

Mavi Dorothea Schellenberg
Dr. med.

Schweißanalysen bei Patienten mit Morbus Wilson

Geboren am 24.07.1978 in San Francisco, CA
Staatsexamen am 17.05.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Stremmel

Morbus Wilson ist die häufigste Störung des Kupferstoffwechsels beim Menschen. Durch einen Defekt des Kupfertransportproteins ATP7B fehlt eine regulatorische Ausscheidung des Schwermetalls und es kommt zur Anreicherung des potentiell toxischen Kupfers in vielen Geweben des Körpers, einhergehend mit Schädigungen vornehmlich des hepatischen und zentral nervösen Systems. Unbehandelt führt die Erkrankung Morbus Wilson zum Tod.

Der Weg bis zur Diagnosestellung Morbus Wilson und dem Beginn einer Behandlung ist lang und mit hohem Leidensdruck für die betroffenen Patienten und deren Angehörige verbunden. Zudem bedeutet eine Verzögerung des Therapiebeginns eine irreversible Progredienz der Erkrankung – umgekehrt kann ein frühzeitiger Behandlungsbeginn den Verlauf des Morbus Wilson nachhaltig positiv beeinflussen und Betroffenen ein normales Leben ermöglichen.

Die endgültige Diagnosestellung ist vor allem erschwert durch die große Vielfalt an klinischen Symptomen, welche die involvierten Behandler fehlleiten können sowie durch die mangelnde Eindeutigkeit der bisher bekannten diagnostischen Maßnahmen.

Kupfer ist als regelhaftes Metall des Schweißes bereits lange beschrieben. Eine mögliche Rolle der Kupferausscheidung über den Schweiß als regulatorische Maßnahme im Rahmen der Kupferhomöostase bei Wilsonpatienten wurde bisher jedoch nicht systematisch untersucht. In diesem Zusammenhang neu und spannend ist zudem die Entdeckung des Wilsonproteins in Schweißdrüsen.

Das Ziel dieser Arbeit war die Analyse des Schweißes als ein bisher ungeprüfter Messparameter in der Diagnosestellung von Morbus Wilson.

Methodisch wurde die iontophoretische Schweißgewinnung als bekanntes Verfahren zur Sammlung von Schweiß eingesetzt, bisher vorwiegend in der Diagnostik von Zystischer Fibrose bekannt. Diese Prozedur wurde nun erstmals systematisch bei Patienten mit Morbus Wilson angewandt, angepasst an die veränderte Fragestellung. Wesentlich war hierbei eine Schweißgewinnung mit möglichst geringer Kontamination durch externes Kupfer. Dies gelang durch konsequente Optimierung der Abläufe inklusive der Hautreinigung, Applikation der Iontophorese, Änderung der Sammelbehältnisse und sauberer Weiterverarbeitung.

Im Rahmen der Analyse der Messergebnisse wurde der Kupfer-Bindungs-Index als neuer Parameter erarbeitet und etabliert. Aus dem Zusammenspiel der Kupferkonzentration im Schweiß und der Kupferkonzentration im Serum lässt sich der Anteil des mobilisierbaren, also „freien“ Kupfers direkt errechnen und auch für die Verlaufskontrolle bei Wilsonpatienten einsetzen.

Es wurden von 39 Wilsonpatienten Schweißproben gesammelt, um das Volumen und die Kupferkonzentration zu überprüfen. Parallel dazu wurden Blutproben zur Kupfer- und

Coeruloplasminbestimmung entnommen. Als Kontrollgruppe wurde neben einer gesunden Probandengruppe (N=21) auch eine Gruppe von Patienten mit Leberzirrhose anderer Genese als Morbus Wilson (N=42) bestimmt.

Folgende Ergebnisse konnten auf Basis der aufgeführten Methodik erhoben werden:

- 1) Patienten mit Morbus Wilson produzieren signifikant geringere Schweißvolumina als gesunde Menschen. Unbehandelte Patienten mit Morbus Wilson produzieren wiederum signifikant weniger Schweiß als behandelte Wilsonpatienten.
- 2) Bei Patienten mit Morbus Wilson liegen die Kupferkonzentrationen im Schweiß im Bereich der Konzentration von Gesunden.
- 3) Der Kupfer-Bindungs-Index ist bei Wilsonpatienten signifikant niedriger als bei gesunden Personen. Ein geringer Kupfer-Bindungs-Index bedeutet, dass der Anteil des mobilisierbaren, freien Kupfers erhöht ist. Dieser Anteil des Kupfers lässt sich auf diese Art erstmals messen und nicht wie bisher errechnen. Unbehandelte Wilsonpatienten haben einen niedrigeren Kupfer-Bindungs-Index als behandelte Wilsonpatienten.
- 4) Patienten mit Leberzirrhose anderer Genese produzieren signifikant weniger Schweiß als Gesunde. Mit fortschreitender Störung der Leberfunktion (Child-Pugh A vs. B vs. C) sinkt die Fähigkeit, Schweiß zu produzieren.
- 5) Die Einschränkung in der Fähigkeit Schweiß zu produzieren ist reversibel. Nach Einleitung einer wilsonspezifischen Therapie in der Gruppe Morbus Wilson oder Durchführung einer Lebertransplantation in der Gruppe Leberzirrhose wurden anschließend deutlich höhere und zum Teil normale Schweißvolumina erreicht.

Aus diesen Hauptergebnissen kann gefolgert werden:

Die alleinige Messung der Kupferkonzentration im ausgeschiedenen Schweiß eignet sich nicht als diagnostisches Mittel oder Verlaufsparemeter bei Morbus Wilson.

In der vergleichenden Messung der Kupferkonzentration im Schweiß und im Serum kann der Anteil des „freien“ Kupfers im Serum gemessen werden. Das „freie“, also mobilisierbare Kupfer, ist bei Wilsonpatienten signifikant höher als bei gesunden Patienten und auch höher als bei Patienten mit einer Leberzirrhose anderer Genese. Dieser neue Parameter, hier „Kupfer-Bindungs-Index“ genannt, kann zur Diagnosestellung von Morbus Wilson beitragen.

Die Messung des Schweißvolumens könnte als diagnostischer und auch Verlaufsparemeter eingesetzt werden kann - sowohl für Morbus Wilson als auch für Leberzirrhose.

Offen bleibt dabei die Frage, weshalb Patienten mit Morbus Wilson und auch Patienten mit Leberzirrhose anderer Genese weniger Schweiß produzieren, ebenso welche Rolle die Schwere einer Leberfunktionsstörung hier einnimmt. Vermutet werden können Störungen des autonomen Nervensystems, aber auch lokale Dysfunktionen oder Anzahlminderung der Schweißdrüsen durch überschüssiges toxisches Kupfer bei Wilsonpatienten sind denkbar.

Auch die Pathomechanismen der Kupferausscheidung über den Schweiß bei Wilsonpatienten sind derzeit nicht bekannt.

Weiterführende Studienansätze zur Klärung dieser Fragen werden in dieser Arbeit vorgeschlagen und diskutiert.