

## **Kort projektbeskrivelse i lægmandssprog**

Wilson sygdom er en sjælden, recessivt arvelig tilstand, der skyldes en mutation i genet ATP7B på kromosom 13. Resultatet bliver en arvelig fejl i kobberstofskeftet, der medfører skader på lever, nyre og hjerne efterhånden som ophobet kobber giver forgiftningssymptomer. Hvis sygdommen ikke behandles, er den dødelig.

Kennedy Instituttet har i en årrække samarbejdet med kliniske afdelinger om arvelige sygdomme og har blandt andet en internationalt anerkendt ekspertise vedrørende proteiner med relation til kobber stofskeftet. Efter at Sundhedsstyrelsen i foråret 2001 besluttede at centralisere behandlingen af Wilson på Rigshospitalets Hepatologisk Klinik, er hovedparten af Danmarks 25 Wilson patienter knyttet hertil. Projektet er en udvidelse af dette samarbejde ved inddragelse af Center for Søvnforstyrrelser på Glostrup og Neurologisk afdeling på Rigshospitalet med det formål nærmere at belyse en række uafklarede forhold ved Wilson sygdom. Det er håbet, at man derved vil bidrage til forståelsen af sygdommens udvikling, forbedret diagnostik og at videreudvikling de behandlingsmæssige tilbud.

### **Bedre forståelse for sygdommens natur: Sammenhængen mellem mutation og symptom**

Der er beskrevet over 200 forskellige mutationer i *ATP7B*, som kan føre til Wilson sygdom. Sygdommen ytrer sig meget forskelligt, og kan debutere som akut leversvigt i barnealderen, hæmolytisk anæmi, kronisk aktiv hepatitis, kronisk leversygdom, samt en række meget forskellige neurologiske symptomer spændende fra psykiatriske tilstande med hysteriske træk til svære motoriske mangler. Flere institutioner arbejder i dag med at finde sammenhængene mellem mutationens placering og patientens symptomer. Kennedy Instituttet har stor erfaring hermed, hvilket hænger sammen med, at det er verdenscenter for diagnostik af Menkes sygdom, der skyldes mutation i et tilsvarende gen, *ATP7A*. Fordi sygdommen nedarves autosomal recessivt, og en patient derfor har arvet et defekt gen fra både sin far og sin mor, har en betydelig del af patienterne to forskellige mutationer. Der er stadig 10-20% af patienterne, hvor det kun er muligt at påvise én eller slet ingen mutation. Kennedy Instituttet har hidtil benyttet sekvensering til undersøgelse heraf, men ønsker at indkøre mindre arbejdskrævende metoder samt udvikle nye metoder til den relativt store procentdel, hvor begge mutationer ikke kan identificeres.

### **Muligheder for forbedret diagnostik: Andre funktionelle ændringer ved Wilson sygdom**

Der er omkring 25 kendte tilfælde af Wilson sygdom i Danmark, men ifølge beregninger er der i virkeligheden snarere 130. Når mange forbliver udiagnosticerede (og derfor ikke behandles) skyldes det dels den variable symptomatologi, dels at ingen af de anvendte diagnostiske undersøgelser er 100 % korrekte. I sidste ende vil analyse af Wilson mutationer i patients DNA blive afgørende, men som anført ovenfor er denne metodologi fortsat behæftet med betydelige problemer.

I de senere år er det blevet klart at sygdommen kan ramme flere funktioner i kroppen end først antaget. Kobber er således vigtigt for jernstofskeftet i blodet og i hjernen, ligesom søvnrytmen er afhængig af en normal kobberomsætning i hjernen. Blodets størkning er ligeledes kobberafhængige processer og muligvis spiller kobberomsætningen en rolle direkte på muskelcellernes funktion, idet en normal omsætning er af betydning for dannelsen af energi til bevægelserne. Hvor effektivt behandlingen hjælper på disse processer er stadig uafklaret og sandsynligvis afhængig af den præcise genfejl. I denne forsøgsplan ønsker vi at relatere de individuelle mutationer i de danske Wilson patienter til forholdet mellem aktivt og inaktivt ceruloplasmin, forstyrrelser i jern stofskeftet, funktion af visse koagulationsfaktorer,

døgnrytmeforstyrrelser, energiomsætning i musklerne under arbejde, oxidativt stofskifte i muskelmitokondrier, samt kobbertransport i dyrkede fibroblaster.

*Optimering af behandlingen: Kortlægning af mindre fremtrædende symptomer.*

Når Wilson sygdom er diagnosticeret, behandles patienten med kelerende stoffer (som regel penicillamin), der øger kobber udskillelsen i urinen, eller med zinksalte, der hæmmer optagelse af kobber fra tarmen. Progressionen standses, og i de fleste tilfælde vil symptomerne aftage dramatisk. Det er imidlertid muligt at der resterer visse symptomer, som kan relateres til de ovenfor nævnte funktioner. For at belyse dette nærmere undersøges patienternes søvnkvalitet, deres muskelenergiomsætning og deres arbejdsevne på kondicykel.

### **Undersøgelsens forløb set fra patienten side:**

Set fra patienten side forløber undersøgelsen i tre delprojekter. Det er tanken, at patienten kan give tilsagn til deltagelse i et eller flere af disse.

#### 1. Blodprøvetagning og hudbiopsi.

Patienten møder fastende og de i bilaget opregnede blodprøver tages, cirka 100 mL, hvilket svarer til 1/5 af en bloddonortapning. Under lokalbedøvelse (Emla-creme) tages en 1 mm dyb, 1x2 mm hud lap til dyrkning af celler. Undersøgelsen er forbundet med beskedent ubehag, og uden risiko

#### 2. Undersøgelse af Muskelenergi omsætning.

**Cykelergometri:** Patienterne undersøges ved en test på kondicykel med gradvis øget belastning til udmattelse. Med elektroder anbragt på brystkassen måles hjerterytmen, udåndingsluften opsamles, og via en plastik kanyle i albuebøjningen tages blodprøver nogle gange under undersøgelsen. Der tages i alt maksimalt 100 mL.

**Underarmstest:** Patienterne blive sat til at udføre let underarmsarbejde i 3 minutter, mens der via en plastikkanyle anbragt i albuebøjningen vil blive taget blodprøver før, under og efter arbejdet. Der tages maksimalt i alt maksimalt 50 mL blod.

**Muskelbiopsi.** Under lokalbedøvelse (lidokain) udtages en lille muskelprøve (omkring 0,1 g) fra lårmuskel ved hjælp af en nål på 5 mm i diameter. Muskelprøvetagningen kan medføre et vist ubehag under selve prøvetagningen. Der er en lille risiko for lokalblødning, som kan stoppes med kompression. Muskelprøven kan derfor kun udføres hos patienter uden blødningstendens.

#### 3. Undersøgelsen af Søvn.

**Spørgeskema:** Patienten udfylder et standardiseret spørgeskema. Desuden registrerer hendes/hans søvnmønster gennem 7 dage.

**Søvnlaboratorium:** Patienten tilbringer natten på søvnlaboratoriet. Iføres særlig hat med elektroder og en række andre elektroder, som bevares under søvnen. Det lykkes de fleste at falde i søvn. Undersøgelsen er ufarlig. Desuden skal søvnrytmen igennem en uge måles ved hjælp af lille et apparat, som bæres om armen som et armbåndsur.