

Aus der Klinik für Neurologie

Der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h. c. Sven Meuth

Retrospektive Analyse zu Compliance und
Therapielangzeitmonitoring bei Patienten mit Morbus Wilson

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von

Max Kurt Martin Novak

2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Albrecht

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Für meine Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Publikation 1:

Pseudocholinesterase as a Biomarker for Untreated Wilson's Disease.

Hefter, H., Arslan, M., Kruschel, T.S., Novak, M., Rosenthal, D., Meuth, S.G., Albrecht, P., Hartmann, C.J., Samadzadeh, S.

Biomolecules 2022, 12, 1791. <https://doi.org/10.3390/biom12121791>

Publikation 2:

Different Response Behavior to Therapeutic Approaches in Homozygotic Wilson's Disease Twins with Clinical Phenotypic Variability: Case Report and Literature Review.

Samadzadeh, S., Kruschel, T., Novak, M., Kallenbach, M., Hefter, H.

Genes 2022, 13(7), 1217. <https://doi.org/10.3390/genes13071217>

Publikation 3:

Cholinesterase Deficiency Syndrome - A Pitfall in the Use of Butyrylcholinesterase as a Biomarker for Wilson's Disease.

Arslan, M., Novak, M., Rosenthal, D., Hartmann, C. J., Albrecht, P., Samadzadeh, S., Hefter, H.

Biomolecules 2022, 12(10), 1398. <https://doi.org/10.3390/biom12101398>

Abstract:

The role of different therapeutic approaches to neurological Wilson's disease in homozygotic twins with clinical phenotypic variability: case report and literature review.

Kruschel, T., Samadzadeh, S., Novak, M., Hefter, H., 2020.

Neurology 2020, 94(15), 2438

Zusammenfassung

Der Morbus Wilson ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des Kupferstoffwechsels. Durch den Gendefekt wird die Produktion des Kupfertransportproteins Coeruloplasmin und die Ausscheidung von Kupfer aus der Leber in die Galle schwer gestört. Es kommt zunächst zur Akkumulation des toxischen Kupfers in der Leber, dann nach Überschreiten deren Speicherkapazität zur Freisetzung von Kupfer in die Blutbahn mit konsekutiver Einlagerung von toxischem Kupfer in nahezu allen Organen mit entsprechenden Funktionsausfällen. Besonders problematisch sind die neurologischen Symptome.

Bei ausbleibender Therapie führt die Erkrankung nach Erstmanifestation im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter innerhalb weniger Jahre zu einer schweren progredienten Symptomatik mit frühzeitigem Tod. Lebenslange, konsequente und adäquate Therapie mittels Chelatbildner ermöglicht die Ausscheidung überschüssigen Kupfers über die Nieren, wodurch nicht nur die Progredienz gestoppt, sondern auch die klinische Symptomatik deutlich reduziert werden kann. Bei frühem Einsatz der Therapie kann sogar die Manifestation von klinischen Symptomen gänzlich verhindert werden. Die frühe Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten Therapie ist damit für die Beherrschung des Morbus Wilson von größter Bedeutung.

Wenn die Diagnose gestellt und die Therapie eingeleitet ist, sind die jungen Wilsonpatienten in den ersten Jahren motiviert, ihre Medikation regelmäßig und in ausreichender Dosierung einzunehmen. Mit Dauer der Therapie lässt aber die Therapie-*Compliance* nach Abnahme der anfänglichen Erfolge häufig nach. Erschwerend kommt hinzu, dass neurologisch-psychiatrische Symptome die *Compliance* erheblich negativ beeinflussen können.

Als Instrumente, Compliance-Probleme aufzudecken, werden strukturierte Interviews im direkten Gespräch, über Telefon oder neuerdings auch über die sozialen Medien eingesetzt. 25 bis 36% der Wilsonpatienten geben zu, nicht compliant zu sein. Dieses Vorgehen baut aber auf den Antworten der Patienten

auf. Ideal wäre es aber, Biomarker zu haben, die sensitiv genug sind, Compliance-Probleme nachzuweisen.

Ziel dieser Arbeit ist es, durch die retrospektive Analyse des Behandlungsverlaufs über die Zeit sowie laborchemischer Daten aus Blut- und Urinproben, Parameter zu identifizieren, die zur Beurteilung der Langzeit-Adhärenz und -Persistenz geeignet sind und auch in der klinischen Routine als objektives Maß zur Beurteilung der *Compliance* eingesetzt werden können. Untersucht wurden die Daten von 111 Wilsonpatienten, die sich im Zeitraum zwischen 2005 und 2021 in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) vorgestellt hatten. Genauer untersucht wurden die Cholinesterase, die Ausscheidung von Kupfer im 24-Stunden-Urin, Serumkupfer und Coeruloplasmin.

Dabei stellte sich heraus, dass die Cholinesterase nicht nur die initiale Besserung, sondern auch Verschlechterungen sensitiv anzeigte. Sogar in Verläufen der CHE bei einzelnen Patienten konnten verschiedene Aspekte der Incompliance (wie z.B. Angst vor Nebenwirkungen, Nichtanpassung der Dosis, Schwangerschaft, Therapieabbruch) veranschaulicht werden, was mit Hilfe des bisherigen Goldstandards des Langzeitmonitorings beim Morbus Wilson der Kupfertagesausscheidung im 24-Stunden-Urin nicht so deutlich gelang.

Die vorliegende Arbeit unterstreicht, dass die Kontrolle der Compliance in der Langzeittherapie ein wichtiges Problem ist, dass aber vielleicht mit der konsequenten Analyse der Cholinesterase bis hin zur Analyse der Einzelverläufe ein Biomarker zur Verfügung steht, der *Incompliance* frühzeitig detektierbar macht. Dies ist durch weitere multizentrische, prospektive Studien zu überprüfen.

Summary

Wilson's disease (WD) is an autosomal-recessive disorder of copper metabolism. Due to the underlying gen-defect the synthesis of intact ceruloplasmin – the main extrahepatic copper transporter in the human organism – and the excretion of copper into the bile is highly reduced. This leads to accumulation of toxic copper in the liver, and to an increase of loosely bound copper in the blood. Depending on the affinity to copper nearly all organs of the body are influenced and react with a loss of function.

Without early diagnosis of WD and onset of copper elimination therapy (CET) progressive, severely handicapping symptoms will develop which lead to early death. Under lifelong, continuous and adequate therapy with chelating agents excessive copper can be eliminated via the kidneys so that not only the progression of WD can be stopped, but also symptoms can be reduced. In asymptomatic patients, a clinical manifestation of WD can be prevented. Early diagnosis and therapy are therefore of utmost importance for mastering Wilson's disease.

Usually, WD becomes manifest during late childhood or early adolescence. During the first years after diagnosis of WD, patients are compliant, take their medication and symptoms improve. But later on, during the maintenance phase of therapy, little change of symptoms is experienced. Then adherence and persistence to therapy decline. To make matters worse, neuropsychiatric symptoms may also have a negative impact on compliance.

Compliance is estimated by means of structured interviews during control visits, during phone calls or on social media. About 25 to 36% of the WD-patients admit to be incompliant. But it would be much better, not to rely on patient's statements, but to have a sensitive biomarker as a direct measure for incompliance in WD.

In the present dissertation data of 111 WD-patients and data of all control visits between 2005 and 2021 are analyzed to identify objective parameters which can be used to assess long-term therapy adherence and persistence during daily

clinical practice. In more detail the cholinesterase, the excretion of copper in the 24-hour urine, serum copper and ceruloplasmin were analyzed.

Especially the cholinesterase (CHE) turned out to be a suitable parameter for long-term therapy monitoring. It sensitively visualized initial improvement and worsening. Even in individual temporal courses of CHE incompliance of various reasons (as fear for adverse events, inadequate low dosing, pregnancy, cessation of medication) could be demonstrated. Analysis of the course of the “gold standard of long-term monitoring” the 24-h-urinary copper excretion, did not reveal problems of compliance as clearly as CHE.

The present dissertation underlines the necessity to control compliance in long-term therapy of WD carefully. In this retrospective analysis CHE turned out to be a clinical useful biomarker to estimate compliance in WD. This has to be confirmed in a multi-center prospective trial.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie	2
1.2	Pathogenese	3
1.2.1	Genetik.....	3
1.2.2	Pathomechanismus.....	3
1.3	Klinik.....	4
1.3.1	Leber.....	4
1.3.2	Zentrales Nervensystem	5
1.3.3	Andere Organe.....	5
1.4	Diagnostik.....	6
1.4.1	Stellenwert der Anamnese für Diagnosestellung und Verlauf	6
1.4.2	Klinische Untersuchung	7
1.4.3	Labor.....	8
1.4.4	Bildgebung	10
1.4.5	Genetische Analyse	11
1.4.6	Leberbiopsie.....	11
1.5	Therapie	12
1.5.1	Chelatoren.....	12
1.5.2	Zink-Salze	13
1.5.3	Botulinumtoxin-Injektionen	14
1.5.4	Lebertransplantation	14
1.5.5	Weitere Maßnahmen.....	15
1.6	Zielsetzung der Arbeit.....	16
2	Patienten, Material und Methoden	18
2.1	Patienten	18
2.2	Datenerhebung.....	19
2.3	Methoden	21
2.3.1	Test auf Normalverteilung und Korrelationsanalyse.....	21
2.3.2	Analyse der Konsultationen.....	21
2.3.3	Analyse der Cholinesterase (CHE)	22
2.3.4	Analyse der Kupferausscheidung im 24h-Urin (24h-CuElim)	23

2.3.5	Analyse von Serumkupfer und Coeruloplasmin	24
2.3.6	Methodenentwicklung und <i>case reports</i>	24
2.4	Statistische Verfahren	25
3	Ergebnisse.....	26
3.1	Demographische Daten der Patienten und Behandlungsdauern.....	26
3.2	Unterschiedliche Verläufe der Konsultationen im ZR05-21	29
3.3	Anzahl der Konsultationen pro Jahr seit Erstdiagnose	34
3.4	Laborparameter der Therapiekontrolle	37
3.4.1	Übersicht relevanter Parameter	37
3.4.2	Korrelation von Serumkupfer und Coeruloplasmin.....	40
3.4.3	Langzeitverlauf der Cholinesterase während der Therapie und in Abhängigkeit vom Alter	42
3.4.4	Langzeitverlauf der Kupferausscheidung im 24h-Urin während der Therapie und in Abhängigkeit vom Alter	46
3.5	Compliance-Analysen von Einzelfällen.....	48
3.5.1	Letaler Verlauf nach Therapieabbruch	49
3.5.2	Zwei Wilsonpatienten ohne medikamentöse Therapie.....	51
3.5.3	Gesicherte Incompliance.....	52
3.5.4	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom.....	57
4	Diskussion.....	59
4.1	Begriffsklärung: Was ist Compliance?	59
4.1.1	Allgemeine Untersuchungen zur Compliance	61
4.1.2	Untersuchungen zur Compliance beim Morbus Wilson.....	61
4.2	Behandlung der Fragestellungen aus der Einleitung	63
4.2.1	Kommen MW-Patienten initial häufig zur Untersuchung, aber später immer seltener? Lässt die Persistenz mit Dauer der Therapie nach?	63
4.2.2	Erlaubt die Abschätzung des freien Kupfers Aussagen über die Compliance von MW-Patienten?.....	64
4.2.3	Wie entwickelt sich die Cholinesterase im Verlauf der Therapie im Gesamtkollektiv der MW-Patienten?	66
4.2.4	Ist die Cholinesterase sensitiv genug, um auch im Einzelfall Compliance-Probleme zu erfassen?	67
4.2.4.1	Letaler Verlauf nach Therapieabbruch.....	67

4.2.4.2	Zwei MW-Patienten ohne medikamentöse Therapie	68
4.2.4.3	Vier Fälle mit gesicherter Incompliance	70
4.2.4.4	Fünf Patienten mit hepatozellulärem Karzinom.....	71
4.2.5	Wie fällt der Vergleich mit dem bisherigen „Goldstandard“ des Therapiemonitorings (die 24h-Kupferausscheidung) im Einzelfall aus?	72
4.2.6	Lassen sich auf Grund des Vergleiches Cholinesterase/24h- Kupferausscheidung neue Empfehlungen zum Therapiemonitoring geben?	74
4.3	Zusammenfassung	75
4.4	Ausblick	75
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	77
6	Anhang.....	86
	Danksagung.....	92

Abkürzungsverzeichnis

ANAs	Antinukleäre Antikörper
AST/ALT	Transaminasen
Bili(ges)	Gesamtbilirubin
CET	Kupfereliminierende Therapie
CHE	Cholinesterase
Coe	Coeruloplasmin
CuS	Serum-Kupfer
24h-CuElim	24-Stunden-Kupferausscheidung über den Urin
CuUrinKonz	Konzentration von Kupfer im Urin
DPA	d-Penicillamin
DURT	Dauer der Therapie, Zeit nach Erstdiagnose
ED	Erstdiagnose
EiwUrin(ges)	Gesamteiweis im Urin
fCuS	Freies Kupfer im Serum
Fe	Ferrum, Eisen
GGT	Gamma-GT
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hepatische Encephalopathie
HOPS	Hirnorganisches Psychosyndrom
KFR	Kayser-Fleischer-Kornealring
Max	Maximum
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
Mean	Mittelwert
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Morbus Wilson, Wilson's disease
SD	Standardabweichung
TETA	Trientin
TSH	Thyreotropin
Var	Varianz
Zn	Zink-Salze

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Altersverteilung bei Einschluss (A) und bei Diagnosestellung (B)	26
Abb. 2: Verteilung der Behandlungsdauern des Gesamtkollektivs	27
Abb. 3: Verteilung der Patienten nach der Behandlungsdauer im Zeitraum 2005-2021	28
Abb. 4: Übersicht aller Konsultationsverläufe aller Patienten im Kollektiv	30
Abb. 5: Typische Verläufe der Konsultationen von vier MW-Patienten über die Zeit	31
Abb. 6: Aufspaltung der MW-Patienten nach den vier unterschiedlichen Konsultationsverlaufstypen	33
Abb. 7: Mittlere Konsultationen bei Einteilung der Zeit seit Erstdiagnose in vier Abschnitte.	36
Abb. 8: Alle Einzelwerte von Serumkupfer (y-Achse) aufgetragen gegen Coeruloplasmin (x-Achse).....	40
Abb. 9: Korrelation der Mittelwerte pro Patient von Serumkupfer und Coeruloplasmin	42
Abb. 10: Alle Cholinesteraseeinzelmessungen aufgetragen gegen die Therapiedauer.....	43
Abb. 11: Langzeitverlauf der gemittelten Cholinesterasewerte und der gemittelten Extrema	44
Abb. 12: Altersabhängigkeit der Cholinesterasemittelwerte und der gemittelten Extrema.....	45
Abb. 13: Langzeitverlauf der Kupferausscheidung im 24h-Urin seit Diagnosestellung.....	46
Abb. 14: Abhängigkeit der 24h-Kupferausscheidung im Urin vom Patientenalter	48
Abb. 15: Verlauf von CHE (A) und 24h-CuElim (B) bei einem Patienten nach Therapieabbruch	50
Abb. 16: Verlauf von CHE (A) und 24h-CuElim (B) bei zwei Wilsonpatienten ohne Medikation.....	52
Abb. 17: Vier Beispiele für Verläufe mit bekannten Gründen für eine Incompliance	53
Abb. 18: Verlauf der Cholinesterase gegen die Zeit seit Erstdiagnose bei 5 Patienten mit HCC	57
Abb. 19: Verlauf von 24h-CuElim gegen die Zeit seit Diagnosestellung bei 5 Patienten mit HCC	58
Abb. 20: Altersabhängigkeit der CHE bei fünf Patienten mit HCC.....	59
Abb. 21: Kupferausscheidung nach Alter bei Patienten mit HCC	87
Abb. 22: Inkonstante Verläufe nach Alter	88
Abb. 23: Patienten ohne Medikamente nach Alter	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistik der vier näher untersuchten Laborparameter .	38
Tabelle 2: Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman	39
Tabelle 3: Übersicht aller Laborparameter	86
Tabelle 4: Konsultationshäufigkeiten	87
Tabelle 5: Ergebnisse CHE nach Erstdiagnose.....	90
Tabelle 6: Ergebnisse CHE nach Alter	90
Tabelle 7: Ergebnisse 24h-CuElim nach Erstdiagnose	91
Tabelle 8: Ergebnisse 24h-CuElim nach Alter	91

1 Einleitung

Der Morbus Wilson (oder englisch: Wilson's disease (MW)) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung des Kupferstoffwechsels. Durch einen Gendefekt auf dem Chromosom 13 kommt es zu einer Schädigung der transmembranen ATPase, kurz ATP7B (Bull et al., 1993, Petrukhin et al., 1993, Tanzi et al., 1993). ATP7B wird einerseits benötigt für den Einbau von Kupfer in Coeruloplasmin und andererseits für die regelrechte Abgabe von Kupfer (Cu) durch Hepatozyten in die Galle (Hellman and Gitlin, 2002, Mukhopadhyay et al., 1998, Stremmel et al., 2019, Ferenci, 2005). Eine Akkumulation von Kupfer in der Leber mit konsekutiver Schädigung der Leber ist die Folge (EASL, 2012). Der Rückstau des Kupfers in der Leber wird durch die intrazelluläre Bindung von Kupfer an Metallothioneine eine Zeitlang (mitunter bis zu 15 Jahren) kompensiert. Ist diese Kompensationsmöglichkeit der Leber überschritten, folgt die Freisetzung überschüssigen Kupfers in den Körperkreislauf mit Einlagerung toxischen Kupfers in nahezu alle anderen Organe, wobei vor allem das Gehirn betroffen ist.

Eine Schädigung der Leber mit hepatischen Symptomen sowie des zentralen Nervensystems (ZNS) mit neuropsychiatrischen Symptomen sind Leitsymptome der Wilsonschen Erkrankung, die meist im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter beginnt und unbehandelt zu einem schweren Siechtum und schließlich nach Jahren zu einem vorzeitigen tödlichen Ausgang führt (Scheinberg and Sternlieb, 1984, Bandmann et al., 2015, Czlonkowska et al., 2018).

Therapeutische Optionen bieten einerseits Kupfer-bindende Chelatoren, die die Ausscheidung überschüssigen Kupfers über die Nieren und den Urin ermöglichen, und andererseits Zinksalze, die die Aufnahme von Kupfer über den Magen-Darm-Trakt reduzieren (Czlonkowska et al., 2018).

Wenn die Diagnose eines MW gestellt ist, muss die Behandlung konsequent und adäquat durchgeführt werden, um eine schleichende Verschlechterung zu vermeiden (Bandmann et al., 2015). Deshalb ist die Therapieadhärenz und die

Compliance für MW-Patienten ein immer präsenteres Thema. In der vorliegenden Arbeit sollen zu diesem Thema Untersuchungen mit dem Ziel durchgeführt werden, ob es aus dem Verlauf der Behandlung und den zum Therapiemonitoring abgenommenen Laborwerten Hinweise für den Behandler gibt, dass im Einzelfall Compliance-Probleme vorliegen könnten.

1.1 Epidemiologie

Die Angaben zur Prävalenz des MW streuen sehr stark. In Frankreich liegt die Prävalenz bei 2,2 auf 100.000 Einwohner (=1:45.500) nach Analyse der nationalen französischen SNDS-Datenbank (Daniel-Robin et al., 2022). Für Deutschland liegt kein solches zentrales Register vor. Man kann aber von einer Prävalenz des manifesten Morbus Wilson um 1:30.000 ausgehen (Maier-Dobersberger, 1999). Da in der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik (DDR) alle MW-Patienten in einem zentralen Register erfasst wurden (Bachmann et al., 1979, Lössner et al., 1990), ist unter der Annahme, dass in Westdeutschland keine prinzipiell anderen Genverhältnisse vorliegen, die Angabe einer Prävalenz zwischen 1:25.000 und 1:40.000 recht zuverlässig. Es handelt sich bei dem MW demnach um eine seltene Erkrankung.

In anderen Ländern mag die Situation anders sein. Aktuelle Studien gehen von einer deutlich höheren Prävalenz aus: In Großbritannien wurde eine Häufigkeit heterozygoter Mutationen bei Blutprobenanalysen von 1:7.000 Personen angegeben (Bandmann et al., 2015), wobei diese hohe Prävalenz bisher nicht in anderen Ländern bestätigt wurde. Erwartungsgemäß ist die Prävalenz bei Blutprobenanalysen höher als bei der Erfassung von klinisch manifest Erkrankten. Es ist also von einer Unterschätzung der Gen-Prävalenz aufgrund verschiedener Faktoren auszugehen (Czlonkowska et al., 2018). Der Fortschritt der Diagnostik, insbesondere die zunehmende Verfügbarkeit von Gensequenzierungen, die die Sicherung der Diagnose vereinfacht und vor einer Manifestation ermöglicht, erklärt den Trend zu höheren Prävalenzen (Wallace and Dooley, 2020).

Mit einer klinischen Manifestation in der 2. bis 3. Lebensdekade ist der MW eine Erkrankung junger Menschen (Bandmann et al., 2015). Dies hat im Hinblick auf

die konsequente Einnahme von Medikamenten eine erhebliche Bedeutung, wie dies für Patienten mit Diabetes gezeigt werden konnte (Pyatak et al., 2013). Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zu dem Problem, wie die konsequente Einnahme von Medikamenten und die Compliance der Patienten vom Behandler überprüft werden kann.

Die Bedeutung der Compliance zeigt sich auch in Untersuchungen zur Mortalität von Wilsonpatienten. Während unter dem Einfluss vollständiger *Compliance* von einer normalen Lebenserwartung ausgegangen wird (Stremmel et al., 1990, Dziezyc et al., 2014), zeigen andere Daten eine verkürzte Lebenserwartung von Wilson-Patienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung (Czlonkowska et al., 2018). Diese verkürzte Lebenserwartung unterstreicht die Notwendigkeit, die *Non-Compliance* von MW-Patienten genauer zu erforschen (siehe Zielsetzung der Arbeit).

1.2 Pathogenese

1.2.1 Genetik

Der dem Morbus Wilson zugrundeliegende Gendefekt der auf 13q14.3-q21.1 codierten ATP7B-Protease wurde 1993 von 3 Arbeitsgruppen gleichzeitig beschrieben (Bull et al., 1993, Petrukhin et al., 1993, Tanzi et al., 1993). Auf Grund der Größe des Gens waren viele Mutationsmöglichkeiten zu erwarten. Heute sind mehr als 1000 Mutationen beschrieben (Wallace and Dooley, 2020, Kumar et al., 2020).

1.2.2 Pathomechanismus

ATP7B wird einerseits benötigt für den Einbau von Kupfer in apo-Coeruloplasmin zur Herstellung des intakten Kupfertransporters Coeruloplasmin (Coe), das wesentlich an der Regulation des Eisenstoffwechsels und am Transport von Kupfer zu nicht-hepatischen Zellen beteiligt ist (Hellman and Gitlin, 2002). Andererseits wird Coeruloplasmin benötigt, um Kupfer für die Ausscheidung in die Galle zur Zellmembran zu transportieren (Czlonkowska et al., 2018, Löffler and Petrides, 1998).

Die daraus resultierende Störung des Kupferab- und -weitertransports führt zur Akkumulation von Kupfer in den Hepatozyten, zu oxidativem Stress, zur Bildung freier Radikale (Bandmann et al., 2015), Apoptose mit konsekutiver Ausschwemmung freien, toxischen Kupfers in den Körperkreislauf und mit nahezu ubiquitärer Ablagerung von Kupfer im gesamten Organismus (Czlonkowska et al., 2018).

1.3 Klinik

Wegen der Bandbreite seiner Symptome ist der MW als phänotypisches Chamäleon bezeichnet worden. Symptome treten in unterschiedlicher Stärke und Konstellation auf, was zu erschwerter klinischer Diagnosestellung führt. Im Vordergrund stehen die hepatische und neurologische Manifestation (Scheinberg and Sternlieb, 1984).

1.3.1 Leber

Man unterscheidet ein chronisch-progrediente Leberschädigung von einem akuten fulminanten Verlauf im Sinne eines subakuten bis akuten Leberversagens (ALF) (Bandmann et al., 2015). Manchmal zeigen sich erste Symptome in Form eines unspezifischen Ikterus bei laborchemisch nachweisbarer hämolytischer Anämie (EASL, 2012). Eine unspezifische Steatosis hepatis stellt eine mögliche erste Manifestation dar. Über das Auftreten einer Hepatitis kommt es im weiteren Verlauf zur Fibrose und zur Zirrhose (Czlonkowska et al., 2018) mit der Möglichkeit einer malignen Entartung in Form eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) (Bandmann et al., 2015).

Die fulminante Manifestation des Morbus Wilson in Form eines ALF ist selten. Ein ALF kann aber auch im weiteren Verlauf der Erkrankung z.B. nach einem abrupten Aussetzens der adäquaten medikamentösen Therapie auftreten (Walshe and Dixon, 1986, EASL, 2012). Bei adäquater medikamentöser Therapie kann das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie (HE) vermieden werden. Auch dieser Aspekt betont die Bedeutung der Compliance für MW-Patienten.

1.3.2 Zentrales Nervensystem

Neurologische Symptome treten in Abhängigkeit von der Lokalisation des geschädigten Hirnareals und häufig in Kombination auf. Schwerpunktmäßig sind die schwermetallaffinen Basalganglien betroffen, besonders das Putamen (auch Linsenkern genannt), weshalb der Morbus Wilson von seinem Erstbeschreiber S. A. K. Wilson hepatolentikuläre Degeneration genannt worden ist (Wilson, 1912, Czlonkowska et al., 2018). Häufig treten bei neurologischer Manifestation Dystonie, Parkinsonismus, Tremor und Dysarthrie auf (Shribman et al., 2019). Bei dem Auftreten von Chorea oder Epilepsie ist an echte neurologische Komorbiditäten zu denken (Bandmann et al., 2015).

Je nach Sensitivität des Untersuchers werden psychiatrische Symptome in bis zu 70% der Fälle (Holscher et al., 2010) beschrieben wie Impulskontrollverlust, Antriebsstörung oder Depression. Bei Demenz oder Psychose (Gleixner et al., 2015/2016) ist abzuwägen, ob es sich tatsächlich um ein Symptom des Morbus Wilson oder (wie in der Mehrzahl der Fälle) um eine zweite zusätzliche Erkrankung (Komorbidität) handelt (Samadzadeh, 2022).

1.3.3 Andere Organe

Die Distribution von überschüssigem freiem Kupfer in den Körperkreislauf führt zu ubiquitären Ablagerungen von Kupfer in nahezu allen Geweben des Körpers. Sie führen u.a. zu Veränderungen des Blutes, zu Störungen des Knochenstoffwechsels und zu Schädigungen der Nieren. Kupfer-Ablagerungen in der Descement-Membran wurden bereits vor 1912 von Kayser (Kayser, 1902) und Fleischer (Fleischer, 1903) beschrieben, weshalb diese ringförmigen Ablagerungen auch Kayser-Fleischer-Ring (KF-Ring) genannt werden (Löffler and Petrides, 1998, Gleixner et al., 2015/2016). Diese Ablagerungen verursachen keine spezielle Pathologie. Sie können aber gut zu diagnostischen Zwecken genutzt werden. Der KFR fehlt häufig bei rein hepatischer Manifestation. Die Störung des Knochenstoffwechsels ist schlecht untersucht. Durch die frühzeitige Einleitung einer kupfereliminierenden Therapie (CET) werden heutzutage schwere Knochendeformitäten vermieden, wie sie noch von Scheinberg und Sternlieb beobachtet wurden (Scheinberg and Sternlieb, 1984).

1.4 Diagnostik

Einen wesentlichen und positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat die frühzeitige Diagnosestellung und Einleitung einer spezifischen, kupfereliminierenden Therapie (CET). Hierdurch können irreversible Organschäden reduziert oder komplett verhindert werden. In der Literatur wird erwähnt, dass die späte Diagnose die häufigste Todesursache im Zusammenhang mit dem MW darstellt (Bandmann et al., 2015).

Das stark variable klinische Erscheinungsbild erfordert für die Diagnosestellung die Zusammenschau klinischer und laborchemischer Untersuchungsbefunde (Czlonkowska et al., 2018).

1.4.1 Stellenwert der Anamnese für Diagnosestellung und Verlauf

Die Anamnese stellt bekanntermaßen die Grundlage eines jeden Arzt-Patienten-Kontaktes dar. Bei einer chronischen Erkrankung wie dem MW mit der Notwendigkeit einer lebenslang notwendigen Therapie kommt dem Arzt-Patienten-Gespräch ein besonderer Stellenwert zu. Die Qualität der Arzt-Patienten-Beziehung beeinflusst maßgeblich die Erfolgsaussichten. Im Rahmen der Familienanamnese können präsymptomatische Genträger frühzeitig identifiziert und einer adäquaten Therapie zugeführt werden (EASL, 2012). Ein enger und persönlicher Umgang, der auch Familienangehörige miteinschließen sollte, hat einen positiven Einfluss auf die *Compliance* (Maselbas et al., 2019a). Deshalb ist die Einrichtung von Selbsthilfe-Gruppen mit engem Kontakt zu spezialisierten Ärzten dringend zu empfehlen.

Die Compliance der MW-Patienten sollte bei jeder Therapieverlaufsvsiste mitbeurteilt werden. Die Verwendung von speziellen Fragebögen wird zur Analyse der Therapieadhärenz empfohlen (Maselbas et al., 2010, Dziezyc et al., 2014, Jacquolet et al., 2018, Maselbas et al., 2019a). Aber Fragebögen können auch Distanz schaffen und dürfen das Arzt-Patienten-Gespräch nicht ersetzen.

1.4.2 Klinische Untersuchung

Weltweit liegt die primäre Betreuung der meisten MW-Patienten in der Hand internistischer Kollegen. Da aber der Morbus Wilson gleichzeitig viele Organsysteme betrifft, ist zwingend eine multidisziplinäre Betreuung notwendig. Auch im Falle einer präsymptomatischen oder schwerpunktmäßig hepatischen Manifestationsform des MW wird eine neurologische Mitbetreuung nachdrücklich empfohlen (EASL, 2012).

Die neurologischen Symptome sind häufig für die Lebensqualität ausschlaggebend. Die neurologische Untersuchung sollte in regelmäßigen Abständen stattfinden, weil die neurologischen Symptome sich langsamer erholen als die hepatischen (Hefter et al., 2023). Zum Vergleich der Befundentwicklung ist die Verwendung von Scoring-Systemen sehr wichtig. In Düsseldorf wird seit Jahren ein einfacher Score verwendet (DWDS), der nach der kompletten neurologischen Untersuchung in 1-2 Minuten komplett ausgefüllt werden kann (Hefter et al., 1993a, Hefter et al., 2018). Damit ist der DWDS in der Praxis der Wilson-disease-rating-scale (Leinweber et al., 2008), die für Studienzwecke entwickelt worden und recht zeitaufwendig ist (>15-30 min), deutlich überlegen. Je standardisierter die neurologische Untersuchung durchgeführt wird, umso repräsentativer kann das Ergebnis angesehen werden. Für die Compliance-Problematik ist anzumerken, dass Tremor nicht nur eines der häufigsten neurologischen Symptome ist (Burke et al., 2011), sondern wahrscheinlich auch das neurologische Symptom, das am schnellsten Verschlechterungen oder Verbesserungen anzeigt (Hefter et al., 2023).

Kritische Reflexionen zu einzelnen Studien, die sich mit *Compliance* bei Wilson-Patienten befasst haben, weisen darauf hin, dass der Einfluss unterschiedlicher Untersucher und eines heterogen durchgeführten Assessments maßgebliche Fehlerquellen darstellen können, die die Interpretation eines Behandlungsverlaufs erschweren, Ergebnisse verfälschen und Therapieentscheidungen somit beeinträchtigen können. (Dziezyc et al., 2014)

1.4.3 Labor

Im Vergleich zu früheren Jahren kommt den laborchemischen Untersuchungen gegenüber der genetischen Untersuchung bzgl. der Diagnosestellung immer weniger Bedeutung zu. Da aber viele Organsysteme beim MW betroffen sein können, sind laborchemische Parameter für das Monitoring der Therapie im Behandlungsverlauf sehr wichtig. Betroffen ist neben der Leber regelmäßig das Blut (als besonderes Organsystem), der Eisenstoffwechsel und die Nierenfunktion. Auch für diese Organsysteme werden in der Wilson-Ambulanz regelmäßig Parameter abgenommen. Eine detaillierte Analyse aller geeigneten Parameter hätte auch den Rahmen dieser Dissertation gesprengt. Deshalb sollen im Folgenden nur vier Parameter im Hinblick auf Therapiemonitoring und Compliance vorgestellt und in der vorliegenden Arbeit weiter analysiert werden, die nach einer parallel durchgeführten Regressionsanalyse (Hefter et al., 2023) als besonders geeignet einzustufen waren, um Compliance-Probleme zu erfassen.

Serum-Kupfer (CuS) gibt den Gesamtkupfergehalt im Serum an. Coeruloplasmin-gebundenes Kupfer und nicht-an-Coeruloplasmin-gebundenes, sogenanntes „freies Kupfer“ gehen beide in diesen Messwert ein. „Freies Kupfer“ (fCuS) im Serum kann laut Literatur nach der Formel: $fCuS = CuS (\mu\text{mol/l}) - 0,049 * Coe (\text{mg/l})$ geschätzt werden (Mohr and Weiss, 2019a). In der vorliegenden Arbeit wird eine modifizierte Formel angewendet (siehe Ergebnisse). Bei grenzwertig erniedrigtem Coeruloplasmin bei Wilsonpatienten kann eine erhebliche Ungenauigkeit der Abschätzung des freien Kupfers entstehen (Czlonkowska et al., 2018), weshalb dieser Parameter aktuell weder zu diagnostischen Zwecken noch für das Therapiemonitoring empfohlen wird (Mohr and Weiss, 2019a, EASL, 2012).

Coeruloplasmin: Wie bereits im Abschnitt Pathogenese des MW ausgeführt, ist Coeruloplasmin (Coe) beim MW typischerweise erniedrigt und deshalb ein sensitiver Biomarker für das Vorliegen eines MW (Merle et al., 2009). Die Untergrenze des Normalwertes liegt im Bereich bei 0,2 g/l. Werte zwischen 0,15 und 0,2 g/l können auch bei Genträgern auftreten, was aber keine

gesundheitlichen Konsequenzen hat (Hefter et al., 2023). Werte unter 0,1 g/l legen einen MW nahe (Shribman et al., 2019). Als isoliertes Diagnosekriterium ist der Coeruloplasminwert ungeeignet, da Coe als Akute-Phase-Protein im Rahmen entzündlicher Prozesse und durch weitere äußere Einflüsse wie Östrogentherapie erhöht sein kann (EASL, 2012).

Die **Kupferausscheidung** im 24h-Urin (24h-CuElim) hat einen großen Stellenwert für Diagnose und Monitoring des Morbus Wilson (Weiss and Stremmel, 2012, Pfeiffenberger et al., 2019). Werte von $>100 \mu\text{g}/24\text{h}$ (entspricht $>1,6 \mu\text{mol}/24\text{h}$) bei unbehandelten Patienten legen einen Morbus Wilson nahe (Czlonkowska et al., 2018, EASL, 2012). Unter adäquater Therapie sollte es über einen Zeitraum von 1-2 Jahren zu einem deutlichen Abfall der initial hohen Kupferausscheidung kommen (Walshe, 2011). Da aber die Kupferausscheidung auch von der 24h-Kupferaufnahme abhängt, hat man versucht, die Sammlung des 24h-Urins zu standardisieren. Nach Absetzen der Wilson-spezifischen Medikation über 48 Stunden (Dziezyc et al., 2015, Woimant et al., 2019a) soll der Urin von einem Morgen bis zum nächsten Morgen ohne Medikation gesammelt werden. Wird unter diesen Bedingungen ein Normalwert ($<0,04 - 0,06 \text{ g/l} = 40-60 \mu\text{g/d}$) gemessen, gilt der Patient als gut eingestellt und „entkupert“ (Dziezyc et al., 2015). Es ist offensichtlich, dass dieser Parameter die Kooperation des Patienten erfordert. Deshalb ist die Interpretation des 24h-CuUrin-Messwertes unter Compliance-Aspekten nicht unproblematisch (siehe Diskussion).

Cholinesterase: Interessanterweise scheint es bezüglich der Verwendung von bestimmten Laborparametern unterschiedliche Auffassungen zu geben. Bei Internisten in entwickelten Industriestaaten wird z.B. die **Cholinesterase** (CHE) wenig bestimmt, wohingegen sie in Schwellenländern eine wesentliche Bedeutung als Leberschädigungsindikator hat.

Die CHE gehört zu einer Enzymfamilie mit Hydrolaseaktivität, die Acetylcholin und andere Cholinester spalten. Man unterscheidet die echte Acetylcholinesterase von der im Serum bestimmten Butyrylcholinesterase, die in der Leber gebildet und im alltäglichen Gebrauch Cholinesterase genannt wird (Seo et al., 2020, Santarpia et al., 2013). Viele Jahre konnte der CHE keine

physiologische Funktion zugeordnet werden (Lotti, 1995), wobei in neueren Forschungsarbeiten eine Funktion im Zusammenhang mit der Hydrolyse von Ghrelin diskutiert wird (Seo et al., 2020). Die Cholinesterase hat eine hohe Sensitivität für Leberschädigungen wie z.B. bei Entzündungsprozessen. Sie reagiert aber auch auf Verbesserungen der Leber sensitiv und gilt also als biochemischer Marker für Organschäden der Leber (Santarpia et al., 2013). Sie wird aufgrund ihrer hohen Empfindlichkeit seit Jahren als Biosensor für Toxine oder Pestizidbelastung in Schwellenländern genutzt (Andreescu and Marty, 2006, Sine et al., 2019). Aktuell wurde berichtet, dass die CHE auch als Biomarker für den Rückstau des Blutes in die Leber bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz genutzt werden kann (Seo et al., 2020, Sato et al., 2015) und die CHE-Werte negativ mit dem Schweregrad einer COVID19-Infektion korreliert sind (Nakajima et al., 2021). Bei der Verwendung der CHE als Biomarker ist aber der seltene, kongenitale Pseudocholinesterasemangel zu berücksichtigen, der mit erniedrigten CHE-Werten einhergeht und besondere Risiken bei Narkosen mit Verwendung depolarisierender Muskelrelaxantien aufweist (Santarpia et al., 2013).

Darüber hinaus treten bei Patienten mit Morbus Wilson zahlreiche Laborauffälligkeiten auf, deren Interpretation im Rahmen der breitgefächerten Symptomatik nicht trivial ist, denn beim Morbus Wilson wird ein breitgefächertes Spektrum von Komorbiditäten beobachtet (Samadzadeh, 2022).

1.4.4 Bildgebung

Wegen der primären Leberbeteiligung beim MW gehören regelmäßige Abdomensonographien zum Methodenspektrum des Therapiemonitorings beim MW. Hepatosplenomegalie, Aszites, Anzeichen von Leberverfettung, Oberflächenverplumpung und parenchymatöse Irregularitäten können auf das Vorhandensein einer Leberzirrhose hinweisen. Da ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu den Langzeitkomplikationen einer länger bestehenden Leberzirrhose zählt, ist eine hochauflösende US-Diagnostik der Leber bei älteren MW-Patienten in regelmäßigen Abständen unbedingt indiziert (Czlonkowska et al., 2018, EASL, 2012). Mittlerweile lässt sich das Ausmaß der Lebersteifigkeit durch spezielle

Verfahren (ARFI) quantifizieren und als Verlaufparameter für die Zirrhoseentwicklung nutzen (Sturm et al., 2012, Yap et al., 2013, Li et al., 2021). Als weiterführende Diagnostik sollte die Computertomographie (CT) des Abdomens bei jedem MW-Patienten wenigstens einmal durchgeführt werden (Czlonkowska et al., 2018).

Entsprechend sollte auch bei jedem MW-Patienten wenigstens einmal eine kraniale Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels durchgeführt werden, weil sich bereits früh Läsionen in den Basalganglien zeigen können, ohne dass klinisch manifeste Symptome bestehen (Starosta-Rubinstein et al., 1987, Engelbrecht et al., 1995).

Die Analyse des Glucosestoffwechsels mit Hilfe der Positronemissionstomographie (PET) ist ebenfalls eine geeignete Methode, Funktionsdefizite des ZNS darzustellen (Kuwert et al., 1992, Hefter et al., 1993b). Aber wegen des zeitlichen und finanziellen Aufwandes sind weder PET noch cMRT für das Therapiemonitoring geeignet.

1.4.5 Genetische Analyse

Für die Diagnostik des Morbus Wilson gewinnt die Analyse der Mutationen des ATP7B-Gens auf Chromosom 13 eine immer größere Bedeutung. Über 1000 Mutationen wurden bisher beschrieben (Cooper et al., 2022, Stenson et al., 2017). Das Familienscreening ist und bleibt sehr wichtig beim Morbus Wilson, da es entscheidend dazu beiträgt, Patienten im asymptomatischen Zustand früh zu entdecken und eine Therapie einzuleiten, bevor irreversible Langzeitschäden entstehen.

1.4.6 Leberbiopsie

Von internistischer Seite wird eine Leberbiopsie zur Diagnosesicherung empfohlen (Czlonkowska et al., 2018, EASL, 2012). Ein Kupfergehalt von über 250 µg/g Trockengewicht weist auf MW hin (Gleixner et al., 2015/2016). Die Durchführung einer Kupferfärbung alleine ist nicht ausreichend, es muss eine Quantifizierung des Kupfergehaltes im Biopsat durchgeführt werden. Für das Therapiemonitoring sind serielle Leberbiopsien nicht geeignet.

1.5 Therapie

Nach gesicherter Diagnose sollte die spezifische kupfereliminierende Therapie unverzüglich erfolgen. Die Betonung der Diagnosesicherung ist deshalb so wichtig, weil die MW-spezifische Therapie relevante Nebenwirkungen haben kann.

Nach der Therapieinitiierung folgt für 1-2 Jahre die akute Entkupferungsphase, an die sich die Erhaltungstherapie anschließt (Mohr and Weiss, 2019b). Man geht von einer vergleichbaren Wirksamkeit der verschiedenen Chelatoren aus (Maselbas et al., 2019a), wobei aber durchaus kritisch angemerkt werden kann, dass die Datenlage dazu unzureichend ist und eine Vergleichbarkeitsstudie bisher nicht durchgeführt worden ist (Mohr and Weiss, 2019b). Insbesondere ist der direkte Vergleich der Nebenwirkungen unzureichend untersucht.

Grundsätzlich besteht beim Morbus Wilson die Notwendigkeit für eine lebenslange, adäquate, medikamentöse, kupfereliminierende Therapie. Bei insuffizienter Therapie droht im Prinzip ein ähnlicher Verlauf mit schweren Organschäden, Siechtum und letalem Ausgang nur mit einer deutlichen Verzögerung (Maselbas et al., 2010). Deshalb ist eine gute Compliance bei MW-Patienten so relevant.

1.5.1 Chelatoren

Zu der Gruppe der Chelatoren gehören D-Penicillamin (DPA), Trientin (TETA) und Tetramolybdat (TM), die Kupfer in einen nierengängigen Komplex einbinden, so dass Kupfer über den Urin ausgeschieden werden kann.

D-Penicillamin (DPA) DPA ist als das Medikament Metalcaptase® in Deutschland für die Therapie des Morbus Wilson zugelassen und wird in einer Erhaltungsdosis von 750-1500mg pro Tag in je zwei bis drei Einzeldosen verordnet. Die Einnahme während der Mahlzeiten reduziert die Wirksamkeit der Chelatoren. Deshalb wird die Einnahme eine Stunde vor oder eineinhalb Stunden nach einer Mahlzeit empfohlen, was im alltäglichen Leben die regelhafte Anwendung erschwert. Mit in bis zu 30% der Fälle auftretenden Nebenwirkungen hat DPA das ungünstigste Nebenwirkungsprofil bei gutem

Entkupferungspotential. Als besonders problematisch gilt eine initiale neurologische Verschlechterung nach Therapiebeginn (Brewer et al., 1987, Pall et al., 1989, Ranjan et al., 2015). Deshalb wird eine einschleichende Dosierung zu Therapiebeginn empfohlen, um das Risiko auftretender Nebenwirkungen zu reduzieren. Die Erfahrung in der Düsseldorfer MW-Ambulanz allerdings ist, dass nach einer Aufdosierung innerhalb von 3 Wochen die initiale Verschlechterung nicht auftritt. Die Entwicklung eines nephrotischen Syndroms nach DPA-Anwendung zwingt zum Absetzen von DPA und erfordert die Umstellung auf einen anderen Chelatbildner (Walshe, 1969, Scheinberg et al., 1987).

Trientin (TETA) stellt einen alternativen Chelator zu DPA dar, der in der Praxis etwas höher dosiert wird und wahrscheinlich ein geringeres Entkupferungspotential aufweist (Walshe, 1982). Initial erfolgt eine Dosierung mit 900-2700mg pro Tag in zwei bis drei Einzeldosen. Die Erhaltungstherapie besteht in einer Dosis von 900-1500mg pro Tag. Wie bei DPA besteht die Notwendigkeit TETA eine Stunde vor oder eineinhalb bis drei Stunden nach den Mahlzeiten einzunehmen (EASL, 2012). Mittlerweile ist TETA in öligen Kapseln als CuFence® oder in Tablettenform als Salz unter dem Namen Cuprior® im Handel. Die zu verabreichenden Dosen von CuFence® und Cuprior® sind nicht identisch, was zu erheblicher Verunsicherung unter den Patienten geführt hat.

Auch TETA hat zahlreiche Nebenwirkungen, wobei in der Düsseldorfer MW-Ambulanz noch kein nephrotisches Syndrom unter TETA beobachtet worden ist. Vielmehr konnte TETA als Alternativpräparat mit guter Erholung der Niere nach nephrotischem Syndrom nach DPA-Therapie eingesetzt werden (Samadzadeh et al., 2022).

1.5.2 Zink-Salze

Zink (Zn) wurde von Schouwink in den Niederlanden zur Behandlung des Morbus Wilson eingeführt (Schouwink, 1961). Eine Dosierung mit 150 mg pro Tag in zwei bis drei Einzeldosen eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten wird empfohlen. (EASL, 2012, Bandmann et al., 2015, Czlonkowska et al., 2018). Zink verdrängt Kupfer kompetitiv bei der Aufnahme im Magen-Darm-Trakt und kann als alternative medikamentöse Therapieoption bei Morbus Wilson eingesetzt

werden. Es besitzt ein geringeres Entkupferungspotential bei günstigerem Nebenwirkungsprofil. Die Anwendung von Zink-Salzen ist somit nicht für die akute Entkupferung geeignet. Das konnte bei einem Patienten in der Düsseldorfer MW-Ambulanz beobachtet werden (Hartmann and Hefter, 2014). Bei diesem Patienten wurde MW diagnostiziert, als bei seiner Schwester sich der Morbus Wilson manifestierte. Angesichts der bei seiner Schwester beobachteten Probleme in der Eindosierungsphase war er nicht bereit, Medikamente einzunehmen, solange er keine Symptome hatte. Als dann ein leichter Tremor auftrat, begann er Zink in ausreichender Dosierung einzunehmen. Dennoch entwickelte sich der Tremor weiter, so dass schließlich eine TETA-Therapie begonnen wurde. Mehr Information zu diesem Patienten wird im Ergebnisteil präsentiert werden. **Tetramolybdat (TM)** ist ein weiterer Chelatbildner (Walshe, 1986), der zurzeit in einer Zulassungsstudie geprüft wird. Ob TM besser für die Behandlung neurologischer Symptome geeignet ist als die beiden anderen Chelatbildner, muss noch in Studien gezeigt werden. Im Tierexperiment überwindet TM die Bluthirnschranke leichter als DPA oder TETA (Borchard et al., 2022).

1.5.3 Botulinumtoxin-Injektionen

Die schwerpunktmäßige Schädigung der Basalganglien beim Morbus Wilson geht häufig mit muskulärer Überaktivität einher. Diese muskuläre Überaktivität kann mit Hilfe von Botulinumtoxin-Injektionen (BoNT-Injektionen) in die hauptsächlich aktive Muskulatur reduziert werden. Zu den neurologischen Symptomen beim Morbus Wilson, die mit BoNT behandelt werden können, zählt der Tremor, vor allem die Dystonie, aber auch die Dysarthrie. Da aber weltweit die Behandlung des Morbus Wilson von Gastroenterologen geleistet wird, die kein BoNT anwenden, sind die MW-Patienten bzgl. der Behandlung mit BoNT unterversorgt (für Details siehe (Hefter et al., 2021)).

1.5.4 Lebertransplantation

Der Vollständigkeit halber sei als ultima ratio-Therapie bei schwerem Leberversagen die Lebertransplantation erwähnt (Gleixner et al., 2015/2016, Bandmann et al., 2015). Auch die neurologischen Symptome bessern sich nach

Lebertransplantation (Hefter et al., 1991, Bax et al., 1998). Ob schwere neurologische Symptome eine Indikation für eine Lebertransplantation beim Morbus Wilson sind, ist weiterhin umstritten (Czlonkowska et al., 2018).

1.5.5 Weitere Maßnahmen

Der Morbus Wilson erfordert als chronische Erkrankung mit lebenslangem adäquatem Therapiebedarf ein ganzheitliches Therapieregime mit interdisziplinärer Betreuung, wozu auch eine psychologische Beratung und gegebenenfalls Betreuung zu rechnen ist (Jacquelet et al., 2018). Ressourcen bzgl. eines erfolgreichen Krankheitsmanagements sind Familientherapie und Einbindung von Angehörigen sowie Einbindung des sozialen Umfeldes (Maselbas et al., 2019a). MW-Patienten sollten in spezialisierten Zentren an Wilson-spezifische Sprechstunden angebunden sein, um eine optimale Langzeittherapie zu erhalten.

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Die Diagnose eines Morbus Wilson wird häufig bei jungen Erwachsenen gestellt, die mitten im Schul- oder Berufsleben stehen. Die regelmäßige Einnahme von Medikamenten vor oder nach den Mahlzeiten ist deshalb schwierig zu organisieren. Hinzu kommt, dass die Nichteinnahme der Medikamente keine sofortige Auswirkung auf die Symptome hat und wochenlang ohne Konsequenzen bleibt. Zwar wissen die meisten Wilsonpatienten von der Notwendigkeit der konsequenten Einnahme der kupfereliminierenden Medikamente. Dass *Incompliance* drastische bis hin zu letalen Folgen haben kann, hat sich unter den Patienten herumgesprochen (siehe auch (Walshe and Dixon, 1986)). Aber die mangelnde unmittelbare Konsequenz einer Nichteinnahme verleitet zu *Incompliance*.

Dessen sind sich die meisten Behandler von Wilsonpatienten sehr bewusst. Deshalb ist das Thema der *Compliance* bei Morbus Wilson durchaus in der Literatur behandelt worden. Die Einschätzung von *Compliance* erfolgt bis dato regelhaft auf Grund von Fragebögen zur Selbsteinschätzung und Patienteninterviews. Bisherige Publikationen zur *Compliance* beschreiben einen großen Anteil von *Incompliance* (25 – 35%) unter den MW-Patienten, insbesondere unter dem Aspekt der Langzeittherapie (Kraśniej-Dębkowska et al., 2020, Zhou et al., 2021). Dies ist nicht überraschend. Es ist damit zu rechnen, dass die *Incompliance* in der täglichen Praxis höher ist, als durch Fragen an Patienten erfasst wird.

Deshalb wäre ein sensitiver und objektiver Parameter, mit dem man die Güte der Therapie beurteilen könnte, sehr wünschenswert, um die Ergebnisse eines einzelnen Patienten mit den Ergebnissen in einem Gesamtkollektiv vergleichen zu können. Der *Compliance* wird von zahlreichen Autoren eine Schlüsselrolle für eine erfolgreiche Langzeittherapie und eine hohe Relevanz für das klinische Outcome angesehen. Deshalb wird in der vorliegenden Arbeit nach Parametern gesucht, die für die *Compliance*-Beurteilung ausreichend sensitiv sind.

Wie bereits oben erwähnt, ist die Cholinesterase ein sensitiver Parameter für eine Leberschädigung. Dies wird durch rezente Veröffentlichungen unterstrichen, in

denen die Cholinesterase als Parameter eingesetzt wurde, um die Leberbelastung durch den venösen Rückstau bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz zu quantifizieren und ein Maß für die Rechtsherzbelastung bei COVID19-Erkrankungen zu entwickeln (Shiba et al., 2021). Angesichts dieser Sensitivität wird versucht, Compliance-Aspekte bei MW mit Hilfe der Cholinesterase zu erfassen.

Es wurden die folgenden Fragen formuliert:

- 1) Kommen MW-Patienten initial häufig zur Untersuchung, aber später immer seltener? Lässt die Compliance mit Dauer der Therapie nach?
- 2) Erlaubt die Abschätzung des freien Kupfers Aussagen über die Compliance von MW-Patienten?
- 3) Wie entwickelt sich die Cholinesterase im Verlauf der Therapie im Gesamtkollektiv der MW-Patienten?
- 4) Ist die Cholinesterase sensitiv genug, um auch im Einzelfall Compliance-Probleme zu erfassen?
- 5) Wie fällt der Vergleich mit dem bisherigen „Goldstandard“ des Therapiemonitorings (der 24h-Kupferausscheidung) im Einzelfall aus?
- 6) Lassen sich auf Grund des Vergleiches Cholinesterase/24h-Kupferausscheidung neue Empfehlungen zum Therapiemonitoring geben?

2 Patienten, Material und Methoden

In der vorliegenden Dissertation wird eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Die Datenerhebung fand im Zeitraum von Mai 2018 bis Januar 2021 statt. Es werden die Daten von 111 Patienten analysiert, die in der Wilson-Spezialsprechstunde der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) in kontinuierlicher Behandlung sind.

Die Studie wurde vor Beginn der Datenerhebung angemeldet und von der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Studiennummer 2018-20 genehmigt, wobei explizit von der Ethikkommission darauf hingewiesen wurde, dass eine rein retrospektive Datenanalyse nicht einer Genehmigung durch die Ethikkommission bedarf. Die Durchführung erfolgte nach den Prinzipien der „good clinical practise“ (GCP) in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2013). Im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung aus dem eigenen Patientenkollektiv konnte gemäß GDS NW §6 Abs. 2 auf eine gesonderte Patienteninformation und Einwilligungserklärung verzichtet werden.

2.1 Patienten

Die Namen der 111 Patienten aus der Wilson-Spezialsprechstunde des UKD wurden den Einbestellungslisten entnommen. Voraussetzung für den Einschluss in die Datenanalyse war (i) die gesicherte Diagnose eines Morbus Wilson (MW) und (ii) das Vorhandensein mindestens einer kompletten Laborkontrolle für Wilsonpatienten in den letzten 16 Jahren in dem Zeitraum von 2/2005 bis 1/2021 (ZR05-21). Dabei handelt es sich um ein umfangreiches Laborprogramm von 34 Parametern zur Analyse von Blut und 24h-Sammelurin als Therapiemonitoring bei diagnostizierten MW-Patienten.

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 46 Männern (41,4%) und 65 Frauen (58,6%) zusammen. Der jüngste Patient war zum Beginn der Datenanalyse 12 Jahre alt, der älteste Patient 76 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug bei Einschluss 41 Jahre. Bei 84 Patienten lagen nur ambulante Verlaufskontrollen vor, während bei

27 Patienten stationäre Aufenthalte und ambulante Vorstellungen die Dokumentationsgrundlage bildeten.

2.2 Datenerhebung

Insgesamt wurden in dem Zeitraum ZR05-21 mehr als 2000 Untersuchungen von 111 MW-Patienten aus der Wilson-Spezialsprechstunde des UKD pseudonymisiert erhoben. Der Zeitraum von 15 Jahren, in dem die Kontrolluntersuchungen durchgeführt wurden, lag in der Regel zwischen Februar 2005 und Januar 2021, wobei in individuellen Fällen auch Daten aus früheren Untersuchungen vorlagen, die bis 1972 zurückreichen. Viele der 111 Patienten des Kollektivs waren bereits vor dem Jahre 2005 in langjähriger Behandlung in der Wilson-Spezialsprechstunde. Die Messdaten vor 2005 wurden in der Regel aber nicht mehr von dem Rechner des Zentrallabors des UKDs vorgehalten und waren deshalb nicht mehr verfügbar.

Pro Kontrolluntersuchung wurden 34 Laborparameter bestimmt. Damit umfasste der gesamte Datensatz mehr als 65.000 Einzelwerte. Zusätzlich zu diesen Parametern wurde der Untersuchungszeitpunkt, das Alter bei Untersuchung, Geschlecht, Größe, Gewicht und Medikation erfasst, so dass noch ca. 10.000 Daten dazukommen, so dass der Gesamtdatensatz mehr als 75.000 Werte umfasst.

Die Analyseverfahren erforderten die Korrektur von Werten unter der Nachweisgrenze in benachbarte positive Dezimalzahlen. Diesbezüglich erfolgte die systematische und einheitliche Umwandlung aller betroffenen Werte in folgender Weise: Für Werte des Gesamtbilirubins unter der Nachweisgrenze, die mit Bili(ges) <0,15 (mg/dl) angegeben war, wurde der Wert 0,14 eingetragen. Für CuS <0,01 (mg/l) wurde der Wert durch den Wert 0,0099 ersetzt. Coe mit dem Wert <7 (mg/dl) wurde in den Wert 6 umgewandelt. ANAs, im Labor in der exemplarischen Formatierung 1:80 (Referenzwert: negativ) wurden in den Wert 80 umgewandelt. Im Falle der Unterschreitung des Wertes erfolgte die Korrektur durch Konvertierung des Wertes um den Wert 5 nach unten. Beispielsweise wurde so aus <1:160 der Wert 155. Wenn TSH-Werte mit <0,01 (μ IU/ml) angegeben waren, wurde stattdessen der Wert 0,0099 eingefügt. Die

Konzentration des 24h-Kupfers im Urin wies die Untergrenze 24h-CuKonz <0,003 (mg/l) auf. Dieser Wert wurde in den Wert 0,0025 abgeändert. 24h-CuElim mit dem Wert <0,01 (mg/d) wurde in den Wert 0,0099 umgewandelt. Gesamteiweiß im Urin mit einem 24h-PROT/I-Wert von <60 (mg/l) wurde in den Zahlenwert 59 umgewandelt. Im Sommer 2013 wurde die untere Nachweisgrenze hinsichtlich 24h-PROT/I-Messungen auf <50 (mg/l) geändert. In analoger Weise wurden relevante Daten auf den Wert 49 korrigiert. Eine Tabelle mit der Übersicht der Normwerte aller bei der Datenerfassung ermittelten Laborparameter befindet sich im Anhang.

Eine systematische Literaturrecherche erfolgte über die *National Library of Medicine* (PubMed). Zunächst erfolgte die Suche zu den Begriffen „wilson’s disease“ und „compliance“, sowie zeitgleich zu den Begriffen „wilson’s disease“ und „persistence“ (Letztes Update Oktober 2020). Hierbei konnten aus allen Treffern 10 Artikel ausgewählt werden. Darüber hinaus erfolgte die uneingeschränkte Suche zu dem Begriff „wilson’s disease“ (Letztes Update Juli 2021) und „cholinesterase“ (Letztes Update Dezember 2021). Hierzu fanden sich weitere 15 Artikel.

Da auch über MW hinaus eine Vergleichbarkeit des Begriffs Compliance in Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen angestrebt wurde, erfolgte die zusätzliche Suche zu den Begriffen „Compliance“ und „chronic“ „disease“ (letztes Update August 2021). Hierzu konnten weitere 10 Artikel eingeschlossen werden.

Um die Compliance-Probleme beim MW genauer darzustellen und um zu zeigen, dass die Cholinesterase ein sensitiver Parameter ist, Compliance-Probleme beim MW zu erfassen, wurden die Therapieverläufe von zwölf MW-Patienten genauer analysiert. Dies war der Fall bei einem Patienten mit tödlichem Verlauf nach Absetzen der Medikation (Patient 31), bei zwei Patienten, die angaben, keine Medikation zu nehmen (Patient 37 und 111), bei vier Patienten mit unterschiedlichen Compliance-Problemen (wie Depression (Patient 21), Angst vor Nebenwirkungen (Patient 99), nicht angepasste Dosis der Chelatbildner (Patient 43) und Schwangerschaft (Patient 96) und bei fünf Patienten mit der Entwicklung eines Hepatozellulären Carcinoms (HCC) (Patient 1, 47, 19, 82, 33).

2.3 Methoden

Die extrahierten Labordaten der einzelnen Kontrolluntersuchungen der Patienten wurden zunächst vollständig tabellarisch erfasst. Zuerst wurden die Behandlungszeitpunkte (auch Konsultationszeitpunkte genannt) unter verschiedenen Fragestellungen analysiert (siehe Zielsetzung).

Danach wurden vier Parameter ausgewählt, die nach der Literatur und einer stepwise regression-Analyse sich als besonders sensitiv herausgestellt hatten, zwischen manifesten MW-Patienten und heterozygoten Genträgern zu unterscheiden (Hefter et al., 2022). Es waren dies die Parameter Coeruloplasmin (Coe), Kupfer im Serum (CuS), die Kupferausscheidung pro Tag (24h-CuElim) und der Serumspiegel der Pseudocholinesterase (CHE), im Folgenden kurz Cholinesterase genannt.

2.3.1 Test auf Normalverteilung und Korrelationsanalyse

Zunächst erfolgten Tests auf Normalverteilung der vier ausgewählten Parameter mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Tests. Dann erfolgte die Untersuchung dieser vier einzelnen Laborparameter auf Korrelationen mit dem Alter bei Diagnosestellung und dem Alter bei Untersuchung. Anschließend wurden die Laborparameter mittels bivariater Rangkorrelation nach Spearman gegeneinander getestet.

2.3.2 Analyse der Konsultationen

Als erstes wurden die Daten analysiert, wann die MW-Patienten sich in der Wilson-Spezialambulanz vorgestellt hatten und die Laborparameter bestimmt worden waren. Diese Zeitpunkte werden im Folgenden auch Konsultationszeitpunkte und die Vorstellungen der Patienten Konsultationen genannt. Zunächst wurden diese für jeden Patienten individuell über die Zeit ermittelt und dann die Untersuchungsanzahl pro Jahr berechnet.

An dieser Stelle ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass stationäre Aufenthalte einzelner Patienten des Gesamtkollektivs in Hinblick auf die Konsultationshäufigkeit pro Jahr hohe Zahlen generierten, da während des

stationären Aufenthaltes fast täglich Blut abgenommen wurde und so eng gestaffelte Konsultationen entstanden. Diese Besonderheit wurde in der weiteren Analyse berücksichtigt und in relevanten Analyseschritten aufgezeigt.

Als erster Schritt der Compliance-Analyse wurden die Konsultationshäufigkeiten aller Patienten seit Diagnosestellung untersucht. Indem die Konsultationszeitpunkte während der letzten 16 Jahre für jeden Patienten auf einem Zeitstrahl eingetragen wurden, konnten Häufigkeiten von Konsultationen beobachtet werden. Dabei wurden vier Typen von Konsultationsverläufen unterschieden: Typ 1 wies häufige Konsultationen bei Diagnosestellung und eine abnehmende Konsultationsfrequenz mit Therapiedauer auf, Typ 2 wies gleichmäßig verteilte Konsultationen über den Beobachtungszeitraum auf, Typ 3 wies eine Häufung gegen Ende des Beobachtungszeitraumes und Typ 4 eine unregelmäßige Konsultationsfrequenz während des gesamten Beobachtungszeitraumes auf. Typ 1 und 2 wurden als typische Verläufe bei Patienten mit guter Compliance angesehen, Typ 4 als ein typischer Verlauf bei einem Patienten mit geringer Compliance und Typ 3 als ein Verlauf, der auf eine Komplikation hinweist.

Dann wurde für jeden Patienten bestimmt, welche Konsultationen in einen der folgenden vier Zeiträume nach Diagnosestellung fielen. Die vier Zeiträume waren <2 Jahre Therapie, 2-6,95 Jahre Therapie, 7-11,95 Jahre Therapie und mehr als 12 Jahre Therapie. Dann wurde die mittlere Konsultationsfrequenz pro Patient und pro Zeitraum und anschließend die mittlere Konsultationsfrequenz über alle Patienten berechnet. Diese Analyse wurde auch für Männer und Frauen getrennt durchgeführt. Ferner wurde diese Analyse nur für die 84 Patienten durchgeführt, die sich nur ambulant vorgestellt hatten.

2.3.3 Analyse der Cholinesterase (CHE)

In einer vorausgegangenen Arbeit (Hefter et al., 2022) war gezeigt worden, dass von allen hier erhobenen 34 Parametern die Cholinesterase der Parameter war, der mit der höchsten Signifikanz 20 manifest erkrankte MW-Patienten vor Therapie von heterozygoten Genträgern unterschied. Die CHE ist also ein sensitiver (wenig spezifischer) Parameter für die Diagnose eines MW.

Die Frage war nun, ob die Sensitivität der CHE, eine Leberaffektion bei MW anzuzeigen, auch für die Analyse von Compliance-Problemen genutzt werden kann.

Dazu wurden alle erfassten CHE-Werte aller Patienten gemeinsam gegen die Zeit seit Diagnosestellung (=Zeit der Behandlung) aufgetragen. Dabei zeigte sich eine erhebliche Streuung der Einzelwerte. Um diese zu reduzieren, wurden elf Behandlungszeiträume (in Jahren) definiert:

0-<2	2-<7	7-<12	12-<17	17-<22	22-<27	27-<32	32-<37	37-<42	42-<47	>47
------	------	-------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	-----

Dann wurde pro Patient bestimmt, welche CHE-Werte in welchen Zeitraum fielen. Nun wurde pro Patient der Minimal-, Mittel- und Maximalwert der CHE in einem Zeitraum bestimmt. In analoger Vorgehensweise wurde der Mittelwert über alle Patienten (Mean), der Mittelwert aller Maximalwerte (Max) und der Mittelwert aller Minimalwerte (Min) ermittelt.

Dieselbe Analyse erfolgte für die Darstellung der Entwicklung der der CHE mit dem Alter. Dazu wurden elf verschiedene Altersklassen (in Jahren) definiert:

<25	25-<30	30-<35	35-<40	40-<45	45-<50	50-<55	55-<60	60-<65	65-<70	>70
-----	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	-----

Wieder wurden pro Altersklasse der CHE-Mittelwert über alle Patienten ermittelt (Mean), der Mittelwert aller CHE-Maximalwerte (Max) und der Mittelwert aller CHE-Minimalwerte (Min).

Damit wurden also Bereiche definiert, in denen der CHE-Wert eines Patienten liegen sollte, der eine bestimmte Dauer der Behandlung oder ein gewisses Alter aufwies.

2.3.4 Analyse der Kupferausscheidung im 24h-Urin (24h-CuElim)

Die Untersuchung der Kupferausscheidung über den Urin innerhalb von 24 Stunden (24h-CuElim) ist der Goldstandard des Therapiemonitorings beim MW. Für einen direkten Vergleich mit der CHE-Analyse wurden die Analysen für alle Messungen des gesamten Patientenkollektivs genauso durchgeführt wie für die CHE: Es wurden dieselben elf Behandlungszeiträume und dieselben elf

Altersklassen gewählt wie für die CHE. Es wurden genauso die mittleren 24h-CuElim-Minimalwerte, die mittleren Mittelwerte und die mittleren Maximalwerte bestimmt.

Es wurden also wieder Bereiche definiert, in denen der 24h-CuElim-Wert eines Patienten liegen sollte, der eine bestimmte Dauer der Behandlung oder ein gewisses Alter aufwies.

2.3.5 Analyse von Serumkupfer und Coeruloplasmin

In früheren Jahren war das freie Kupfer als Biomarker für MW und insbesondere zum Therapiemonitoring benutzt worden. Hier liegt die Idee zugrunde, Kupfer gegen Coeruloplasmin aufzutragen und dann nachzuschauen, welcher Patient im Mittel einen zu hohen Mittelwert für freies Kupfer aufweist.

Im ersten Schritt wurde dafür jeder Kupferserumspiegel gegen den am selben Tag erhobenen Coeruloplasmin-Wert aufgetragen. Dabei zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation, aber auch eine enorme Streuung. Um diese zu reduzieren, wurde pro Patient der mittlere Serumspiegel und der mittlere Coeruloplasminspiegel berechnet. Dann wurden diese Mittelwerte gegeneinander für alle Patienten aufgetragen. Ferner wurde die Gerade:

$CuS = 0,03 * Coe + 0,01$ berechnet, die fast nicht von der Regressionsgeraden zwischen den CuS- und Coe-Mittelwerten zu unterscheiden war.

Es wurde die Anzahl der Patienten bestimmt, deren Werte oberhalb dieser Geraden lag.

2.3.6 Methodenentwicklung und *case reports*

Bereits oben war erwähnt worden, dass zwölf Patienten ausgewählt worden waren, um Compliance-Probleme beim MW darzustellen. Hierzu wurden Verläufe der Einzelwerte von CHE und 24h-CuElim der zwölf Patienten gegen die Erwartungsbereiche für CHE und 24h-CuElim in den elf Behandlungszeiträumen oder den elf Altersklassen aufgetragen. Dieses Vorgehen vermittelt einen ersten Eindruck, wie gut die Cholinesterase oder die

Kupferausscheidung im 24h-Urin helfen können, Compliance-Probleme im Einzelfall zu beurteilen.

2.4 Statistische Verfahren

Testung auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test), Berechnung von Rangkorrelationskoeffizienten (bivariate Rangkorrelation nach Spearman) und Berechnung von Regressionsgeraden erfolgte mit Hilfe des Statistikpaketes SPSS (v26.0.0.1). Die Klassifikation der Patienten in die elf Zeiträume seit Diagnosestellung (oder Behandlungszeiträume) oder in die elf Altersklassen sowie die Berechnung der Mittelwerte, der mittleren Maximalwerte und der mittleren Minimalwerte pro Patient pro Behandlungszeitraum und pro Altersklasse wurden mit Hilfe von MATLAB durchgeführt (MathWorks, R2018b).

3 Ergebnisse

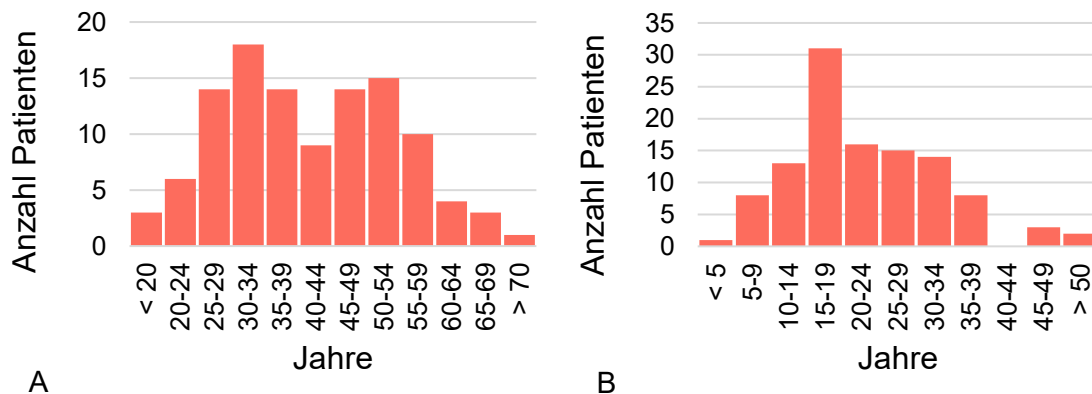
Im ersten Teil der Ergebnisse wird versucht, anhand der in den letzten 16 Jahren in der Spezialambulanz für Wilsonpatienten der neurologischen Klinik des UKD registrierten Vorstellungen von Patienten mit manifester Wilsonerkrankung festzustellen, ob die Anzahl der Vorstellungen mit Abstand zur Diagnosestellung nachlässt als objektives Maß dafür, dass die Compliance der Patienten mit der Zeit nachlässt.

Im zweiten Teil der Ergebnisse werden vier Laborparameter genauer analysiert, ob sie einen objektiven Rückschluss auf die Compliance der Patienten zulassen.

3.1 Demographische Daten der Patienten und Behandlungsdauern

Es wurden die Daten von 111 Patienten ausgewertet. Davon waren 65 Frauen (58,6%) und 46 Männer (41,4%). Zum Einschlusszeitpunkt in die Studie war der jüngste Patient 13,9 Jahre alt, der älteste Patient 75,8 Jahre alt. Im Durchschnitt waren die Patienten 41,1 Jahre alt mit einer Standardabweichung von 12,9 Jahren. Die Altersverteilung zum Einschlusszeitpunkt ist in Abb. 1 A abgebildet.

Abb. 1 Altersverteilung bei Einschluss (A) und bei Diagnosestellung (B)



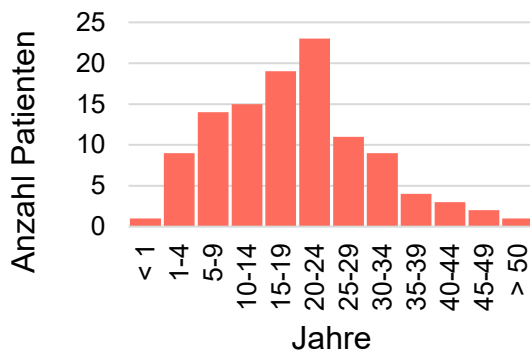
A: Altersverteilung der MW-Patienten zum Zeitpunkt der letzten Visite

B: Altersverteilung der MW-Patienten bei Diagnosestellung

Die Altersverteilung bei Erstdiagnose zeigt eine linksschiefe Verteilung mit einem durchschnittlichen Erstdiagnosealter von 22,5 Jahren mit einer Standardabweichung von 10,1 Jahren. Die früheste Diagnose wurde bei einem Patienten mit 2 Jahren gestellt. Die späteste Erstdiagnose erfolgte im Fall eines 54-jährigen Patienten. Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Abb. 1B zeigt einen deutlichen Gipfel in der Altersklasse zwischen 15 und 19 Jahren.

Die Behandlungsdauer der Patienten betrug durchschnittlich 19,1 Jahre mit einer Standardabweichung von 11,3 Jahren. Die kürzeste Behandlungsdauer betrug 0,4 Jahre, die längste Behandlungsdauer 54,6 Jahre. Die Verteilung der Behandlungsdauern der MW-Patienten wird in Abb. 2 gezeigt. Offensichtlich sind in der Wilsonambulanz der Neurologischen Klinik des UKD mehr MW-Patienten in den letzten 25 Jahren behandelt worden als in den Jahren davor.

Abb. 2: Verteilung der Behandlungsdauern des Gesamtkollektivs



Verteilung der Behandlungsdauern aller rekrutierten Patienten in Jahren. Das Zeitintervall ergibt sich aus dem Zeitraum ab Erstdiagnose bis zum Einschluss der letzten erfassten Kontrolluntersuchung.

Leider konnten die Labordaten des Kollektivs nicht über den gesamten Behandlungszeitraum verfolgt werden. Aus dem Laborrechner des Zentrallabors des UKD konnten nur Daten von Laborbestimmungen aus dem Zeitraum von Januar 2005 bis Januar 2021 (ZR05-21) extrahiert werden.

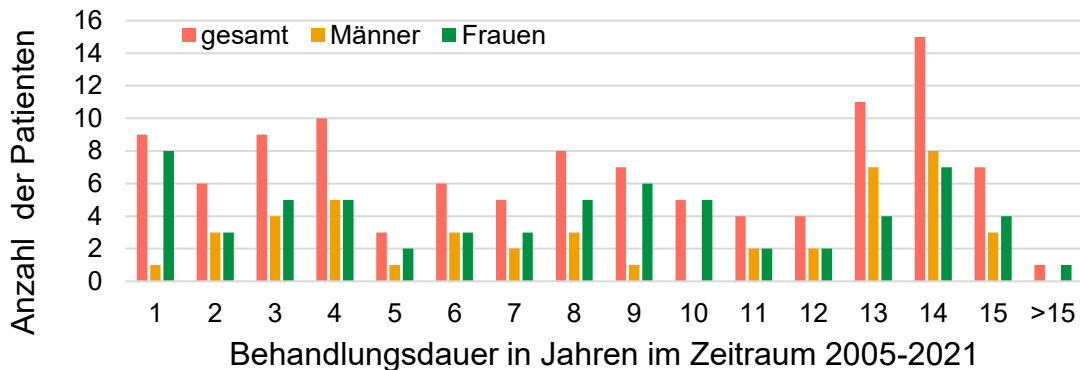
Das durchschnittliche Alter bei der ersten dokumentierten Laborbestimmung betrug 33,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,0 Jahren. Das jüngste Alter eines MW-Patienten, bei dem Labordaten extrahiert werden konnten, betrug

6,4 Jahre bei seiner ersten Laborbestimmung. Das höchste Alter eines Patienten bei seiner Erstlaborbestimmung betrug 64,8 Jahre. Da das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose 22,5 Jahre betrug, wurden im Mittel elf Behandlungsjahre nicht erfasst.

In den Zeitraum ZR05-21 fiel ein durchschnittliches Behandlungsintervall (BI05-21) der MW-Patienten von 8,3 Jahren mit einer Standardabweichung von 3,0 Jahren. Es fand sich ein durchschnittliches BI05-21 von 8,0 Jahren mit einer Standardabweichung von 1,9 Jahren bei den Wilson-Frauen und von 9,0 Jahren mit einer Standardabweichung von 2,5 Jahren bei den Wilson-Männern.

In Abb. 3 wird dargestellt, wie viele Patienten ein BI05-21 von 1 Jahr, von 2 Jahren, bis 15 Jahren in dem Zeitraum ZR05-21 hatten. Diese Verteilung der Patienten nach Länge der Behandlungsintervalle BI05-21 im untersuchten Zeitraum ZR05-21 war sehr ungleichmäßig und für MW-Frauen und MW-Männer sehr unterschiedlich.

Abb. 3: Verteilung der Patienten nach der Behandlungsdauer im Zeitraum 2005-2021



Verteilung der Patienten nach Länge der Behandlungsdauer während der 16 Jahre zwischen 1/2005 und 1/2021. Die Verteilung zeigt eine breite Verteilung für das Gesamtkollektiv und zum Teil große Unterschiede zwischen der entsprechenden Verteilung von Frauen und Männern.

Der in Abb. 3 bei einem BI05-21 von 14 Jahren festzustellende Gipfel ist zu erwarten gewesen. Aber wären die MW-Patienten mit einer Behandlungsdauer von mehr als 16 Jahren sowohl in 2005 als auch in 2020 zur Kontrolle gekommen, wäre dieser Gipfel viel ausgeprägter gewesen. Deshalb könnten die Daten aus Abb. 3 auch dahingehend interpretiert werden, dass MW-Patienten mit einer Behandlungsdauer von mehr als 15 Jahren im Zeitraum zwischen 2005 und 2021

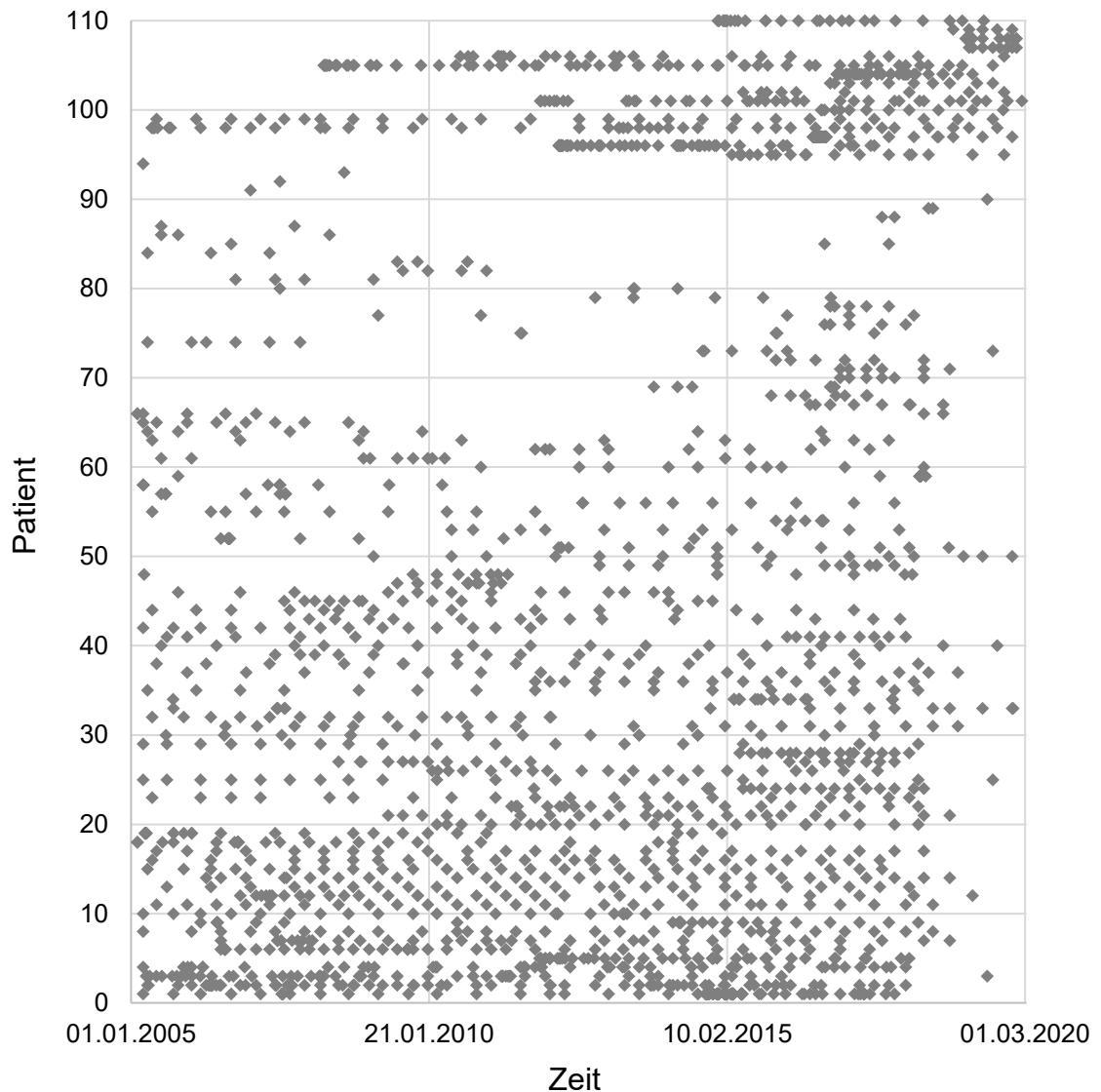
seltener zu Kontrollen gekommen sind. Dies wäre eine Bestätigung für die Hypothese, dass Patienten mit zunehmendem Alter immer weniger häufig Kontrollen durchführen lassen und somit weniger compliant sind (siehe Ziele der Arbeit und Diskussion).

3.2 Unterschiedliche Verläufe der Konsultationen im ZR05-21

Insgesamt wurden mehr als 2000 Visiten mit Laborkontrollen (auch mit Konsultationen im Folgenden bezeichnet) erfasst und ausgewertet. Im Mittel ergab sich eine Konsultationsanzahl von 18 Visiten pro Patient mit einer Standardabweichung von 17,5. Aus der hohen Standardabweichung ergibt sich, dass die Konsultationshäufigkeit sich von Patient zu Patient stark unterscheidet. Dies ist zu erwarten, weil ja das BI05-21 sehr unterschiedlich war.

Die Frage ist nun, ob die unterschiedliche Dauer des BI05-21 die starke Streuung der Konsultationshäufigkeit im Zeitraum zwischen 2005 und 2021 hinreichend erklärt. Deshalb wurde zunächst eine Übersicht erstellt, indem für jeden Patienten 1-111 jeder einzelne Konsultationszeitpunkt auf einem Zeitstrahl von 1/2005 bis 3/2020 eingetragen wurde. Abb. 4 zeigt diese Übersicht.

Abb. 4: Übersicht aller Konsultationsverläufe aller Patienten im Kollektiv



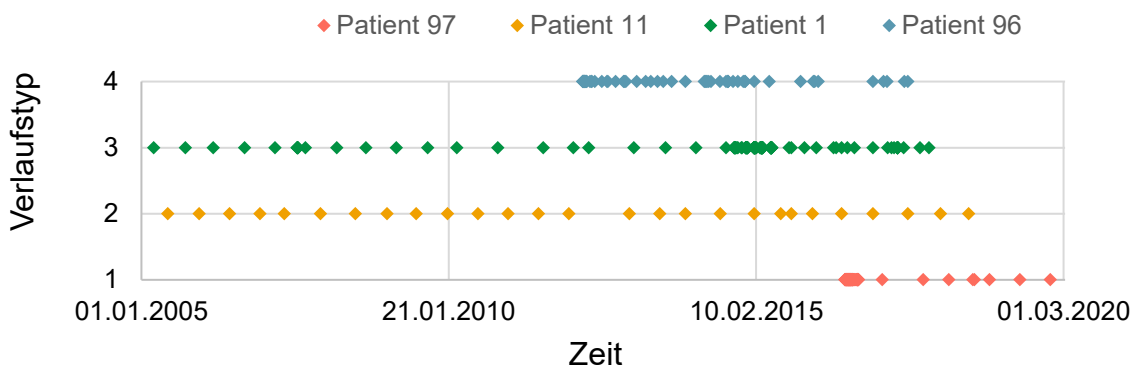
Dargestellt sind alle Konsultationen aller 111 Patienten über die Zeit. Jeder Einzelverlauf ist einem entsprechenden y-Wert zugeordnet. Die jeweiligen Messdaten bzw. Konsultationszeitpunkte im Zeitraum von 1/2005 bis 3/2020 sind auf der x-Achse aufgetragen.

Diese Übersicht zeigt auf den ersten Blick, dass die unterschiedlichen Konsultationsverläufe der einzelnen Patienten sich nicht nur durch die Dauer der Behandlung in dem Zeitraum 1/2005 und 3/2020 unterscheiden. Es gibt bei einzelnen Patienten lange Zeitabschnitte, während denen sie sich gar nicht zur Kontrolle vorstellten. Dann gibt es Zeitabschnitte, während denen häufige Konsultationen stattfanden. Um das systematisch zu untersuchen, wurden vier Konsultationsverlaufstypen unterschieden. Diese sind in Abb. 5 dargestellt.

Exemplarisch für jeden der vier Verlaufstypen ist der zeitliche Verlauf der Konsultationen eines ausgewählten MW-Patienten dargestellt. Die Zeitleiste (x-Achse) zeigt, wann in dem Zeitraum vom 1.1.2005 bis zum 1.3.2020 die Konsultationen der vier Patienten stattgefunden haben.

Allgemein lässt sich ein regelmäßiger Verlaufstyp 2 (Patient 11) von zwei „kometenartigen Verläufen“ (Typ 1 und 3) unterscheiden, wobei die „kometenartigen Verdichtungen“ der Konsultationen einmal zu Beginn des BI05-21 (Typ 1; Patient 97) zu beobachten und im zweiten Fall am Ende des BI05-21 (Typ 3; Patient 1) zu sehen sind. Beim vierten Konsultationsverlaufstyp zeigen sich mehrere Zeitabschnitte mit Unterbrechungen und Verdichtungen (Typ 4; Patient 96).

Abb. 5: Typische Verläufe der Konsultationen von vier MW-Patienten über die Zeit



Bei dem Typ 1 finden häufige Konsultationen zu Beginn der Diagnosestellung statt, danach erfolgen regelmäßige Kontakte mit längeren Abständen (Patient 97). Bei dem Typ 2 finden die Kontakte regelmäßig über einen langen Zeitraum statt (Patient 11). Beim Typ 3 nehmen die Konsultation ab einem bestimmten Zeitpunkt deutlich zu (Patient 1) und beim Typ 4 finden die Kontakte mal häufig, mal weniger häufig bis selten statt (Patient 96).

MW-Patienten, die einen Konsultationsverlauf vom Typ 1 aufweisen, sind meistens Patienten, bei denen in der Wilsonambulanz des UKD die Diagnose gestellt wurde. Am Anfang der Therapie erfolgen die Vorstellungen in kurzem zeitlichen Abstand. Nach dieser Einstellungsphase werden die Vorstellungen seltener.

MW-Patienten mit dem Konsultationsverlaufsmuster Typ 2 zeigen einen stetigen, regelmäßigen Verlauf über die Zeit und sind vor dem 1.1.2005 bereits diagnostiziert worden. Die Therapie findet bereits seit längerer Zeit statt.

Bei dem Konsultationsverlaufsmuster Typ 3 erfolgen die Konsultationen regelmäßig wie beim Typ 2. Dann erfolgen aber die Konsultationen zunehmend häufiger. Es kommt also bei diesen Patienten offensichtlich zu einer vermehrten Konsultationsnotwendigkeit.

Bei dem vierten Konsultationsverlaufstyp zeigt sich ein unregelmäßiger Verlauf mit Häufungen und Abnahmen der Konsultationen. Patienten, die diesen Verlaufstyp 4 aufweisen, sind potentielle Kandidaten für eine reduzierte Compliance. Sie müssen vom Behandler bzgl. möglicher Ursachen für diese Unregelmäßigkeiten genauer observiert werden.

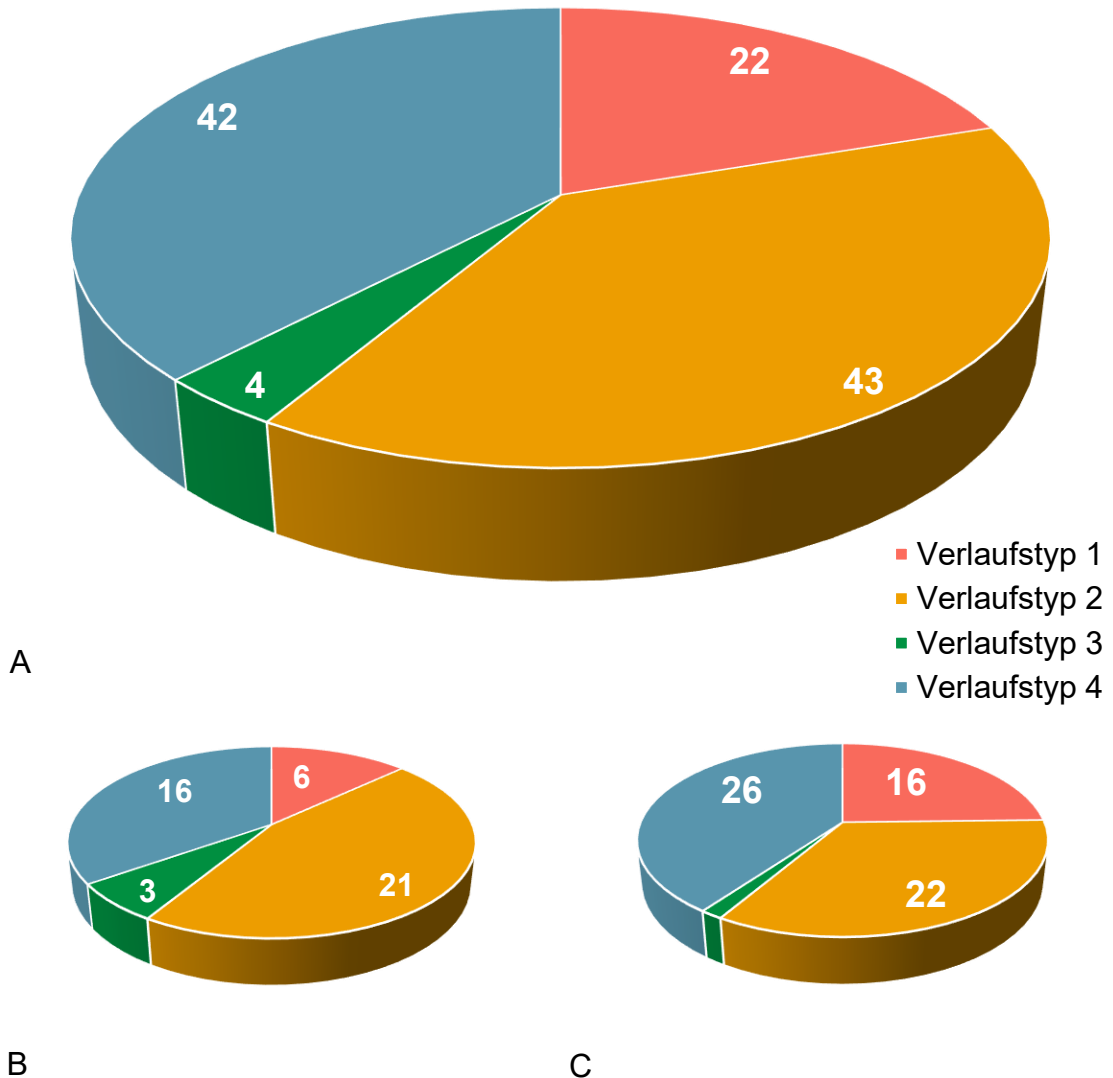
Die Verlaufstypen 1 und 2 sind unproblematisch, die Verlaufstypen 3 und 4 sind auffällig. Bei dem Verlaufstyp 3 kann eine zusätzlich zum Morbus Wilson aufgetretene Erkrankung, eine Schwangerschaft oder ein stationärer Aufenthalt mit mehreren Laborbestimmungen während des Aufenthaltes Ursache für die erhebliche Zunahme an Konsultationen sein. Bei dem Verlaufstyp 4 ist am ehesten an eine Incompliance zu denken, wenn auch andere Umstände wie Partnerwechsel oder Heirat, Umzug oder ein Wechsel des Hausarztes zu einer deutlichen Variabilität der Konsultationshäufigkeit führen können.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Konsultationsverläufe nach verschiedenen Typen klassifiziert werden können und Hinweise auf individuelle Besonderheiten liefern.

Wie das Gesamtkollektiv, das MW-Frauen-Kollektiv und MW-Männer-Kollektiv nach den vier Verlaufstypen in vier Untergruppen aufgespalten werden kann, ist in Abb. 6 in Form von Tortendiagrammen dargestellt. Man sieht, dass die als unproblematisch eingestuften Typen 1 und 2 im Gesamtkollektiv (A) einen Anteil von 58,56% ausmachen. In dem Männerkollektiv ist der Anteil 58,7% und in dem Frauenkollektiv 58,46%. Bei 22 Patienten (19,81% aller Fälle) lag der Typ 1 vor, weil deren Behandlungsbeginn in den Zeitraum 2005-2021 fiel. Dieser Typ fand sich bei 6 Männern (13,04% aller Männer) und 16 Frauen (24,62% aller Frauen). Der Verlaufstyp 2 machte mit 43 Patienten (38,74% aller Fälle) die größte Untergruppe aus, weil dieser viele Patienten enthielt, die vor 2005 diagnostiziert

worden waren. 21 Männer (45,65% aller Männer) und 22 Frauen (33,85% aller Frauen) wiesen diesen Konsultationsverlaufstyp auf.

Abb. 6: Aufspaltung der MW-Patienten nach den vier unterschiedlichen Konsultationsverlaufstypen



A Dargestellt ist die Verteilung aller Patienten auf die vier unterschiedlichen Verlaufstypen der Konsultationen. **B** Verteilung männlicher Patienten auf die vier Konsultationsverlaufstypen. **C** Verteilung weiblicher Patienten auf die vier Konsultationsverlaufstypen.

Der Konsultationsverlaufstyp 3 mit zunächst regelmäßig seltenen Konsultationen, aber mit steigender Konsultationsfrequenz bis zur Rekrutierung umfasst vier Patienten (3,6% des Gesamtkollektivs): drei männliche Patienten (6,52% aller Männer) und eine Patientin (1,54% aller Frauen).

Die Untergruppe mit dem kritisch eingestuftem Verlaufstyp 4 mit unregelmäßigen Konsultationsintervallen bestand aus insgesamt 42 Patienten (37,84% des

Gesamtkollektivs): 16 MW-Männern (34,78% aller Männer) und 26 MW-Frauen (40,0% aller Frauen).

Die weiterführende statistische Analyse mittels Bestimmung des Kontingenzkoeffizienten zeigte mit 0,204 ($p=0,184$) keinen signifikanten Unterschied zwischen Geschlecht und Aufspaltung in Konsultationsverlaufstypen.

3.3 Anzahl der Konsultationen pro Jahr seit Erstdiagnose

Im nächsten Schritt erfolgt die Untersuchung der Konsultationen pro Jahr in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose, um die Hypothese zu untersuchen, dass mit Abstand von der Diagnosestellung die Konsultationen nicht mehr so häufig wahrgenommen werden.

Dazu wurden zunächst vier Zeiträume festgelegt: 0 bis <2 Jahre, 2 bis <7 Jahre, 7 bis <12 Jahre, und 12 Jahre und länger (siehe Methodenteil 2.3.2). Dann wurde für jeden Patienten die Anzahl der Konsultationen bestimmt, die in diesen Zeitraum seit Erstdiagnose fielen. Danach wurde diese Anzahl durch die Dauer des entsprechenden Zeitraumes geteilt, um die Anzahl der Konsultationen pro Jahr für jeden Patienten pro Zeitraum zu ermitteln. Schließlich wurde die mittlere Anzahl von Konsultationen pro Jahr über alle Patienten mit zugehöriger Standardabweichung und pro Zeitraum ermittelt. Die in der Einleitung formulierte Hypothese war, dass die Anzahl der Konsultationen mit Abstand zur Erstdiagnose kontinuierlich sinken.

Hierbei ist zu beachten, dass einige Patienten stationäre Aufenthalte hatten, in denen häufiger Laborbestimmungen durchgeführt wurden, die nach unserer Methode als separate Konsultationen gewertet wurden. Deshalb erfolgte diese Analyse einmal mit (Abb. 7 A) und einmal ohne stationäre Aufenthalte, also nur für ambulante Konsultationen (Abb. 7 B). Zusätzlich erfolgte diese Analyse getrennt für Wilsonmänner (Abb. 7 C und D) und Wilsonfrauen (E und F).

Zwei Patienten fielen im Rahmen der Datenerhebung in diesem Analyseschritt als Sonderfälle auf. In beiden Fällen waren die Patienten über Monate in

stationärer Behandlung in verschiedenen Kliniken des Universitätsklinikums Düsseldorf. Aus diesem Grund wurden beide Patienten in der Übersicht bewusst als Sonderfälle nicht berücksichtigt, um eine andernfalls irreführende große Streuung einzelner Werte zu verhindern.

In den linken Abbildungsteilen (Abb. 7 A, C und E) sind alle Konsultationen berücksichtigt, in den rechten Abbildungsteilen alle ambulanten Konsultationen.

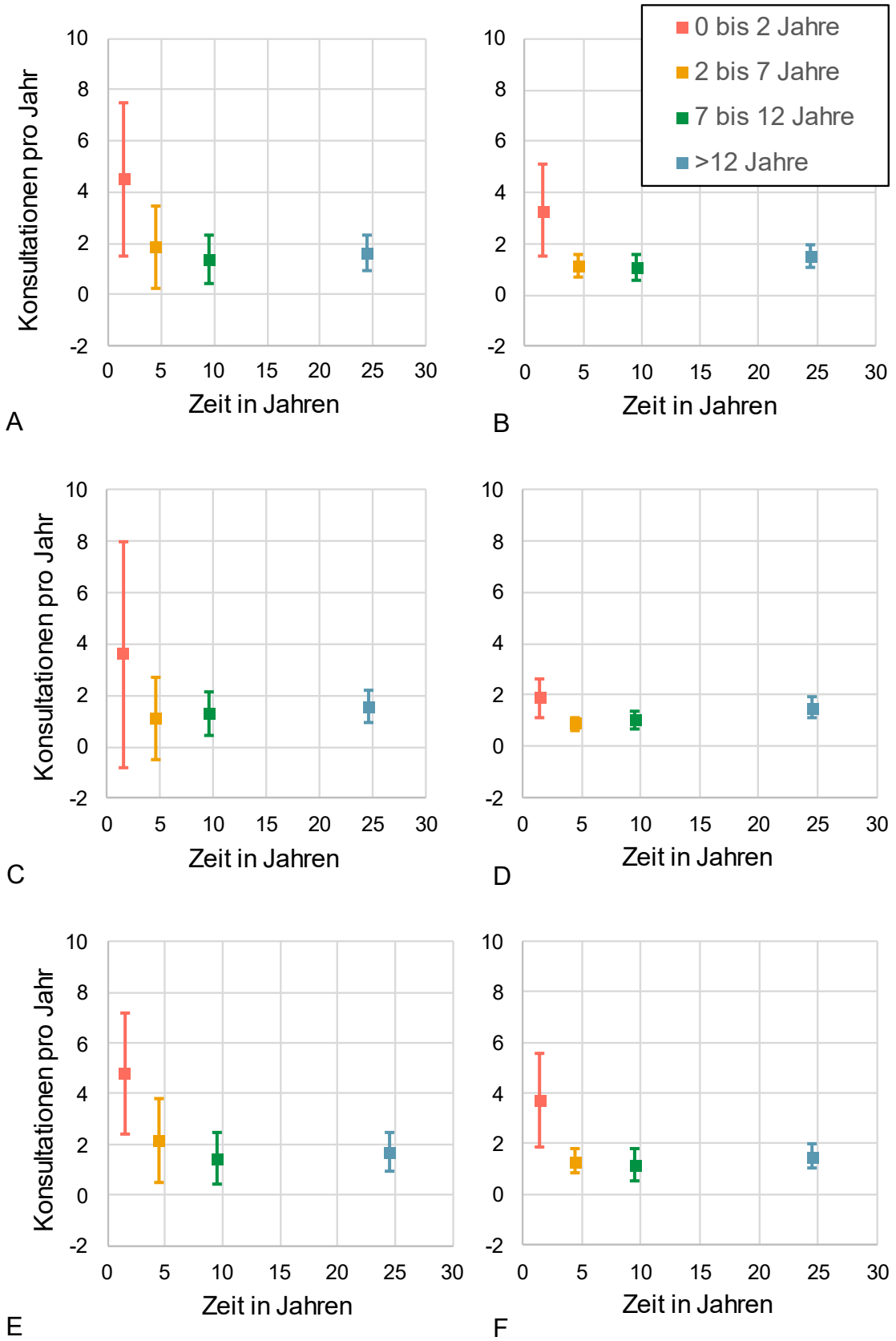
Der Behandlungszeitraum (0-2 Jahre) entspricht der akuten Entkupferungsphase (rot). Er wurde mit zwei Jahren ab Erstdiagnose kürzer gewählt abweichend von den übrigen Zeiträumen mit einer Dauer von fünf Jahren. Die Ergebnisse der mittleren Konsultationen pro Jahr werden in den ersten drei Zeiträumen mittig über die Zeit aufgetragen. Der Mittelwert aller erfasster Konsultationszeitpunkte jenseits des zwölften Behandlungsjahres (blau) lag bei 24,5 Behandlungsjahren.

Alle Unterabschnitte von Abb. 7 zeigen im Prinzip einen ähnlichen Verlauf. Zu Behandlungsbeginn ist die jährliche Konsultationsfrequenz der MW-Patienten höher als im weiteren Verlauf. Diese sinkt in den zwei Folgeintervallen ab und steigt anschließend jenseits des zwölften Behandlungsjahres wieder leicht an.

Im ersten Untersuchungsintervall beträgt die durchschnittliche Anzahl an Konsultationen aller Patienten $4,52 \pm 3,00$ Visiten pro Jahr (ambulant $3,29 \pm 1,79$). Im Folgeintervall (2-<7 Jahre) sinkt die durchschnittliche Konsultationshäufigkeit auf $1,85 \pm 1,62$ Visiten pro Jahr (ambulant $1,16 \pm 0,44$). Im dritten Intervall (7-<12 Jahre) beträgt die durchschnittliche Anzahl an jährlichen Visiten $1,39 \pm 0,95$ (ambulant $1,09 \pm 0,52$). Die durchschnittliche Konsultationshäufigkeit nach mehr als zwölf Jahren nimmt wieder zu und beträgt $1,64 \pm 0,69$ Visiten jährlich (ambulant $1,51 \pm 0,45$).

Die Testung, ob Unterschiede zwischen den Konsultationen pro Jahr im 3. (7-<12 Jahre) und 4. Zeitraum (>12 Jahre) bestehen, zeigt keinen signifikanten Unterschied weder für das Gesamtkollektiv noch für die Wilsonmänner noch für die Wilsonfrauen.

Abb. 7: Mittlere Konsultationen bei Einteilung der Zeit seit Erstdiagnose in vier Abschnitte.



A: Alle Konsultationen, **B:** Alle ambulanten Konsultationen, **C:** Alle Konsultationen von Wilsonmännern, **D:** Alle ambulanten Konsultationen von Wilsonmännern, **E:** Alle Konsultationen von Wilsonfrauen, **F:** Alle ambulanten Konsultationen von Wilsonfrauen.

Bei dem Vergleich von männlichen und weiblichen Patienten ergibt sich eine durchgängig geringfügig höhere Konsultationsfrequenz der Frauen gegenüber den Männern. Besonders im Intervall zwischen 2 und 7 Jahren fällt eine niedrigere Konsultationsfrequenz der Wilsonmänner auf. Ein statistischer Vergleich erbringt aber keinen signifikanten Unterschied.

Damit kann die Hypothese, dass Wilsonmänner weniger *compliant* sind als Wilsonfrauen, durch die jährliche Konsultationsfrequenz nicht gesichert werden.

Bei den ambulanten Konsultationen zeigt sich eine nicht-signifikante Tendenz, dass die Konsultationsfrequenz der weiblichen Patienten gegenüber den männlichen Patienten in den ersten zwölf Behandlungsjahren höher ist.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es hinsichtlich der Konsultationshäufigkeit keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Wilsonpatienten gibt und dass sich weder im Gesamtkollektiv noch bei den Wilsonmännern oder Wilsonfrauen eine kontinuierliche Abnahme der Konsultationshäufigkeit mit der Zeit finden lässt. Vielmehr zeigt sich, dass nach einer zu erwartenden initialen Abnahme der Konsultationshäufigkeit eine Einstellung auf ein konstantes Konsultationshäufigkeitsniveau mit der Tendenz einer Zunahme mit der Behandlungsdauer jenseits von zwölf Jahren beobachten lässt.

Das widerspricht unserer generellen Hypothese einer Abnahme der *Compliance* mit Abstand vom Zeitpunkt seit der Erstdiagnose.

3.4 Laborparameter der Therapiekontrolle

In diesem zweiten Teil der Ergebnisse soll durch die Analyse von vier Laborparametern versucht werden, Hinweise zu finden, ob diese vier Parameter geeignet sind, Rückschlüsse auf die Compliance der Patienten zu ermöglichen.

3.4.1 Übersicht relevanter Parameter

Im Folgenden werden aus der umfangreichen Liste von erhobenen Laborparametern vier Parameter genauer analysiert. Dazu zählt neben den drei Parametern des Kupferstoffwechsels (24h-CuElim, CuS, Coe) auch die

Cholinesterase als besonders sensitiver Biomarker für eine Leberschädigung (siehe Einleitung und Diskussion). Eine Übersicht der deskriptiven Statistik der vier Parameter mit entsprechenden Einheiten und Referenzbereichen wird in Tabelle 1 gegeben. Dabei wurden alle für einen Parameter vorliegenden Messwerte berücksichtigt. Das sind ca. 2000 pro Parameter. Bei allen vier Parametern fällt eine sehr hohe Standardabweichung und ein sehr weiter Bereich zwischen Minimum und Maximum auf. Diese starke Streuung der Werte soll im Folgenden genauer analysiert werden.

Tabelle 1: Deskriptive Statistik der vier näher untersuchten Laborparameter

Parameter	Einheit	Referenzbereich	MW	SD	Min	Max
CHE (37°C)	U/l	5 320-12 920	5622	2169	964	15400
CuS	mg/l	0,82-1,39	0,40	0,29	0,01	1,90
Coe	mg/dl	20-60	10,9	7,9	2,0	140,0
24h-CuElim	mg/d	0,010-0,060	0,304	0,661	0,01	15,0

MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum. Bei allen vier Parametern fällt eine sehr hohe Standardabweichung und ein sehr weiter Bereich zwischen Minimum und Maximum auf.

Zunächst erfolgten Tests auf Normalverteilung der vier Parameter. Nach dem Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung ergab sich für keinen der untersuchten Parameter eine Normalverteilung. Im nächsten Schritt wurde analysiert, ob die Streuung eines Parameters mit der eines anderen Parameters besteht, ob ein Alterseinfluss oder ein Einfluss der Dauer der Therapie nachweisbar ist. Dazu wurden gemäß des Nachweises nicht normalverteilter Daten Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman bestimmt. Die Korrelationen der vier Parameter mit dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung, der Dauer der Therapie (DURT=Zeit nach Erstdiagnose) und untereinander werden in Tabelle 2 präsentiert.

Tabelle 2: Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman

	DURT	Alter	CHE	CuS	Coe	24h-CuElim
DURT	---	0,717	0,098	-0,083	-0,084	-0,111
Alter	0,001x10 ⁻⁸	---	0,098	0,110	0,136	-0,098
CHE	0,259x10 ⁻³	0,238x10 ⁻³	---	-0,035	-0,021	-0,176
CuS	0,192x10 ⁻²	0,435x10 ⁻⁴	0,215	---	0,853	-0,007
Coe	0,137x10 ⁻²	0,002x10 ⁻⁴	0,449	0,001x10 ⁻⁸	---	-0,022
24h-CuElim	0,693x10 ⁻⁴	0,410x10 ⁻³	0,896x10 ⁻⁸	0,817	0,470	---

Korreliert wurden die vier ausgewählten Laborparameter gegeneinander und gegen die Zeit seit Erstdiagnose (=Dauer der Therapie DURT) sowie gegen das Alter der Patienten. Signifikante ($p < 0,01$) Korrelationen wurden grün hervorgehoben. Oberhalb der Diagonalen wurden die Rangkorrelationen angegeben, unterhalb der Diagonalen die korrespondierenden p-Werte.

Sowohl Alter als auch DURT korrelieren mit allen vier Laborparametern und trivialerweise auch untereinander. Aber die Korrelationen von Alter und DURT haben nicht immer dasselbe Vorzeichen. Das wird in der Diskussion näher erläutert. Deshalb werden im Folgenden auch Darstellungen sowohl für den Alterseinfluss und als auch für den Einfluss der Dauer der Therapie gewählt. Auf den ersten Blick scheint es, als würden sich alle vier Laborparameter mit dem Alter bessern. Aber ein Anstieg des CuS mit dem Alter muss nicht unbedingt eine Besserung sein. Deshalb müssen diese Korrelationen im Detail diskutiert werden.

Die Korrelationsmatrix in Tabelle 2 zeigt ferner, dass die Cholinesterase und der Kupfergehalt des 24hUrins korrelieren und dass diese beiden Parameter nicht mit dem Kupfer- und Coeruloplasminspiegel im Serum korrelieren. Kupfer- und Coeruloplasminspiegel im Serum weisen mit weitem Abstand die höchste Korrelation untereinander auf. Die zweithöchste Korrelation findet sich zwischen dem Cholinesterasewert und dem „Goldstandard“ des Wilsontherapiemonitorings“ der Kupferausscheidung im 24h-Urin. Offensichtlich erlaubt die Analyse der vier ausgewählten Parameter drei Kompartimente zu untersuchen: Die Situation von Kupfer im **Blut** durch die Analyse der

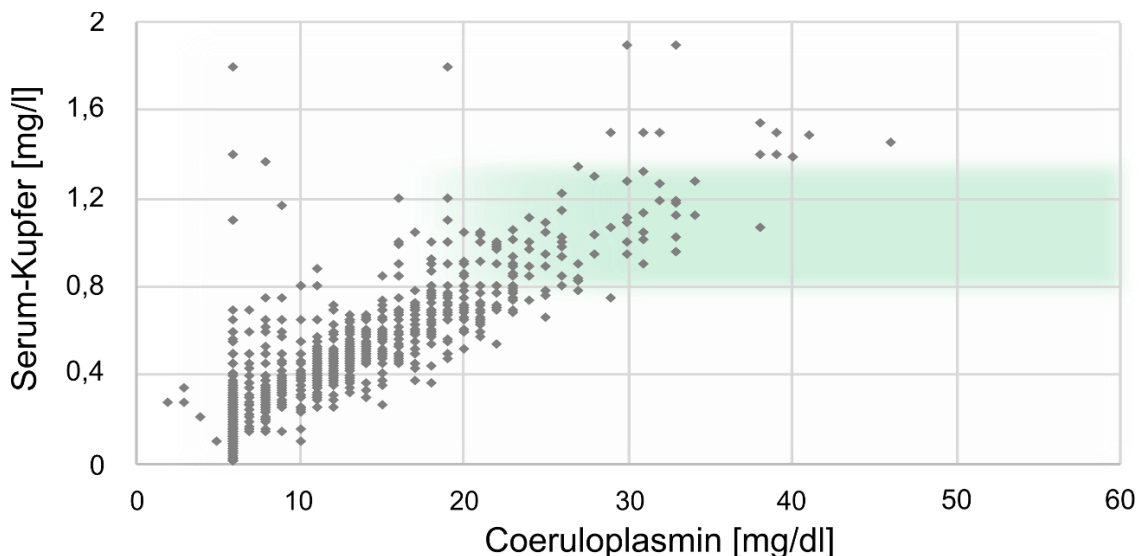
Serumspiegel von Kupfer und Coeruloplasmin, die Kupferelimination über den **Urin** und die Schädigung der **Leber** durch Analyse der Cholinesterase. Dies wird in der Diskussion weiter erläutert.

3.4.2 Korrelation von Serumkupfer und Coeruloplasmin

Für CuS und Coe findet sich der mit Abstand höchste Spearman-Korrelationskoeffizient von $r = 0,853$ ($p < 0,01$). Im Folgenden soll gezeigt werden, dass die Beziehung zwischen CuS und Coe im Prinzip für die Beurteilung der Compliance oder der Qualität der durchgeführten Therapie im Einzelfall genutzt werden kann.

Trägt man CuS (y-Achse) gegen Coe (x-Achse) für jedes Messwert-Paar gegeneinander auf, zeigt sich die lineare Beziehung der beiden Parameter über einen weiten Messbereich (Abb. 8). Die grün gekennzeichnete Fläche zeigt den kombinierten Normbereich für beide Parameter. Der Großteil aller Messwerte liegt in Bezug auf die Referenzbereiche beider Untersuchungsparameter unterhalb des Normbereiches, wie es für Morbus Wilson typisch ist (EASL, 2012).

Abb. 8: Alle Einzelwerte von Serumkupfer (y-Achse) aufgetragen gegen Coeruloplasmin (x-Achse)



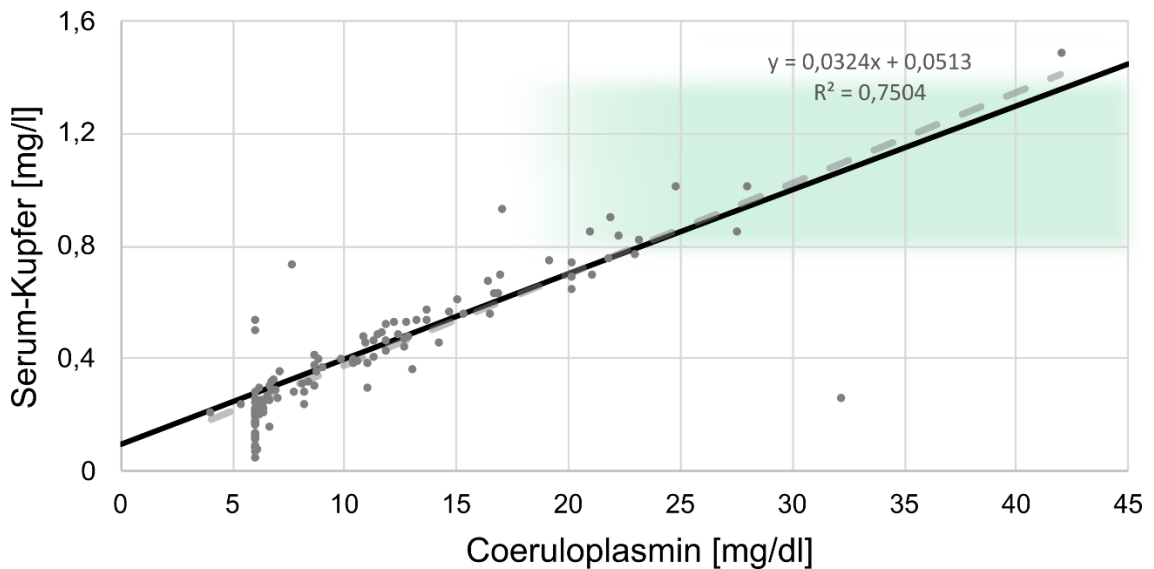
Aufgetragen sind alle erfassten Messwerte-Paare von CuS über Coe. Der hochsignifikante lineare Zusammenhang der beiden Parameter über einen weiten Wertebereich ist offensichtlich. Die kombinierten Normbereiche sind grün unterlegt. Die Häufung der Coeruloplasminwerte bei 6 mg/dl liegt daran, dass bei den meisten Patienten Werte unter 7 nicht mehr genauer differenziert wurden, so dass für die Angabe des Labors ($<7\text{mg/dl}$) der Wert 6 eingesetzt wurde.

Es zeigt sich eine erhebliche Streuung der Einzelwerte und ein klarer Hinweis für einen linearen positiven Zusammenhang zwischen CuS und Coe. Auffällig sind überproportional große Werte für CuS, die auf einen deutlich erhöhten Anteil freien Kupfers hinweisen (EASL, 2012). Es finden sich aber auch Messwerte im Normbereich. Das wird kurz im nächsten Abschnitt und in der Diskussion aufgegriffen.

Um die Streuung zu reduzieren, wurden alle CuS und Coe-Werte pro Patient gemittelt, so dass pro Patient ein (Coe-Mittelwert, CuS-Mittelwert)-Paar vorlag. Diese Mittelwertpaare wurden gegeneinander aufgetragen (Abb. 9) und eine Regressionsgerade bestimmt ($\text{CuS} = 0,0324 \cdot \text{Coe} + 0,0513$), die als gestrichelte Linie in Abb. 9 eingetragen ist. Durch diese Mittelwertbildung wurde tatsächlich die intraindividuelle Streuung (siehe Abb. 8) erheblich reduziert. Es ergibt sich ein hochsignifikanter Pearson-Korrelationskoeffizient von $r = 0,8663$, $p < 0,00001$, der noch deutlicher ausgefallen wäre, wenn ein Coe-Wert $< 7 \text{ mg/dl}$ genauer bestimmt und nicht einfach gleich 6 gesetzt worden wäre.

Basierend auf dem physiologischen Zusammenhang, dass ein Coeruloplasmin-Molekül drei Kupferatome binden kann, wurde die Funktion $\text{CuS} = 0,03 \cdot \text{Coe}$ berechnet. Als Toleranz- oder Normbereich für freies Kupfer im Serum wurde ein Wert von $10 \mu\text{g/dl} = 0,1 \text{ mg/l}$ hinzuaddiert. Die Funktion $\text{CuS} = 0,03 \cdot \text{Coe} + 0,1$ wurde als schwarze Linie in Abb. 9 eingezeichnet. Der Vergleich der schwarzen Linie mit der gestrichelten Regressionsgeraden zeigt, dass für viele Patienten die CuS-Werte oberhalb der schwarzen Linie liegen und damit im Mittel einen zu hohen Wert für freies Kupfer über 10 mg/dl aufweisen.

Abb. 9: Korrelation der Mittelwerte pro Patient von Serumkupfer und Coeruloplasmin



Dargestellt sind die Mittelwerte von CuS und Coe pro Patient (graue Punkte) und die Regressionsgerade für diese Mittelwerte (grau gestrichelt). Die schwarze Gerade zeigt den zu erwartenden physiologischen Zusammenhang zwischen intaktem Coeruloplasmin und Kupfer im Serum plus einen Normbereich für freies Kupfer von 0,1mg/l (y-Achsenabschnitt bei 0). Die Fläche der kombinierten Normbereiche ist grün unterlegt. Bei Angabe des Labors Coe betrage <7mg/dl wurde Coe gleich 6 gesetzt, was zu einem „Artefakt“ bei dem Coe-Wert 6 führt.

Bei der Betrachtung der Mittelwert-Paare fallen sieben Patienten mit Werten in der Normfläche auf. Sechs von ihnen sind Frauen, die Kontrazeptiva einnehmen. Der einzige männliche Patient betreibt einen Drogenabusus (Patienten 7, 16, 27, 30, 39, 67, 81).

An dieser Stelle wird darauf hingewiesen, dass versucht worden ist, die Abschätzung des freien Kupfers zum Therapiemonitoring und zur Einschätzung der Compliance der Patienten einzusetzen, was nach den Zusammenhängen in den Abbildungen 8 und 9 durchaus plausibel erscheint. Warum sich dieser Parameter aber in der täglichen Routine nicht durchgesetzt hat, wird in der Diskussion erläutert.

3.4.3 Langzeitverlauf der Cholinesterase während der Therapie und in Abhängigkeit vom Alter

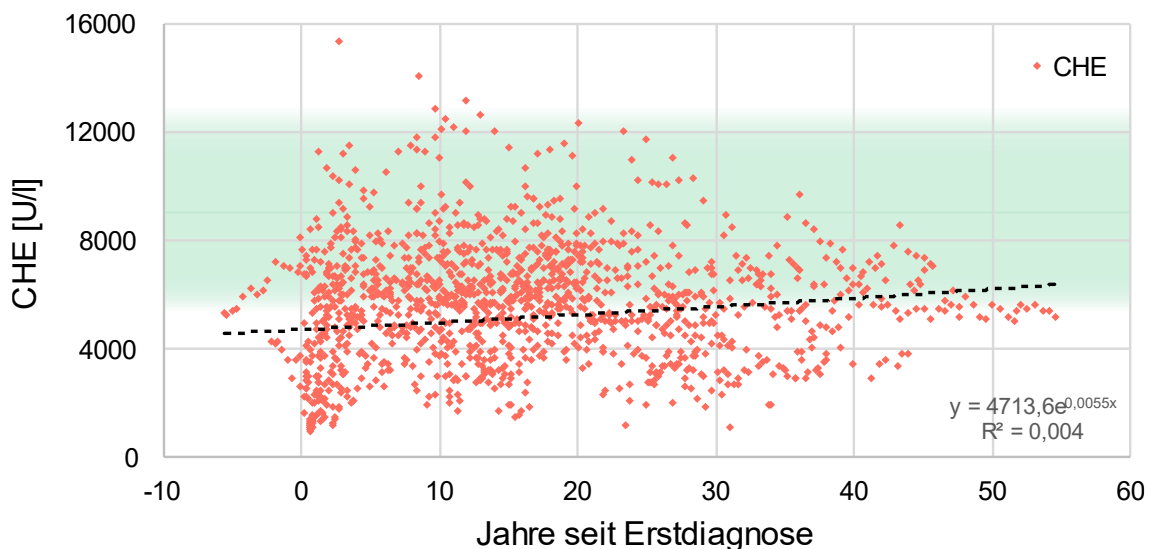
Die zweithöchste Signifikanz der Korrelationen der vier ausgewählten Parameter untereinander wies die Korrelation der Cholinesterase mit der Kupferausscheidung im 24h-Urin auf. Die 24hCu-Ausscheidung gilt bisher als „Goldstandard“ des Therapiemonitorings bei Wilson-Patienten. Wir interpretieren

diese Korrelation als Hinweis, dass die Cholinesterase möglicherweise für das Therapiemonitoring ebenfalls geeignet sein könnte.

Die folgende Auswertung geht der Frage nach, ob die Cholinesterase für die Analyse der Patienten-*Compliance* und zum Langzeittherapiemonitoring geeignet ist.

Alle Messwerte für die Cholinesterase (y-Achse) wurden gegen die Zeit seit Diagnosestellung (x-Achse) aufgetragen (Abb. 10), die bei den meisten Patienten gleich der Therapiedauer (DURT) ist. Wie bereits aus der obigen Korrelationsmatrix hervorgeht, zeigt sich eine positive Korrelation zwischen DURT und der Cholinesterase ($r = 0,098$, $p < 0,01$) und die Regressionsgerade zeigt eine leichte Zunahme der Cholinesterase mit der Zeit. Negative x-Werte stammen von Laboruntersuchungen, die vor dem Zeitpunkt der Diagnosestellung stattgefunden haben. In den ersten zwei Therapiejahren scheint die CHE deutlich anzusteigen. Die Schwerpunktbildung mit dem bloßen Auge zeigt nach dem initialen Anstieg eher einen leichten Abwärtstrend über die Zeit. Deshalb haben wir die Cholinesterase für bestimmte Zeiträume separat analysiert.

Abb. 10: Alle Cholinesteraseeinzelmessungen aufgetragen gegen die Therapiedauer



Alle Einzelmessungen der Cholinesterase aller Patienten wurden gegen die Zeit seit Erstdiagnose aufgetragen. Die Regressionsgerade (schwarz-gestrichelt) zeigt eine leichte Zunahme mit Therapiedauer. Der Normbereich 5 320-12 920 U/l ist grün hervorgehoben.

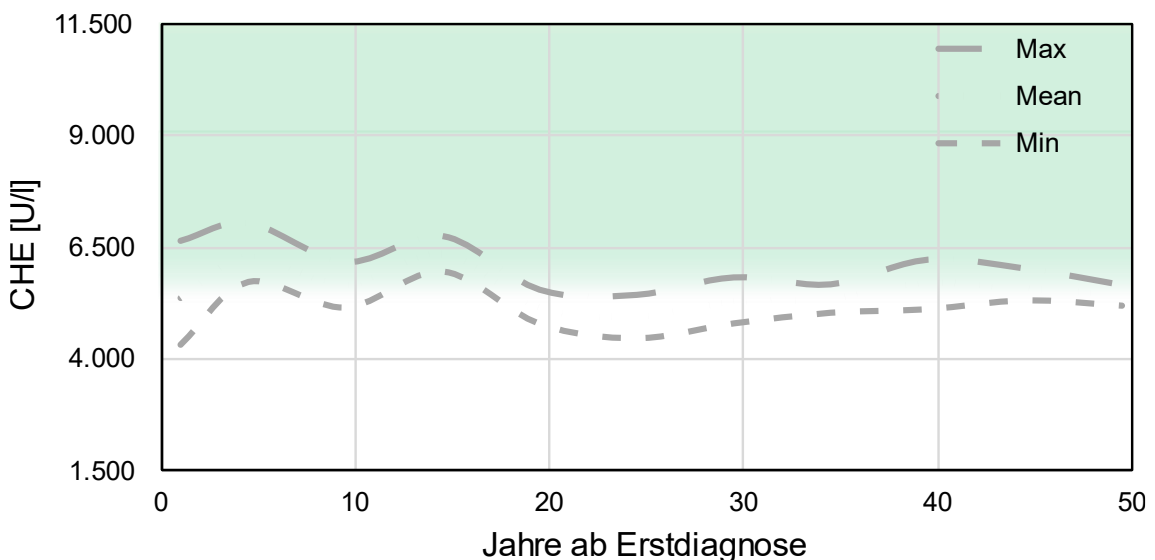
Dazu wurde für jeden Patienten untersucht, welche seiner Messwerte in einen der folgenden 11 Zeiträume fielen: 0-<2J, 2-<7J, 7-<12J, 12-<17J, 17-<22J, 22-

<27J, 27-<32J, 32-<37J, 37-<42J, 42-<47J, >47J. Dann wurde über alle Patienten der Mittelwert der Cholinesterase in einem Zeitraum berechnet (Mean), sowie über alle Patienten der Mittelwert des Minimalwertes und der Mittelwert des Maximalwertes eines Patienten pro Zeitraum (Min resp. Max).

Bei der Analyse der Ergebnisse wurden zwei Patienten (Patient 31 und 32) identifiziert, die mit einzelnen extremen Messwerten den Kurvenverlauf des Gesamtkollektivs aus 111 Patienten jeweils punktuell deutlich veränderten. Sie wurden infolgedessen für die Generierung einer repräsentativen Darstellung des durchschnittlichen Langzeitverlaufs für diese Analyse ausgeschlossen und im weiteren Verlauf gesondert analysiert. Die Ergebnisse der Mittelwerte (Min, Mean, Max) sind in Abb. 11 dargestellt.

Es zeigt sich, dass die gemittelten Werte über alle Patienten pro Zeitraum am unteren Normbereich verlaufen. Zu Beginn ist wie erwartet ein klarer Anstieg der Cholinesterase im Gesamtkollektiv zu beobachten. Dieser initiale Aufwärtstrend geht dann in einen undulierenden Verlauf über die erfassten 50 Jahre nach Diagnosestellung über.

Abb. 11: Langzeitverlauf der gemittelten Cholinesterasewerte und der gemittelten Extrema

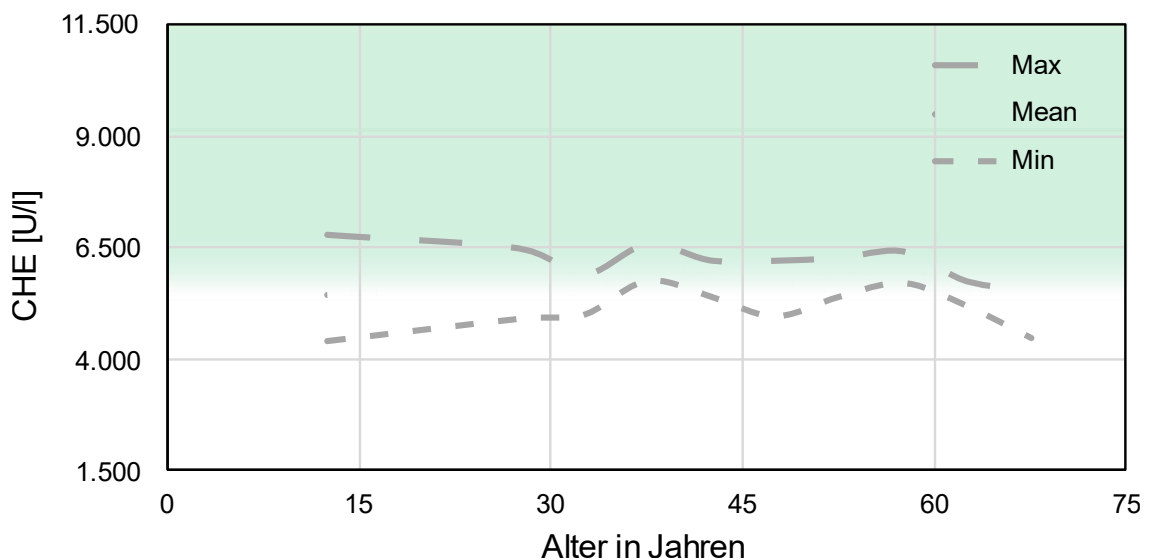


Verlauf der Cholinesterasemittelwerte (gepunktete Linie) mit jeweiligen gemittelten Extrema (Minimum kurz gestrichelt, Maximum lang gestrichelt) aller Patienten über die Therapiedauer (=Zeit seit Erstdiagnose). Der Normbereich ist grün hervorgehoben.

Bei der Korrelationsanalyse war bereits aufgefallen, dass sich andere Ergebnisse für das Alter als für die Therapiedauer ergeben. Deshalb wurde der Verlauf der Cholinesterase in Abhängigkeit vom Alter ebenfalls analysiert.

Dazu wurden folgende 11 Alterszeiträume festgelegt: <25J, 25-<30J, 30-<35J, 35-<40J, 40-<45J, 45-<50J, 50-<55J, 55-<60J, 60-<65J, 65-<70J, >=70J. Pro Patient wurde bestimmt, welche seiner Messwerte in den jeweiligen Alterszeitraum fallen. Dabei ergab sich, dass in die Altersgruppe ab 70 Jahre nur ein Patient fiel, so dass diese Altersgruppe nicht weiter analysiert wurde. Dann wurde über alle Patienten der Mittelwert der Cholinesterase in einem Alterszeitraum (Mean), sowie über alle Patienten der Mittelwert des Minimalwertes und der Mittelwert des Maximalwertes eines jeden Patienten pro Alterszeitraum (Min resp. Max) berechnet. Die Verläufe von Min, Mean und Max in Abhängigkeit vom Alter sind in Abb. 12 dargestellt.

Abb. 12: Altersabhängigkeit der Cholinesterasemittelwerte und der gemittelten Extrema



Verlauf der Cholinesterasemittelwerte (gepunktete Linie) und der gemittelten Extremwerten (Minimum kurz gestrichelt, Maximum lang gestrichelt) aller Patienten mit dem Patientenalter. Der Normbereich ist grün hervorgehoben.

Die Cholinesterase steigt mit dem Alter leicht an (siehe auch Korrelationsmatrix). In den höheren Altersgruppen besteht eine Tendenz zu geringeren Werten. Diese Mittelwerte in den zwei höchsten Altersgruppen beruhen aber nur auf wenigen Messwerten.

In den Abb. 11 und 12 werden Wertebereiche dargestellt, in denen sich normalerweise die Cholinesterase-Messwerte eines langzeitbehandelten Patienten bewegen sollten. Ehe aber Einzelverläufe von Patienten dargestellt werden, soll eine analoge Analyse für die 24h-Kupferausscheidung erfolgen.

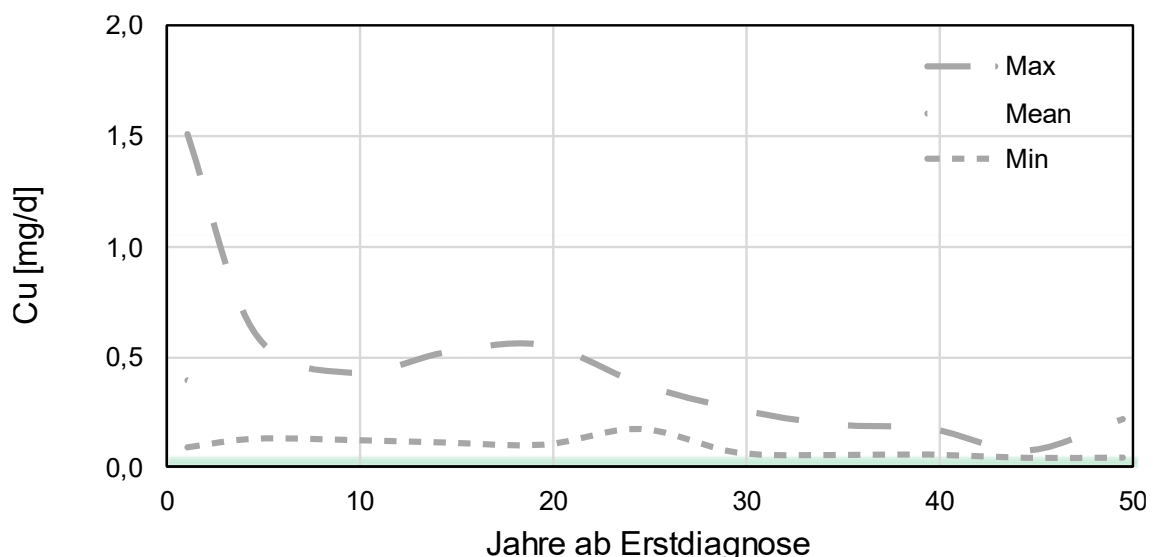
3.4.4 Langzeitverlauf der Kupferausscheidung im 24h-Urin während der Therapie und in Abhängigkeit vom Alter

Wie bei der Analyse der Cholinesterase wurden dieselben elf Therapiezeiträume benutzt: 0-<2J, 2-<7J, 7-<12J, 12-<17J, 17-<22J, 22-<27J, 27-<32J, 32-<37J, 37-<42J, 42-<47J, >47J. Dann wurde für jeden Patienten berechnet, welche seiner Messwerte in einen dieser Zeiträume fielen. Dann wurde über alle Patienten der Mittelwert von 24h-CuElim in einem Zeitraum (Mean), sowie über alle Patienten der Mittelwert des Minimalwertes und der Mittelwert des Maximalwertes eines jeden Patienten pro Zeitraum (Min resp. Max) berechnet.

Wegen stark abweichender Werte wurden die folgenden drei Patienten (Patient 4, Patient 9 und Patient 25) von dieser Analyse ausgeschlossen.

In Abb. 13 ist die Entwicklung von 24h-CuElim über DURT dargestellt.

Abb. 13: Langzeitverlauf der Kupferausscheidung im 24h-Urin seit Diagnosestellung



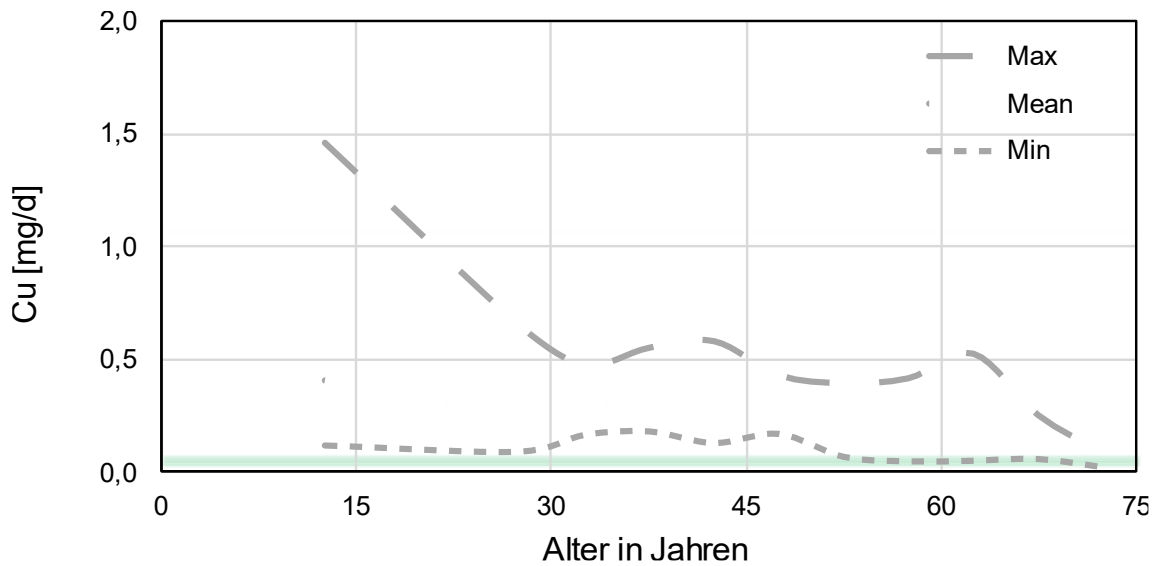
Verlauf der mittleren 24h-Kupferausscheidung (gepunktete Linie) sowie der gemittelten Minima und Maxima (Minimum kurz gestrichelt, Maximum lang gestrichelt) über die Therapiedauer. Der kaum sichtbare Normbereich zwischen 0,010 und 0,060mg/d ist grün dargestellt.

Abb. 13 zeigt deutlich, dass die mittlere 24h-Kupferausscheidung während der gesamten Therapiedauer über der oberen Normwertgrenze liegt. Initial finden sich deutlich erhöhte Mittelwerte, die über den Behandlungszeitraum von 50 Jahren kontinuierlich mit geringen Schwankungen absinken. Die Streuung der Kupferausscheidung zwischen den mittleren Extrema nimmt ebenfalls ab. Da während der gesamten Behandlungsdauer regelhaft Urinsammlungen teils mit teils ohne Medikamenteneinnahme durchgeführt wurden, sind deutliche Schwankungen der Kupferausscheidungswerte zu erwarten gewesen. Dennoch sinken Mittelwerte und mittlere Extrema kontinuierlich, was auf eine zunehmende Entkupferung hinweist. Dies wird in der Diskussion noch einmal aufgegriffen.

Analog wurde die Abhängigkeit der 24h-Kupferurinausscheidung vom Patientenalter untersucht. Dazu wurden wieder folgende elf Alterszeiträume festgelegt: <25J, 25-<30J, 30-<35J, 35-<40J, 40-<45J, 45-<50J, 50-<55J, 55-<60J, 60-<65J, 65-<70J, >=70J. Pro Patient wurde bestimmt, welche seiner Messwerte in einen dieser Alterszeiträume fallen. Die zwei stark abweichenden Messwerte der Patienten 6 und 9 wurden hierbei ausgeschlossen. Dann wurde über alle Patienten der Mittelwert der 24h-Kupferausscheidung im Urin im jeweiligen Alterszeitraum (Mean), sowie über alle Patienten der Mittelwert des Minimalwertes und der Mittelwert des Maximalwertes eines jeden Patienten pro Alterszeitraum (Min resp. Max) berechnet. Die Verläufe von Min, Mean und Max in Abhängigkeit vom Alter sind in Abb. 14 dargestellt.

Die grafische Darstellung der Abhängigkeit der 24h-Kupferurinausscheidung vom Alter zeigt eine klare Abnahme mit dem Alter, die viel deutlicher imponiert als der Korrelationswert in Tabelle 2 erwarten lässt. Die Messwerte beginnen mit hohen Werten, insbesondere hohen gemittelten Maxima bei Patienten, die jünger als 25 Jahre alt sind. Die gemittelten Extrema konvergieren anschließend. Wie bereits zuvor im Zusammenhang mit den Abb. 11 und 12 betont, beruhen die Ergebnisse in den beiden höchsten Altersgruppen nur auf wenigen Fallzahlen, so dass der Kurvenverlauf in diesem Bereich nicht überbewertet werden darf.

Abb. 14: Abhängigkeit der 24h-Kupferausscheidung im Urin vom Patientenalter



Abnahme der mittleren Ausscheidung von Kupfer über den 24-Stunden-Urin (gepunktete Linie) sowie der über alle Patienten gemittelten Minima und Maxima (Minimum kurz gestrichelt, Maximum lang gestrichelt) pro Alterszeitraum. Der kaum sichtbare Normbereich ist grün dargestellt.

3.5 Compliance-Analysen von Einzelfällen

Im Folgenden sollen die in Abb. 11 und 12 und in Abb. 13 und 14 berechneten Wertebereiche benutzt werden, um bei speziellen Patienten nachzuweisen, wie Compliance-Probleme mit Hilfe der Cholinesterase und/oder der 24h-Kupferausscheidung erfasst werden können.

Als erstes werden die Daten eines Patienten analysiert, bei dem es aufgrund eines abrupten und vollständigen Abbruchs der medikamentösen Therapie nach kurzer Zeit zu einem akuten Leberversagen mit tödlichem Ausgang kam.

Dann werden die Daten von zwei Patienten analysiert, die keine medikamentöse Therapie erhielten, aber keine Anzeichen einer Verschlechterung zeigten.

Danach werden die Daten von vier Patienten vorgestellt, bei denen eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme (im Sinne einer *Incompliance*) dokumentiert war.

Schließlich werden die Daten von fünf Patienten vorgestellt, bei denen sich während der Behandlung ein hepatozelluläres Karzinom entwickelt hatte.

3.5.1 Letaler Verlauf nach Therapieabbruch

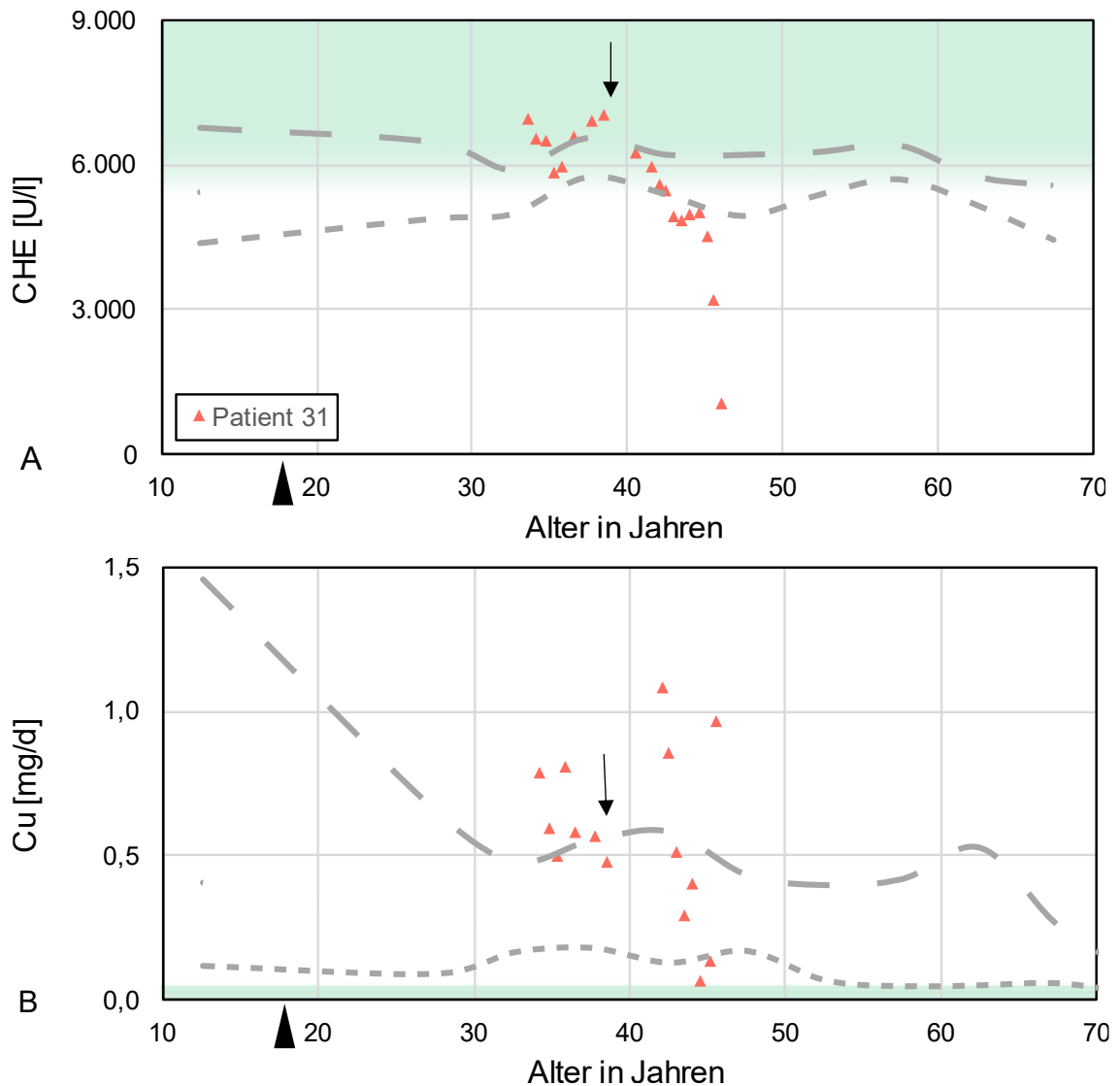
Bei diesem Patienten war bereits im Alter von 18 Jahren (untere Pfeilspitze in Abb. 15) ein Morbus Wilson diagnostiziert worden. Unter der Betreuung seiner Eltern hatte der Patient über Jahre seine Medikamente regelmäßig eingenommen. Mit dem Bezug einer eigenen Wohnung setzte der Patient die medikamentöse Therapie abrupt vollständig ab (Pfeil). Die Cholinesterase zeigt zu Beginn der Messwerterfassung überdurchschnittlich gute Werte (Abb. 15 A).

Mit dem Absetzen der Medikamente im Alter von 38 Jahren beginnt eine kontinuierliche Verschlechterung der CHE über einen Zeitraum von fünf Jahren, die mit der Zeit immer schneller abläuft. Innerhalb der letzten zwei Behandlungsjahre (518 Tage) folgt schließlich die Dekompensation mit dramatischem Abfall der CHE und der Entwicklung eines akuten Leberversagens mit zeitgleichem Abfall der Kupferausscheidung (Abb. 15 B). Der Patient versucht zum Schluss noch einmal das Ruder herumzureißen und nimmt die Medikation wieder ein, so dass die 24h-CuElim wieder hochschnellt. Dies ändert aber nichts mehr an der dramatischen Verschlechterung. Der Patient verstirbt im Alter von 46 Jahren bevor es gelingt, eine Lebertransplantation zu organisieren.

Die Cholinesterase erfasst die Verschlechterung sehr gut. Nach Absetzen der Medikamente sinkt die CHE von überdurchschnittlichen Werten in Richtung erwartungsgemäßem mittleren Langzeitwert. Sie durchquert den oben beschriebenen Langzeitbereich der CHE und stürzt dann weiter kontinuierlich auf unterdurchschnittliche Werte ab. Dies war für den Behandler alarmierend, nicht aber für den Patienten.

Die 24h-Kupferausscheidung steigt nach Absetzen der Medikamente kontinuierlich an, sinkt dann aber wieder kontinuierlich. Würde man ausschließlich die Kupferausscheidung des Patienten betrachten, könnte man sogar an eine erfolgreiche Entkupferung denken. Die Kupferausscheidung erfasst also in diesem Fall die Compliance-Problematik keineswegs.

Abb. 15: Verlauf von CHE (A) und 24h-CuElim (B) bei einem Patienten nach Therapieabbruch



Verlauf von CHE (A) und 24h-CuElim (B) bei einem Wilsonpatienten, der im Alter von 18 Jahren diagnostiziert (die Pfeilspitze ▲ markiert den Zeitpunkt der Erstdiagnose) und konsequent behandelt wurde. Ab einem Alter von 38 Jahren (der Pfeil ↓ markiert den Zeitpunkt des Therapieabbruchs) beendete der Patient die Medikamenteneinnahme. Die CHE zeigt, wie die Leber dekompenziert bis zum tödlichen Ausgang des akuten Leberversagens. Die 24h-Kupferausscheidung erfasst nicht die Dramatik des Verlaufs. Die Normbereiche sind grün hervorgehoben.

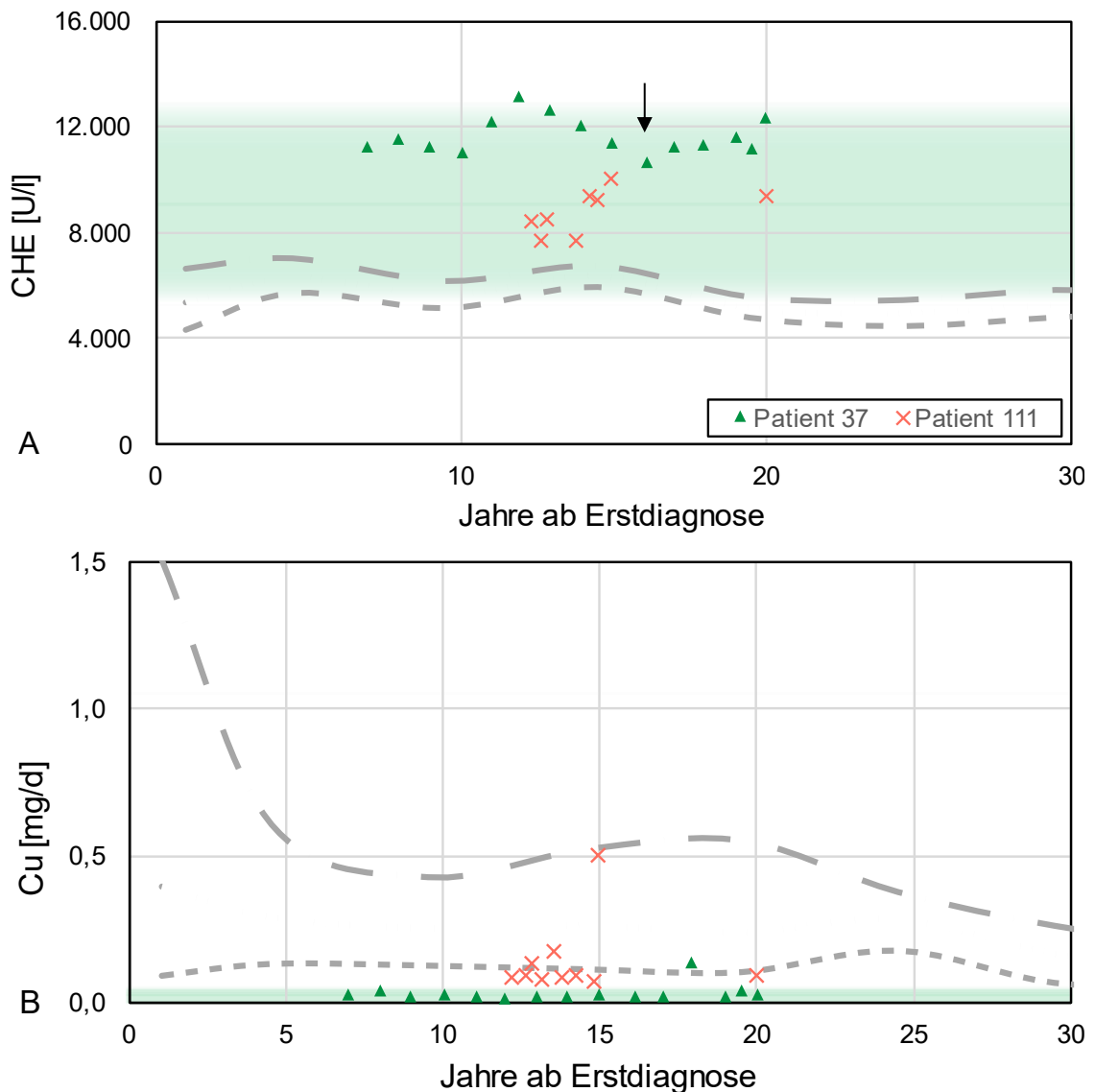
3.5.2 Zwei Wilsonpatienten ohne medikamentöse Therapie

Zwei Patienten (Patient 37 und 111) berichteten, keine Medikamente einzunehmen. Das sind absolute Ausnahmen. Die Verläufe von CHE und 24h-CuElim des Patienten 37 werden in Abb. 16 A und B mit Dreiecken, die Verläufe des Patienten 111 mit Kreuzen dargestellt.

Patient 37 war ein Leistungssportler mit täglichen mehrstündigen Trainingseinheiten. Die Regulation einer suffizienten Ausscheidung überschüssigen Kupfers erfolgte offensichtlich über die Schweißproduktion. Als sich im Behandlungsverlauf ein Negativtrend der CHE zeigte, begann der Patient eine niedrig dosierte Therapie mittels DPA (Pfeil in Abb. 16 A). Darunter kam es kurz zu einem Anstieg von 24h-CuElim (B). Der Negativtrend der CHE kehrte sich wieder um (A), und es kam zu einem Verbesserungstrend. Auch in diesem Fall imponiert die CHE deutlich sensitiver für den Verlauf als die 24h-Kupferausscheidung.

Patient 111 (Kreuze in Abb. 16) zeigt im Gegensatz zu Patient 37 einen variableren Verlauf mit einer großen Unterbrechung des Therapiemonitorings und stärkeren Schwankungen der Werte. Die 24h-Kupferausscheidung im Urin ist erhöht, aber die Cholinesterase zeigt auch nach der längeren Unterbrechung des Therapiemonitorings keinen Negativtrend, so dass nicht mit einer schnellen Dekompensation mit nächster Zeit zu rechnen ist. Dennoch wurde auch diesem Patienten eindringlich geraten, wenigstens niedrigdosiert DPA einzunehmen.

Abb. 16: Verlauf von CHE (A) und 24h-CuElim (B) bei zwei Wilsonpatienten ohne Medikation

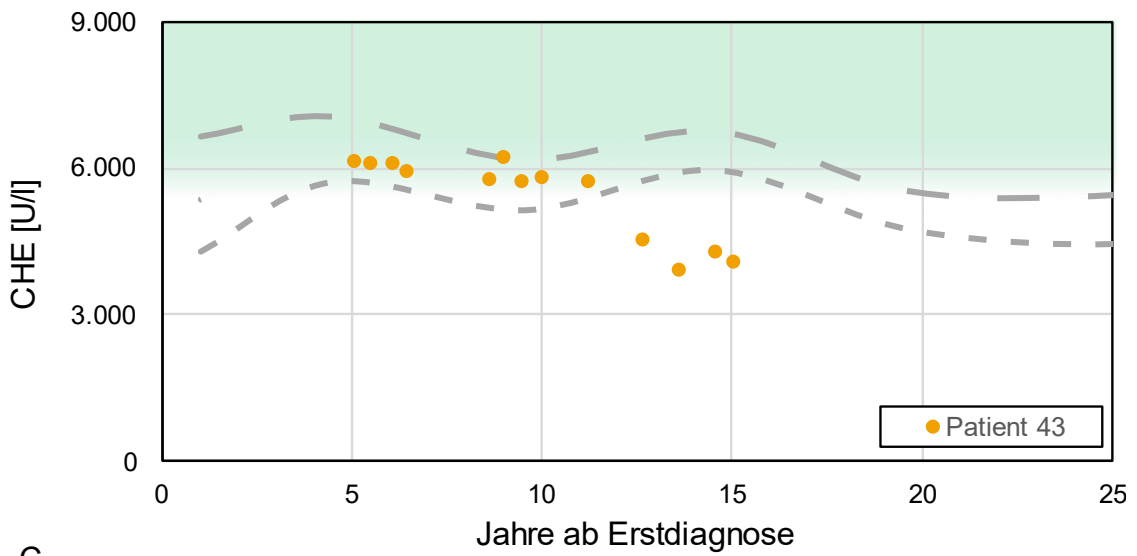
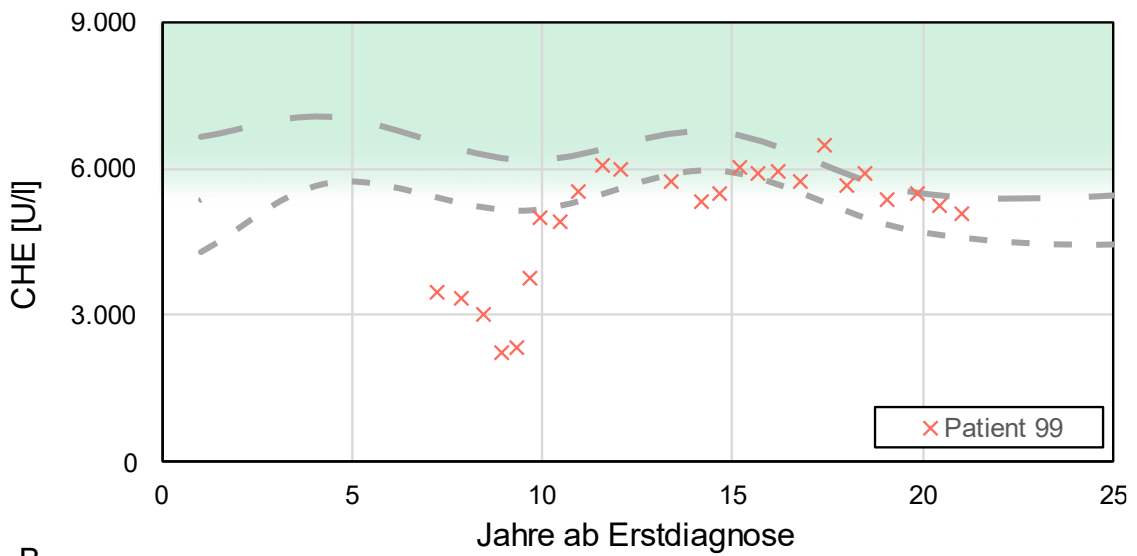
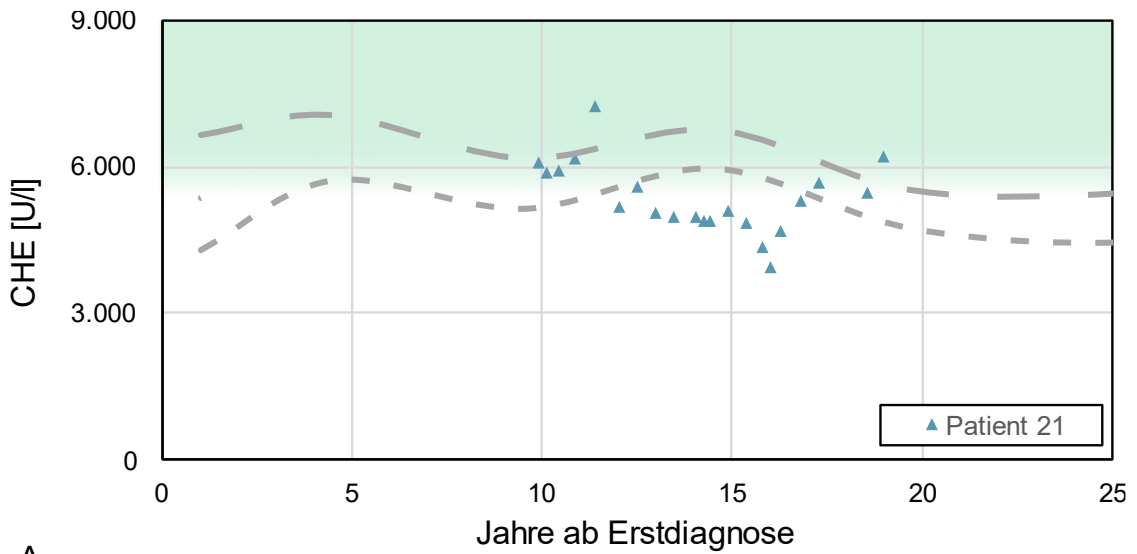


Bei beiden Patienten liegt die CHE über den Langzeiterwartungswerten für behandelte Wilsonpatienten. Als die CHE bei dem ersten Patienten (Dreiecke) einen systematischen Abwärtstrend zeigt, ist der Patient bereit niedrigdosiert Chelatbildner einzunehmen (markiert durch den Pfeil in Abb. 16 A). Dadurch kommt es zu einer transienten Erhöhung von 24h-CuElim (B). Die CHE-Werte des zweiten Patienten sind ebenfalls überdurchschnittlich gut. Obwohl er über einen längeren Zeitraum keine Medikamente einnimmt und eine erhöhte Kupferausscheidung im 24h-Urin hat, bleiben seine CHE und 24h-CuElim-Werte überdurchschnittlich gut. Die Normbereiche sind grün hervorgehoben.

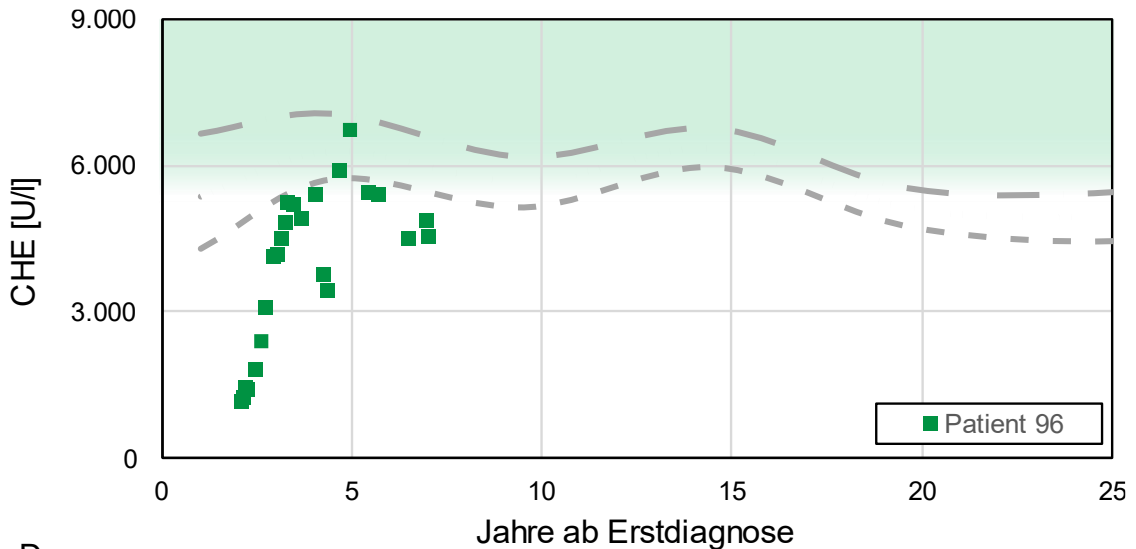
3.5.3 Gesicherte Incompliance

Im Folgenden sollen nun vier Patienten vorgestellt werden, bei denen Gründe für Incompliance vorlagen, die schließlich auch dem Behandler mitgeteilt wurden.

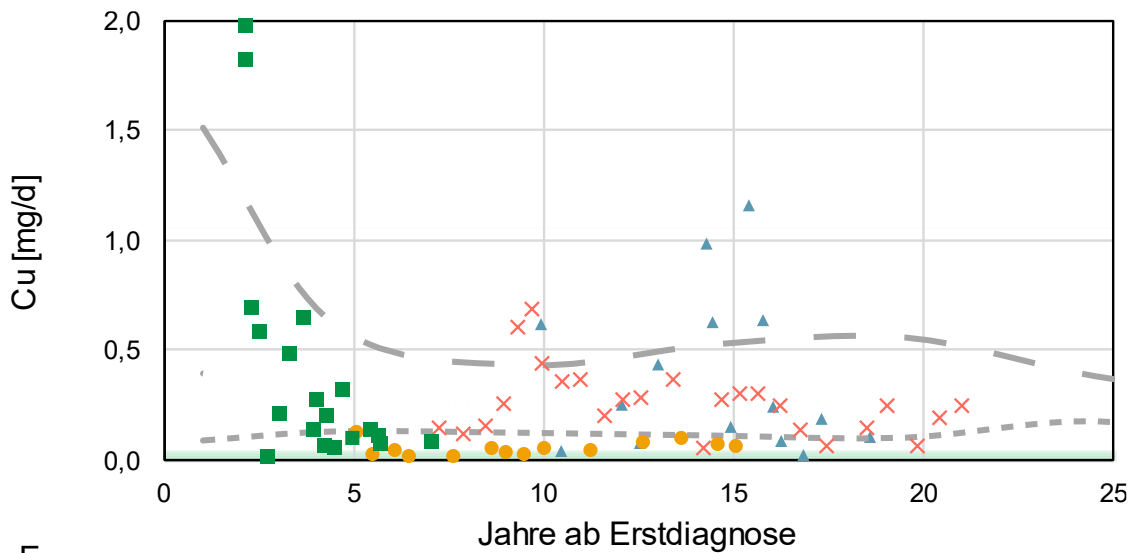
Abb. 17: Vier Beispiele für Verläufe mit bekannten Gründen für eine Incompliance



Ergebnisse



D



E

Verläufe der CHE von vier Patienten (A: Patient 21; B: Patient 99; C: Patient 43; D: Patient 96) und der 24-Kupferausscheidung im Urin (Teil E: alle Patienten) unter Therapie seit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die Normbereiche sind grün hervorgehoben.

Patientin 21 (Abb. 17 A; Dreiecke in A und E) wies über mehr als 10 Jahre einen stabilen Verlauf auf. Danach nahmen die CHE-Werte plötzlich deutlich ab. Die Patientin nahm an Gewicht zu und entwickelte eine klinisch manifeste Depression. Als die CHE unter einen Wert von 4000 U/l fiel, kam es zu einer Aussprache mit dem Behandler, in dem die Patientin mitteilte, sie habe die Depression und Gewichtszunahme für eine Medikamentennebenwirkung der Chelatbildner-Therapie gehalten und die TETA-Dosis deutlich reduziert. Nach einer antidepressiven Therapie und Wiedereinnahme der ursprünglichen TETA-Dosis von 1200mg/d besserte sich die CHE wieder deutlich. Die deutlich gestiegene 24h-Kupferausscheidung (Abb. 17 E) besserte sich ebenfalls wieder.

Insgesamt zeigt der CHE-Verlauf die Incompliance der Patientin deutlicher auf als der Verlauf der Kupferausscheidung.

Auch bei Patient 99 (Abb. 17 B; Kreuze in B und E) gab es einen Vorlauf, der nicht erfasst wurde, da erst Messdaten ab dem Jahr 2005 erfasst werden konnten. Dieser Patient war im Rahmen eines Familien-Screenings im jungen Erwachsenenalter diagnostiziert worden als seine Schwester fulminant an einem Morbus Wilson erkrankte. Weil die Schwester eine Reihe von Nebenwirkungen unter DPA entwickelte, entschloss sich der asymptomatische Patient solange keine Medikamente einzunehmen, bis dass sich erste Manifestationszeichen zeigen würden. Die systematische Verschlechterung der CHE war nicht Argument genug, eine Therapie zu beginnen. Als er schließlich ca. 8 Jahre nach Diagnosestellung einen Handtremor entwickelte, nahm er TETA ein. Die CHE-Werte besserten sich wie nie zuvor, die Kupferausscheidung erhöhte sich vorübergehend deutlich, normalisierte sich aber nie komplett. Durchschnittlich zeigt sich über alle Werte betrachtet die 24h-CuElim um einen 4,3fachen Faktor gegenüber der oberen Normwertgrenze erhöht. Nach der Erholung der Cholinesterase zeigt sich ein undulierender Verlauf der CHE-Werte im Referenzbereich der MW-Gesamtkohorte.

Patient 43 (Abb. 17 C und E; geschlossene Kreise) stellt eine Besonderheit hinsichtlich der Incompliance dar. Unter strengstem Therapiemonitoring und genauer Umsetzung ärztlicher Anweisungen zeigt sich zunächst ein konstanter Verlauf mit über die Zeit stabilen Werten hinsichtlich CHE und 24h-CuElim. Messungen nach dem 26. Lebensjahr (Abb. 22 A) weisen eine systematische Verschlechterung der CHE-Werte auf, während es zu einem geringfügigen Anstieg der Kupferausscheidung im 24h-Urin kommt. Der Patient, der sich trotz hoher Therapieadhärenz und regelmäßiger Konsultationsfrequenz mit einer offensichtlichen Verschlechterung über die Zeit präsentierte, betonte seine gewissenhafte Medikamenteneinnahme bei jeder Vorstellung. Es stellte sich aber dann heraus, dass er nur die initiale Dosis bei Therapiebeginn im Kindesalter von 600 mg DPA gewissenhaft eingenommen hatte. Mit Zunahme des Körpergewichtes reichte diese Dosis dann im Erwachsenenalter nicht mehr aus. Dieses Beispiel zeigt deutlich, dass eine Tagesdosis von 600 mg DPA nicht

ausreichend sein kann. Zu keinem Zeitpunkt ergab die Analyse der 24h-Kupferausscheidung einen Hinweis dafür, dass die Dosis von 600mg DPA für den Patienten nicht ausreichend war. Leider verzog der Patient, nachdem die Dosis verdoppelt worden und der Negativtrend der CHE gestoppt war, in ein ostasiatisches Land, so dass keine weiteren Konsultationen am UKD stattfanden.

Daten von Patient 96 (Abb. 17 D und E, hier grüne Quadrate) wurden bereits zuvor in Abb. 5 bei der Abbildung verschiedener Verlaufsformen der Konsultationsfrequenz über die Zeit präsentiert (dort blau). Bei häufigen Konsultationen während der initialen Therapiephase kurz nach der Diagnosestellung verbessert sich die CHE über einen Zeitraum von 17 Monaten. Parallel dazu sinken die Messwerte der Kupferausscheidung im 24h-Urin von initial 1,99 mg/d auf 0,03 mg/d. Nach einer kurzen Plateauphase über drei Monate verschlechtern sich die Werte innerhalb von zwölf Monaten wieder auf Werte deutlich außerhalb des Referenzbereichs. Die Patientin war nach der Besserungsphase schwanger geworden und hatte mit Einverständnis des Behandlers die DPA-Dosis zunächst auf 300mg reduziert und dann abgesetzt. Nach der Schwangerschaft mit erneuter Medikamenteneinnahme erholen sich die Werte wieder und erreichen mit einem Höchstwert von 6.759 U/l kurzzeitig einen leicht überdurchschnittlichen Wert verglichen mit dem Gesamtkollektiv. Über die nächsten 14 Monate werden die Kontrollintervalle größer, die Patientin ist erneut schwanger geworden. Die CHE verschlechtert sich erneut. Nach der zweiten Schwangerschaft stillt die Patientin, so dass die Medikamenteneinnahme längere Zeit ausgesetzt wird. Die CHE nimmt einen konstant negativen Verlauf. Die Entwicklung der 24h-CuElim zeigt nach anfänglicher Verbesserung mit dem ersten Absturz der CHE-Werte nach 17 Monaten zeitgleich einen gegenläufigen Trend mit deutlichem Anstieg der Kupferausscheidung. Innerhalb der nächsten 21 Monate werden durchschnittlich 5fach erhöhte Werte gegenüber der oberen Normwertgrenze gemessen. Anschließend kommt es in der letzten Phase dokumentierter Messungen über einen Zeitraum von 28 Monaten zu einer Konsolidierung der Werte der Kupferausscheidung im 24h-Urin um durchschnittlich 0,1 mg/d, weiterhin fast doppelt gegenüber der oberen Normwertgrenze erhöht. Der Verlauf der CHE spiegelt die zwei

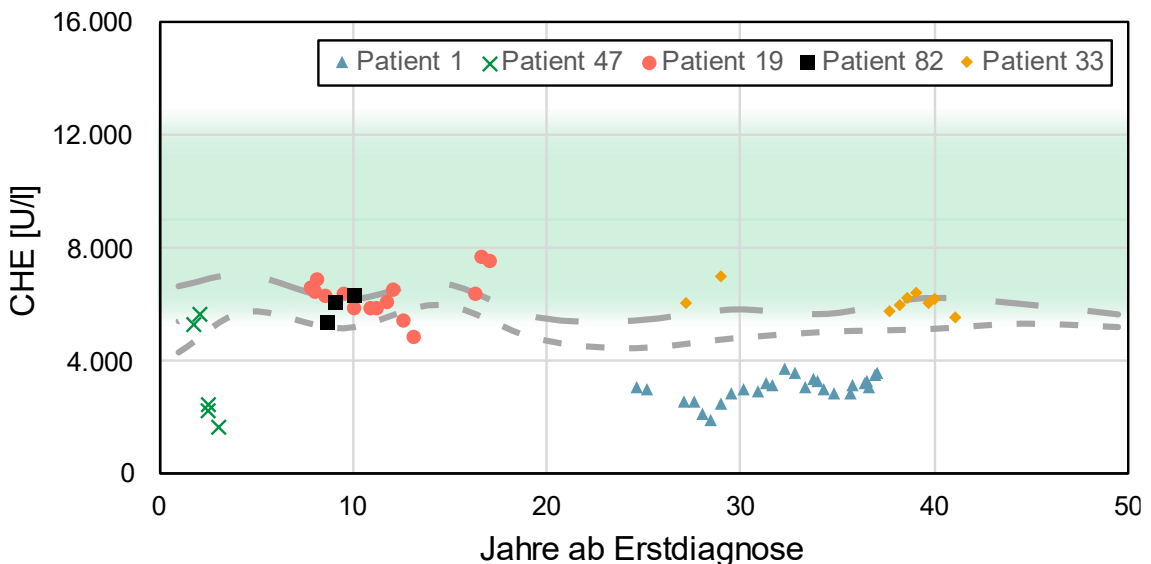
Schwangerschaften und die Stillzeit nach der Schwangerschaft deutlich besser wider als die 24h-Kupferausscheidung.

3.5.4 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom

Da die meisten Wilsonpatienten eine Leberzirrhose aufweisen, haben MW-Patienten ein erhöhtes Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln. In unserem Gesamtkollektiv wiesen fünf Patienten (Patient 1, 47, 19, 82, 33) ein HCC auf. Im Folgenden soll untersucht werden, wie hilfreich die Analyse des Verlaufes der CHE und der 24h-CuElim ist, frühzeitig ein HCC aufzuspüren.

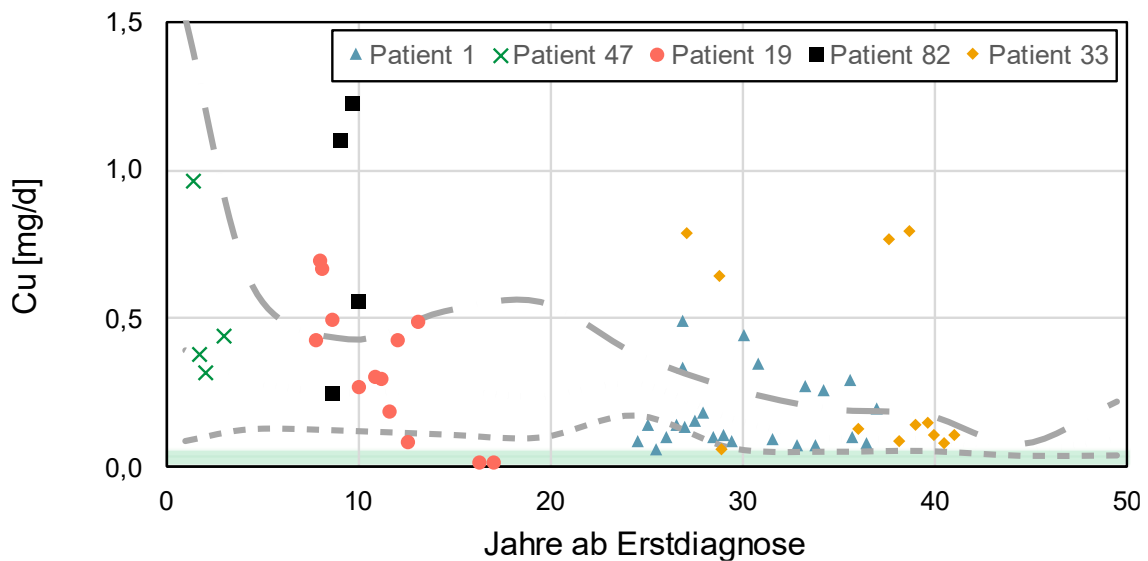
Patient 1 (Dreiecke in Abb. 18 und 20) wurde bereits vor den erfassten Messdaten lange Jahre im Rahmen der Wilson-Sprechstunde betreut. Die CHE (Abb. 18 und Abb. 20) liegt weit unter der unteren Normgrenze im gesamten Beobachtungszeitraum, so dass von einer langebestehenden Leberzirrhose auszugehen ist. Die 24h-CuElim zeigt starke Schwankungen durch Urinsammlungen mit und ohne Einnahme von Medikamenten (Dreiecke in Abb. 19). Einzelne Messwerte übersteigen sogar das gemittelte Maximum.

Abb. 18: Verlauf der Cholinesterase gegen die Zeit seit Erstdiagnose bei 5 Patienten mit HCC



Verlauf der Cholinesterase in Abhängigkeit von der Zeit seit Diagnosestellung der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Der Normbereich ist grün hervorgehoben.

Abb. 19: Verlauf von 24h-CuElim gegen die Zeit seit Diagnosestellung bei 5 Patienten mit HCC



Verlauf der Kupferausscheidung im 24h-Urin gegen die Zeit seit Diagnosestellung bei 5 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Der Normbereich ist grün hervorgehoben.

Bei Patient 47 (Kreuze in Abb. 18, 19 und 20) stürzt die CHE kurz nach der Diagnosestellung und Therapiebeginn trotz einer Verbesserung der 24h-Kupferausscheidung (Abb. 19) ab. Der Grund ist, dass kurz nach der Diagnosestellung eines Morbus Wilson auch ein HCC in einem Alter von 42 Jahren diagnostiziert wurde (Kreuze in Abb. 20). In diesem Fall zeigt die Verschlechterung der Cholinesterase die Entwicklung des HCC eher an als die 24h-Kupferausscheidung im Urin.

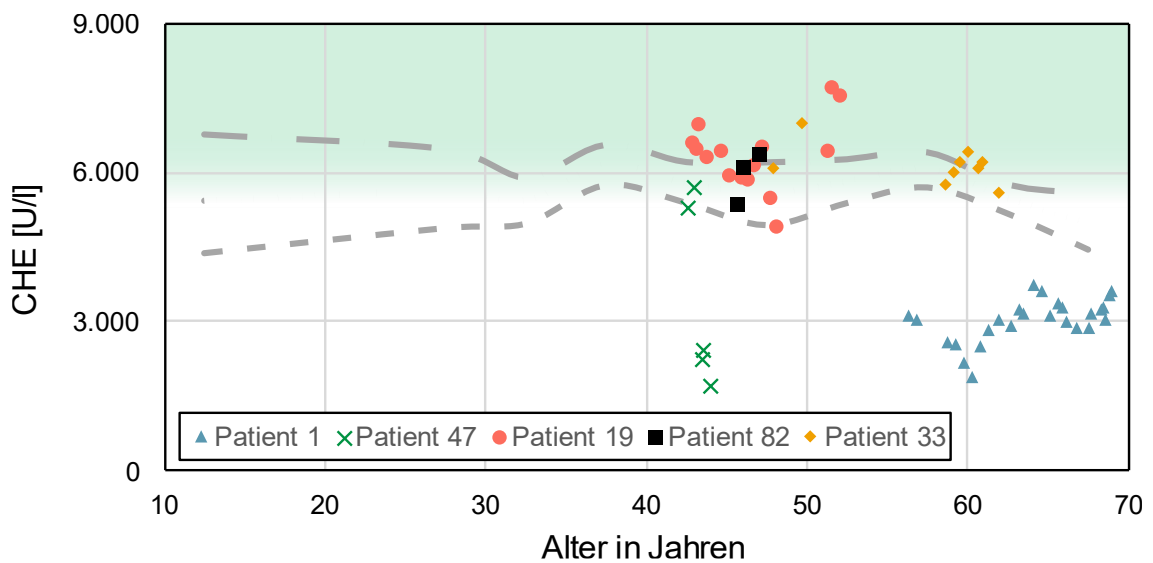
Die Patienten 19 und 82 sind Brüder, wobei Patient 82 sich nur sporadisch in unserem Zentrum vorstellte. Beide wiesen einen nahezu stabilen Verlauf über zehn Jahre auf, bevor dann bei beiden ein HCC diagnostiziert wurde. Die 24h-CuElim zeigt besonders bei Patient 82 zunächst erhöhte Werte, die im Behandlungszeitraum schließlich deutlich absanken. Beide Brüder sind um die 50 Jahre alt als das HCC diagnostiziert wird. Bei Beiden geben weder CHE noch 24h-CuElim Hinweise auf die HCC-Entwicklung.

Patient 33 war im Alter von ca. 40 Jahren diagnostiziert worden und stellte sich im Alter von 50 Jahren zu zwei Kontrollvisiten vor, bei denen eine sehr hohe Kupferausscheidung auffiel. Der Patient wurde auf seine Incompliance aufmerksam gemacht. Er erschien danach erst wieder zur Zeit seiner

Frühberentung wieder mit einer sehr hohen Kupferausscheidung. Diesmal erwies sich der Patient als compliant, die Kupferausscheidung und die CHE besserten sich zunächst. Dann aber verschlechterte sich die CHE trotz einer Entkupferung. Bei der Ultraschalluntersuchung der Leber wurde der V.a. ein HCC geäußert, an dem der Patient innerhalb weniger Monate verstarb.

Alle fünf Patienten waren mehr als 45 Jahre alt als das HCC diagnostiziert wurde.

Abb. 20: Altersabhängigkeit der CHE bei fünf Patienten mit HCC



Darstellung der Cholinesterase in Abhängigkeit vom Alter von fünf Patienten, bei denen sich im Therapieverlauf ein hepatozelluläres Karzinom entwickelte. Der Normbereich ist grün hervorgehoben.

4 Diskussion

In der Literatur werden verschiedene Aspekte der Compliance bzw. Incompliance beim MW behandelt. Deshalb wird in dieser Diskussion zunächst geklärt, was unter Compliance im Folgenden verstanden werden soll. Danach werden die Fragestellungen der Einleitung aufgegriffen und in einzelnen Abschnitten separat diskutiert. Am Ende erfolgt eine Zusammenfassung und danach ein Ausblick für zukünftige Compliance-Untersuchungen bei MW.

4.1 Begriffsklärung: Was ist Compliance?

Die Behandlung von Patienten mit chronischen Erkrankungen erfordert häufig eine lebenslange Therapie. Von therapeutischer Seite sollte dazu die

medizinische Expertise eingebracht werden, die neben der Kenntnis des Verlaufes der Erkrankung ohne und mit Therapie auch den aktuellen Forschungsstand zur optimalen Therapie umfasst. Das bedeutet, dass der Therapeut sich in seinem Fachgebiet um eine optimale Information für seinen Patienten bemüht und diese in Therapiegespräche mit dem Patienten einbringt. Von Patientenseite sollte dazu die sorgfältige Beobachtung des Krankheitsverlaufes, die Beobachtung der Auswirkungen der abgesprochenen Therapie und die Berichterstattung hierüber an den Therapeuten geleistet werden. Dies bedeutet, dass der Langzeiterfolg entscheidend von der Interaktion des Patienten mit dem Therapeuten abhängt. **Unter Compliance soll im Folgenden der Beitrag des Patienten für das Gelingen der Therapie verstanden werden.**

Um im Rahmen einer Langzeittherapie eine optimale Betreuung zu ermöglichen, ist es von großer Wichtigkeit, die Rahmenbedingungen genau zu kennen, in denen der Patient lebt, und möglichst Messwerte zu nutzen, die Aufschluss über die aktuelle Situation des Patienten geben. Sowohl für den Patienten als auch für den Therapeuten können während Therapielangzeitverläufen Besonderheiten auftreten, die genau verstanden und berücksichtigt werden müssen, um die Therapie- und Lebensqualität des Patienten nicht zu gefährden. Dazu zählen besondere Lebensumstände, Unfälle, aber auch die Entwicklung von Therapienebenwirkungen mit dem Potential langfristig bleibende Schädigungen oder akut lebensbedrohliche Verläufe zu verursachen. Insbesondere sollten solche Entwicklungen frühzeitig erkannt und wenn möglich abgewendet werden.

Es gibt verschiedene Aspekte der Compliance. Unter *Compliance* wird im Allgemeinen die Therapietreue verstanden (siehe aber unsere umfassendere Definition oben). In der Literatur werden Adhärenz und Persistenz als Teilaspekte von dem Oberbegriff Therapietreue abgegrenzt und auch voneinander unterschieden. Adhärenz umfasst die Umsetzung eines ärztlich empfohlenen und abgesprochenen Therapiekonzepts an einem Tag wie z.B. die Einnahme, die Dosierung und die Einnahmeintervalle, während Persistenz als Therapietreue über die Zeit angesehen wird (Cramer et al., 2008). Leider werden diese

verschiedenen Aspekte der Compliance nicht immer konsequent voneinander getrennt.

4.1.1 Allgemeine Untersuchungen zur Compliance

Es gibt generelle Aspekte, die die Compliance negativ beeinflussen. So wird für einige Krankheiten beobachtet, dass Männer weniger compliant sind als Frauen (Qvarnstrom et al., 2013). Neuropsychiatrische Erkrankungen und insbesondere eine Depression gelten als Risikofaktor für *Incompliance* (DiMatteo et al., 2000). Die Unterbrechung adäquater medikamentöser Therapie wurde im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen als deutlich gehäuft beschrieben (Conti et al., 2012). In Hinblick auf Ressourcen zur Verhinderung von *Incompliance* lässt sich sagen, dass geleistete Unterstützung durch die Familie und ein höherer Bildungsstand sich positiv auf *Compliance* auswirken (Maselbas et al., 2019a). Missstände bezogen auf soziale Unterstützung und *Burnout* wurden in Studien zu Therapietreue bei Diabetes mellitus als Prädiktor für *Incompliance* beschrieben (Pyatak et al., 2013).

Die strikte Einhaltung der Zeitpunkte zur korrekten Einnahme von Medikamenten stellt ein häufiges Problem in Hinblick auf *Compliance* dar (Maselbas et al., 2019a). Chronische Erkrankungen wie arterielle Hypertonie weisen diesbezüglich über die Zeit eine hohe Quote an Adhärenz- und Persistenzproblemen bis hin zu Therapieabbrüchen auf (Qvarnstrom et al., 2013).

4.1.2 Untersuchungen zur Compliance beim Morbus Wilson

Allen diesen Aspekten begegnet man auch in der Therapie des Morbus Wilson. Erste *case reports*, die über gravierende Verläufe des Morbus Wilson in Zusammenhang mit *Incompliance* berichten, stammen aus dem Jahre 1986 (Emery and Mackay, 1986, Walshe and Dixon, 1986). Bereits damals wurde über die schweren Folgen kurzzeitiger *Non-Compliance* berichtet. Aber auch heute noch werden Fälle mit einer erheblichen Verschlechterung nach Aussetzen der Wilson-spezifischen Therapie veröffentlicht (Kraśniej-Dębkowska et al., 2020).

Der negative Einfluss von psychiatrischen Symptomen auf die Compliance und das klinische Langzeitergebnis wurde sowohl bei italienischen lebertransplantierten Patienten (Medici et al., 2005) als auch bei 30 MW-Patienten bei Gang- und Standuntersuchungen gefunden (Hefter et al., 2018, Samadzadeh et al., 2021). Ob dabei die neuropsychiatrischen Symptome des MW oder Komorbiditäten den Ausschlag gaben, wurde nicht untersucht (Holscher et al., 2010, Hefter et al., 2018). Auch die Angst vor Nebenwirkungen wird beim MW als Ursache für Incompliance insbesondere in Hinblick auf die Einnahme der Medikation beschrieben (Brewer et al., 1987). Der Einfluss des sozialen Hintergrundes und der demographischen Charakteristika auf die Compliance wurden kürzlich bei einem Kollektiv von 202 polnischen MW-Patienten berichtet (Maselbas et al., 2019b).

Die meisten der Studien zur Compliance führen Befragungen mit Hilfe von Fragebögen oder in Telefonaten und in jüngster Zeit auch über das Internet durch. Eine Publikation im Jahre 2010 analysierte die Therapie-*Compliance* bei Morbus Wilson anhand eines Fragebogens zur Selbsteinschätzung (Maselbas et al., 2010). Im Jahre 2014 wurde die Analyse präsymptomatischer Patienten aus Familienscreenings zur Einschätzung der *Non-Compliance* auf Basis einer sorgfältigen Befragung über Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme veröffentlicht (Dziezyc et al., 2014). Die Definition der *Non-Compliance* erfolgte über gestaffelte Einteilung der konsequenten Nicht-Einnahme über Monate bis Jahre. Von einem Zentrum in China wurden MW-Patienten über „WECHAT“ mit Hilfe eines strukturierten Fragebogens hinsichtlich Adhärenz und Persistenz zur Therapie untersucht. Von 242 befragten Patienten gaben nur 66,5% an, dass sie sich compliant verhalten (Zhou et al., 2021). Für ein polnisches Kollektiv wurde der Prozentsatz von Patienten mit Incompliance auf 25% geschätzt (Kraśniej-Dębkowska et al., 2020). Dies unterstreicht, dass Incompliance ein wesentliches Problem in der Langzeittherapie des MW darstellt.

Ideal wäre es, wenn ein Biomarker vorläge, mit dem man die Incompliance direkt messen könnte. In einer Publikation aus dem Jahre 2000 wurde der Versuch unternommen, *Non-Compliance* durch Liquor-Analysen frühzeitig zu erkennen (Stuerenburg and Eggers, 2000). Serielle Liquorpunktionen sind aber in der

Praxis nicht durchführbar, so dass sich diese Methode nicht durchgesetzt hat. Interessant ist der Ansatz einer im Jahre 2015 erschienenen Publikation, in der die Patienten in eine Gruppe von 22 Patienten mit guter Compliance und in eine Gruppe von 10 Patienten mit Incompliance unter Zuhilfenahme eines Fragebogens zur Selbsteinschätzung unterteilt und die Kupferausscheidung über den 24-Stunden-Urin dahingehend analysiert wurde, wie spezifisch und sensitiv die Gruppeneinteilung nachvollzogen werden konnte (Dziezyc et al., 2015). Dabei ergab sich eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 87% (Dziezyc et al., 2015).

Das bedeutet, dass die Kupferausscheidung im 24h-Urin in der Beurteilung, ob die MW-Patienten compliant sind oder nicht, sehr hilfreich ist. Ob er aber auch geeignet ist, im Einzelfall Rückschlüsse auf die Compliance zu erlauben, scheint eher fraglich. Dazu bietet dieser Parameter zu viele Möglichkeiten für Fehlerquellen. Diese werden wir noch diskutieren, wenn die Kupferausscheidung im 24h-Urin genauer besprochen wird (siehe unten).

4.2 Behandlung der Fragestellungen aus der Einleitung

4.2.1 Kommen MW-Patienten initial häufig zur Untersuchung, aber später immer seltener? Lässt die Persistenz mit Dauer der Therapie nach?

Die Wiedervorstellung zu einer erneuten ambulanten Therapieverlaufsuntersuchung wird in der Wilson-Spezialsprechstunde in Düsseldorf nach einem kurzen Gespräch des Patienten mit dem Therapeuten in Kenntnis der Entwicklung der Laborbefunde und des aktuellen klinischen Befundes geplant. Würde die Persistenz mit Dauer der Therapie nachlassen, würde die Frequenz der Wiedervorstellungen (oder hier Konsultationen genannt) kontinuierlich sinken. Dies ist aber nicht der Fall, wie Abb. 7 klar zeigt. Weder im Gesamtkollektiv noch bei den Frauen noch bei den Männern, ganz gleich ob nur die ambulanten Visiten oder auch die stationären Visiten mitbetrachtet werden, in keinem Fall findet sich eine kontinuierliche Abnahme. In allen Fällen nimmt die Konsultationsfrequenz in der höchsten Zeitklasse nach Therapiebeginn wieder zu.

Die Konsultationsfrequenz ist kein fixer oder statischer, sondern ein dynamischer Parameter, der auf die individuelle Situation des Patienten angepasst wird. Bei Therapiebeginn müssen durch regelmäßige Kontrollen die Therapieregime individuell angepasst werden. In einer späteren Phase der Konsolidierung werden die Intervalle zwischen den Visiten länger. Die Frequenz der Konsultationen liegt bei ein bis zwei Visiten pro Jahr. Dieses Vorgehen scheint auch an anderen Zentren praktiziert zu werden, wie Zahlen in der Literatur bestätigen (Ott et al., 2021, Bandmann et al., 2015).

Interessant ist nun der Vergleich der Konsultationsfrequenz mit der Schwere des klinischen Befundes. Samadzadeh konnte in ihrer Dissertation zeigen, dass auch die Schwere der neurologischen Symptomatik mit einem Abstand von mehr als zwölf Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wieder zunimmt (Samadzadeh, 2022). Damit ergibt sich eine perfekte Korrelation der mittleren DWDS-Gesamtscore-Werte mit den mittleren Konsultationsfrequenzen in den vier Zeiträumen (<2, 2-7, 7-12, >12 Jahre) seit Diagnosestellung. Der Rangkorrelationskoeffizient ist nahe 1. Das bedeutet, dass der Patient den mit dem Therapeuten auf Grund der Klinik und den Laborwerten vereinbarten Termin zur Wiedervorstellung einhält.

Im Mittel ist also die Persistenz bzgl. der Visiten der MW-Patienten in der Düsseldorfer Wilson-Spezialsprechstunde sehr zufriedenstellend. Es ergeben sich bzgl. der Konsultationsfrequenzen keine signifikanten Unterschiede zwischen Wilson-Männern und Wilson-Frauen.

4.2.2 Erlaubt die Abschätzung des freien Kupfers Aussagen über die Compliance von MW-Patienten?

Die Beziehung zwischen Coe und CuS wurde in Abb. 8 dargestellt: Es findet sich eine hochsignifikante ($p < 0,000000001$) Korrelation. Andererseits sieht man aber in dieser Abbildung, dass die CuS-Werte stark streuen können. Nach Mittelwertbildung der Coe- und der CuS-Werte besteht weiterhin eine hochsignifikante ($p < 0,000000001$) Korrelation (Abb. 9), die Streuung um die Regressionsgerade herum nimmt aber durch den Mittelungsprozess deutlich ab. Die auf Grund von biochemischen Zusammenhängen konstruierte Gerade

(GCu/Cp) $CuS=0.03 \cdot Coe+0.1$ liegt etwas über der Regressionsgeraden in Abb. 9. Die Anzahl der Patienten, deren CuS-Mittelwert oberhalb der GCu/Cp-Geraden liegt, beträgt 45 - das sind mehr als 40,5% aller untersuchten Patienten. Dieser Prozentsatz an Patienten mit im Mittel zu hohen Serumkupfer-Werten könnte als die Fraktion der Patienten angesehen werden, die inkompliant sind. Dieser Prozentsatz übersteigt den Prozentsatz an MW-Patienten mit Incompliance, der durch Fragebogen (Maselbas et al., 2019a) oder durch Interviews (Zhou et al., 2021) ermittelt wurde, deutlich. Damit erscheint uns der so „geschätzte freie Kupferwert im Serum“ als wenig geeignet, Compliance-Probleme bei MW zu untersuchen.

Auch im Einzelfall ist diese Abschätzung des freien Kupfers wenig verlässlich. Nachdem die Berechnung des „freien“, nicht-Coe-gebundenen Kupfers (NCC) als Biomarker empfohlen worden war (Twomey et al., 2008, Walshe, 2010, Woimant et al., 2019a) und diese Methode in größerem Umfang eingesetzt wurde, stellte sich heraus, dass 20.4% der Normalpersonen (Twomey et al., 2007) und 10,4% der definitiven MW-Patienten bei Diagnosestellung (Poujois et al., 2017) einen negativen Wert für NCC hatten. Das lag unter anderem daran, dass der in einem immunologischen Assay bestimmte Coe-Wert sowohl den inaktiven apo-Coe-Wert als auch den aktiven holo-Coe-Wert einschließt und damit die Kupferbindungskapazität überschätzt wird (Woimant et al., 2019a). Offensichtlich gab es von vorneherein Bedenken gegen diesen Biomarker, so dass NCC nicht für die Diagnosestellung des MW in den EASL Guidelines (EASL, 2012) aufgenommen wurde.

Dennoch ist dieser Ansatz weiterverfolgt worden. Von einer französischen Arbeitsgruppe war zwischen einer „ultrafiltrable“ (CuUF) und „exchangeable“ (CuEXC) Kupferfraktion im Serum unterschieden worden (El Balkhi et al., 2009). In der Folgezeit erwies sich die CuUF-Fraktion als wenig geeignet für einen Biomarker für MW (Woimant et al., 2019a), wohingegen die CuEXC mittlerweile sowohl im Tierexperiment als auch in klinischen Studien sich als geeigneter Parameter herauschält. Bei der Bestimmung von CuEXC wird Cu zunächst an einen starken Chelatbildner (EDTA) gebunden und dann quantitativ als Teil des entstandenen Komplexes bestimmt (für Details siehe (Woimant et al., 2019a)).

Bei einer Sensitivität und Spezifität von je 100% (El Balkhi et al., 2011) kann man sich nur wundern, dass dieser Test (noch) nicht mehr Eingang in die Wilsondiagnostik gefunden hat.

4.2.3 Wie entwickelt sich die Cholinesterase im Verlauf der Therapie im Gesamtkollektiv der MW-Patienten?

Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, ist die Cholinesterase ein sensitiver Biomarker für Leberschädigungen z.B. bei Pestizid-versprühenden Landarbeitern (Sine et al., 2019), bei chronischer (Seo et al., 2020) und akuter (Shiba et al., 2021) Herzinsuffizienz und bei COVID-19-Erkrankungen (Nakajima et al., 2021). Sowohl Besserungen als auch Verschlechterungen der Lebersituation werden verlässlich dargestellt (Santarpia et al., 2013).

Beim MW ist die CHE wenig untersucht. Die CHE ist bei unbehandelten MW-Patienten nicht nur signifikant niedriger als in heterozygoten Merkmalsträgern (Hefter et al., 2022), zusammen mit Coe trennt sie manifeste MW-Patienten von heterozygoten Genträgern zu 100% (Hefter et al., 2022). Wird bei MW-Patienten die medikamentöse Therapie begonnen, erholt sich die Cholinesterase innerhalb von 125 Tagen signifikant (Hefter et al., 2023). Langzeit-Untersuchungen zur CHE bei MW liegen bisher nicht vor.

Dieses Thema der Langzeituntersuchungen der CHE bei MW wurde in der vorliegenden Dissertation aufgegriffen. Da gezeigt werden konnte, dass die Erholungsgeschwindigkeit und die maximale Erholung der CHE nach Therapiebeginn eine Altersabhängigkeit aufweist (Hefter et al., 2023), stellte sich die Frage, wie sich der Verlauf der CHE nach Therapiebeginn und in Abhängigkeit vom Alter entwickelt.

Abb. 11 zeigt, dass sich die CHE nach Therapiebeginn schnell erholt und danach mit einer starken interindividuellen Streuung stabil über die Zeit verläuft. Es wurden einerseits alle Werte in einem von elf verschiedenen Zeiträumen gemittelt und alle Maximalwerte über die Werte in einem Zeitraum und die Minimalwerte in einem Zeitraum gemittelt. Der Bereich zwischen gemittelten Maximal- und gemittelten Minimalwerten stellt einen Bereich dar, in dem für einen MW-

Patienten nach einer gewissen Therapiedauer (Abb. 11) oder in einem gewissen Alter (Abb. 12) der CHE-Wert liegen sollte. Die CHE scheint sich nicht bei allen MW-Patienten komplett zu normalisieren, die Mittelwertkurve verläuft mit der Therapiedauer und dem Alter am unteren Rand des Normbereiches.

Die zwei Erwartungsbereiche sind berechnet auf der Basis von 111 MW-Patienten mit unterschiedlich langen Therapiedauern. Diese Bereiche können angepasst werden, wenn neue MW-Patienten dem Kollektiv hinzugefügt werden.

Die Abb. 11 und 12 sind also der Erwartungshintergrund für die Entwicklung der CHE im Einzelfall.

4.2.4 Ist die Cholinesterase sensitiv genug, um auch im Einzelfall Compliance-Probleme zu erfassen?

Die vorgestellten Einzelfälle waren in den Ergebnissen in vier Gruppen eingeteilt worden. Diese vier Gruppen werden nun im Folgenden getrennt diskutiert.

4.2.4.1 Letaler Verlauf nach Therapieabbruch

Einige Jahre nach Einführung seiner für MW-Patienten lebensrettenden Chelatbildner-Therapie musste Washe feststellen, dass es Patienten gab, die diese Therapie trotz der katastrophalen Folge einer dramatischen Verschlechterung absetzten (Walshe and Dixon, 1986). Auch von anderen Behandlern wurde dies berichtet (Emery and Mackay, 1986). Auch in den EASL Guidelines wird auf das Risiko eines akuten Leberversagens im Rahmen der Erkrankung mit Morbus Wilson nach abruptem Absetzen der medikamentösen Therapie hingewiesen (EASL, 2012). Kürzlich wurde ein weiterer Fall einer deutlichen Verschlechterung nach Therapieabbruch berichtet (Kraśniej-Dębkowska et al., 2020). Der hier vorgestellte Patient mit der Entwicklung eines akuten Leberversagens mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 3.5.1 in den Ergebnissen), reiht sich in diese Serie von Patienten ein.

Interessanterweise erschien der Patient immer noch zu den vereinbarten ambulanten Vorstellungen, wahrscheinlich um seine Familie in Sicherheit zu

wiegen. Als die CHE immer schneller fiel, konnte der Patient die Incompliance vor dem Behandler nicht länger verbergen. Aber erst als von Seiten der Familie starker Druck auf den Patienten ausgeübt wurde, war er bereit, wieder Medikamente einzunehmen. Er stimmte sogar der Durchführung einer Lebertransplantation (LTX) zu, leider zu spät.

Das Monitoring mit Hilfe verschiedener Laborparameter u.a. der CHE ergab deutliche Hinweise auf eine akute Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Weder die Wiederaufnahme der medikamentösen Therapie noch die Planung einer LTX konnten in der Kürze der Zeit von einigen Monaten die Situation grundlegend bessern und den tödlichen Verlauf abwenden. Im diesem Fallbeispiel entwickelte sich die Katastrophe innerhalb eines Zeitraumes von 518 Tagen. In der Literatur werden häufig Zeiträume von zwei Jahren bis zur Dekompensation angegeben (Walshe and Dixon, 1986). Angeblich soll die Reservekapazität der Leber und des Gesamtorganismus den Zustand für einige Zeit stabilisieren können. Offensichtlich war diese Reservekapazität bei dem schon vor dem Absetzen nur mäßig compliant agierenden Patienten sehr gering, so dass die Dekompensation der Leber sehr schnell verlief.

Eine Verbesserung der Leberwerte tritt üblicherweise nach Therapiebeginn nach 30 bis 40 Tagen ein (Hefter et al., 2023). Gegenüber der rasanten Verschlechterung reichte diese Verbesserung nicht zu einer Stabilisierung der Situation aus. Offensichtlich war die Zeit auch nicht ausreichend, um ein geeignetes Spenderorgan zu organisieren und der Zustand des Patienten war bereits zu schlecht, um eine Lebertransplantation durchzuführen. Dieser Fall macht klar, dass schon bei geringer Andeutung einer Incompliance in dem Verlauf laborchemischer Parameter insbesondere der CHE sofortige Maßnahmen notwendig sind, um tödliche Verläufe abzuwenden.

4.2.4.2 Zwei MW-Patienten ohne medikamentöse Therapie

Beide Patienten, die neurologisch asymptomatisch waren, wären bei einer Befragung mit Fragebogen (Maselbas et al., 2019a) oder Standard-Interview via Internet (Zhou et al., 2021) als völlig inkompliant eingestuft worden. Dass dies nicht der Fall ist, zeigt die Bereitschaft des Patienten 37, niedrigdosiert DPA

einzunehmen, nachdem die CHE systematisch fiel. Die CHE stabilisierte sich dann weit im oberen Normbereich. Bei diesem Patienten ist davon auszugehen, dass durch das exzessive Fahrradfahren von mehr als 60km pro Tag, ausreichend Kupfer über die Schweißbildung ausgeschieden wurde. Unseres Wissens nach ist ein solcher Fall von „Incompliance“ bisher noch nicht veröffentlicht worden.

Die Beurteilung des zweiten Patienten fällt sehr viel schwerer. Auch dieser Patient gab an, keine Medikamente zu nehmen. Die CHE lag voll im Normbereich. Diagnostiziert wurde der Patient im Rahmen eines Familienscreenings in asymptomatischem Zustand. Bei seiner Schwester lag eine schwere neurologische Verlaufsform vor. Im Prinzip hatte der Patient also Zugang zu der Wilson-spezifischen Therapie. Möglich ist also, dass er Chelatbildner eingenommen hat, wofür die leicht erhöhte 24h-Kupferausscheidung im Urin spricht, und er mit der Nichteinnahme der Medikamente kokettiert hat, weil er damit viel Aufmerksamkeit in der Wilson-Spezialsprechstunde erlangt hat. Gerade dieser Patient sollte aufmerksam verlaufskontrolliert werden.

Es soll an dieser Stelle betont werden, dass es in den meisten Fällen von gesicherten MW-Patienten selbst unter strenger kupferarmer Diät nicht gelingt, die Manifestation eines MW ohne CET zu vermeiden. Vielmehr besteht langfristig die große Gefahr einer Dekompensation neben dem Auftreten allgemeiner Spätfolgen. Es ist von größter Wichtigkeit, dass der Patient diese Gesamtsituation klar vergegenwärtigt hat und sich regelmäßig zu Routinekontrollen vorstellt, um auf mögliche kritische Entwicklungen auch eines langfristig unauffälligen Verlaufs zeitnah adäquat reagieren zu können. Kommt es durch *Incompliance* hinsichtlich der Konsultationsfrequenz zu Informationslücken im Langzeitmonitoring besteht die Gefahr, dass lebensbedrohliche Zustände zu spät erkannt und behandelt werden (Walshe and Dixon, 1986).

4.2.4.3 Vier Fälle mit gesicherter Incompliance

Diese vier Fälle zeigen die Bandbreite, warum MW-Patienten inkompliant sein können.

Der erste Fall (Patient 21) bestätigt, dass Angst vor Nebenwirkungen (Brewer et al., 1987) und überhaupt neuropsychiatrische Probleme (Medici et al., 2005) ein prädestinierender Faktor für Incompliance sind. Diese MW-Patienten erfordern mehr Aufmerksamkeit als andere MW-Patienten. Dieser Fall zeigt aber auch, dass sich die Aufklärung über die Medikamentennebenwirkung und die konsequente Behandlung der Depression lohnt, so dass die Patientin wieder compliant wurde und das alte Niveau der CHE erreichte. Zu betonen ist, dass die CHE sowohl die Verschlechterung nach Medikamentenreduktion als auch die Verbesserung nach Dosierhöhung anzeigt. Auch bei Patient 99 spielten unbewusste Ängste vor Nebenwirkungen eine große Rolle, so dass der Patient erst dann bereit war Chelatbildner einzunehmen, als er feststellen musste, dass er ohne Medikamente und sogar unter einer Zink-Monotherapie eine progrediente neurologische Symptomatik entwickelte. Dieser Fall wurde bereits publiziert (Hartmann and Hefter, 2014). Auch von anderen Arbeitsgruppen wurde bestätigt, dass bei asymptomatischen MW-Patienten eine Zink-Monotherapie häufig nicht ausreicht, um auf Dauer eine Manifestation zu vermeiden (Mohr and Weiss, 2019b). Auch in diesem Fall zeigt die CHE die Verschlechterungstendenz und die rasche Erholung der Leber nach Beginn der Chelatbildnertherapie gut an.

Die Untersuchungsverläufe der Patienten 21 und 99 zeigen typische Prodromi einer drohenden Dekompensation mit anschließender drastischer Verbesserung der Laborparameter nach Intensivierung der CET. Die im Rahmen der vorausgegangenen Konsultationen festgestellte systematische Verschlechterung konnte durch adäquate Therapiemaßnahmen nicht nur aufgehalten, sondern sogar in eine Verbesserung geändert werden. Diese Beispiele zeigen, wie essenziell das regelmäßige Monitoring ist und welchen Stellenwert die Betrachtung der Laborwert- Langzeitverläufe hat.

Die Patientin 96 wurde im Beobachtungszeitraum zweimal Mutter eines gesunden Kindes. Die Dosis wurde in der Schwangerschaft in den ersten drei Monaten deutlich reduziert und in den letzten sechs Monaten komplett abgesetzt. Das entspricht nicht dem allgemeinen Vorgehen. Von gynäkologischer Seite geht man in Deutschland davon aus, dass die Therapie in der Schwangerschaft fortgeführt wird (Dathe et al., 2016). Es fanden sich bei 20 von dem Deutschen Embryotox-Projekt dokumentierten Schwangerschaften keine Hinweise auf eine Teratogenität der Chelatbildner (Dathe et al., 2016). In China werden die Medikamente während der Schwangerschaft komplett abgesetzt. Dennoch wurde bei 117 Schwangerschaften von 75 Frauen mit MW eine signifikant erhöhte Neigung zu Beinödemen und ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht beobachtet (Yu et al., 2019). Das Düsseldorfer Vorgehen liegt zwischen diesen beiden Managementstrategien von Schwangerschaft bei MW-Frauen. Die CHE zeigt klar die Verschlechterung der Lebersituation durch die Medikamentenreduktion und die Erholung nach Wiederaufnahme der Therapie an.

4.2.4.4 Fünf Patienten mit hepatozellulärem Karzinom

Diese fünf MW-Patienten mit HCC liefern ein weiteres Argument, warum Langzeitmonitoring bei MW sehr wichtig ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen die Schlussfolgerung zu, dass beim Morbus Wilson ein erhöhtes Risiko zur Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms besteht, dessen Inzidenz selbst im Rahmen der gegenwärtigen Studie noch unterschätzt werden könnte. In dem vorliegenden Kollektiv entwickelten fünf Patienten nach dem 42. Lebensjahr ein HCC (siehe Abb. 20). Das sind 4,5% und damit deutlich mehr als bisher berichtet (Pfeiffenberger et al., 2015). Gegenüber dem deutlich höheren Risiko anderer Leberzirrhose-Patienten, ein HCC zu entwickeln, sind die 4,5% ein recht niedriger Wert. Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C besteht ein HCC-Risiko von 4% pro Jahr (!) (Pfeiffenberger et al., 2015). Aber gegenüber der Angabe, dass nur 8 von 1186 MW-Patienten (=0,67%) ein HCC entwickelten (Pfeiffenberger et al., 2015), sind die 4,5% ein sehr hoher Wert. In der Literatur sind HCC-Fälle bei MW in jüngerem (23 Jahre: (Iwadate et al., 2004) und fortgeschrittenem Alter (72 Jahre: (Cheng et al., 1992) berichtet worden. Bei allen

fünf hier vorgestellten Patienten wurde das HCC nach dem 42. LJ diagnostiziert. Das legt nahe, dass mit zunehmendem Alter das HCC-Risiko bei MW steigt. Follow-up Untersuchungen der MW-Patienten über die nächsten Jahre unter Einsatz moderner Ultraschall-Methoden ist erst kürzlich wieder dringend empfohlen worden (Herrera-Quiñones et al., 2022).

Nur bei drei der HCC-Patienten war der Verlauf der CHE auffällig. Nur bei zwei HCC-Patienten konnte der Verlauf der CHE nicht durch eine Incompliance erklärt werden. Damit unterstreichen die vorliegenden Ergebnisse die Empfehlung, dass MW-Patienten mit fortgeschrittenem Alter regelmäßig Oberbauchsonographie-Untersuchungen inklusive moderner Leberelastizitäts-Untersuchungen wie ARFI (Yap et al., 2013, Li et al., 2021) erhalten sollen.

4.2.5 Wie fällt der Vergleich mit dem bisherigen „Goldstandard“ des Therapiemonitorings (die 24h-Kupferausscheidung) im Einzelfall aus?

Bevor diese Frage diskutiert wird, soll der Einsatz der 24h-Kupferausscheidung zur Diagnostik des MW und zum Therapielangzeitmonitoring diskutiert werden.

Die 24h-Kupferausscheidung (24h-CuElim) schwankt bei unbehandelten MW-Patienten sehr stark (siehe Abb. 17 E). Sie ist anfällig auf Kontamination durch Sammlung in nicht entmineralisierten Gefäßen (Woimant et al., 2019a). Häufig erfolgt die Sammlung nicht über 24 Stunden, wird die Sammelmenge falsch angegeben oder auch falsch erfasst wie bei Windelträgern (Woimant et al., 2019b). Die Kupferkonzentration hängt entscheidend davon ab, wie sorgfältig der Patient erhaltene Instruktionen bzgl. des Absetzens seiner Medikamente umgesetzt hat. In jeder Wilson-Sprechstunde in Düsseldorf gaben Patienten an, die Medikamente nicht volle 48 Stunden abgesetzt zu haben. Ferner hängt die 24h-CuElim von der Nierenfunktion ab. Die 24h-CuElim hängt also entscheidend von der Compliance des Patienten ab und ist deshalb im Prinzip nicht gut geeignet, die Compliance zu messen.

Bei dem Patienten mit letalem Verlauf nach Therapieabbruch ergab die 24h-CuElim zunächst fallende Werte, was als positiv interpretiert wurde. Hier wies die 24h-CuElim sogar in die falsche Richtung und wiegte den Therapeuten und die Angehörigen zunächst in falscher Sicherheit. Erst der klare Absturz der CHE-Werte wirkte als entscheidendes Alarmsignal.

Bei dem Patienten 37 ohne CET lag die 24h-CuElim immer im Normbereich. Nur einmal, nachdem der Patient mit der niedrigdosierten Chelatbildner-Therapie begonnen hatte, lag dieser Parameter über dem Normbereich. Für die Gesamtsituation lieferte der 24h-Urin keinen neuen Aspekt. Bei dem anderen Patienten ohne CET war die 24h-CuElim immer leicht erhöht und lieferte ebenfalls keinen neuen Aspekt zur Gesamtsituation.

Bei Patientin 21 verliefen 24h-CuElim und CHE gegenläufig. Die systematische Verschlechterung und anschließende Besserung zeigte sich im Verlauf der 24h-CuElim weniger klar als im CHE-Verlauf.

Bei Patient 99 verliefen 24h-CuElim und CHE erwartungsgemäß gegenläufig und lieferten dieselbe Information bzgl. der Verschlechterung der Gesamtsituation.

Bei Patient 43 lag die 24h-CuElim immer stabil am oberen Rand des Normbereiches und lieferte im Gegensatz zur CHE keinerlei Hinweis für eine problematische Entwicklung der Lebersituation.

Bei Patient 96 zeigten erwartungsgemäß 24h-CuElim und CHE gegenläufige Trends. Das Absetzen der Medikation führte zu einer Reduktion von 24h-CuElim, aber die Schwangerschaften zeigen sich im Verlauf der 24h-Elim weit weniger klar als im CHE-Verlauf.

Bei Patient 1 lagen die Werte der 24h-CuElim immer oberhalb des Normbereiches und streuten sehr stark. Für die Diagnose des HCC lieferten weder die 24h-CuElim noch die CHE einen entscheidenden Hinweis.

Dies war auch bei Patient 33 der Fall, der trotz wiederholter Anrufe ca. 10 Jahre lang nicht zum Monitoring erschienen war. Die stark schwankenden 24h-CuElim-

Werte bestätigen, dass der Patient sowohl hinsichtlich Persistenz als auch Adhärenz inkompliant war.

Bei Patient 47 fanden sich nach Diagnosestellung und Therapiebeginn fallende 24h-CuElim-Werte, wie dies bei Therapiebeginn üblich ist. Auch hier ließ nichts darauf schließen, dass die Therapie des Morbus Wilson nicht lege artis verlief. Der Abfall der 24h-CuElim stand in krassem Widerspruch zur CHE-Entwicklung.

Die Patienten 19 und 82 waren Brüder und zunächst gleichermaßen inkompliant. Beide wiesen anfangs sehr hohe 24h-CuElim-Werte bei recht guten CHE-Werten auf. Auf die leichte systematische CHE-Verschlechterung reagierten Therapeut und Patienten mit einer Dosiserhöhung, was sich in einer exzellenten 24h-CuElim und CHE-Besserung auswirkte. Einen Hinweis auf ein HCC lieferten beide Parameter nicht.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei den meisten der speziell analysierten Einzelfälle der CHE-Verlauf eine pathologische Entwicklung deutlich klarer anzeigt als die 24h-CuElim.

4.2.6 Lassen sich auf Grund des Vergleiches Cholinesterase/24h-Kupferausscheidung neue Empfehlungen zum Therapiemonitoring geben?

In der Tat ist nach diesen Untersuchungen dringend zu empfehlen, die CHE in das engere Repertoire der Langzeit-Therapie-Monitoring-Parameter aufzunehmen. Bei einer schrittweisen Diskriminanzanalyse schnitt die CHE deutlich besser in der Unterscheidung von manifesten MW-Patienten und heterozygoten Genträgern ab (Hefter et al., 2022). Mit Hilfe der CHE konnte nachgewiesen werden, dass sich nach 30-40 Tagen nach Therapiebeginn die Lebersituation bessert und dass sich nach 125 Tagen CET der MELD-Score und die CHE signifikant bessern.

Das bedeutet, dass die CHE für die Diagnostik hilfreich und für die Therapieverlaufskontrolle ein hochsensitiver Parameter ist, der regelmäßig bestimmt werden sollte.

4.3 Zusammenfassung

Ein standardisiertes Langzeitmonitoring ist für ein gutes Langzeitergebnis beim Morbus Wilson von essentieller Bedeutung. Die *Compliance* scheint durch die Sensitivität der Cholinesterase hinsichtlich Verbesserungen und Verschlechterungen abschätzbar zu sein, wobei eine Interpretation immer unter Berücksichtigung aller erhobener Parameter und äußeren Kontextfaktoren erfolgen sollte. Unzureichende Medikamenteneinnahme über einen längeren Zeitraum (auf Grund von Incompliance, mangelnder Information, Ängsten oder Schwangerschaft) sowie Verbesserung der Lebersituation durch vermehrte Medikamenten-Einnahme werden durch verschiedene Laborparameter, insbesondere durch die CHE erfasst. Diese Informationen stehen für Therapieentscheidungen dem Behandler bereits nach wenigen Tagen zur Verfügung. Dabei ist die Bestimmung der CHE keine kostspielige Untersuchung. Der hier vorgestellte Vergleich von 24h-Kupferausscheidung über den Urin und die CHE zeigt, dass die CHE einige entscheidende Vorteile bietet, so dass es empfehlenswert erscheint, die Analyse der CHE als Langzeit-Therapie-Monitoring-Parameter weiterzuentwickeln.

4.4 Ausblick

Das in dieser Arbeit vorgestellte Modell (oder die vorgestellten Erwartungsbereiche) kann (resp. können) zukünftig für das langfristige Therapiemonitoring genutzt und durch Hinzufügen von Daten weiterer Patienten weiter verbessert werden. Auch wenn der Therapeut wechselt, liefern die Erwartungsbereiche einen guten Anhalt, wie gut der Patient im Vergleich zum Gesamtkollektiv eingestellt ist. Diese Erwartungsbereiche liefern dem Therapeuten ein Ziel für die Therapieeinstellung und dem Patienten ein Maß, wie weit er vom Mittel des Gesamtkollektivs entfernt liegt. In vielen Fällen ist das für den Therapeuten und die Patienten bereits ein Ansporn zur Therapieoptimierung.

Durch die Vorstellung der fünf Patienten mit HCC wird hervorgehoben, dass ein Therapie-Monitoring besonders bei älteren MW-Patienten unbedingt durchgeführt werden sollte. Gerade in dieser Situation scheint auch die CHE, die sich, wie oben ausgeführt, bei vielen Aspekten der Compliance als sehr hilfreich

herausgestellt hat, nur bedingt aussagekräftig zu sein, sodass die Betreuung von MW-Patienten von einem Team von Spezialisten, das einen Gastroenterologen und einen Neurologen umfasst, in einem spezialisierten Zentrum regelmäßig erfolgen sollte, wie dies immer wieder gefordert worden ist (Czlonkowska et al. 2018).

Die hier vorgestellten Daten wurden retrospektiv erhoben. Wichtig ist, dass eine multizentrische und prospektive Langzeitstudie zur Bedeutung der CHE als guter Biomarker für das Langzeit-Monitoring durchgeführt wird. Hierbei sollte ein großes Zentrum federführend sein, das mit verschiedenen Arbeitsgruppen, der nationalen Selbsthilfe-Gruppe (Wilson-Verein) und internationalen Selbsthilfe-Organisationen kooperiert.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- ANDREESCU, S. & MARTY, J. L. 2006. Twenty years research in cholinesterase biosensors: from basic research to practical applications. *Biomol Eng*, 23, 1-15.
- BACHMANN, H., LÖBNER, J., GRUß, B. & RUCHHOLTZ, U. 1979. Die Epidemiologie der Wilson schen Erkrankung in der DDR und die derzeitige Problematik einer populationsgenetischen Bearbeitung. *Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie*, 393-400.
- BANDMANN, O., WEISS, K. H. & KALER, S. G. 2015. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*, 14, 103-13.
- BAX, R., HÄSSLER, A., LUCK, W., HEFTER, H., KRÄGELOH-MANN, I., NEUHAUS, P. & EMMRICH, P. 1998. Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. *Neurology*, 51, 863-865.
- BORCHARD, S., RASCHKE, S., ZAK, K. M., EBERHAGEN, C., EINER, C., WEBER, E., MULLER, S. M., MICHALKE, B., LICHTMANNEGGER, J., WIESER, A., RIEDER, T., POPOWICZ, G. M., ADAMSKI, J., KLINGENSPOR, M., COLES, A. H., VIANA, R., VENDELBO, M. H., SANDAHL, T. D., SCHWERDTLE, T., PLITZ, T. & ZISCHKA, H. 2022. Bis-choline tetrathiomolybdate prevents copper-induced blood-brain barrier damage. *Life Sci Alliance*, 5.
- BREWER, G. J., TERRY, C. A., AISEN, A. M. & HILL, G. M. 1987. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol*, 44, 490-3.
- BULL, P. C., THOMAS, G. R., ROMMENS, J. M., FORBES, J. R. & COX, D. W. 1993. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet*, 5, 327-37.
- BURKE, J. F., DAYALU, P., NAN, B., ASKARI, F., BREWER, G. J. & LORINCZ, M. T. 2011. Prognostic significance of neurologic examination findings in Wilson disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 17, 551-6.
- CHENG, W., GOVINDARAJAN, S. & REDEKER, A. 1992. Hepatocellular carcinoma in a case of Wilson's disease. *Liver*, 12, 42-45.
- CONTI, V., LORA, A., CIPRIANI, A., FORTINO, I., MERLINO, L. & BARBUI, C. 2012. Persistence with pharmacological treatment in the specialist mental healthcare of patients with severe mental disorders. *Eur J Clin Pharmacol*, 68, 1647-55.
- COOPER, D. N., BALL, E. V. & KRAWCZAK, M. 2022. The Human Gene Mutation Database. QIAGEN. Available online: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php> (accessed on 1 January 2022).

- CRAMER, J. A., ROY, A., BURRELL, A., FAIRCHILD, C. J., FULDEORE, M. J., OLLENDORF, D. A. & WONG, P. K. 2008. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*, 11, 44-7.
- CZLONKOWSKA, A., LITWIN, T., DUSEK, P., FERENCI, P., LUTSENKO, S., MEDICI, V., RYBAKOWSKI, J. K., WEISS, K. H. & SCHILSKY, M. L. 2018. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*, 4, 21.
- DANIEL-ROBIN, T., BENICHO, B., LÉBOUCHER, C., BLEIN, C. & COMBAL, J. P. 2022. Epidemiology, treatment and burden of Wilson disease in France: A 10-year analysis of the national health insurance database. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 46, 101992.
- DATHE, K., BECK, E. & SCHAEFER, C. 2016. Pregnancy outcome after chelation therapy in Wilson disease. Evaluation of the German Embryotox Database. *Reproductive Toxicology*, 65, 39-45.
- DIMATTEO, M. R., LEPPER, H. S. & CROGHAN, T. W. 2000. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*, 160, 2101-7.
- DZIEZYC, K., KARLINSKI, M., LITWIN, T. & CZLONKOWSKA, A. 2014. Compliant treatment with anti-copper agents prevents clinically overt Wilson's disease in pre-symptomatic patients. *Eur J Neurol*, 21, 332-7.
- DZIEZYC, K., LITWIN, T., CHABIK, G. & CZLONKOWSKA, A. 2015. Measurement of urinary copper excretion after 48-h d-penicillamine cessation as a compliance assessment in Wilson's disease. *Funct Neurol*, 30, 264-8.
- EASL 2012. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*, 56, 671-85.
- EL BALKHI, S., POUPON, J., TROCELLO, J.-M., LEYENDECKER, A., MASSICOT, F., GALLIOT-GUILLEY, M. & WOIMANT, F. 2009. Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: stability and reference values in healthy subjects. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 394, 1477-1484.
- EL BALKHI, S., TROCELLO, J.-M., POUPON, J., CHAPPUIS, P., MASSICOT, F., GIRARDOT-TINANT, N. & WOIMANT, F. 2011. Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. *Clinica chimica acta*, 412, 2254-2260.
- EMERY, P. & MACKAY, I. R. 1986. Compliance and Wilson's disease. *Lancet*, 1, 1388.

- ENGELBRECHT, V., SCHLAUG, G., HEFTER, H., KAHN, T. & MÖDDER, U. 1995. MRI of the brain in Wilson disease: T2 signal loss under therapy. *Journal of computer assisted tomography*, 19, 635-638.
- FERENCI, P. 2005. Wilson's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3, 726-33.
- FLEISCHER, B. 1903. Zwei weitere Fälle von grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klinisches Monatsblatt für Augenheilkunde* 41:489.
- GLEIXNER, C., MÜLLER, M. & WIRTH, S. 2015/2016. *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis*.
- HARTMANN, C. J. & HEFTER, H. 2014. Manifestation of Wilson disease despite ongoing zinc-mono-therapy and improvement after adding trientine: A case report. *Basal Ganglia*, 4, 121-123.
- HEFTER, H., ARENDT, G., STREMMEL, W. & FREUND, H. J. 1993a. Motor impairment in Wilson's disease, I: Slowness of voluntary limb movements. *Acta Neurol Scand*, 87, 133-47.
- HEFTER, H., ARSLAN, M., KRUSCHEL, T. S., NOVAK, M., ROSENTHAL, D., MEUTH, S. G., ALBRECHT, P., HARTMANN, C. J. & SAMADZADEH, S. 2022. Pseudocholinesterase as a Biomarker for Untreated Wilson's Disease. *Biomolecules*, 12, 1791.
- HEFTER, H., KRUSCHEL, T. S., ROSENTHAL, D., LÜDDE, T., MEUTH, S. G., ALBRECHT, P., HARTMANN, C. J. & SAMADZADEH, S. 2023. Difference in the time course of recovery of brain and liver dysfunction in long-term treated Wilson disease. *Under review*.
- HEFTER, H., KUWERT, T., HERZOG, H., ARENDT, G., STREMMEL, W. & FEINENDEGEN, L. E. 1993b. Relationship between striatal glucose consumption and copper excretion in patients with Wilson's disease treated with D-penicillamine. *J Neurol*, 241, 49-53.
- HEFTER, H., NICKELS, W., ROSENTHAL, D., SAMADZADEH, S. & ALBRECHT, P. 2021. Continuous Increase of Efficacy under Repetitive Injections of Botulinum Toxin Type/A beyond the First Treatment for Adult Spastic Foot Drop. *Toxins*, 13, 466.
- HEFTER, H., RAUTENBERG, W., KREUZPAINTNER, G., ARENDT, G., FREUND, H. J., PICHLMAYR, R. & STROHMEYER, G. 1991. Does orthotopic liver transplantation heal Wilson's disease? Clinical follow-up of two liver-transplanted patients. *Acta neurologica scandinavica*, 84, 192-196.
- HEFTER, H., TEZAYAK, O. & ROSENTHAL, D. 2018. Long-term outcome of neurological Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 49, 48-53.
- HELLMAN, N. E. & GITLIN, J. D. 2002. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr*, 22, 439-58.

- HERRERA-QUIÑONES, G., DA FIENO, A. M., COMPTA, Y., FORNS, X. & MARIÑO, Z. 2022. Considerations for optimizing Wilson's disease patients' long-term follow-up. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*.
- HOLSCHER, S., LEINWEBER, B., HEFTER, H., REUNER, U., GUNTHER, P., WEISS, K. H., OERTEL, W. H. & MOLLER, J. C. 2010. Evaluation of the symptomatic treatment of residual neurological symptoms in Wilson disease. *Eur Neurol*, 64, 83-7.
- IWADATE, H., OHIRA, H., SUZUKI, T., ABE, K., YOKOKAWA, J., TAKIGUCHI, J., RAI, T., ORIKASA, H., IRISAWA, A. & OBARA, K. 2004. Hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease. *Internal medicine*, 43, 1042-1045.
- JACQUELET, E., BERETTI, J., DE-TASSIGNY, A., GIRARDOT-TINANT, N., WENISCH, E., LACHAUX, A., PHEULPIN, M. C., POUJOIS, A. & WOIMANT, F. 2018. [Compliance with treatment in Wilson's disease: On the interest of a multidisciplinary closer follow-up]. *Rev Med Interne*, 39, 155-160.
- KAYSER, B. 1902. Über einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klinisches Monatsblatt für Augenheilkunde* 40:22.
- KRAŚNIEJ-DĘBKOWSKA, A., CZŁONKOWSKA, A., LITWIN, T. & KURKOWSKA-JASTRZĘBSKA, I. 2020. Persistence with treatment as the basis of successful treatment for Wilson disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 79, e100.
- KUMAR, M., GAHARWAR, U., PAUL, S., POOJARY, M., PANDHARE, K., SCARIA, V. & BK, B. 2020. WilsonGen a comprehensive clinically annotated genomic variant resource for Wilson's Disease. *Sci Rep*, 10, 9037.
- KUWERT, T., HEFTER, H., SCHOLZ, D., MILZ, M., WEISS, P., ARENDT, G., HERZOG, H., LOKEN, M., HENNERICI, M. & FEINENDEGEN, L. 1992. Regional cerebral glucose consumption measured by positron emission tomography in patients with Wilson's disease. *European journal of nuclear medicine*, 19, 96-101.
- LEINWEBER, B., MÖLLER, J. C., SCHERAG, A., REUNER, U., GÜNTHER, P., LANG, C. J., SCHMIDT, H. H., SCHRADER, C., BANDMANN, O. & CZŁONKOWSKA, A. 2008. Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease. *Movement disorders*, 23, 54-62.
- LI, Y., MA, J., LI, B., ZHU, X. & WANG, J. 2021. Cirrhosis of Wilson's disease: High and low cutoff using acoustic radiation force impulse (ARFI) - Comparison and combination with serum fibrosis index. *Clin Hemorheol Microcirc*, 79, 575-585.

- LÖFFLER, G. & PETRIDES, E. 1998. *Biochemie und Pathobiochemie*.
- LÖSSNER, J., BACHMANN, H., SIEGEMUND, R., KÜHN, H. & GÜNTHER, K. 1990. Wilson's disease in East Germany: in retrospect and perspectives--an evaluation. *Psychiatrie, Neurologie, und Medizinische Psychologie*, 42, 585-600.
- LOTTI, M. 1995. Cholinesterase inhibition: complexities in interpretation. *Clin Chem*, 41, 1814-8.
- MAIER-DOBERSBERGER, T. 1999. [Wilson's disease. The making of a diagnosis by conventional and molecular biology methods]. *Dtsch Med Wochenschr*, 124, 493-6.
- MASELBAS, W., CHABIK, G. & CZLONKOWSKA, A. 2010. Persistence with treatment in patients with Wilson disease. *Neurol Neurochir Pol*, 44, 260-3.
- MASELBAS, W., CZLONKOWSKA, A., LITWIN, T. & NIEWADA, M. 2019a. Persistence with treatment for Wilson disease: a retrospective study. *BMC Neurol*, 19, 278.
- MASELBAS, W., LITWIN, T. & CZLONKOWSKA, A. 2019b. Social and demographic characteristics of a Polish cohort with Wilson disease and the impact of treatment persistence. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14, 1-7.
- MEDICI, V., MIRANTE, V. G., FASSATI, L. R., POMPILI, M., FORTI, D., DEL GAUDIO, M., TREVISAN, C. P., CILLO, U., STURNIOLO, G. C. & FAGIUOLI, S. 2005. Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver transplantation*, 11, 1056-1063.
- MERLE, U., EISENBACH, C., WEISS, K. H., TUMA, S. & STREMMEL, W. 2009. Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific diagnostic marker for Wilson's disease. *J Hepatol*, 51, 925-30.
- MOHR, I. & WEISS, K. H. 2019a. Biochemical Markers for the Diagnosis and Monitoring of Wilson Disease. *Clin Biochem Rev*, 40, 59-77.
- MOHR, I. & WEISS, K. H. 2019b. Current anti-copper therapies in management of Wilson disease. *Ann Transl Med*, 7, S69.
- MUKHOPADHYAY, C. K., ATTIEH, Z. K. & FOX, P. L. 1998. Role of ceruloplasmin in cellular iron uptake. *Science*, 279, 714-7.
- NAKAJIMA, K., ABE, T., SAJI, R., OGAWA, F., TANIGUCHI, H., YAMAGUCHI, K., SAKAI, K., NAKAGAWA, T., MATSUMURA, R. & OI, Y. 2021. Serum cholinesterase associated with COVID-19 pneumonia severity and mortality. *Journal of Infection*, 82, 282-327.

- OTT, P., ALA, A., ASKARI, F. K., CZLONKOWSKA, A., HILGERS, R. D., POUJOIS, A., ROBERTS, E. A., SANDAHL, T. D., WEISS, K. H., FERENCI, P. & SCHILSKY, M. L. 2021. Designing clinical trials in Wilson disease. *Hepatology*.
- PALL, H., WILLIAMS, A. & BLAKE, D. 1989. Deterioration of Wilson's disease following the start of penicillamine therapy. *Archives of Neurology*, 46, 359-360.
- PETRUKHIN, K., FISCHER, S. G., PIRASTU, M., TANZI, R. E., CHERNOV, I., DEVOTO, M., BRZUSTOWICZ, L. M., CAYANIS, E., VITALE, E., RUSSO, J. J. & ET AL. 1993. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat Genet*, 5, 338-43.
- PFEIFFENBERGER, J., LOHSE, C. M., GOTTHARDT, D., RUPP, C., WEILER, M., TEUFEL, U., WEISS, K. H. & GAUSS, A. 2019. Long-term evaluation of urinary copper excretion and non-caeruloplasmin associated copper in Wilson disease patients under medical treatment. *J Inherit Metab Dis*, 42, 371-380.
- PFEIFFENBERGER, J., MOGLER, C., GOTTHARDT, D. N., SCHULZEBERGMEN, H., LITWIN, T., REUNER, U., HEFTER, H., HUSTER, D., SCHEMMER, P., CZLONKOWSKA, A., SCHIRMACHER, P., STREMMEL, W., CASSIMAN, D. & WEISS, K. H. 2015. Hepatobiliary malignancies in Wilson disease. *Liver Int*, 35, 1615-22.
- POUJOIS, A., TROCELLO, J. M., DJEBRANI-OUSSEDIK, N., POUPON, J., COLLET, C., GIRARDOT-TINANT, N., SOBESKY, R., HABÈS, D., DEBRAY, D. & VANLEMMENS, C. 2017. Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease. *European Journal of Neurology*, 24, 154-160.
- PYATAK, E. A., FLORINDEZ, D. & WEIGENSBERG, M. J. 2013. Adherence decision making in the everyday lives of emerging adults with type 1 diabetes. *Patient Prefer Adherence*, 7, 709-18.
- QVARNSTROM, M., KAHAN, T., KIELER, H., BRANDT, L., HASSELSTROM, J., BENGTSSON BOSTROM, K., MANHEM, K., HJERPE, P. & WETTERMARK, B. 2013. Persistence to antihypertensive drug treatment in Swedish primary healthcare. *Eur J Clin Pharmacol*, 69, 1955-64.
- RANJAN, A., KALITA, J., KUMAR, V. & MISRA, U. 2015. MRI and oxidative stress markers in neurological worsening of Wilson disease following penicillamine. *Neurotoxicology*, 49, 45-49.
- SAMADZADEH, S. 2022. Klinisch neurologische Befunde und Komorbiditäten bei 115 langzeitbehandelten Wilson Patienten (Langzeitbehandlung von Patienten mit neurologischen Manifestationen des Morbus Wilson). (Dissertation, Medizin), Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

- SAMADZADEH, S., HEFTER, H., TEZAYAK, O. & ROSENTHAL, D. 2021. Mildly Impaired Foot Control in Long-Term Treated Patients with Wilson's Disease. *J Funct Morphol Kinesiol*, 7.
- SAMADZADEH, S., KRUSCHEL, T., NOVAK, M., KALLENBACH, M. & HEFTER, H. 2022. Different Response Behavior to Therapeutic Approaches in Homozygotic Wilson's Disease Twins with Clinical Phenotypic Variability: Case Report and Literature Review. *Genes*, 13, 1217.
- SANTARPIA, L., GRANDONE, I., CONTALDO, F. & PASANISI, F. 2013. Butyrylcholinesterase as a prognostic marker: a review of the literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 4, 31-9.
- SATO, T., YAMAUCHI, H., SUZUKI, S., YOSHIHISA, A., YAMAKI, T., SUGIMOTO, K., KUNII, H., NAKAZATO, K., SUZUKI, H., SAITOH, S. & TAKEISHI, Y. 2015. Serum cholinesterase is an important prognostic factor in chronic heart failure. *Heart Vessels*, 30, 204-10.
- SCHEINBERG, I. H., JAFFE, M. E. & STERNLIEB, I. 1987. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *New England Journal of Medicine*, 317, 209-213.
- SCHEINBERG, I. H. & STERNLIEB, I. 1984. Wilson's Disease. *Major Problems in Internal Medicine*, Vol. XIII, (Lloyd H. Smith, Jr., Editor). Philadelphia: W. B. Saunders, 171 pp. + x.
- SCHOUWINK, G. 1961. De hepato-cerebrale degeneratie. *GW Van der Wiel, Arnhem*.
- SEO, M., YAMADA, T., TAMAKI, S., HIKOSO, S., YASUMURA, Y., HIGUCHI, Y., NAKAGAWA, Y., UEMATSU, M., ABE, H., FUJI, H., MANO, T., NAKATANI, D., FUKUNAMI, M. & SAKATA, Y. 2020. Prognostic Significance of Serum Cholinesterase Level in Patients With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From the PURSUIT-HFpEF Registry. *J Am Heart Assoc*, 9, e014100.
- SHIBA, M., KATO, T., MORIMOTO, T., YAKU, H., INUZUKA, Y., TAMAKI, Y., OZASA, N., SEKO, Y., YAMAMOTO, E., YOSHIKAWA, Y., KITAI, T., YAMASHITA, Y., IGUCHI, M., NAGAO, K., KAWASE, Y., MORINAGA, T., TOYOFUKU, M., FURUKAWA, Y., ANDO, K., KADOTA, K., SATO, Y., KUWAHARA, K. & KIMURA, T. 2021. Serum cholinesterase as a prognostic biomarker for acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 10, 335-342.
- SHRIBMAN, S., WARNER, T. T. & DOOLEY, J. S. 2019. Clinical presentations of Wilson disease. *Ann Transl Med*, 7, S60.
- SINE, H., GRAFEL, K. E., ALKHAMMAL, S., ACHBANI, A. & FILALI, K. 2019. Serum cholinesterase biomarker study in farmers - Souss Massa region-, Morocco: case-control study. *Biomarkers*, 24, 771-775.

- STAROSTA-RUBINSTEIN, S., YOUNG, A. B., KLUIN, K., HILL, G., AISEN, A. M., GABRIELSEN, T. & BREWER, G. J. 1987. Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease: correlations with structural changes on magnetic resonance imaging. *Archives of neurology*, 44, 365-370.
- STENSON, P. D., MORT, M., BALL, E. V., EVANS, K., HAYDEN, M., HEYWOOD, S., HUSSAIN, M., PHILLIPS, A. D. & COOPER, D. N. 2017. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet*, 136, 665-677.
- STREMMEL, W., MERLE, U. & WEISKIRCHEN, R. 2019. Clinical features of Wilson disease. *Ann Transl Med*, 7, S61.
- STREMMEL, W., NIEDERAU, C. & STROHMEYER, G. 1990. Genetisch determinierte Lebererkrankungen, Teil II: Morbus Wilson. *DIA-GM*, 953-957.
- STUERENBURG, H. J. & EGGERS, C. 2000. Early detection of non-compliance in Wilson's disease by consecutive copper determination in cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69, 701-2.
- STURM, J., GÖRTZ, R., PFEIFER, L., WACHTER, D., NEURATH, M. & STROBEL, D. 2012. Cutoff-Werte der ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) Elastometrie zur Bestimmung des Grades der Leberfibrose in Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 50, V58.
- TANZI, R. E., PETRUKHIN, K., CHERNOV, I., PELLEQUER, J. L., WASCO, W., ROSS, B., ROMANO, D. M., PARANO, E., PAVONE, L., BRZUSTOWICZ, L. M. & ET AL. 1993. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet*, 5, 344-50.
- TWOMEY, P., VILJOEN, A., HOUSE, I., REYNOLDS, T. & WIERZBICKI, A. 2007. Limitations of non-ceruloplasmin-bound copper in routine clinical practice. *Gut*, 56, 154-154.
- TWOMEY, P. J., VILJOEN, A., REYNOLDS, T. M. & WIERZBICKI, A. S. 2008. Non-ceruloplasmin-bound copper in routine clinical practice in different laboratories. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 22, 50-53.
- WALLACE, D. F. & DOOLEY, J. S. 2020. ATP7B variant penetrance explains differences between genetic and clinical prevalence estimates for Wilson disease. *Hum Genet*, 139, 1065-1075.
- WALSHE, J. 1969. Management of penicillamine nephropathy in Wilson's disease: a new chelating agent. *The Lancet*, 294, 1401-1402.

- WALSHE, J. 1982. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *The Lancet*, 319, 643-647.
- WALSHE, J. 1986. Tetrathiomolybdate (MoS₄) as an anti-copper agent in man. *Orphan diseases and orphan drugs*, 3, 76.
- WALSHE, J. 2010. Monitoring copper in Wilson's disease. *Advances in Clinical Chemistry*, 50, 151-163.
- WALSHE, J. M. 2011. The pattern of urinary copper excretion and its response to treatment in patients with Wilson's disease. *QJM*, 104, 775-8.
- WALSHE, J. M. & DIXON, A. K. 1986. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. *Lancet*, 1, 845-7.
- WEISS, K. H. & STREMMEL, W. 2012. Evolving perspectives in Wilson disease: diagnosis, treatment and monitoring. *Curr Gastroenterol Rep*, 14, 1-7.
- WILSON, S. A. K. 1912. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*, 34, 295-507.
- WOIMANT, F., DJEBRANI-OUSSEDIK, N. & POUJOIS, A. 2019a. New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction. *Ann Transl Med*, 7, S70.
- WOIMANT, F., DJEBRANI-OUSSEDIK, N. & POUJOIS, A. 2019b. New tools for Wilson's disease diagnosis: Exchangeable copper fraction. *Annals of translational medicine*, 7.
- YAP, W. W., KIRKE, R., YOSHIDA, E. M., OWEN, D. & HARRIS, A. C. 2013. Non-invasive assessment of liver fibrosis using ARFI with pathological correlation, a prospective study. *Ann Hepatol*
. 2013 Jul-Aug;12(4):608-15.
- YU, X.-E., PAN, M., HAN, Y.-Z., YANG, R.-M., WANG, J. & GAO, S. 2019. The study of Wilson disease in pregnancy management. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19, 1-5.
- ZHOU, Z. H., WU, Y. F., YAN, Y., LIU, A. Q., YU, Q. Y., PENG, Z. X., WANG, G. Q. & HONG, M. F. 2021. Persistence with medical treatment for Wilson disease in China based on a single center's survey research. *Brain and Behavior*, 11, e02168.

6 Anhang

Tabelle 3: Übersicht aller Laborparameter

Parameter	Einheit	Referenzbereich
Fe	µg/dl	40-155
Kreatinin	mg/dl	<1,2
Bilirubin	mg/dl	<1,00
Gesamteiweiß	g/dl	6,40-8,30
Albumin	%	55,8-66,1
GOT	U/l	<35
GPT	U/l	<45
GGT	U/l	<55
Cholinesterase (37°C)	U/l	5 320-12 920
Serumkupfer	mg/l	0,82-1,39
Ferritin	µg/l	30,0-400,0
Transferrin	mg/dl	200-360
Coeruloplasmin	mg/dl	20-60
ANAs		negativ
TSH	µLU/ml	0,27-4,20
Leukozyten	x1000/µl	4,0-11,0
Hämoglobin	g/dl	14,0-18,0
MCV	fl	84,0-98,0
Thrombozyten	x1000/µl	150-400
International Normalized Ratio (INR)		0,9-1,1
Fibrinogen	mg/dl	210-400
CuUrin (Konzentration)	mg/l	<0,100
24h-CuElim	mg/d	0,010-0,060
Eiweiß (Urin)	mg/l	<150

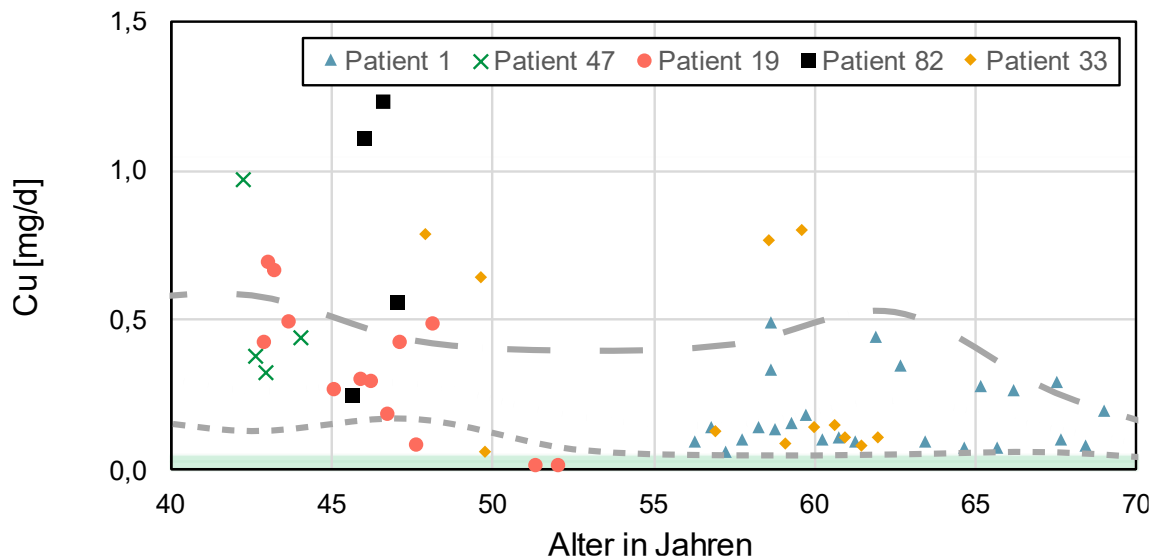
Darstellung aller im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhobenen Laborparameter mit zugehörigen Einheiten und Referenzbereichen.

Tabelle 4: Konsultationshäufigkeiten

	Mean <2 Jahre	SD <2 Jahre	Mean 2-7 Jahre	SD 2-7 Jahre	Mean 7-12 Jahre	SD 7-12 Jahre	Mean >12 Jahre	SD >12 Jahre
Alle Patienten	4,52	3,00	1,85	1,62	1,39	0,95	1,64	0,69
Alle Männer	3,58	4,40	1,12	1,59	1,31	0,84	1,57	0,61
Alle Frauen	4,82	2,39	2,15	1,63	1,45	1,03	1,70	0,75
Ambulante Patienten	3,29	1,79	1,16	0,44	1,09	0,52	1,51	0,45
Ambulante Männer	1,88	0,74	0,87	0,24	1,03	0,33	1,52	0,43
Ambulante Frauen	3,73	1,86	1,31	0,50	1,16	0,62	1,50	0,46

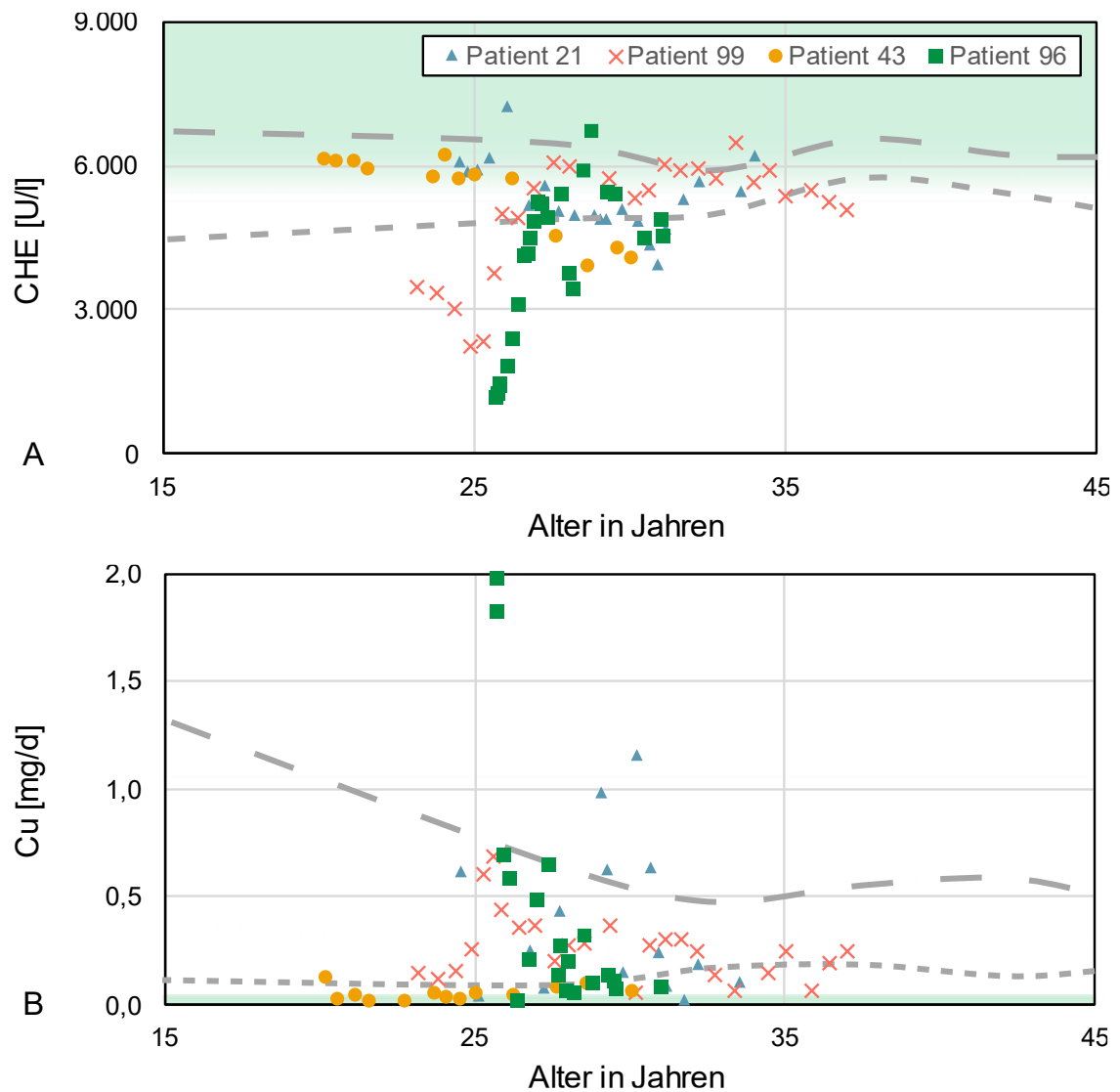
Gezeigt sind in dieser Tabelle die Datengrundlagen zu den in Kapitel 3.3, Abb. 7 A-F dargestellten Ergebnissen.

Abb. 21: Kupferausscheidung nach Alter bei Patienten mit HCC



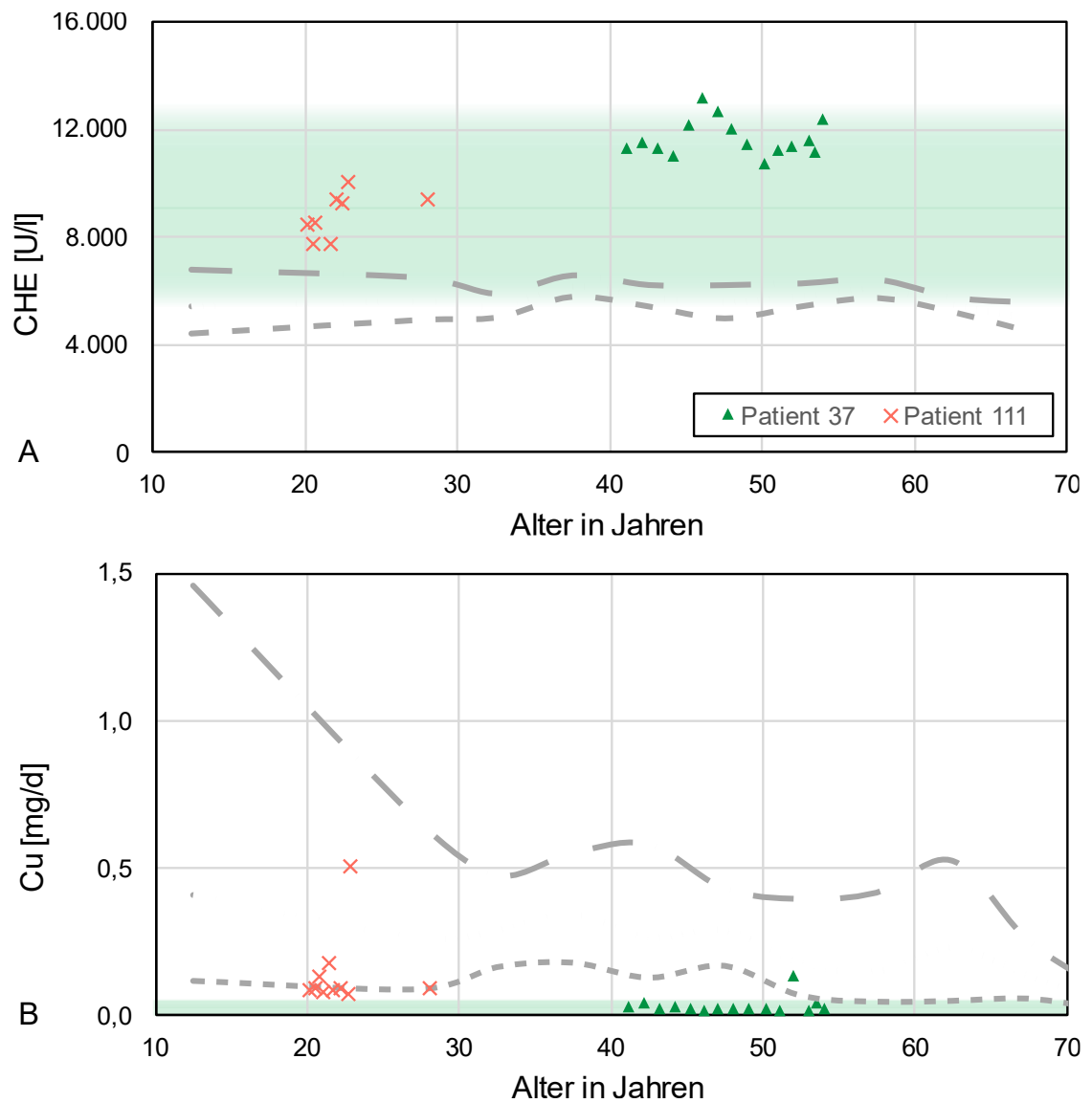
Verlauf der Kupferausscheidung im 24h-Urin gegen die Zeit nach Patientenalter bei 5 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Der Normbereich ist grün hervorgehoben. S. Kapitel 3.5.4.

Abb. 22: Inkonstante Verläufe nach Alter



Graphen mit Zugehörigkeit zu den Ergebnissen, die in Kapitel 3.4.3 ausführlich geschildert werden. Es zeigen sich die Entwicklungen von A) CHE und B) 24h-CuElim in Abhängigkeit zum Patientenalter unter Patienten mit stark abweichenden Verlaufsergebnissen.

Abb. 23: Patienten ohne Medikamente nach Alter



Graphen mit Zugehörigkeit zu den Ergebnissen, die in Kapitel 3.4.4 geschildert werden. Es zeigen sich die Entwicklungen von A) CHE und B) 24h-CuElim in Abhängigkeit zum Patientenalter unter Patienten ohne medikamentöse Therapie.

Tabelle 5: Ergebnisse CHE nach Erstdiagnose

Gruppe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Jahre seit ED	<2	2-7	8-12	13-17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-42	43-47	>47
Min	4293,0	5713,4	5132,9	5949,4	4762,7	4438,9	4774,8	5015,7	5094,5	5297,5	5176,0
Streuung	2354,5	2239,2	1799,5	1956,9	1672,4	1521,4	1956,2	1260,6	1254,4	374,1	0,0
Max	6652,8	7055,8	6176,6	6760,7	5554,8	5438,8	5832,7	5676,9	6231,0	6031,0	5662,0
Streuung	2372,3	2288,2	1980,9	2012,2	1488,8	1762,7	2101,2	1516,6	1994,9	161,2	0,0
MW	5374,3	6297,0	5670,9	6357,3	5155,6	4963,1	5286,4	5352,1	5713,3	5580,0	5459,8
Streuung	1863,7	2117,2	1837,0	1924,6	1526,6	1557,1	1991,1	1333,5	1592,9	287,2	0,0
SD	796,5	544,7	412,5	336,6	335,7	517,1	463,2	239,4	348,5	304,6	172,7
Streuung	863,5	550,8	344,6	233,3	309,8	691,7	263,1	197,4	259,5	16,2	0,0

Gezeigt sind in dieser Tabelle die Daten zu den in Kapitel 3.4.3, Abb. 11 dargestellten Ergebnissen.

Tabelle 6: Ergebnisse CHE nach Alter

Gruppe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Alter in Jahren	<25	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	>70
Min	4391,7	4897,0	4982,9	5761,1	5400,4	4954,7	5400,4	5713,6	5186,6	4463,3	7004,0
Streuung	2130,1	2176,3	1635,6	1875,7	2123,4	2350,7	2080,2	1426,3	1549,0	1384,4	0,0
Max	6775,7	6476,3	5895,0	6566,5	6211,4	6206,5	6269,1	6411,4	5753,6	5564,7	8007,0
Streuung	2958,2	1893,7	1665,4	1627,6	1905,4	2399,5	2290,1	1289,9	1045,4	1895,9	0,0
MW	5434,5	5624,2	5436,4	6174,8	5782,8	5588,6	5820,4	6081,8	5486,6	4993,8	7504,3
Streuung	1935,9	1932,3	1608,0	1727,7	1955,4	2319,9	2170,7	1313,5	1215,0	1633,4	0,0
SD	815,0	614,9	394,4	346,4	335,1	528,5	349,1	272,0	195,1	321,9	375,2
Streuung	914,3	462,1	347,5	400,0	427,6	546,3	250,2	238,5	213,7	180,8	0,0

Gezeigt sind in dieser Tabelle die Daten zu den in Kapitel 3.4.3, Abb. 12 dargestellten Ergebnissen.

Tabelle 7: Ergebnisse 24h-CuElim nach Erstdiagnose

Gruppe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Jahre seit ED	<2	2-7	8-12	13-17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-42	43-47	>47
Min	0,090	0,129	0,123	0,111	0,102	0,170	0,065	0,051	0,045	0,041	0,042
Streuung	0,168	0,147	0,252	0,171	0,136	0,305	0,052	0,029	0,043	0,013	0,000
Max	1,511	0,609	0,429	0,523	0,554	0,771	0,263	0,395	0,386	0,076	0,219
Streuung	2,689	0,941	0,417	0,648	0,837	1,762	0,259	0,645	0,434	0,023	0,000
MW	0,396	0,291	0,253	0,263	0,240	0,371	0,165	0,176	0,124	0,059	0,097
Streuung	0,410	0,348	0,286	0,303	0,241	0,511	0,159	0,240	0,080	0,022	0,000
SD	0,440	0,211	0,127	0,181	0,184	0,218	0,096	0,176	0,115	0,014	0,069
Streuung	0,785	0,469	0,152	0,241	0,326	0,534	0,122	0,346	0,147	0,001	0,000

Gezeigt sind in dieser Tabelle die Daten zu den in Kapitel 3.4.4, Abb. 13 dargestellten Ergebnissen.

Tabelle 8: Ergebnisse 24h-CuElim nach Alter

Gruppe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Alter in Jahren	<25	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	>70
Min	0,118	0,090	0,166	0,182	0,129	0,169	0,067	0,046	0,049	0,043	0,020
Streuung	0,216	0,109	0,267	0,239	0,164	0,271	0,082	0,028	0,025	0,029	0,000
Max	1,461	0,654	0,478	0,554	0,584	0,633	0,398	0,420	0,528	1,083	0,090
Streuung	2,884	0,938	0,387	0,622	0,916	1,286	0,450	0,561	0,576	1,433	0,000
MW	0,407	0,262	0,287	0,342	0,264	0,320	0,179	0,150	0,230	0,240	0,043
Streuung	0,454	0,233	0,259	0,352	0,290	0,369	0,163	0,157	0,288	0,187	0,000
SD	0,429	0,209	0,139	0,155	0,186	0,180	0,151	0,154	0,264	0,252	0,017
Streuung	0,816	0,326	0,164	0,208	0,356	0,348	0,208	0,266	0,407	0,304	0,000

Gezeigt sind in dieser Tabelle die Daten zu den in Kapitel 3.4.4, Abb. 14 dargestellten Ergebnissen.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Harald Hefter, bedanken. Die ganzheitliche Betreuung mit viel Ruhe, Geduld und in stets freundschaftlicher Atmosphäre machte die Zusammenarbeit sehr angenehm. Schon bei unserem ersten recht zufällig zustande gekommenen Treffen fielen uns Gemeinsamkeiten auf, die ausschlaggebend dafür waren, die Arbeit gemeinsam zu beginnen. Über die während dieser Arbeit vergangenen Jahre war es mir eine Freude, während der konstruktiven und zielstrebigem Arbeit auch im Gespräch über gemeinsame sportliche Interessen, kleine Anekdoten oder wichtige Erfahrungen des Lebens immer wieder ein positives Gesprächserlebnis gehabt zu haben, sodass der Heimweg nach den Korrekturen stets mit einem guten Gefühl einherging. Die hohe fachliche und wissenschaftliche Kompetenz half mir maßgeblich bei meiner eigenen Entwicklung wissenschaftlicher Kompetenzen. In diesem Zusammenhang bot sich mir bereits früh die Gelegenheit, erste Ergebnisse unserer Forschung auf dem Deutschen Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen im Frühjahr 2019 zu präsentieren. Für das hiermit verbundene Vertrauen möchte ich mich an dieser Stelle noch einmal bedanken. Über die Zeit führten angeregte Diskussionen von Frage- und Problemstellungen immer wieder zu einer Weiterentwicklung der Grundidee dieser Arbeit, wobei uns an Schlüsselpunkten immer wieder der gemeinsame brennende Eifer für die Ergebnisse verband.

Ich bedanke mich bei Philipp Albrecht für die prompte und unkomplizierte Fortführung der Weiterbetreuung und die konstruktiven Rückmeldungen im Rahmen der Fertigstellung meiner Arbeit. Ein weiterer Dank gilt meinem Co-Betreuer Ulrich Germing. Für jegliche, wenngleich meist administrative Anliegen schenkte er mir kurzfristig ein offenes Ohr. Seine unkomplizierte, freundliche und humorvolle Art bleibt auch auf meinem weiteren Weg inspirierend. Ein Dank gilt Dietmar Rosenthal, der uns bei komplexen statistischen Fragestellungen mit mathematischen Lösungsstrategien beratend zur Seite stand.

Ich bedanke mich bei meinen Freunden, insbesondere bei Moritz Zuschlag und Bahne Bahners für ihre stetige Motivation und ihr Interesse an meinem Fortschritt.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner wunderbaren Familie bedanken. Alle Worte dieser Welt sind zu wenig, um auszurücken, wie glücklich ich bin, einen solch sicheren Hafen zu haben.