

Fortschr. Röntgenstr. 139, 1 (1983) 67–71  
 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

## Zerebrale Läsionen bei Morbus Wilson im Computertomogramm

Von S. Rodiek

3 Abbildungen

Neuroradiologie (Dr. H. Gräfin v. Einsiedel) des Instituts für Röntgendiagnostik (Direktor: Prof. Dr. H. Anacker),  
 Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Der Morbus Wilson wird häufig jahrelang als solcher verkannt und irrtümlicherweise für eine Psychose oder eine extrapyramidale Erkrankung anderer Genese gehalten. Verursacht die Erkrankung neurologisch-psychiatrische Symptome, so werden in einem bestimmten Teil der Fälle CT-Veränderungen beobachtet, die hauptsächlich den Nucleus lentiformis und den frontalen Kortex betreffen. Aus dem eigenen Krankengut werden 2 Fälle mit M. Wilson vorgestellt, denen 2 Fälle mit gleichem Läsionsmuster nach hypoxischem und toxischem Hirnschaden gegenübergestellt werden.

Über 70 Jahre sind vergangen, seit *K. Wilson* das gleichzeitige Vorkommen einer Leberzirrhose und degenerativer Veränderungen des Nucleus lentiformis als eigene Krankheitseinheit abgrenzte (18).

Das autosomal-rezessive Erbleiden, das mit einer vermehrten Kupferablagerung in der Leber, dem Gehirn und in der Descemetischen Membran des Auges einhergeht, wurde 1921 von *H. C. Hall* als hepatolentikuläre Degeneration bezeichnet (4).

### The cerebral lesions of Wilson's disease on computer tomography

M. Wilson is often being mistaken as such for several years and kept for psychosis or another extrapyramidal disease. When the disease causes neuro-psychiatric symptoms a certain part of cases shows typical lesions in CT mainly affecting the Nucleus lentiformis and frontal cortex. From our own material two cases of M. Wilson are shown and compared with two other cases with identical patterns of lesions following toxic and hypoxic brain damage.

In den fünfziger Jahren wurde entdeckt, daß die Erkrankung mit einer Erniedrigung des kupferbindenden Zöroluplasmins und des Serumkupferspiegels verbunden ist (9).

Bevorzugtes Manifestationsalter ist das Ende der zweiten Lebensdekade. Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt unbehandelt etwa 10 Jahre (2). Die Erkrankung verläuft in der Initialphase häufig mit milden Symptomen. Später stehen neurologische und psychiatrische Beschwerden im Vordergrund. Zu den typischen neurologischen Symptomen gehören: Intentionstremor, Nystagmus, choreatische, myoklonische, athetotische Bewegungen; Flapping-Tremor, Hypomimie, Rigor, Salbengesicht, Sprach- und Schreibstörungen sowie epileptische Anfälle.

Psychiatrische Manifestationen zeigen sich als: Störungen der Affektivität, des Antriebs und des Gedächtnisses. Symptomatische Ausgestaltungen in paranoider, paranoidhalluzinatorischer, manischer und depressiver Form kommen vor (5).

Die *diagnostische Sicherung* der Erkrankung stützt sich bisher auf die Verminderung des Serum-Zöroluplasminspiegels sowie des Serum-Kupferspiegels, die erhöhte Kupferausscheidung im Urin, den Nachweis des Kayser-Fleischer-Kornealrings, den Radio-Kupfer-Test ( $^{64}\text{Cu}$ ) und den erhöhten Kupfergehalt der Leber (13). Erst in letzter Zeit sind einige wenige Arbeiten über charakteristische computertomographische Befunde bei M. Wilson erschienen (1, 6, 8, 14, 15, 17).

*Pathologisch-anatomisch* werden in manchen Fällen schon makroskopisch Erweichungsherde im Bereich des Nucleus lentiformis gesehen, wobei die Umgebung schwammig wirkt. Daneben findet man eine Rindenatrophie und Ventrikelerweiterung (9). Wenn auch die Läsionen des Corpus striatum im Vordergrund stehen, so fand man darüber hinaus in einigen Fällen eine ausgedehnte zerebrale Beteiligung mit Affektion des zerebralen Kortex, der übrigen Basalganglien, der Hirnstammkerne, des Nucleus dentatus und der oberen zerebellären Pedunkel (4).

Die Kombination einer grobknotigen Leberzirrhose mit degenerativen Veränderungen im Bereich des Corpus striatum und der Hirnrinde wird auch mit dem umfassenderen Terminus „hepatozerebrale Degeneration“ (7) bezeichnet.

Histologisch sieht man ferner Zerfallsherde in den Marklagern in Form eines Status spongiosus sowie eine Beteiligung des Thalamus, Pallidum und der Substantia nigra (12).

## Falldarstellung

### Fall 1

46jähriger Patient mit unauffälliger Familienanamnese, bei dem die Erkrankung im 20. Lebensjahr mit einem Tremor begann. Die Dia-

gnose Morbus Wilson wurde ein Jahr später gestellt. Seither unregelmäßige Therapie mit Metalcaptase.

Der Patient wurde mit 29 Jahren berentet und kann seither nur sporadisch als Wachmann tätig sein.

Die stationäre Aufnahme erfolgte wegen eines progredienten Tremors beider Hände (flapping tremor) sowie einer ataktischen Gangstörung. Psychisch wirkt der Patient verlangsamt, z. T. inadäquat und bietet eine euphorische Stimmungslage. Es besteht ein Kayser-Fleischer-Kornealring. Laborchemisch sind der Serum-Kupferspiegel mit 31 mg/dl (Norm: 80–165) sowie das Zöroluplasmin mit 2 mg/dl (Norm: 20–45) deutlich erniedrigt.

Für eine Leberzirrhose ergibt sich kein Anhalt.

Das kraniale Computertomogramm erfolgte als Nativscan (Abb. 1 a–e). Es besteht eine erhebliche, frontal akzentuierte Mark- und Rindenatrophie und eine Erweiterung des operkularen Subarchnoidalraums. Deutliche Kleinhirnatrophie. Der 3. Ventrikel ist auf 12 mm verbreitert.

Innerhalb des Nucleus lentiformis sieht man bilateral symmetrische hypodense Bezirke von 1 cm Durchmesser mit Dichtewerten um +7 Hounsfieldeinheiten (Abb. 1 c). Die Umgebung ist fleckig dichtegemindert und betrifft auch den Thalamus/Hypothalamus beidseits. Der linke Frontallappen weist eine hypodense Zone im Marklager auf. Das Mittelhirn wirkt schwächig.

### Fall 2

34jähriger Metallarbeiter, der vier Jahre zuvor an einem Tremor der oberen und unteren Extremitäten erkrankte. Das Krankheitsbild wurde 3 Jahre lang als Chorea verkannt. Klinisch besteht außer einem Ruhe- und Aktionstremor ein deutlicher Kayser-Fleischer-Kornealring, der ohne Spaltlampe sichtbar ist. Der Serum-Kupferspiegel ist auf 65 mg/dl erniedrigt. Das Zöroluplasmin im Serum ist mit 9 mg/dl deutlich vermindert. Stark erhöhte Cupruresis mit 245 mg/24 h. Es besteht kein Hinweis auf eine Mitbeteiligung der Leber. Das als Nativscan angefertigte Computertomogramm zeigt eine diskrete Frontallappenatrophie sowie eine andeutungsweise Darstellung von Kleinhirnwindungsfurchen. Im Basalganglienabschnitt lassen sich dagegen keine Zonen mit veränderter Dichte abgrenzen (auf eine Abbildung wurde wegen der diskreten Ausprägung verzichtet).

## Diskussion

Die in der einschlägigen CT-Literatur beschriebenen Fälle von M. Wilson sind in Tab. 1 chronologisch geordnet zusammengestellt. Dabei fällt auf, daß am häufigsten symmetrische Veränderungen im Nucleus lentiformis in Gestalt hypodenser Bezirke auftreten und daß Hirnatrophien – insbesondere des Frontallappens – ebenfalls recht häufig angetroffen werden. Seltener kommt es zu Veränderungen im Nucleus caudatus, im Thalamus sowie zur Degeneration des Nucleus dentatus mit konsekutiver Erweiterung des 4. Ventrikels. Die Degeneration der Basalganglien führt offensichtlich aufgrund des Gewebsun-

Tab. 1 CT-Befunde bei M. Wilson.

Autoren	Fallzahl	Nucleus lentiformis	Ort der Läsion			Hirnatrophie	neurolog./psychiatr. Symptome
			Nucleus caudatus	Thalamus	Zerebellum		
Merland und Mitarb. (1978)	9	1	1	3	0	9	6
Nelson und Mitarb. (1979)	7	3	0	0	0	0	3
Ropper und Mitarb. (1979)	2	1	2	0	2	2	2
Harik und Mitarb. (1981)	6	5	0	0	1	0	6
Haenggeli und Mitarb. (1981)	1	1	0	0	0	1	1
Bydder und Mitarb. (CCT + NMR) (1982)	2	2	0	1	0	0	?
Summe	27	13	6	4	3	12	18

**Abb. 1 a** Rechtsbetonte Verbreiterung der Kleinhirnwandfurchen, entsprechend einer deutlichen Kleinhirnatrophie.

**Abb. 1 b** Verschmächtigung des Mittelhirns mit konsekutiver Erweiterung der perimesenzephalen Zisternen (Pfeile) bei Verdacht auf Nucleus-ruber-Degeneration. Oberwurmatrie.



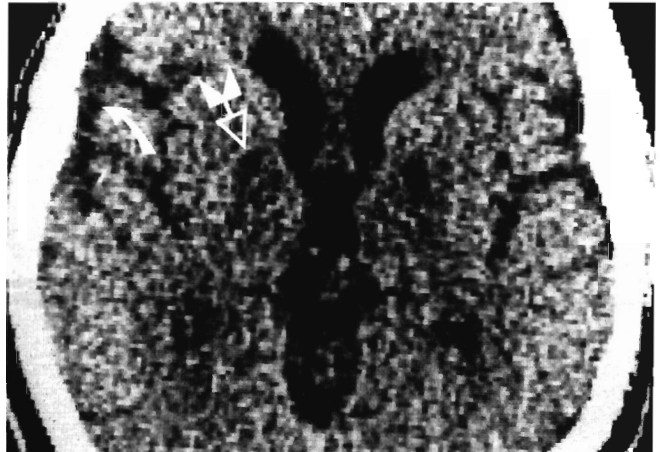
**Abb. 1 a**



**Abb. 1 b**

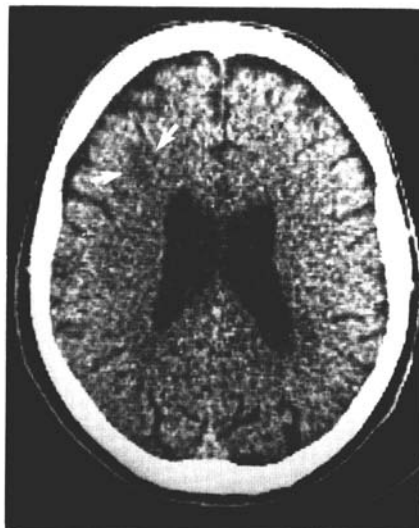
**Abb. 1** 46-jähriger Patient mit seit 27 Jahren bestehendem M. Wilson.

**Abb. 1 c** Bilateral symmetrische Dichteminderung im Nucleus lentiformis (offener Pfeil) – z. T. liquoridicht – und im Thalamus/Hypothalamus. Erweiterung des operkularen Subarachnoidalraums (gebogener Pfeil).

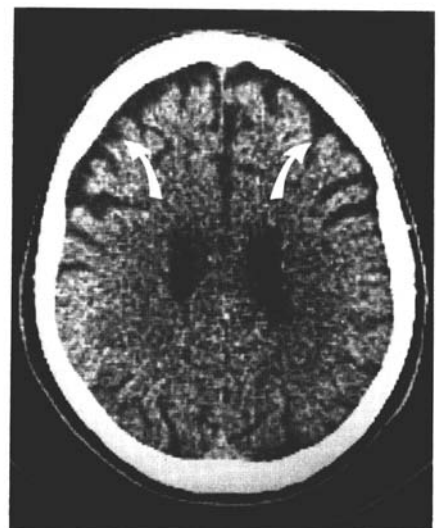


**Abb. 1 d** Umschriebene Marklagerdegeneration im linken Frontallappen (Pfeile).

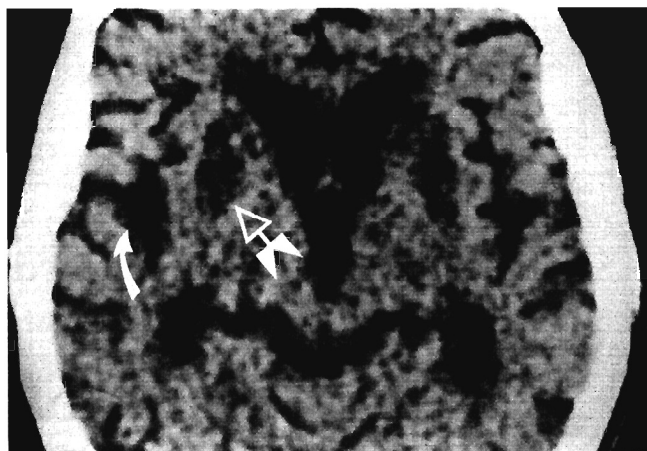
**Abb. 1 e** Erweiterung des bifrontalen Subarachnoidalraums unter Einschluß des Interhemisphärenspalts, entsprechend einer ausgeprägten Frontalhirnatrophie.



**Abb. 1 d**



**Abb. 1 e**



**Abb. 2** 17-jähriges Mädchen, 3 Monate nach Asphyxie mit anschließender Reanimation. Bilateral symmetrische Nekrosezonen (16 HE) im Nucleus lentiformis und caudatus. Schwere frontotemporale Hirnatrophie.

tergangs zu hypodensen Läsionen, die in fortgeschrittenen Fällen pseudozystischen Charakter annehmen (17) und Liquordichte aufweisen. Nach einheitlicher Auffassung wird ein Kontrastenhancement nicht beobachtet. Charakteristischerweise zeigen Wilson-Erkrankungen mit primär hepatischer Symptomatik ohne neurologisch-psychiatrische Begleiterscheinungen ein unauffälliges kraniales Computertomogramm (8, 15).

In unserem *ersten Fall* handelt es sich um das Vollbild eines langjährigen M. Wilson, der computertomographisch fortgeschrittene vielfältige Veränderungen aufweist, die außer einer frontalen Hirnatrophie und Degeneration des Linsenkerns eine Beteiligung des Thalamus, eine Kleinhirnatrophie und eine umschriebene Marklagerdegeneration erkennen lassen.

Die Verschmächtigung des Mittelhirns mit Erweiterung der Cisterna ambiens legt die Annahme einer Degeneration von Mittelhirnkernen nahe, wie sie von *Howard* (17) bereits 1919 beschrieben wurde. *Ropper*, der über einen Fall mit vergleichbaren Läsionen berichtet, hebt hervor, daß über Fälle in diesem Ausmaß bisher nur selten und nur im fortgeschrittenen Stadium vor Penicillinamintherapie berichtet wurde.

Der *zweite* von uns dargestellte Fall entspricht in Übereinstimmung mit den diskreter ausgebildeten laborchemischen Parametern einer milderen Verlaufsform des M. Wilson. So zeigt sich im CT lediglich eine diskrete Atrophie des frontalen Kortex, wie sie vor allem *Merland* (14) und *Haenggeli* (6) bei ihren Fällen in unterschiedlichem Ausmaß ebenso antrafen. *Harik* konnte zudem feststellen, daß zwischen dem Grad der klinischen Symptomatik und der Ausprägung des CT-Befundes keine enge Korrelation herrscht.

*Bydder* und Mitarb. (1) untersuchten 2 Patienten mit M. Wilson, einmal mit CT, dann mit Kernspinresonanztomographie (NMR), wobei sie fanden, daß die Läsionen im NMR deutlicher zutage treten. Der CT-Befund einer Kombination aus bilateral-symmetrischer Nekrose des Nucleus lentiformis und zerebraler Atrophie stellt bei M. Wilson den kennzeichnenden Befund dar, wie *Kinnier Wilson* es 1912 in einem Horizontalschnitt des Gehirns in seinem Originalartikel demonstrierte (18).

Worauf beruht nun diese Befundkombination? Abnorme Proteine sollen beim M. Wilson aufgrund einer hohen Kupferaffinität zu einer Kupferanreicherung im Gehirn und insbesondere in den Stammganglien führen und eine Verdrängung anderer Schwermetalle verursachen. Dadurch komme es in den Stammganglien zum herdförmigen Untergang von Myelinscheiden und Achsenzylindern (10).

Die Höhlenbildung im Nucleus lentiformis ist mit einem Einsinken des insulären Kortex verbunden. Histologisch wird außerdem nicht selten eine fokale Degeneration des zerebralen Kortex, besonders im Frontallappen, angetroffen, die auf einem diffusen Verlust an Nervenzellen und Nervenfasern beruht (4).

Nicht zuletzt sei erwähnt, daß der M. Wilson in den ersten Krankheitsjahren vieldeutige Symptome aufweist, die schon häufig als Geistes- oder Gemütskrankheit oder anderes Nervenleiden verkannt wurden (5).

Unter den in Tab. 1 aufgeführten Fällen waren 9 Patienten mit ausgeprägter psychiatrischer Symptomatik, die in Unkenntnis der Krankheitsursache z. T. jahrelang psychiatrisch und psychotherapeutisch behandelt wurden. Der kennzeichnende Kayser-Fleischer-Kornealring ist oftmals erst mit der Spaltlampe zu erfassen und entgeht somit leicht der orientierenden körperlichen Untersuchung.

Der von uns geschilderte Fall 2 wurde auswärts 3 Jahre lang unter der Diagnose einer Chorea behandelt. Wegen der Progredienz des Krankheitsbildes in unbehandelten Fällen kann sich die verzögerte Diagnosestellung verhängnisvoll auswirken. Wie sich die primär als „hepatische Variante“ äußernden Formen des M. Wilson mit unauffälligem kranialen CT-Befund demonstrieren, läßt sich mit der CT keine Frühdiagnose stellen. Das Computertomogramm kann jedoch bei unklarer neurologisch-psychiatrischer Symptomatik auf die richtige Fährte führen.

*Nelson* (15) berichtet über einen Fall, bei dem allein aufgrund des kranialen CT-Befundes der Verdacht auf M. Wilson geäußert und anschließend laborchemisch bestätigt wurde.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, daß die beschriebene Befundkombination nicht für M. Wilson allein spezifisch ist, da man sie ähnlich auch bei Hirnläsionen nach schwerer hypoxischer, hypoglykämischer und toxischer Schädigung antrifft.

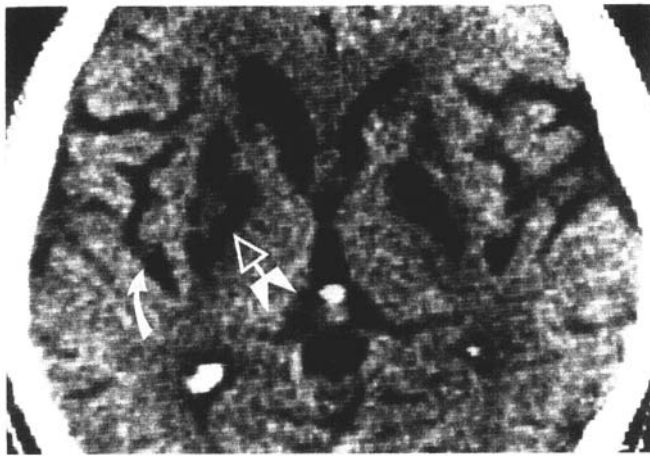
*Akuter Sauerstoffmangel*, der bei Asphyxie, Narkosezwischenfällen und zerebralem Kreislaufstillstand auftritt, verursacht bei erfolgreich reanimierten Patienten charakteristische Läsionsmuster im kranialen CT.

Bei einer Kreislaufunterbrechung, bei der O<sub>2</sub>-Mangel sowie der unzureichende Spüleffekt des Blutes bedeutsam sind, werden bevorzugt der Kortex des Groß- und Kleinhirns betroffen. Bei reiner Atemlähmung sind die Hauptveränderungen im Striopallidum lokalisiert (3).

Diese Tatsache soll durch einen Fall (Abb. 2) aus unserem Krankengut unterstrichen werden: Es handelt sich um ein 17-jähriges Mädchen mit operativem Trachealrinnenverschluß, das nach Asphyxie reanimiert werden mußte. 3 Monate nach dem Ereignis sehen wir im CT eine bilateral symmetrische Nekrose des Nucleus lentiformis und des Nucleus caudatus sowie eine ausgeprägte Hirnatrophie.

Neuropathologisch (3) und computertomographisch (11) wurde nachgewiesen, daß auch bei *Hypoglykämien* Parenchymschäden der Hirnrinde und der Stammganglien im Vordergrund stehen, wenn die Hypoglykämie mit einem prolongierten Koma einhergeht.

Läsionsmuster der genannten Art konnten wir schließlich bei schweren reanimierten exogenen *Intoxikationen* wiederholt



**Abb. 3** 54-jähriger Patient, 3 Monate nach schwerer Intoxikation mit einem Pflanzenschutzmittel. Bilateral symmetrische Nekrosen (8 HE) im Nucleus lentiformis und caudatus. Frontotemporale Hirnatrophie.

beobachten (16). Abb. 3 zeigt den Befund eines 54-jährigen reanimierten Patienten nach Intoxikation mit einem Pflanzenschutzmittel in suizidaler Absicht (RöFo 137, 3 (1982) 318). Das 3 Monate nach dem Ereignis angefertigte CT zeigt eine bilateral symmetrische Nekrose des Nucleus lentiformis und Kaudatumkopfes sowie eine starke frontotemporale kortikale Atrophie.

Man beachte die weitgehende Ähnlichkeit der Schädigungsmuster bei unterschiedlicher Ätiologie, wie sie in Abb. 1 c, 2 u. 3 zum Ausdruck kommen.

## Schlußfolgerung

1. Neben den bekannten Verfahren zum Nachweis des M. Wilson liefert die Computertomographie in bestimmten Fällen charakteristische Läsionsmuster, die zur Diagnose wesentlich beitragen.
2. Ein solches Läsionsmuster setzt sich aus der Kombination Atrophie des frontalen Kortex und Minderung der Gewebedichte im Nucleus lentiformis zusammen. Seltener findet man eine zusätzliche Affektion des Nucleus caudatus, des Thalamus/Hypothalamus, Nucleus ruber sowie des Nucleus dentatus.
3. Das charakteristische Läsionsmuster bei M. Wilson ist jedoch unspezifisch und wird in gleicher Form bei Hirnschäden toxischen, hypoxischen und hypoglykämischen Ursprungs angetroffen.

4. Primär hepatische Verlaufsformen des M. Wilson gehen ohne krankhafte Veränderungen im kranialen Computertomogramm einher.

Zwischenzeitlich konnten wir einen dritten Fall mit klinisch und laborchemisch gesichertem M. Wilson computertomographisch untersuchen. Klinisch zeigte der 28-jährige Mann eine dysarthrische Sprache, einen Haltetremor sowie ein organisches Psychosyndrom. 9-jähriger Krankheitsverlauf mit unregelmäßiger Einnahme von Metalcaptase.

Im kranialen CT imponiert eine erhebliche Erweiterung beider Seitenventrikel im vorderen Abschnitt. Der dritte Ventrikel ist auf 16 mm verbreitert. Die Inselzisternen sind akzentuiert.

## Literatur

- (1) Bydder, G. M., R. E. Steiner, J. R. Young, A. S. Hall, D. J. Thomas, J. Marshall, C. A. Pallis, N. J. Legg: Clinical NMR imaging of the brain: 140 cases. *AJNR* 3 (1982) 459–480
- (2) Chusid, J. G.: Funktionelle Neurologie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1978) 403–404
- (3) Doerr, W., G. Seifert, E. Uehlinger: Pathologie des Nervensystems I. Springer, Berlin (1980) 67–81
- (4) Greenfield's Neuropathology: ed. by W. Blackwood Edward Arnold (Publishers) (1976) 172–177
- (5) Hach, B.: Zur Diagnostik und Therapie der hepato-lentikulären Degeneration. *Med. Welt* 27 (1978) 803–807
- (6) Haenggeli, Ch. A.: CT in Wilson disease. *Neurology (Ny)* 31 (1981) 1056
- (7) Hamperl, H.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Springer (1966) 436
- (8) Harik, S. I., M. J. D. Post: Computed tomography in Wilson disease. *Neurology (Ny)* 31 (1981) 107–110
- (9) Herman, E. J., A. Prusinski: Neurologische Syndrome bei inneren Krankheiten. Schattauer (1973) 156–161
- (10) Kaeser, H.: Wilson-Krankheit und Kupferstoffwechsel. In: Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie. Thieme (1970) 886
- (11) Kaiser, M. C., H. Petterson, D. C. Harwood-Nash, Ch. R. Fitz, S. Chuang: Computed tomography of the brain in severe hypoglycaemia. *J. Comp. Ass. Tomogr.* (1981) 757–759
- (12) Kettler, L. H.: Lehrbuch der speziellen Pathologie. VEB Fischer, Jena (1970) 616–617
- (13) Lößner, J., W. Storch, H. Bachmann, D. Biesold, A. J. Kühn: Untersuchungen zur Wilsonschen Erkrankung in der DDR, Teil III. Diagnose und Therapie. *Z. ges. inn. Med. Jahrg.* 35, Heft 4 (1980) 161–166
- (14) Merland, J. J., J. Chiras, J. P. Melki, J. L. Cassan: Etude Tomodensitométrique dans la Maladie des Wilson. *Neuroradiologie* 16 (1978) 269–270
- (15) Nelson, R. F., D. A. Guzman, Z. Grahovac, D. C. N. Howse: Computerized cranial tomography in Wilson disease. *Neurology (Minneapolis)* 29 (6)
- (16) Rodiek, S.: Exogen-toxische bilaterale Stammgangliennekrosen im Computertomogramm. *Fortschr. Röntgenstr.* 137, 3 (1982) 326–331
- (17) Ropper, A. H., H. P. Hatten, K. R. Davis: Computed tomography in Wilson disease: report of 2 cases. *Ann. Neurol.* 5, 1 (1979) 102–103
- (18) Wilson, S. A. Kinnier: Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 34 (1912) 295

Dr. med. Sven-Olaf Rodiek  
Neuroradiologie  
Institut für Röntgendiagnostik  
Klinikum rechts der Isar  
der Technischen Universität München  
Möhlstraße 28  
D-8000 München 80