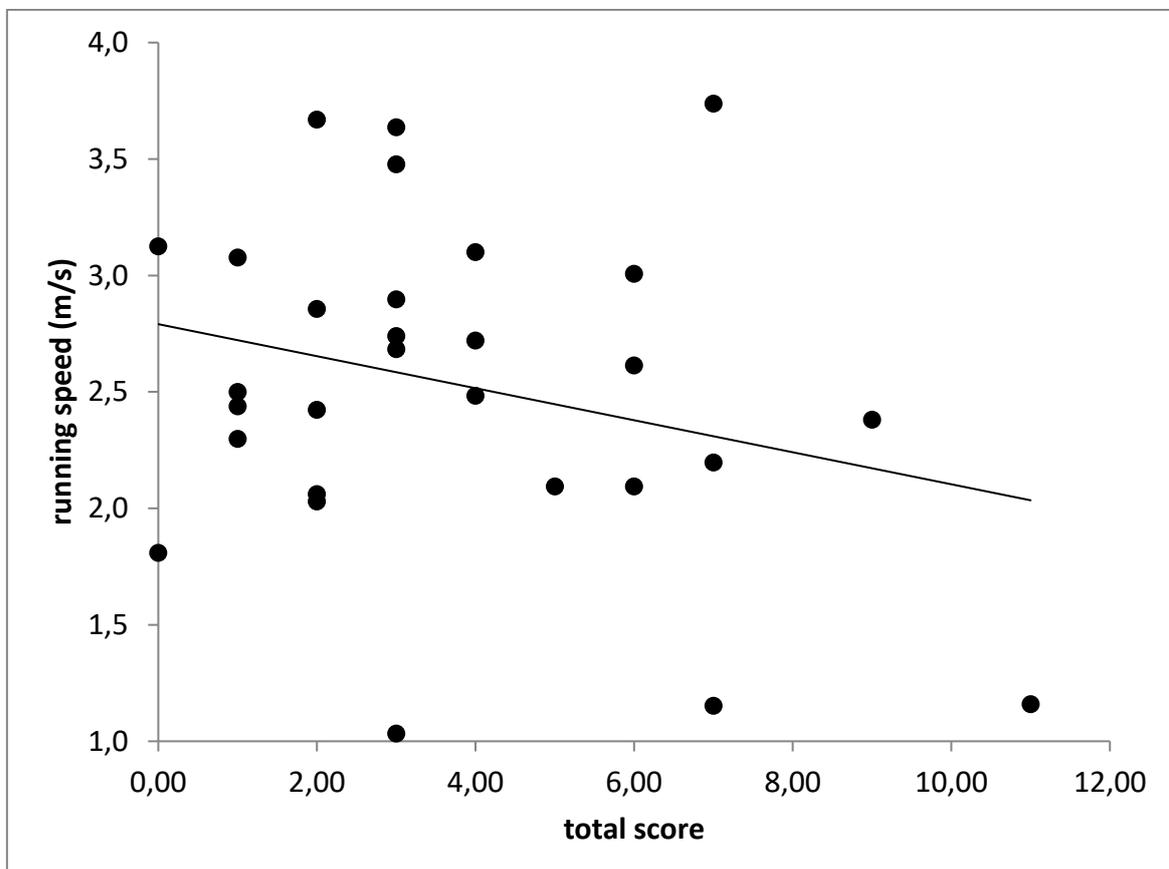
Die Dauer des Fußkontaktes (DFC) auf dem Boden war bei den Wilsonpatienten deutlich länger. Dies war für das rechte Bein signifikant, für das linke jedoch nicht (siehe Tab. 10). Die Amplitude der GRF-Kurve war bds. signifikant niedriger bei den Wilsonpatienten, was wahrscheinlich ebenfalls zur Reduktion der Renn-Geschwindigkeit beiträgt. Zusätzlich war die Variabilität beim einzelnen Patienten bis zum Erreichen des Kraftmaximums der GRF-Kurve signifikant höher. Dies wurde bereits beim Gehen beobachtet.

### 3.4.3 Korrelationen der Rennparameter (Laufparameter) mit Klinik und Laborwerten.

Teilte man die Patienten in drei Schweregrad-Gruppen ein (MILD-, MOD-, SEV-Gruppe) fand sich für keinen der Laufparameter ein Gruppeneffekt.

Der MotS korrelierte mit keinem der Laufparameter. Der Gesamtscore korrelierte nur mit der Ganggeschwindigkeit ( $p < 0.05$ ), siehe Abb.19, und der Variabilität der Zeit bis zum Erreichen des Kraftgipfels der GFz-Kurve (TPSD:  $r = 0.389$ ,  $p < 0.037$ ).

Abb. 19: Signifikante negative Korrelation der Geschwindigkeit des Rennens (Schnelles Laufen) mit dem Gesamtscore (Eigene Abbildung)



Der N-MotS korrelierte mit den meisten der Rennparameter:

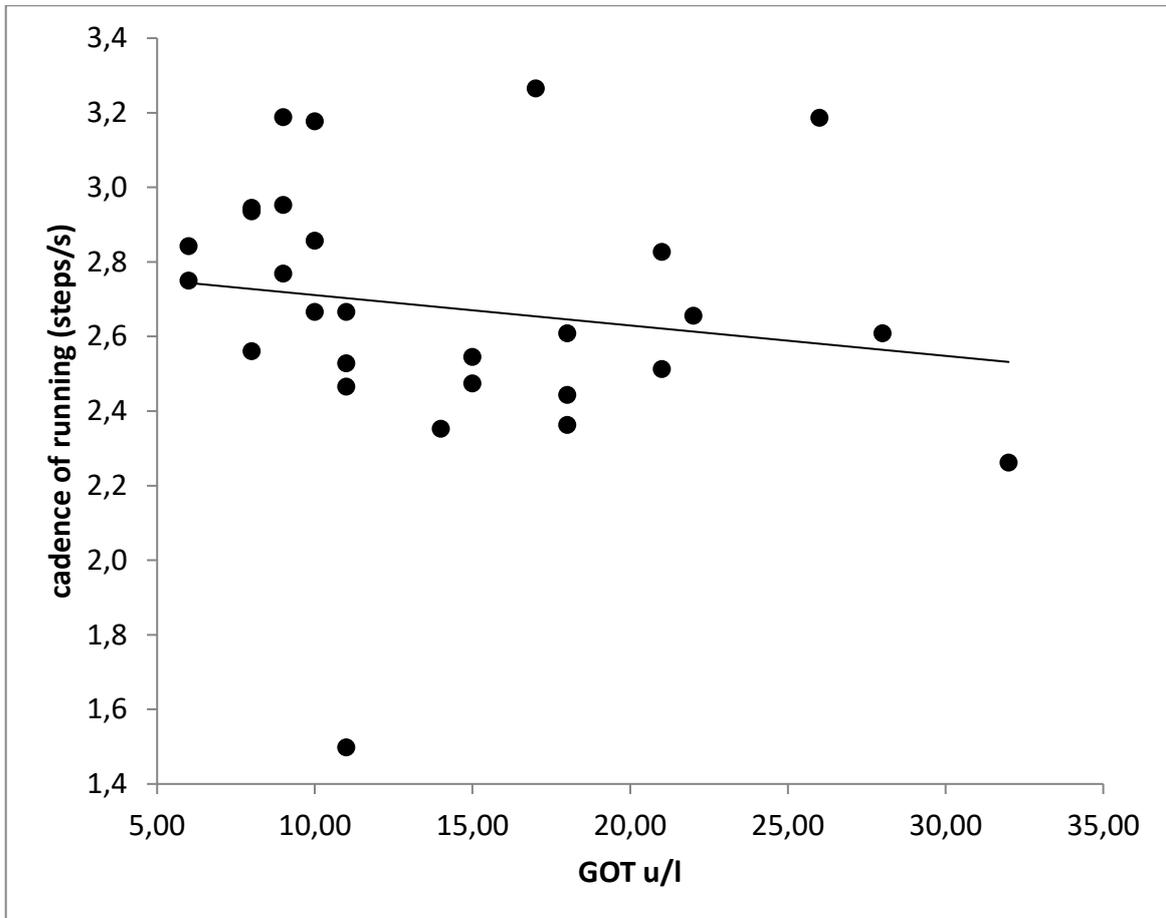
**Tabelle 11: Nicht-parametrische Korrelation des N-MotS mit verschiedenen Rennparametern (Laufparameter)**

Parameter	r=	P<	
NUM-R	0.577	0.001	
DUR-R	0.643	0.001	
SP-R	0.643	0.001	
DFC-R	0.569	0.001	
DFC-L	0.457	0.013	
TP-R	0.221	0.186	n.s.
TP-L	0.407	0.028	
TPSD-R	0.462	0.012	
TPSD-L	0.502	0.006	

**Tab. 11: n. s. = nicht signifikant; NUM-R = Anzahl der Schritte während des Rennens; DUR-R = Dauer des Rennens über eine Strecke von 40 Meter; SP-R = Geschwindigkeit beim Rennen; DFC R = Zeitdauer des Fußdrucks auf dem Boden; R=rechtes Bein; L = linkes Bein; TP R = Zeit bis zum Erreichen des Kraftmaximums für das rechte Bein; TP L= Zeit bis zum Erreichen des Kraftmaximums für das linke Bein; TPSD R und TPSD L= Variabilität (Standardabweichung) von TP R und TP L**

Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Laborwerten zwischen der RUN und NO-RUN-Gruppe. Die Leberwerte GPT und GOT korrelierten hochsignifikant negativ mit der Renngeschwindigkeit (GPT:  $r = 0.391$ ,  $p < 0.036$ ; GOT:  $r = 0.516$ ,  $p < 0.004$ ) und der Kadenz (GPT:  $r = 0.397$ ,  $p < 0.033$ ; GOT:  $r = 0.506$ ;  $p < 0.005$ ; siehe auch Abb. 20). Der offensichtliche Ausreißer wurde in die Berechnung mit einbezogen.

Abb. 20: Hochsignifikante negative Korrelation der Leberwerte GPT und GOT (hier nur GOT gezeigt) mit der Kadenz des Rennens (Schnelles Laufen) (Eigene Abbildung)



Erwähnenswert ist noch, dass die Kupferkonzentration im 24h-Urin (unter Medikation gemessen) und der Serumkreatinin-Spiegel signifikant negativ mit der Variabilität bis zum Erreichen des Kraftgipfels der GRF-Kurve TPSD korreliert waren (24h-Cu:  $r = 0.441$ ,  $p < 0.019$ ; Crea:  $r = 0.53$ ,  $p < 0.003$ ).

## 4 Diskussion

### 4.1 Gehört eine Gangstörung zum Krankheitsbild des Morbus Wilson?

In der Literatur sind die Angaben zur Prävalenz einer Gangstörung bei Morbus Wilson sehr unterschiedlich. So reicht das Spektrum von nicht vorhanden oder nicht erwähnt (22) bis hin zu einem angegebenen Wert von 75 Prozent (38). Die Gründe dafür sind sehr unterschiedlich. Ein polnisches Kollektiv von mehr als 100 Patienten beschreibt erhebliche Gangstörungen mit schweren Stürzen (32), die in dem hier untersuchten Kollektiv von 30 Patienten nicht vorhanden waren. Eine genauere Analyse der Unterschiede zwischen diesem und dem polnischen Kollektiv zeigt, dass im Gegensatz zu unserem Kollektiv, mit einem mittleren Alter von 22 +/- Jahren bei Diagnosestellung, die polnischen Patienten ein mittleres Alter von 36 +/- Jahren bei Diagnosestellung aufwiesen. Das bedeutet, dass die Patienten in dem hier untersuchten Kollektiv mehr als 14 Jahre früher behandelt wurden als die polnischen Patienten (32). Berücksichtigt man dabei noch, dass nach Burke et al. (31) Gangstörungen zu jenen Symptomen des Morbus Wilson zählen, die gut auf die Chelatbildner ansprechen, dann ist klar, dass in unserem Kollektiv, welches im Mittel mehr als 10 Jahre länger in Behandlung war als das polnische Kollektiv, das Symptom Gangstörung deutlich geringer ausgeprägt und bei einigen Patienten sogar gänzlich verschwunden war, sodass der Prozentsatz von Patienten mit klinisch manifester Gangstörung in dem hier untersuchten Kollektiv nur 20 Prozent betrug.

Damit hängt die Prävalenz von Gangstörungen in einem Wilson-Kollektiv ganz entscheidend von der Dauer der Erkrankung ohne Therapie sowie von der Qualität und der Dauer der Therapie ab. Angaben zur Prävalenz einzelner Symptome wie der Gangstörung sind daher nur mit großer Zurückhaltung zu beurteilen und nur in Zusammenhang mit den oben erwähnten behandlungsspezifischen Daten von Relevanz.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine klinisch manifeste Gangstörung nicht notwendigerweise zum Spektrum der Symptome von langzeitbehandelten Wilsonpatienten gehört und dass es Ziel der diagnostischen und therapeutischen Bemühungen sein muss, das Auftreten von Gangstörungen durch frühzeitige Behandlung zu vermeiden oder durch konsequente Behandlung wieder zum Verschwinden zu bringen.

Wichtig ist zudem die Beobachtung, dass die Wilsonpatienten in erster Linie eine Reduktion der Ganggeschwindigkeit aufweisen (siehe Tab. 10 und Abb. 10). Normiert man

einen Gangzyklus bezüglich seiner Dauer oder der Ganggeschwindigkeit, ergibt sich bei den Wilsonpatienten kein Unterschied mehr zu den Normalpersonen. Das bedeutet, dass der zentrale Gangmuster-Generator (39), der die abwechselnde Aktivierung des linken und rechten Beines bewirkt (40), bei den Wilsonpatienten nicht wesentlich gestört ist (34). Offensichtlich erfolgt die alternierende Aktivierung der Beine lediglich langsamer, da sich die Körpergrößen und Schrittlängen im Normalpersonen- und Wilsonpatienten-Kollektiv nicht unterscheiden (siehe Tab. 3).

## **4.2 Gibt es eine subklinische Gangstörung bei Morbus Wilson?**

Wenn es Wilsonpatienten gibt, bei denen vor Therapie eine klinisch manifeste Gangstörung vorhanden war, welche sich dann aber unter Therapie deutlich besserte (31) und wieder verschwand, dann muss es auch Patienten geben, die nur noch geringfügige Symptome aufweisen und bei denen sich vielleicht nur durch den Einsatz einer apparativen Ganganalyse und/oder durch die Ausführung erschwerter Gangvarianten (wie Hüpfen/Rennen) noch ein Defizit feststellen lässt. Dies war die Vorüberlegung zur Durchführung der drei vorliegenden Gangmessungen unter verschiedenen Bedingungen.

Die Hypothese, dass sich bei einigen langzeitbehandelten Wilsonpatienten Gangstörungen mit Hilfe einer instrumentellen Ganganalyse nachweisen lassen, konnte klar bewiesen werden. Schon beim normalen Gehen war die Modulation der sattelförmigen Körperschwerpunkt-Kurve (siehe Abb. 11) bei 20 Prozent der Wilsonpatienten deutlich gestört. Es zeigte sich, dass gerade die Patienten mit einem höheren Wilson-Score (SEV-Untergruppe) besonders häufig keine Sattelform der Kurve mehr aufwiesen (vergl. Tab. 5). Dabei fällt auf, dass es bei diesen Patienten nicht die Tendenz gab, mit der Ferse aufzusetzen, abzurollen und dann mit dem Vorfuß den Körperschwerpunkt zur anderen Seite zu schieben, sondern mit dem ganzen Fuß aufzusetzen, so dass nur ein Kraftgipfel entstand (vergl. Abb. 11; rechter Teil).

Dies kann so interpretiert werden, dass bei diesen Patienten einerseits die Vorfußhebung beim Aufsetzen mit der Ferse gestört zu sein scheint, dass aber andererseits auch die Erzeugung eines Kraftstoßes mit dem Vorfuß nicht adäquat war (vergl. Abb. 11). Es zeigte sich somit eine latente Reduktion der Fußbeweglichkeit bei einigen Patienten, die der klinischen Untersuchung entgeht und auch mit dem UFG nur schwer nachweisbar ist.

Die vom Gesamt-Wilson-Score abhängige Reduktion der Ganggeschwindigkeit (Abb. 12) ist konsistent mit diesen Überlegungen. Wenn die Mobilität des Fußes reduziert ist, dann erfolgt das Schieben des Körperschwerpunkts von einer Seite zur anderen langsamer. Deshalb passt die Reduktion der Ganggeschwindigkeit als globales Mass des Gehens zur beobachteten Reduktion der Modulation der Fußauftrittskurve.

Denkbar ist, dass es sich bei der reduzierten Mobilität des Fußes um eine fokale Dystonie handelt. Die Dystonien der oberen Extremitäten und des Rumpfes sind auch bei langzeitbehandelten Wilsonpatienten nicht selten (38 Prozent; siehe Tabelle 2) und persistieren häufig unter der Therapie (19, 33). Die Beobachtung einer milden Fußdystonie ist sehr schwierig. Selbst mit aufwendigen Analyse-Systemen, die aktive oder passive Marker verwenden, ist die Registrierung der abnormen Vorfußposition und von Zehenverkrallungen während des Gehens sehr schwierig. Dies ist wahrscheinlich der Grund, warum es zum Thema der Fußdystonien bei Morbus Wilson nahezu keine detaillierten Informationen gibt.

### **4.3 Analyse des Hüpfens als Beispiel einer erschwerten Gangvariante**

Aus dem oben beschriebenen Grund wurde das Hüpfen der Patienten untersucht. Die meisten der Patienten, die keine zweigipflige GRF-Kurve beim Gehen aufwiesen (sechs von 30 Patienten; vergl. auch Abb. 11), konnten auch nicht hüpfen (fünf von 29; vergl. auch Abb.14 A+B). Auffällig beim Hüpfen war, dass in der aufsteigenden Flanke der GRF-Kurve ein weiterer Gipfel bei mehr als der Hälfte der Wilsonpatienten beobachtet wurde, dessen Entstehung nicht ganz klar ist. Da solche „impact peaks“ auch bei hüpfenden Robotern beobachtet werden (41,42) und diese GRF-Kurven nicht mehr nur durch ein einfaches Masse-Feder-System (43, 44), sondern lediglich durch die Interaktion von einem vier Körperproblem erklärt werden können (44), wird davon ausgegangen, dass diese „impact peaks“ beim Hüpfen von Wilsonpatienten ein Koordinationsproblem andeuten, sodass Kopf, Rumpf, Arme und Beine nicht mehr zusammen als eine Einheit aktiviert werden, sondern etwas separat Schwingen und dadurch den „impact peak“ erzeugen (45).

#### **4.4 Analyse des Rennens (Schnelles Laufen) als weiteres Beispiel einer erschwerten Gangvariante**

Die meisten Patienten, die keine zweigipflige GRF-Kurve aufwiesen, konnten auch nicht rennen (vier von 29; vergl. Abb. 17 und 18 (jeweils rechter Bildteil)). Die Patienten, die rennen konnten, rannten etwas langsamer als die Normalpersonen (siehe Tabelle 10). Dies überrascht nicht, da bereits die Ganggeschwindigkeit bei den Wilsonpatienten verlangsamt war. Die Defizite, die beim Gehen deutlich wurden, waren auch beim Rennen messbar. Sichere neue Defizite brachte das Rennen gegenüber dem Hüpfen und Gehen jedoch nicht hervor (46).

Limitierend bei der Untersuchung des Rennens ist die Zurückhaltung der Patienten dahingehend, sich erheblich zu belasten. Ausserdem stellt das Laufen mit dem UFG eine leichte Behinderung dar. Angesichts des höheren Sturzrisikos beim Rennen, besonders bei der Untersuchung von moderat und schwer betroffenen Patienten, scheint der Zuwachs an Information durch die Analyse des Rennens nicht wesentlich zu sein, dafür aber eine erhöhte Verletzungsgefahr mitzubringen. Wahrscheinlich ist dies der Grund, warum in der Praxis der klinisch neurologischen Untersuchung weltweit zwar Gehen und Hüpfen, nicht aber dem Rennen wesentlicher Raum gegeben wurde.

#### **4.5 Was kann eine Gangstörung bei Morbus Wilson verschlimmern?**

Mit dem Alter verschlechtert sich die Gehfähigkeit, dies ist ein physiologischer Prozess (47). Bei den Wilsonpatienten beobachtet man in der Tat eine Verschlechterung des Gesamtscores mit der Dauer der Behandlung. Diese Verschlechterung des Gesamtscores resultiert nicht aus einer Verschlechterung der wilsontypischen motorischen Symptome, sondern in erster Linie aus der Verschlechterung der nichtmotorischen Scoreanteile, wie die Störungen der Sensibilität oder der Reflexe (siehe Abb. 8). Diese nicht wilsontypischen Symptome können aus Krankheiten resultieren, die mit dem Alter zunehmen, wie Polyneuropathien und/oder Wirbelsäulenprobleme.

Dem negativen Einfluss des Alters steht die zunehmende Verbesserung mit der Dauer der Behandlung entgegen. Offensichtlich ist dieser Einfluss der Compliance größer als der Einfluss des Alters. Korreliert man die Ganggeschwindigkeit mit Kontrollparametern der kupfereliminierenden Therapie (wie z.B. Kupfergehalt im 24h-Urin unter Medikation), dann ist klar, dass die Patienten, die eine hohe Kupferausscheidung aufweisen, schneller

gehen als die Patienten, die weniger Medikamente einnehmen und deshalb weniger Kupfer ausscheiden (vergl. Abb. 9).

Zudem wurde bei den Wilsonpatienten auch eine Korrelation der Kadenz mit den Leberwerten gefunden. Eine Zunahme der Gangstörung bei Patienten mit Leberzirrhose mit Zunahme der hepatischen Enzephalopathie ist gut bekannt (48, 49). Es litt jedoch keiner der Wilsonpatienten in dem untersuchten Kollektiv an einer so ausgeprägten Leberproblematik, dass eine hepatische Enzephalopathie aufgetreten wäre. Trotzdem bestand die negative Korrelation der Kadenz mit den Leberwerten (Abb. 13A). Dies deutet darauf hin, dass es möglicherweise doch bereits einen verschlechternden Einfluss auf den Gang gibt, wenn die Leber nicht mehr optimal funktioniert.

#### **4.6 Wie ist die klinische Relevanz der UFG-Methode zu beurteilen?**

Mit Hilfe der UFG-Methode haben wir Defizite in unserem Kollektiv von Wilsonpatienten identifizieren können, die bei der klinischen Untersuchung nicht zu entdecken gewesen sind. Im Prinzip wäre damit die UFG-Methode geeignet, klinische Verlaufskontrollen durchzuführen, weil sie Veränderungen zeigt, die der klinischen Untersuchung entgehen. Es gibt eine Korrelation der Ganggeschwindigkeit mit dem klinischen Score (Abb. 12), der Kadenz mit den Leberwerten (Abb. 13A) und der Ganggeschwindigkeit mit der Kupferausscheidung (Abb. 13B). Dies sind für eine Kontrolluntersuchung gute Voraussetzungen, da der klinische Schweregrad, eine einzelne Organfunktion sowie die Komplianz erfasst werden.

Allerdings wird die zeitliche Belastung und der technische Aufwand der UFG-Methode als zu hoch betrachtet, um bei allen Patienten eingesetzt zu werden. Im Vergleich zu einer instrumentalisierten, markerbasierten Ganganalyse ist der Aufwand der UFG-Methode deutlich geringer, jedoch erscheint die UFG-Methode als Therapieverlaufsinstrumentarium nicht geeignet. Die Ausscheidung von Kupfer im 24h-Urin erlaubt zwar keine Aussage über die klinisch neurologische Beeinträchtigung, ist aber ein exzellentes Mass für die Kooperation des Patienten. Dies lässt sich mit der Ganganalyse deutlich weniger gut erfassen.

## **4.7 Ausblick, Limitierungen der Studie und Verbesserungsvorschläge**

In der vorliegenden Arbeit wird erstmals eine quantitative Analyse des Gehens bei Wilsonpatienten durchgeführt, die im Mittel überraschend gering ausgeprägte Defizite zeigt. Der Grund dafür war, dass die Einschlusskriterien Patienten vorsahen, die sich ambulant vorstellten und eine Strecke von 40 Meter frei gehen konnten. Damit schieden schwer betroffene Patienten von vornherein aus.

Das Hüpfen zeigte im Vergleich zum Gehen zusätzliche Koordinationsdefizite, wohingegen das deutlich gefährlichere und schlechter zu kontrollierende Rennen nur wenige zusätzliche Information lieferte. Dies war jedoch vor den Untersuchungen nicht klar gewesen. Insgesamt gibt es nur wenige Untersuchungen zum Rennen bei neurologisch erkrankten Patienten (z.B. 50, 51).

Die UFG-Methode erlaubt keine Winkelmessungen, weder an den Armen noch an den Beinen. Ob eine ausführliche instrumentelle Gangmessung wirklich „bessere“ oder „relevantere“ Defizite gezeigt hätte, ist derzeit völlig unklar, darf aber angesichts der guten Ergebnisse hier bezweifelt werden. Der technische und zeitliche Aufwand für eine markerbasierte instrumentelle Ganganalyse wäre jedoch deutlich höher gewesen als bei der UFG-Methode. Trotzdem kamen bereits bei der Verwendung dieser einfach handhabbaren Methode einige der Patienten an ihr Belastbarkeitslimit, sodass diese Patienten nicht annähernd umfangreich mit einer instrumentellen Ganganalyse hätten untersucht werden können.

Somit stellt die vorgelegte Analyse von Gangstörungen bei Wilsonpatienten nicht nur die erste quantitative Ganganalyse überhaupt dar. Sie ist zusätzlich auch sehr umfangreich, da sie eine klinische Untersuchung, eine Laboruntersuchung, ein Hüpf- und eine Renn-Analyse mitumfasst.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Wilson SA Kinnier (1912) Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *The Lancet* 179: 1115-1119
2. Kayser B (1902) Ueber einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 40: 22-25
3. Fleischer B (1903) Zwei weitere Fälle von grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 41: 489-491
4. Cumings JN (1948) The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato-lenticular degeneration. *Brain* 71: 410-415
5. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, et al. (1993) The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nature Genet* 5: 327-337
6. Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M, et al. (1993) Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nature Gen* 5: 338-343
7. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. (1993) The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nature Genet* 5: 344-350
8. Loudianos G, Lovieu M, Dessi V, et al. (2002) Abnormal mRNA splicing resulting from consensus sequence splicing mutations of ATP7B. *Hum Mutat* 20: 260-266
9. Riedel HD, Fitscher BA, Hefter H, et al. (1994) Klonierung des Morbus Wilson Gens. *Z. Gastroenterologie* 32: 472-473
10. Cox DW, Prat L, Walshe JM, et al. (2005) Twenty four novel mutations in Wilson disease patients of predominantly European ancestry. *Hum Mutat* 26: 280-286
11. Schmid HJ (2003) Diagnostik und Therapie des Morbus Wilson: *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 100, Heft 4: S.1456
12. Löbner J, Bachmann H, Siegemund R, et al. (1990) Wilsonsche Erkrankung in der DDR: Rückblick und Ausblick, *eine Bilanz Psychiatr Neurol Med Psychol* 42: 585-600
13. Renz-Polster H, Krautzig S (2008) *Basislehrbuch Medizin*. 4. Auflage. München S. 921-923.
14. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, et al. (2007) Clinical presentation, diagnostic and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 56: 115-120.
15. Helmann NE, Gitlin JD (2002) Ceruloplasmin und metabolism and function. *Annu Rev Nutr.* 22: 439-458
16. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG (2015) Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* 14: 103-113

17. Kuwert T, Hefter H, Scholz D (1992) Regional cerebral glucose consumption measured by positron emission tomography in patients with Wilson's disease. *Europ J Nucl Med* 19: 96-101
18. Beyersdorff A, Findeisen A (2006) Morbus Wilson: Case report of a two year old child as first manifestation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. Apr; 41(4):. 496-497
19. Ghika J, Vingerhoets F, Maeder P, et al. (2004) Maladie de Wilson. *EMC-Neurologie* 1: 481-511 doi: 10.1016/j.emcn.2004.03.003
20. Weiss KH, Schäfer M, Gotthardt DN, et. al. (2013) Outcome and development of symptoms after orthotopic liver transplantation for Wilson disease. *Clin Transplant* 27, <https://doi.org/10.1111/ctr.12259>
21. Hefter H (1994) Wilson's disease. Review of pathophysiology, clinical features and drug treatment. *Wilson disease. CNS Drug* 2: 26 – 39
22. Machado A, Chien HF, Deguti MM, et al. (2006) Neurological manifestations in Wilson's disease: report of 119 cases. *Mov Disord* 21(12): 2192-2196
23. Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, et al. (2007) Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine (Baltimore)* 86(2): 112-121
24. Denning TR, Berios GE (1998) Wilson's disease: a prospective study of psychopathology in 31 cases. *Br. J Psychiatry*. 155: 206-213
25. Oder W, Grimm G, Kollegger H, et al. (1991) Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol* 238: 281-287
26. Akil M, Schwartz JA, Dutehak D, et al. (1991) The psychiatric presentations of Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 3: 377-382
27. Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, et al. (1991) Wilson disease: Clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Int Med* 115(9): 720-726
28. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Kapitel Extrapiramidal-motorische Störungen Morbus Wilson Entwicklungsstufen: S1, Stand: September 2012, AWMF Registernummer: 030/91 nach Ferenci P, Caca K, Loudianos G. et al. (2003) Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International* 23:139-142
29. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, et al. (2005) Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3: 811-818
30. Anil D, , Rachel M.T, Paul C, et al. (2005) Wilson's Disease in Children: 37-Year Experience and Revised King's Score for Liver Transplantation. Vol 11, No 4: pp 441-448
31. Burke JF, Dayalu P, Nan B, et al. (2011) Prognostic significance of neurologic examination findings in Wilson disease. *Park Rel Disord* 17: 551-556
32. Dziezyc K, Litwin T, Chabik G, et al. (2015) Frequencies of initial gait disturbances and falls in 100 Wilson's disease patients. *Gait Posture* 42: 601-603.

33. Hefter H, Tezayak O, Rosenthal D (2018) Long-term out-come of neurological Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 49: 48-53. Doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.01007
34. Tezayak O, Rosenthal D, Hefter H (2019) Mild gait impairment in long-term treated patients with neurological Wilson's disease. *Ann Trans Med.* Apr;7(suppl 2):S57. Doi:10.21037/atm.2019.04.59
35. Hefter H, Arendt G, Stremmel W (1993) Motor impairment in Wilson's disease I: slowness of voluntary limb movements. *Acta Neurol Scand* 87: 133-147
36. Medici V, Mirante VG, Fassati LR, et al. (2005) For the Monotematica AISF 2000 OLT Study group Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 11.9: 1056-1063
37. [https://www.researchgate.net/figure/The-shoes-Computer-Dyno-Graphy-CDGR-system-Infotronic-Netherlands-Shown-is-the\\_fig1\\_23681105](https://www.researchgate.net/figure/The-shoes-Computer-Dyno-Graphy-CDGR-system-Infotronic-Netherlands-Shown-is-the_fig1_23681105)
38. Magalhaes ACA, Caramelli P, Menzes JR, et al. (1994) Wilson's disease: MRI with clinical correlations. *Neuroradiology* 36: 97-100
39. Grillner S. (1981) Control of locomotion in bipeds, tetrapods, and fish: In: Brookhart JM, Mountcastle VB (eds) *Handbook of physiology – the nervous system II*. American Physiological Society, Bethesda: 1179-1236
40. Duysens J, Van de Crommert HWAA (1998) Neural control of locomotion, part 1: The central pattern generator from cats to humans. *Gait Posture* 7: 131-141
41. Liu W and Nigg BM (2000) A mechanical model to determine the influence of masses and mass distribution on the impact force during running. *J Biomech* 33(2): 219-224
42. Zadpoor AA, Nikooyan AA, Arshi AR (2007) A model-based parametric study of impact force during running. *J Biomech* 40(9): 2012-2021
43. Nikooyan AA and Zadpoor AA (2011) Mass-spring-damper modelling of the human body to study running and hopping-an overview. *J Engineering in Medicine* DOI: 10.1177/0954411911424210
44. Nigg BM, Liu W (1999) The effect of muscle stiffness and damping on simulated impact force peaks during running. *J Biomech* 32(8): 849-856
45. Hefter H, Tezayak O, Rosenthal D (2020) Gait analysis in Wilson's disease: Impairment of hopping on one leg. *J Clin Biomech* (under review)
46. Hefter H, Tezayak O, Rosenthal D (2020) Quantitative measurement of free running in Wilson's disease. (submitted)
47. Clark JE, Whittall J. (1989) *Development of posture and gait across the life span*. Univ South Carol Press
48. Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP (1954) Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet* 2: 453-457
49. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Heker H (2001) Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 34: 768-773

50. Yazici S, Bozluolcay M, Apaydn H (2011) Adult onset dopa responsive dystonia with effect of a trick: running. *Eur J Neurol* 18: 521
51. Velkeneers N (2016) The effect of community-based running training on physical function in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Thesis, University Hasselt, The Netherlands

## 6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst möchte ich meinen Dank an Herrn Prof. Dr. Dr. Harald Hefter, der meine Dissertation betreut und begutachtet hat, aussprechen. Für die hilfreichen Anregungen, gute Zusammenarbeit und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit bin ich sehr dankbar.

Ich danke Herrn Dr. Diethmer Rosenthal, der als wissenschaftlicher Mitarbeiter mich beim Verständnis der statistischen Auswertungen mit seinem mathematischen Wissen bereichert hat.

Ein besonderer Dank gilt allen Wilsonpatienten und in der Kontrollgruppe, den Teilnehmern und Teilnehmerinnen, die die aufwendigen Untersuchungen freiwillig und wohlwollend mitgetragen haben – ohne sie hätte diese Arbeit nicht entstehen können.

Ebenfalls möchte ich mich bei der Hans-Böckler-Stiftung sehr bedanken. Mein Medizin Studium wäre ohne ihre finanzielle Unterstützung kaum möglich gewesen.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Ehefrau Margit Kandels für das Korrekturlesen meiner Dissertation bedanken, aber auch für Ihre Unterstützung und Geduld mit der sie mich während dieser Zeit von vielen Alltagsbelastungen befreite.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Sohn Matthias und meiner Tochter Merit bedanken, die auf die wertvolle gemeinsame Zeit mit mir verzichten mussten und immer ein Verständnis für ihren Vater hatten.