

Hanna Maria Volpert
Dr. med.

Evaluation von Scoring-Systemen bei Morbus Wilson

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Karl Heinz Weiss

Morbus Wilson ist eine rezessiv vererbte Erkrankung, bei der es aufgrund eines Gendefekts des Proteins ATP7B zu vermehrter, pathologischer Kupferspeicherung vor allem in Leber und Gehirn kommt. Die Symptome sind vielseitig (hepatisch, neurologisch und/oder psychiatrisch) und äußern sich in unterschiedlichem Schweregrad. Ohne lebenslange medikamentöse Therapie ist die Symptomatik fortschreitend und endet letal. Somit ist die frühzeitige Diagnose anzustreben, da sich unter medikamentöser Therapie die Symptome meist bessern oder sogar komplett rückläufig sind. Regelmäßige Verlaufskontrollen sind von großer Bedeutung, um die Notwendigkeit einer Therapieanpassung rechtzeitig erkennen zu können. Für die exakte Ermittlung und die standardisierte Darstellung der Symptome werden Scoring-Systeme verwendet (UWDRS, GAS).

Ziel dieser Studie war, die zwei Scoring-Systeme UWDRS und GAS an Patienten mit Morbus Wilson zu erheben, um die Ergebnisse vergleichen und die beiden Systeme hinsichtlich ihrer Wertigkeit und Praktikabilität beurteilen zu können. Zudem wurde eine verkürzte neurologische Skala mit dem Ziel der besseren Durchführbarkeit definiert und bewertet. Eingeschlossen wurden 65 Patienten mit Morbus Wilson (33 Frauen, 32 Männern) mit initial vorrangig hepatischer Symptomatik (46 Patienten, 70,8 %) und einer mittleren Therapiedauer von 15 Jahren (Spannweite 0,4 bis 47 Jahre).

Der Gesamtscore der UWDRS-Neuro-Subskala korreliert sehr stark mit dem der UWDRS-Gesamtskala ($r = 0,957$; $p < 0,001$), was auch daran liegt, dass die UWDRS-Neuro-Subskala 208 Punkte (65,0 %) von insgesamt 320 Punkten ausmacht. Die Boxplot-Diagramme des Gesamtscores der UWDRS-Neuro- und der GAS-Neuro-Subskala nach dem aktuellen augenscheinlichen neurologischen Status beim letzten Follow-Up unterstreichen die Bedeutung neurologischer Beurteilungen: Obwohl mit dem Krankheitsbild erfahrene Ärzte, neurologische Auffälligkeiten mit hoher Sicherheit erkennen, werden ohne neurologische Scoring-Systeme jedoch manche Patienten als asymptomatisch beurteilt, bei denen bereits leichte Symptome vorliegen. Vor allem für das Neurologie-Assessment in Studien sind daher standardisierte Scoring-Systeme unersetzlich. Der schwache Zusammenhang des Gesamtscores der UWDRS-Internistisch-Subskala mit dem der UWDRS-Gesamtskala ($r = 0,367$; $p = 0,003$) und die schwache Korrelation mit den MELD- und Child-Pugh-Scores ($r = 0,437$; $p < 0,001$ bzw. $r = 0,317$; $p = 0,015$) lassen folgern, dass die UWDRS-Internistisch-Subskala chronisch kompensierte Lebererkrankungen unzureichend abbildet. Der Einzelscore der Frage 1_1 „Lebererkrankung“ der GAS korreliert nur schwach mit dem MELD-Score ($r = 0,283$; $p < 0,027$). Zum Child-Pugh-Score besteht kein Zusammenhang ($r = 0,118$; $p = 0,376$), sodass die von Aggarwal et al. 2009 beschriebene mäßige Korrelation von $r = 0,65$

nicht reproduziert werden konnte. Stattdessen können der MELD- bzw. der Child-Pugh-Score, die Laborparameter und/oder passendere anamnestische Fragen verwendet werden. Wie die mäßige Korrelation des Gesamtscores der UWDRS-Psych-Subskala mit dem der UWDRS-Gesamtskala zeigt ($r = 0,437$; $p < 0,001$), sind psychische Beschwerden nicht unbedingt an eine starke neurologische oder hepatische Symptomatik gebunden. Leichte psychische Auffälligkeiten wie reduzierte Schwingungsfähigkeit sind häufig, sodass die UWDRS-Psych-Subskala einen guten Anhalt gibt, ob eine psychiatrische Mitbetreuung sinnvoll ist.

Der Gesamtscore der UWDRS- und derjenige der GAS-Gesamtskala korrelieren stark miteinander ($r = 0,831$; $p < 0,001$). Für ein globales Assessment bietet sich die UWDRS-Gesamtskala an, weil bei der GAS-Gesamtskala das Bewerten von Item 1_1 „Lebererkrankung“ und Item 1_4 „Muskuloskelettaler Apparat“ zeitaufwändig ist. Die starke Korrelation der Gesamtscores der UWDRS-Neuro-Subskala mit der GAS-Neuro-Subskala besagt, dass beide Subskalen für die neurologische Beurteilung von Patienten mit Morbus Wilson gut geeignet sind ($r = 0,795$; $p < 0,001$). Die ausführlichere UWDRS-Neuro-Subskala bietet sich für eine detaillierte Symptomabfrage an, wie sie für Studien zu Nebenwirkungen von Medikamenten benötigt wird. Die GAS-Neuro-Subskala, die lediglich 14 statt 27 Items umfasst, ist eine gute Option für einen schnellen Überblick über die neurologische Symptomatik.

Die interne Konsistenz der jeweiligen (Sub-)Skalen entspricht sowohl bei der UWDRS als auch bei der GAS-Neuro-Subskala den Ergebnissen der bereits vorliegenden Fachartikel (Leinweber et al. 2008 bzw. Aggarwal et al. 2009).

Bei der Analyse der Häufigkeiten der angekreuzten Punktzahlen je Frage stellte sich heraus, dass es nicht sinnvoll ist, die UWDRS-Neuro- oder GAS-Neuro-Subskala mittels Item- und Trennschärfeanalyse zu kürzen. Daher wurde ein anamnestischer Neurologie-Fragebogen aus den ersten neun Fragen der UWDRS-Neuro-Subskala gebildet, genannt UWDRS-Minimal-Neuro-Skala. Es besteht ein starker Zusammenhang zwischen dem Gesamtscore der UWDRS-Minimal-Neuro-Skala und dem der UWDRS-Neuro-Subskala ($r = 0,893$), der UWDRS-Gesamtskala ($r = 0,855$), der GAS-Neuro-Subskala ($r = 0,864$) und der GAS-Gesamtskala ($r = 0,852$; jeweils $p < 0,001$). Die UWDRS-Minimal-Neuro-Skala stellt also eine gute Übersicht der neurologischen Symptome von Patienten mit Morbus Wilson dar. Da die Skala als anamnestischer Fragebogen konzipiert ist, kann der Patient die Fragen selbstständig beantworten, wodurch er bereits vor dem Arzt-Patienten-Gespräch seine derzeitigen Symptome und daran geknüpfte Beschwerden und Fragen reflektieren kann. Hierdurch kommt es zu einer Zeitersparnis und ein strukturierter Ablauf des Arzt-Patienten-Gesprächs wird ermöglicht.

Zur Bestätigung der genannten Beobachtungen sollte die Studie an einem größeren Kollektiv, bestenfalls als multizentrische Kohortenstudie, mit schwerer betroffenen Patienten aller Manifestationsformen wiederholt werden. Die Ergebnisse dieser Studie zur UWDRS-Minimal-Neuro-Skala sind dennoch vielversprechend und legen die Anwendung in der Praxis nahe.