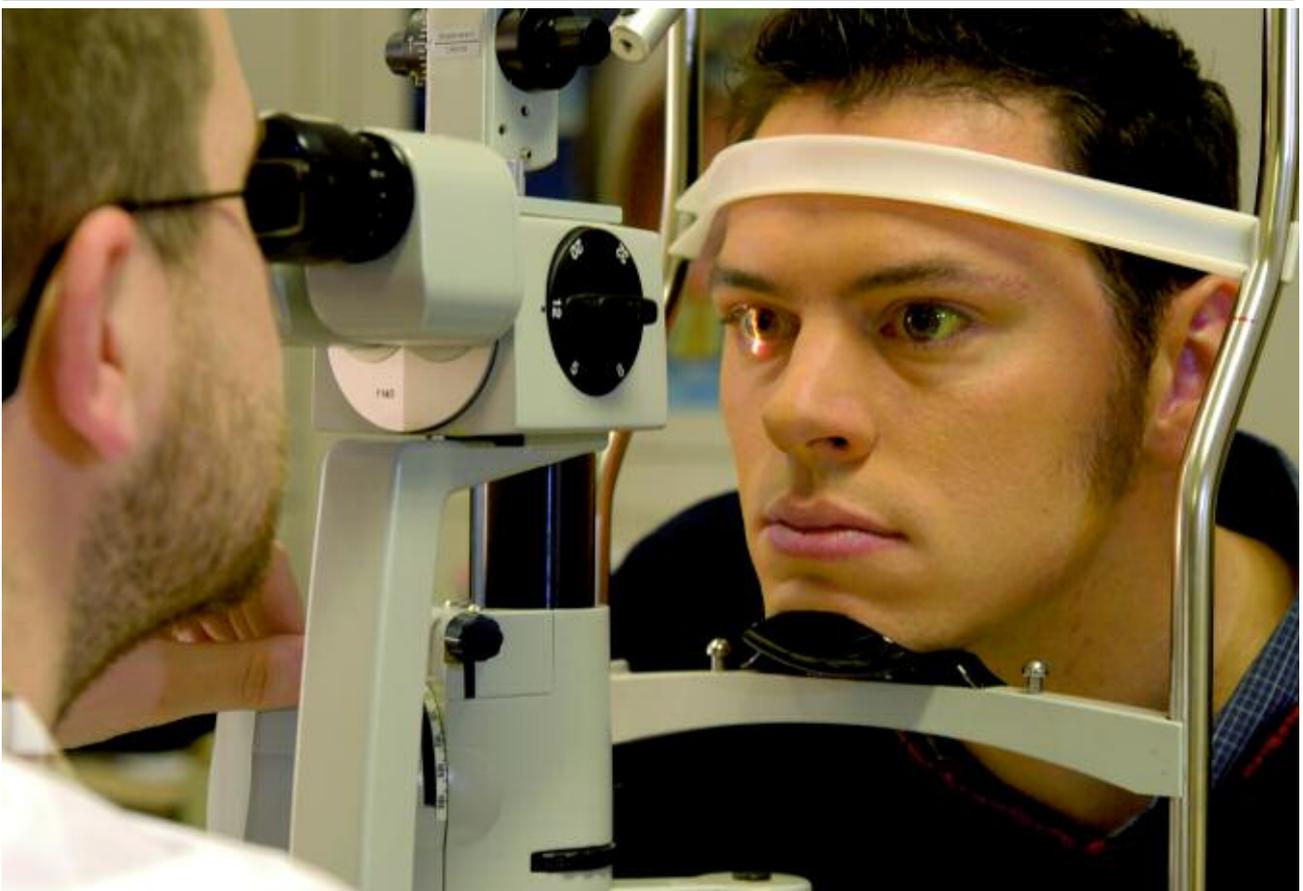


# Wilson-Krankheit

## Was ist der Morbus Wilson?

Der Morbus Wilson ist eine genetische Störung, die tödlich verläuft, wenn sie nicht erkannt und behandelt wird, bevor sich durch übermäßige Ablagerung von Kupfer in verschiedenen Körpergeweben eine schwerwiegende Erkrankung entwickelt. Der Gesamtgehalt an Kupfer im Körper beträgt schätzungsweise 50-100 mg bei einer durchschnittlichen täglichen Aufnahmemenge von 1-2 mg. Kupfer ist ein essentielles Spu-



renelement und ein wichtiger Bestandteil von Stoffwechsellzymen und anderen Eiweißstoffen im menschlichen Organismus. Kupferionen sind in sehr vielen Lebensmitteln enthalten. Wenn die Aufnahme von Kupfer den Bedarf des Körpers übersteigt, so verfügt dieser über Möglichkeiten, den Überschuss auszuschleiden.

Ein englischer Neurologe, Samuel Alexander Kinnier Wilson, beschrieb die Krankheit 1912 erstmals als eine familiär gehäuft auftretende Störung, die mit neurologischen Symptomen und Leberzirrhose einhergeht. Die wichtigste physiologische Störung bei Patienten mit Morbus Wilson ist der gestörte Einbau von Kupfer in das Kupfertransportprotein Coeruloplasmin und eine mangelhafte Ausscheidung von überschüssigem Kupfer in die Galle. Das überschüssige Kupfer fördert die Bildung von freien Radikalen und verursacht eine Oxidation von Lipiden und Proteinen. Die Anreicherung von Kupfer beginnt unmittelbar nach der Geburt. Das überschüssige Kupfer wird vor allem in der Leber gespeichert, und mit zunehmenden Konzentrationen von Kupfer in der Leber wird das Element schließlich in die Blutbahn freigesetzt und im Nervensystem und

anderen Organen abgelagert. Die Folgen sind Hepatitis und psychiatrische oder neurologische Störungen.

Die ersten Symptome treten gewöhnlich im späten Jugendalter zutage. Es kommt zu Gelbsucht, schmerzhaft aufgeblähtem Bauch und Erbrechen von Blut. Bei etwa 50 Prozent aller Patienten mit Morbus Wilson ist die Leber das einzige betroffene Organ. Wenn sich eine Hepatitis entwickelt, wird oft eine Virushepatitis oder infektiöse Mononukleose vermutet. Deshalb sollte bei jedem unerklärlich auffälligen Lebertest auch ein Morbus Wilson in Betracht gezogen werden.

Bei den Patienten können Tremor, Probleme beim Gehen, Sprechen und Schlucken auftreten. Es können sich alle Ausprägungen von psychischen Störungen wie suizidales Verhalten, Depressionen und Aggressionen entwickeln. Frauen leiden oft an Menstruationsstörungen, Unfruchtbarkeit oder häufigen Fehlgeburten. Das Spätstadium des Morbus Wilson ist durch Leberinsuffizienz, schwere Demenz und schließlich Tod gekennzeichnet.

Die Diagnose wird durch Nachweis eines erniedrigten Spiegels von Serumcoeruloplasmin, Messung der Kupferausscheidung im Urin und eine Leberbiopsie zur Bestimmung des Kupfergehalts in der Leber bestätigt. In den Augen der Patienten ist eingelagertes Kupfer als so genannter Kayser-Fleischer-Ring erkennbar. Alle diese Tests ermöglichen die Diagnose der Krankheit sowohl bei Patienten mit Symptomen als auch in Fällen, in denen noch keine klinischen Zeichen des Morbus Wilson vorliegen.

#### **Wer ist vom Morbus Wilson betroffen?**

Die Inzidenz reicht weltweit von einem Fall pro 30.000 Lebendgeburten in Japan bis zu einem Fall von 100.000 Geburten in Australien. Die erhöhte Häufigkeit in einigen Ländern ist auf höhere Raten der Konsanguinität (Blutsverwandtschaft) zurückzuführen. In der EU wird die jährliche Inzidenz auf etwa 12.000 Fälle geschätzt. Weltweit liegt die Anzahl der Fälle vermutlich zwischen 10 und 30 Millionen.

Das Leiden wird als autosomal-rezessive Erbkrankheit weitergegeben und kommt somit bei Männern und Frauen gleich häufig vor. Doch das plötzliche Ausbrechen der Krankheit ist bei Frauen viermal so häufig wie bei Männern zu beobachten. Die Krankheit wird nur vererbt, wenn beide Eltern das verantwortliche defekte Gen ATP7B auf dem Chromosomenarm 13q tragen. Das für den Morbus Wilson ursächliche Gen wurde 1993 entdeckt, als im Gen für die kupfertransportierende Adenosintriphosphatase (ATPase) ein Defekt nachgewiesen wurde. Dieses Gen ist vor allem in Leber, Nieren und Plazenta, weniger stark auch in Herz, Gehirn, Lunge, Muskeln und Bauchspeicheldrüse aktiv. Menschen mit nur einer veränderten Genkopie sind so genannte Träger. Bei ihnen tritt die Krankheit nicht auf, und sie brauchen somit auch nicht behandelt zu werden.

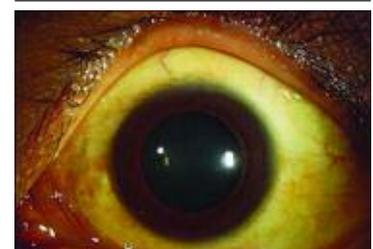
Die meisten Patienten haben keine Fälle von Morbus Wilson in ihrer Familie. Das bedeutet, dass ein Großteil der Fälle durch Spontanmutationen des Gens verursacht werden. Mehr als 70 verschiedene Mutationen sind bisher bereits identifiziert worden. Deshalb ist es relativ schwierig, einen einfachen Gentest zur Früherkennung zu entwickeln. Wenn jedoch in einer bestimmten Familie die genaue Mutation festgestellt wird, ist eine genetische Diagnose möglich. Dies hilft, asymptotische Verwandte aufzuspüren, die dann behandelt werden können, bevor die Krankheit bei ihnen ausbricht oder eine Behinderung verursacht.

#### **Aktuelle Therapien**

Die medikamentöse Behandlung zielt darauf ab, das angereicherte Kupfer zu beseitigen und die erneute Kupferanreicherung zu verhindern. Bei geeigneter Therapie kann das Fortschreiten der Krankheit aufgehalten werden, und die Symptome lassen sich oft abmildern. Die Therapie muss lebenslang fortgeführt werden. Patienten mit Morbus Wilson sollten generell Nahrungsmittel mit hohem Kupfergehalt wie Leber, Scho-

---

**Das Krankheitsbild des Morbus Wilson entsteht durch Kupferanreicherungen im Körper. Seine toxischen Wirkungen können zu schweren Behinderungen der Patienten führen. Mit Medikamenten lässt sich das Fortschreiten der Krankheit aufhalten, und die Forschung verfolgt das Ziel, die Behandlung weiter zu verbessern.**



Kayser-Fleischer-Ring

kolade, Nüsse, Pilze, Brokkoli und Meeresfrüchte meiden. Trinkwasser aus unbekannt-ten Quellen sollte durch gereinigtes Wasser ersetzt werden, wenn der Kupfergehalt höher als 0,2 Teile pro Million ist.

Als Medikamente zur Behandlung des Morbus Wilson sind ein schwefelhaltiges Ab-  
bauprodukt des Antibiotikums Penicillin und eine Tetraminverbindung zugelassen.

<b>Kupfergehalt von Nahrungsmitteln</b>			
Nahrungsmittel	Kupfer- konzentration (µg/g)	Typische Portionsmenge (g)	Kupfer/ Portion (mg)
<b>Fleischprodukte</b>			
Fisch	0,61	120	0,07
Huhn	0,34	120	0,04
Steak	1,20	120	0,14
<b>Milchprodukte</b>			
Ei	0,8	40	0,03
Käseaufschnitt	0,43	120	0,05
<b>Brot</b>			
Vollkornbrot	1,07	30	0,03
<b>Meeresfrüchte</b>			
Jakobsmuscheln	0,27	120	0,03
Venusmuscheln	6,08	120	0,73
Austern	2,89	120	0,35
Geräucherte Austern	15,00	120	1,80
Miesmuscheln	4,75	120	0,57
Hummer	36,60	120	4,39
<b>Schokolade</b>			
Schokosirup	43,36	15	0,65
Schokoriegel	1,18	15	0,02
Milchschokolade	0,33	120	0,04
<b>Gemüse</b>			
Erbsen	2,38	120	0,29
Weißer Bohnen	3,95	120	0,47
<b>Obst</b>			
Apfelmus (Konserve)	0,20	120	0,02
Avocado	1,68	120	0,20
Rosinen	1,68	30	0,05
<b>Suppen</b>			
Zwiebelsuppe	1,49	15	0,02
<b>Getränke</b>			
Tee	0,025	120	0,03
Cola (Flasche)	0,001	356	0,00

Beide Präparate werden oral eingenommen und binden Kupfer, indem sie so genannte Chelate bilden, so dass lösliche Komplexe entstehen, die über die Nieren ausgeschieden werden können. Im Jahr 2004 wurde ein positives Gutachten für ein so genanntes Orphan-Drug (Arzneimittel für seltene Krankheiten) zur Behandlung der Wilson-Krankheit abgegeben. Der Nachweis seiner Wirksamkeit beruhte auf 15-jähriger klinischer Erfahrung.

Das Präparat entzieht dem Körper nach und nach das überschüssige Kupfer und sorgt auf diese Weise dafür, dass bei Patienten, die noch keine Symptome zeigen, die Kupferkonzentration unterhalb des toxischen Bereichs bleibt. Außerdem verhindert es die erneute Kupferanreicherung bei symptomatischen Patienten mit Morbus Wilson. Das Medikament entfaltet seine Wirkung durch die Zinkkation, die die Aufnahme von Kupfer aus der Nahrung im Darm und die Wiederaufnahme von endogen (im Körper) freigesetztem Kupfer blockiert. Ein großer Vorteil der Zinktherapie ist das Sicherheitsprofil des Präparats, das auch die Anwendung während der Schwangerschaft ermöglicht.

Eine fortgeschrittene Lebererkrankung wird durch Plasmaaustausch und Austauschtransfusion sowie Peritonealdialyse behandelt. Außerdem können intravenöse Infusionen mit Chelatbildnern und kupferbindenden Substanzen verabreicht werden. Letztendlich ist bei diesen Patienten eine Lebertransplantation notwendig.

### Was ist in der Entwicklung?

Ein Arzneimittel, das Molybdän enthält, wird zur Frühbehandlung des Morbus Wilson erforscht.

Man hofft, dass sich mit diesem Präparat die neurologischen Schädigungen verhindern lassen. Es wird auch zur Initialbehandlung bei Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Symptomen eingesetzt. Dieses Medikament wirkt zum einen als Chelatbildner und zum anderen blockiert es die Kupferaufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt. Sein Nebenwirkungsprofil ist jedoch noch unklar.

Forscherguppen untersuchen die Wirksamkeit einer neuen Methode der Früherkennung bei Kindern, um Betroffene zu identifizieren und eine Behandlung einzuleiten, bevor die ersten lebensbedrohlichen Symptome auftreten. Für den Test muss eine Blutprobe aus dem Finger des Kindes auf eine Filterpapierkarte aufgetragen werden.

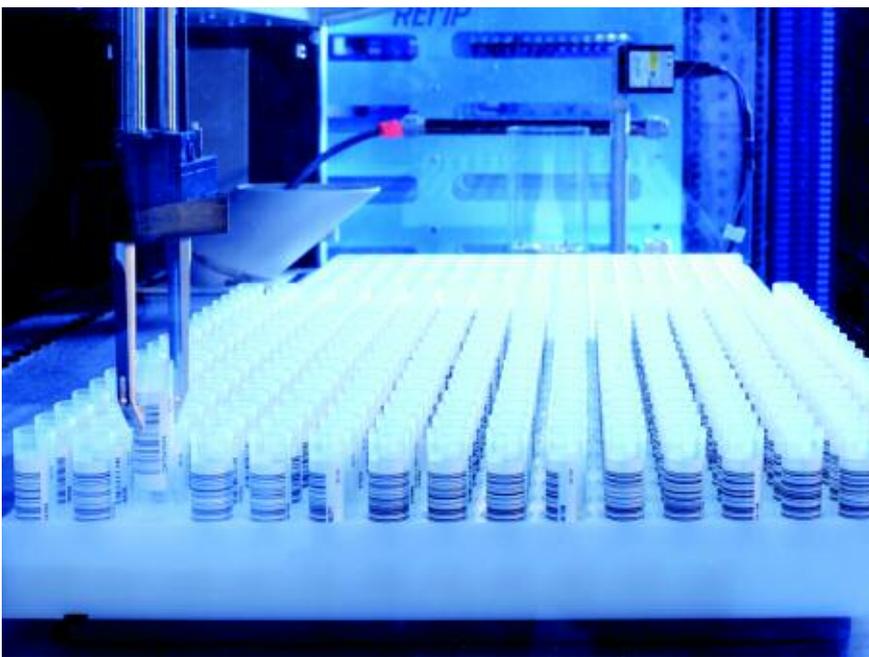
Seit Juni 2005 ist eine europäische klinische Datenbank zur Erfassung aller neu auftretenden Fälle eingerichtet. Die Patienten erhalten bei der Erstdiagnose eine eindeutige Identifikationsnummer und werden in der Folgezeit einmal jährlich unter-

sucht. Bislang haben fast 60 Landeskoordinatoren ihre Fälle in der klinischen Datenbank EuroWilson registriert.

### **Langzeitperspektiven**

Ein allgemeinerer Ansatz wird langfristig die Isolierung von Stammzellen sein, die über das Potenzial zur Differenzierung in verschiedene Arten von Geweben verfügen. Beim Morbus Wilson ist das Genprodukt ein aus 1411 Aminosäuren bestehendes Protein, dessen höchste Konzentrationen in Leber, Nieren und Placenta gemessen werden. Bei der Behandlung würde das Gen, das in der Lage ist, den Defekt zu beheben, in die betroffenen Zellen eingeschleust, so dass die Zellen die fehlende Substanz wieder bilden können. Diese Zellen könnten dann dem Patienten übertragen werden.

Ein weiteres Langzeitprojekt ist ein Gentest zur pränatalen Diagnose der Krankheit.



---

### **HAFTUNGSABLEHNUNGSKLÄRUNG**

EFPIA hat alle angemessenen Anstrengungen unternommen, um akkurate und aktuelle Informationen in dieser PDF zur Verfügung zu stellen, wobei keine Garantie für Vollständigkeit oder Richtigkeit übernommen werden kann. Im Falle spezifischer Fragestellungen oder Problemfälle sollten sie zusätzlich zu den in dieser PDF veröffentlichten Informationen/Materialien einen Arzt oder Apotheker zu Rate ziehen.

Dieser PDF "Medikamente für Menschen" wird unter der Voraussetzung zur Verfügung gestellt, dass kein Teil der Veröffentlichung inklusive der Abbildungen ohne vorherige Absprache mit und Zustimmung durch den Europäischen Verband der Pharmazeutischen Industrien und Verbände (EFPIA) kopiert oder entnommen werden kann. In keinem Falle kann das Material für werbliche Zwecke verwendet werden.

Redaktion: Dr. Robert Geursen (Herausgeber), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Koordinator).

Bilder: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design und Produktion: Megaluna+Triumviraat