

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/091 Entwicklungsstufe: 1

Zitierbare Quelle:

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff, ISBN 978-3-13-132414-6; Georg Thieme Verlag Stuttgart

Morbus Wilson

Was gibt es Neues?

Pathogenese

- Gegenwärtig sind mehr als 250 Mutationen im Wilson-Gen bekannt, eine gesicherte Genotyp-Phänotyp-Korrelation wurde nicht gefunden.
- Das Wilson-Protein ATP7B fungiert als intrazellulärer Kupfertransporter mit kupferspiegelabhängiger Modifikation seiner Aktivität.

Verlaufskontrolle

Bildgebende (cMRT, FDG-PET, FP-CIT- und IBZM-SPECT) und elektrophysiologische Diagnostik (evozierte Potenziale, EEG) sollten mit in die Verlaufskontrolle einbezogen werden (). Nach einer Ausgangsuntersuchung bei Beginn der Therapie erfolgt die erste Kontrolle nach 2 Jahren. Im weiteren Verlauf genügt eine Kontrolle nach 4-6 Jahren bzw. sofort bei neurologischer Verschlechterung. Sie dient dabei auch dem differenzialdiagnostischen Ausschluss anderer hirngorganischer Prozesse.

Therapie

- Tetrathiomolybdat, ein Hemmer der intestinalen Kupferresorption und Chelatbildner, kann Bedeutung zur Initialtherapie erlangen. Eine Zulassung steht noch aus.
- Tetrathiomolybdat zeigt geringe Nebenwirkungen, kann aber eine toxische Knochenmarkdepression auslösen. Deswegen ist es bei Kindern kontraindiziert.
- Bei fulminantem Leberversagen wurde die Albumindialyse mit dem MARS-System (molecular adsorbent recycling system) eingesetzt (⇔) (**B**).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Jede unklare nichtinfektiöse Lebersymptomatik im Kindesalter und jede unklare extrapyramidale Bewegungsstörung bis zum 45. Lebensjahr sollten zum differenzialdiagnostischen Ausschluss eines Morbus Wilson veranlassen (**A**).
- Ein frühzeitiger Therapiebeginn und lebenslange Kontrollen (ca. 1½-jährlich) sind erforderlich (**A**).
- Ein Familien-Screening eines diagnostizierten Wilson-Patienten ist notwendig und betrifft alle Geschwister und Kinder (**A**).
- Ab einem Alter von 4-5 Jahren erfolgt im Allgemeinen die Diagnostik bei Verdacht bzw. positiver Familienanamnese (**A**).
- Keine Unterbrechung der entkupfernden Therapie in der Schwangerschaft; Dosisreduzierung auf zwei Drittel im letzten Trimenon (**A**).
- Unter einer D-Penicillamin-Therapie ist das Stillen nicht empfehlenswert (**C**).
- Vor einer geplanten Schwangerschaft idealerweise Umstellung auf eine Zinkmedikation (**B**).
- DPA ist das Mittel der Wahl zur Initialtherapie bei hepatisch und neurologisch symptomatischen Patienten, alternativ Trien (**B**).
- Eine Pyridoxinsubstitution (20 mg pro Tag) ist bei DPA-Medikation erforderlich (**A**).
- Präsymptomatische Patienten erhalten von Beginn an eine Zinkmedikation (**B**).

1. Definition

Der Morbus Wilson (Synonyme: hepatolentikuläre Degeneration, Pseudosklerose Westphal) ist eine autosomal-rezessive Störung des hepatischen Kupferstoffwechsels, die zu einer gestörten biliären Kupferexkretion und einem verminderten Einbau von Kupfer in Coeruloplasmin führt. Samuel A. K. Wilson gebührt das Verdienst, erstmals klinische und pathoanatomische Befunde am Linsenkern als Krankheitsentität einer "progressiven lentikulären Degeneration" beschrieben zu haben. Infolge toxischer Kupferakkumulation, vorrangig in Leber und Gehirn, geht die Erkrankung mit einer hepatischen und/oder extrapyramidalen Symptomatik einher und verläuft unbehandelt tödlich. Mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten ist eine effiziente symptomatische Therapie der Stoffwechselstörung möglich, die aber einer ständigen Verlaufskontrolle bedarf.

2. Epidemiologie und Genetik

Die weltweite Prävalenz manifest Erkrankter wird mit etwa 1:30000 angegeben bei einer Inzidenz von 15-30 pro 1 Million (Maier-Dobersberger 1999). Entsprechend einer Genfrequenz zwischen 0,3 und 0,7% wird die Häufigkeit der heterozygoten Merkmalsträger auf 1:90 bis 1:180 geschätzt (Gollan u. Gollan 1998).

1993 wurde das Wilson-Gen (Synonyme: *ATP7B*, Wilson's disease gene, WND gene) kloniert. Es zeigt eine hohe Homologie zum Morbus-Menkes-Gen (Synonyme: *MNK*, *ATP7A*) mit 56% Übereinstimmung der Aminosäuresequenz des Transkriptionsproduktes (Bull et al. 1993). Das Wilson-Gen ist etwa 7,5 Kilobasen lang und besteht aus 21 Exons. Es kodiert 1411 Aminosäuren einer kupfertransportierenden ATPase vom P-Typ (Bezeichnung *ATP7B*), die besonders in Leber und Niere, aber in geringerem Ausmaß auch in Gehirn, Lunge, Plazenta, Skelettmuskel und Pankreas gebildet wird (Tanzi et al. 1993, Cox 1996).

Über 250 verschiedene Mutationen des Wilson-Gens, meist Punktmutationen, sind bis heute identifiziert (www.uofa-medical-genetics.org/wilson/index.php (externer Link)).

Der häufigste Defekt in Europa mit einer Frequenz von 30-60% ist die H1069Q-Punktmutation (Cox 1996, Caca et al. 2001, Ferenci 2006). Sie resultiert aus einer Cytosin- versus Adenin-nukleinsäurebasentransversion im Exon 14 (13q143) und führt zu einem Auswechseln von Histidin gegen Glutamin an der Aminosäureposition 1069. Die übrigen Mutationen sind über die anderen 21 Exons verteilt.

3. Pathogenese

Von dem täglich 2-4 mg alimentär aufgenommenen Kupfer werden 0,5-1,2 mg im oberen Dünndarm resorbiert, der Rest verlässt den Organismus direkt enteral. Ein geringer Teil des resorbierten Kupfers ist notwendig als integraler Bestandteil von etwa 20 Metalloproteinen (Linder et al. 1996), der überschüssige potenziell toxische Anteil wird hepatobiliär eliminiert. Hierbei fungiert die hepatozelluläre ATPase 7B als intrazellulärer Kupfertransporter mit spiegelabhängiger Modifikation ihrer Aktivität. Sie erfüllt dabei zwei Funktionen: den Kupferneubau in Apoceruloplasmin bei niedrigem Kupferspiegel und die biliäre Exkretion bei erhöhtem Spiegel zum Erhalt der Kupferhomöostase (Roelofsens et al. 2000, Ala et al. 2007).

Infolge Mutation des ATP 7B-Proteins kommt es zu dessen Funktionsverlust mit Coeruloplasmin-Synthesestörung und der krankheitsentscheidenden verminderten biliären Kupferexkretion. Nach einer individuell unterschiedlich langen Phase der Kompensation durch Bindung an hepatisches Metallothionin führt der erhöhte intrazelluläre Kupfergehalt über oxidativen Stress wahrscheinlich zur Induktion der Apoptose der Hepatozyten. Konsekutiv wird vermehrt "freies (toxisches, nur locker an Proteine gebundenes) Kupfer" in die Blutbahn abgegeben, welches sich in anderen Organen - bevorzugt in den Basalganglien - ablagert.

4. Klinische Symptomatik

4.1 Manifestationen

Die Krankheit zeigt eine große Heterogenität bezüglich des Schweregrades und der Ausbildung verschiedener Symptome. Das Manifestationsalter wird zwischen dem 5. und 45. Lebensjahr mit einem Häufigkeitsspitzen zwischen dem 13. und 24. Lebensjahr angegeben (Löbner et al. 1990, Roberts u. Cox 1998). In **Tabelle 1** sind die möglichen klinischen Manifestationen an den Organsystemen mit Prädilektion von Leber und Basalganglien zusammengefasst.

Tabelle 1: Klinische Symptome des Morbus Wilson

Organsystem	Symptomatik
Leber	Asymptomatische Hepatomegalie und Transaminasenanstieg Isolierte Splenomegalie, Hepatosplenomegalie, Abdominalschmerz Chronische Transaminasenerhöhung Fettleber Akute Hepatitis Chronisch-aktive Hepatitis Leberzirrhose, Aszites, Ikterus Fulminantes Leberversagen
Nervensystem	Tremor, Ataxie, Koordinationsstörung Flapping Tremor Schreibstörung, Feinmotorikstörung Dysarthrie, Dysphagie Dyskinesie, Bradykinese, Rigidität, Dystonie Gangstörung Hypersalivation Selten Spastik Selten epileptische Anfälle
Psyche	Persönlichkeitsstörung (Affekt und Impulskontrolle) Kognitive Störung Soziale Störung Depression Psychose
Nieren	Renal tubuläre Azidose Proximale und/oder distale tubuläre Dysfunktion (Aminoazidurie, Hyperphosphaturie, Hyperkalzurie, Glukosurie, K-Verlust, Urikosurie, Bikarbonatmangel) Urolithiasis Peptidurie, Proteinurie
Augen	Kayser-Fleischer-Kornealring Hemeralopie Selten Sonnenblumenkatarakt
Herz	EKG-Veränderungen Arrhythmie Kardiomyopathie Autonome Dysfunktion
Magen-Darm-Trakt	Exokrine Pankreasinsuffizienz, Pankreatitis Cholelithiasis Spontane bakterielle Peritonitis
Muskel/ Skelett	Kupferinduzierte Rhabdomyolyse Hypokaliämische Muskelschwäche Osteoporose/Osteomalazie Osteochondritis dissecans Vitamin-D-resistente Rachitis

	Arthritis/Arthralgie Degenerative Wirbelsäulenveränderungen
Endokrinium	Amenorrhö, testikuläre Dysfunktion Selten Hypoparathyreoidismus Fehlgeburt
Hämatologisch	Sekundärschäden der Lebererkrankung (Koagulopathie), des Hypersplenismus (Leukopenie, Thrombozytopenie) Coombs-negative Hämolyse, Anämie
Haut	Selten azurblaue Lunulae Acanthosis nigrans Hyperpigmentation Spider-Nävi

Häufig tritt zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr eine transiente Lebersymptomatik mit Transaminasenanstieg, diskretem Ikterus, Leistungsminderung und Abgeschlagenheit auf. Das Ausmaß der Leberschädigung ist sehr variabel, auch ein plötzlich einsetzendes Leberversagen ist möglich (**Tab. 1**). Der Verlauf wird entscheidend durch eine rechtzeitige und konsequente lebenslange Therapie beeinflusst. Sowohl die Verhinderung des Symptomausbruchs und der Progredienz als auch eine partielle Reversibilität sind möglich. Als Restzustand bleibt ein Leberstrukturumbau im Sinne einer Fibrose bzw. Leberzirrhose mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsminderung zurück. Unzureichende oder fehlende Behandlung führt zu progredienter Leberzirrhose. Erst später, nach dem 10. Lebensjahr, kommt es zur neurologischen Manifestation. Die vorrangig extrapyramidalmotorische Symptomatik ist von basalganglionären und zerebellären Befunden gekennzeichnet (**Tab. 1**). Psychopathologische Veränderungen können das klinische Erscheinungsbild unterschiedlich stark mit prägen.

4.2 Verlaufstypen

Der Krankheitsverlauf kann in ein **präklinisches** (asymptomatisches) und **klinisches** (symptomatisches) **Stadium** unterteilt werden. Als episodische Frühmanifestationen treten hämolytische und hepatisch-ikerische Schübe sowie eine unklare Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie auf (Stremmel et al. 1990). Frühsymptome seitens des Zentralnervensystems sind psychische Abweichungen und passagere neurologische Symptome wie Tremor, Schreib-, Schluck- und Sprechstörungen. Hinsichtlich der klinischen Manifestation wird zwischen einer **nichtneurologischen** (klinisch asymptomatischer sowie hepatischer Verlaufstyp) und **neurologischen Verlaufsform** unterschieden. Die Ursache für das Vorliegen einer bestimmten Verlaufsform mit jeweils vorwiegend internistischer, neurologischer oder psychiatrischer bzw. kombinierter Symptomatik ist bislang ungeklärt. Eine gesicherte Genotyp-/Phänotyp-Korrelation wurde bisher nicht gefunden (Hermann et al. 2002a, Hermann et al. 2006, Leggio et al. 2006). Bei Manifestation bis zur Pubertät überwiegt die hepatische Symptomatik, z. T. mit einer leichten Hämolyse, nach der Pubertät die zentralnervöse Störung mit dysarthrischen, extrapyramidalen und seltener psychischen Erscheinungsformen (Scheinberg u. Sternlieb 1984, Saito 1987). Eine primär neurologische Manifestation des Morbus Wilson tritt als Parkinson-Syndrom, choreoathetoide Dyskinesie, Dystonie und/oder zerebelläres Syndrom in Erscheinung. Pyramidenbahnzeichen werden selten gefunden, sensible Störungen nie. Psychiatrische Symptome sind sehr variabel und umfassen Persönlichkeitsveränderungen, kognitive Störungen und Depression bis zu schizophrenen Symptomen. Sie korrelieren mehr mit dem Auftreten neurologischer als mit dem Vorliegen hepatischer Symptome. In fast 10% der Fälle manifestiert sich der Morbus Wilson mit psychiatrischen Symptomen (Marsden 1987, Hefter 1994, Lin et al. 2006).

4.3 Komplikationen

Mit dem Überschreiten der Speicherkapazität der Leber wird wahrscheinlich "freies Kupfer" meist allmählich abgegeben. Kommt es zu einer raschen Freisetzung infolge massiven Hepatozytenuntergangs, entspricht das klinische Bild einem akut verlaufenden Morbus Wilson mit chronisch aktiver virusnegativer Hepatitis und akuter (Coombs-negativer) Hämolyse. In diesem Stadium kann ein fulminantes Leberversagen auftreten. Im Verlauf bildet sich bei langsamer Umverteilung eine Leberzirrhose heraus, die durch eine portale Hypertension mit Ösophagusvarizenblutung und Aszites kompliziert werden kann. Nur selten wird eine Kardiomyopathie mit Herzrhythmusstörungen beobachtet (Kuan 1987). Durch Kupferablagerung und auch infolge der Nebenwirkung einer D-Penicillamin-Therapie entsteht über eine tubuläre Dysfunktion eine Niereninsuffizienz bzw. eine Immunkomplexnephritis mit Proteinurie (**Tab. 1**).

5. Diagnostik

5.1 Diagnosestellung

Die auf der klinischen Symptomatik einer unklaren hepatischen Erkrankung mit bzw. ohne extrapyramidalmotorische Störungen und eines Kayser-Fleischer-Kornealrings beruhende **Verdachtsdiagnose** eines Morbus Wilson erfordert die **biochemische Analyse** zur Diagnosesicherung (Gollan u. Gollan 1998, Steindl et al. 1997, Roberts u. Schilsky 2003). Weiterhin muss bei jedem Patienten unter 45 Jahren mit einer unklaren Bewegungsstörung auch an einen Morbus Wilson gedacht werden, insbesondere wenn sensorische Symptome fehlen. Extrem selten kann es zu einer Manifestation jenseits des 45. Lebensjahres kommen (Reddy 2006). Das Vorliegen eines **Kornealrings** wird von einigen Autoren, insbesondere in Verbindung mit neurologischen Auffälligkeiten, als nahezu pathognomonisch gewertet, sein Fehlen schließt die Diagnose jedoch nicht aus (Stremmel et al. 1990, Maier-Doberberger 1999).

Zur **laborchemischen Befundkonstellation** gehören:

- Erhöhte Urinkupferausscheidung (> 80 µg/24 h)
- Erniedrigter Serum-Coeruloplasminspiegel (< 20 mg/dl)
- Erniedrigtes Serumkupfer (< 60 µg/dl)
- Erhöhtes freies Serumkupfer (> 10 µg/dl, entspricht mehr als 10% des Gesamtserumkupfers)
- Erhöhter Kupfergehalt im Leberbiopsat (> 250 µg/g Trockengewicht) (Ferenci 2004, Ferenci et al. 2005).

Die angegebenen Laborwerte sind nur laborspezifische Richtwerte.

Zugunsten einer nichtinvasiven Diagnostik befürworten wir den **intravenösen Radiokupfertest** gegenüber einer Leberbiopsie (s. u.). Der **D-Penicillaminbelastungstest** kann ein hilfreicher diagnostischer Zusatztest sein. Dabei werden 500 mg D-Penicillamin unmittelbar vor und 12 Stunden nach Beginn einer 24-stündigen Urinsammlung verabreicht. Bei Kindern gilt eine renale Kupferausscheidung von mehr als 1600 µg/24h (> 25 µmol/24h) als pathologisch, bei Erwachsenen deutet der mehr als 20-fache Anstieg der Kupferausscheidung gegenüber dem Ausgangswert (basales Urinkupfer) auf eine Kupferstoffwechselstörung hin (Roberts u. Cox 1998, Herrmann et al. 1999). Dieser Test ist jedoch nicht standardisiert und vom Krankheitsstadium abhängig.

Steigende **Cholestaseparameter, Bilirubin- und γ -GT-Werte**, bei erniedrigter alkalischer Phosphatase sind ebenfalls richtungweisend (Kenggott u. Bilzer 1998). Die klinische Verdachtsdiagnose eines Morbus Wilson kann gestellt werden, wenn folgende Befundkonstellation vorliegt (Gitlin 1998, Gitlin 2003, Sternlieb 1990):

- Kayser-Fleischer-Kornealring
- Typische hepatische und/oder neurologische Symptome
- Erhöhtes Urinkupfer
- Erhöhtes Leberkupfer
- Erniedrigter Serum-Coeruloplasminspiegel
- Erniedrigtes Serumkupfer

Jedoch ist die Befundkonstellation selten so eindeutig. Der **intravenöse Radiokupfertest** (Kinetik des kurzlebigen Isotops ^{64}Cu) ermöglicht ab einem Alter von 4-6 Jahren die Diagnosestellung auch bei unklaren Laborparametern (Roberts u. Cox 1998, Sternlieb 1979). Zusätzlich lässt dieser Test eine Differenzierung zwischen homozygoten und heterozygoten Merkmalsträgern zu (Biesold u. Günther 1972), ist jedoch an die Verfügbarkeit radioaktiven Kupfers und der erforderlichen Laborausstattung gebunden.

Vollständige **molekulargenetische Tests** sind aufgrund der Vielzahl der vorkommenden Mutationen gegenwärtig nicht praktikabel. Die Rationale zum jetzigen Zeitpunkt sind einerseits Stammbaumanalysen mittels Haplopyanalysen. Bei bekannten Indexpatienten ist eine gezielte molekulargenetische Testung möglich. Andererseits erfolgt eine sinnvolle direkte Mutationsanalyse nur bei Mutationen, die in einer ausreichend großen Häufigkeit - wie die H1069Q-Mutation in der europäischen Kohorte - vorkommen (Ferenci 2004, Maier-Dobersberger 1999). Nur bei Vorliegen dieser Mutation auf beiden Chromosomen ist die Diagnose gesichert, die meisten Patienten sind jedoch "compound heterozygot" mit einer anderen Mutation auf dem 2. Allel. Dies zieht eine bislang aufwendige Sequenzierung der 21 Exons nach sich (Maier-Dobersberger 1999).

Die Diagnose auf der Basis einer Punktzuweisung (Scoring) für verschiedene Parameter (Ferenci et al. 2003) hat sich in der Praxis noch nicht durchgesetzt.

Das **Familien-Screening** eines diagnostizierten Wilson-Patienten ist zwingend erforderlich und betrifft alle Geschwister und Kinder. Sehr zuverlässig bei gesicherter Diagnose eines Morbus Wilson innerhalb der Familie ist die Durchführung der Haplopyanalyse, um bislang asymptomatische Verwandte zu identifizieren. Zusätzlich kann mit der DNA-Strip-Technologie nach den häufigsten Mutationen (H1069Q, 3400delC) gefahndet werden.

5.2 Therapiekontrolle

Der entscheidende Monitoringparameter ist die Bestimmung der Ausscheidung von **Kupfer im 24-h-Sammelurin**. Zunächst wird nach einer zweitägigen Medikamentenpause die basale Kupferausscheidung ermittelt (siehe "Therapieprinzipien"), gefolgt von einer Messung unter Medikation. Die therapeutischen Zielwerte sind den Wirkstoffen zugeordnet (siehe "Medikamentöse kupferdetoxifizierende Therapie"). Daran ist die Effizienz der jeweiligen Medikation erkennbar und kann durch Dosisanpassung bzw. Umstellung korrigiert werden. Im Verlauf einer erfolgreichen Therapie sinken die Urinkupferwerte entsprechend einer Auswaschkurve.

Die Überprüfung der Lebersymptomatik (Labor und Sonographie), der Thrombozyten, der Nierenwerte (Proteinurie) sowie des neurologischen Befundes (mittels Score) erfolgt ebenfalls in einem 1- bis 2-jährigen Intervall. Bis zu einer etwa 2-jährigen Therapiedauer nach Behandlungsbeginn kann eine Besserung der extrapyramidalmotorischen Symptome erreicht werden. Sie können sich unter Therapie vollständig normalisieren. Neurologische Befunde nach 2 Jahren Therapie persistieren infolge degenerativer Läsionen basalganglionärer und zerebellärer Bahnen. Auch die Leberfunktionsstörungen (asymptomatische Transaminasenerhöhungen) normalisieren sich im Frühstadium. Danach gilt es, eine erneute Progredienz zu verhindern. Eine Leberzirrhose mit Splenomegalie ist irreversibel.

Sowohl die Befunde der **bildgebenden** (kraniales MRT, beta-CIT- und IBZM-SPECT, FDG-PET) als auch **elektrophysiologischen Diagnostik** (sensibel und motorisch evozierte Potenziale, EEG) sind nicht spezifisch für das Vorliegen eines Morbus Wilson (Hermann et al. 2003, Jaspert et al. 1994). Sie können sich aber unter suffizienter Therapie bessern bzw. bei Versagen das Voranschreiten der Erkrankung zum Teil vor klinischer Manifestation belegen. Nach einer Ausgangsuntersuchung bei Beginn der Therapie erfolgt die erste Kontrolle nach 2 Jahren. Im weiteren Verlauf genügt eine Kontrolle nach 4-6 Jahren zum Nachweis latenter Veränderungen bzw. sofort bei neurologischer Verschlechterung. Neben der Verlaufskontrolle dienen diese Untersuchungen auch dem differenzialdiagnostischen Aspekt (Hermann et al. 2003, 2005).

6. Therapie

6.1 Therapieprinzipien

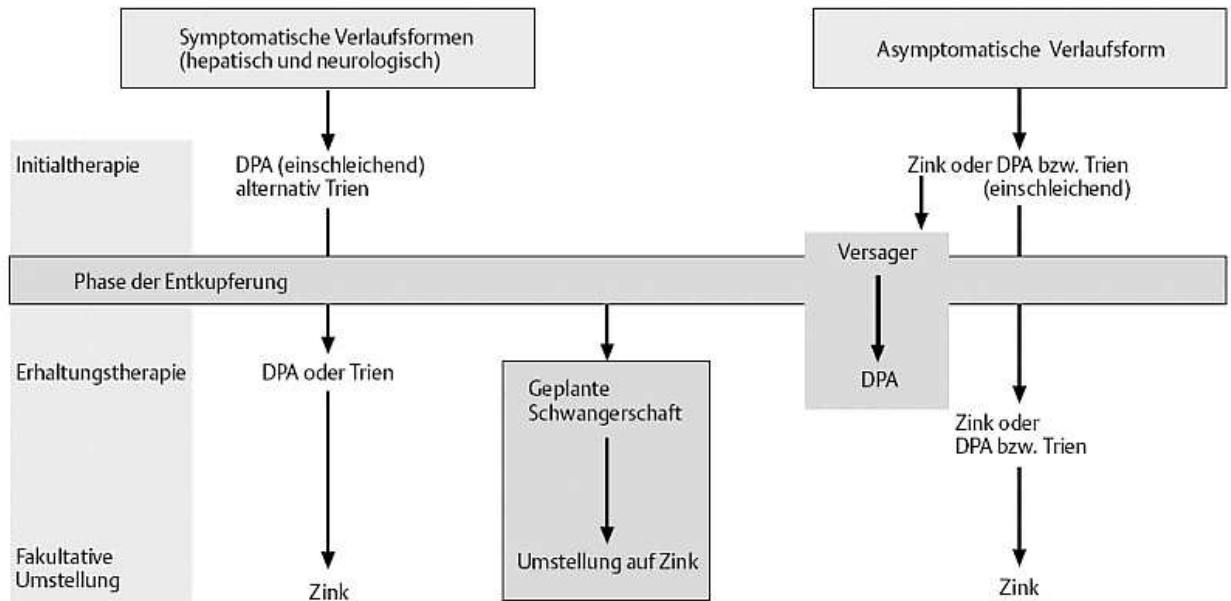
Infolge einer fehlenden kausalen Therapie ist es das Ziel der medikamentösen Behandlung, eine normale Kupferhomöostase zu erreichen und zu bewahren. Auf metabolischer Ebene bedeutet dies, den Stoffwechsel durch erhöhte renale Elimination und durch verminderte enterale Resorption zunächst in eine negative Kupferbilanz zu führen (Initialtherapie) und später auszugleichen (Erhaltungstherapie). Chelatbildner ermöglichen die Mobilisierung der Kupferdepots durch Bildung eines nierengängigen Kupferchelatkompleses, während Zink die Induktion der Metallothioninsynthese in den Enterozyten stimuliert. Durch enterales Metallothionin wird Kupfer in den Enterozyten gebunden und so detoxifiziert. Der Kupfermetalothioninkomplex kann nicht resorbiert werden und wird bei Zellerneuerung mit dem Stuhl ausgeschieden. Im Therapieverlauf sind basale Urinkupferwerte (nach 2-tägiger Medikamentenpause) von $< 80 \mu\text{g/d}$ ($< 1,0 \mu\text{mol}$ im 24-h-Sammelurin) anzustreben. Für die Initialtherapie hepatischer und neurologischer Verlaufsformen ist der einschleichende Beginn mit Chelatbildnern Mittel der Wahl (Roberts u. Cox 1998, Straube u. Hermann 2007) (†) (B). Dies begründet sich in einem raschen Wirkungseintritt und effizienter Kupferelimination. Das Einschleichen ist erforderlich, um durch zu rasche Mobilisation der Kupferdepots eine neurologische (auch irreversible) Verschlechterung zu vermeiden. Nach mehreren Jahren Entkupferung kann die Therapie auf eine Zinkmedikation als Erhaltungstherapie umgestellt werden (†) (B). Manche Autoren propagieren auch die Kombinationsbehandlung (tageszeitlich versetzt) mit Chelatbildnern und Zinksalzen (\rightleftharpoons) (C).

Präsymptomatische Patienten können von Beginn an mit einer Zinkmedikation vor dem Ausbruch der Erkrankung geschützt werden (†) (A).

Von besonderer Bedeutung ist ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn manifest Erkrankter, aber auch präsymptomatischer Patienten (††) (A). Bei rechtzeitiger und lebenslanger Behandlung ist die Lebenserwartung nicht verkürzt (Stremmel et al. 1991). Unbehandelt verläuft die Erkrankung progredient und endet nach 4-8 Jahren mit dekompenzierter Leberzirrhose und schwerer neurologischer Behinderung tödlich. Die Therapie darf nie für einen längeren Zeitraum unterbrochen werden, da die Gefahr der Kupferreakkumulation mit fulminantem Leberversagen droht. Dies gilt auch für Schwangerschaft und Stillperiode. Nach aktueller Datenlage wird sowohl eine Therapie mit Chelatbildnern als auch mit Zink von der Mutter und vom Ungeborenen sehr gut toleriert. Zinkpräparate sind ohne erhöhte Inzidenz fetaler Schäden. Für DPA wird ein 5%iges und für Trien ein geringes teratogenes Risiko beschrieben (Glatt u. Oesch 1985, Brewer 2001). Es kann durch den bei höheren Dosen medikamentös induzierten Kupfermangel erklärt werden (Brewer 2001). Zum Ende der Schwangerschaft ist deswegen die Dosis der Chelatbildner auf zwei Drittel zu reduzieren, damit ausreichend Kupfer für den Fetus zur Verfügung steht (\rightleftharpoons) (C). Idealerweise sollte jedoch vor einer geplanten Schwangerschaft die

Entkupferung des Organismus erreicht sein und eine Umstellung auf eine Zinkmedikation erfolgen (**Abb. 1**). Wegen des Übertritts von DPA in die Muttermilch ist vom Stillen unter DPA-Therapie abzuraten (**C**).

Abbildung 1: Therapieablauf bei Morbus Wilson.



6.2 Medikamentöse (kupferdetoxifizierende) Therapie (Tab. 2)

Tabelle 2: Für die kupferdetoxifizierende Therapie zugelassene und empfohlene Wirkstoffe und Dosierungen

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
D-Penicillamin (Metalcaptase 150/300, Trolovol 300) ^{1,2}	Initial 150 mg/d ↑↑ Einschleichend über 6 Monate Erhaltungsdosis 3-4 × 300 mg/d bis 3 × 600 mg/d Maximaldosis 2400 mg/d Kinder max. 900 mg/d	Initiale Verschlechterung der EPS Dosisabhängig: Erythem, Blutbildveränderungen, Proteinurie, Vitamin-B ₆ -Mangel Imunologisch vermittelt: Hautallergie, Pemphigus, Imunkomplexnephritis, Tubulopathie, nephrotisches Syndrom, Lupus erythematodes, Knochenmarkdepression, myasthenes Syndrom	Allergie, Niereninsuffizienz, aplastische Anämie Relative Kontraindikation: Myasthenia gravis
Trien (Trientine 300, Cuprid 250) ^{1,2}	Initial 300 mg/d ↑↑ Einschleichend über 3 Monate Erhaltungsdosis 4 × 300 mg/d Maximaldosis 2400 mg/d Kinder max. 900 mg/d	Leichte Allergie, leichter Eisenmangel	Keine
Zink-Acetat/Glukonat (Zinkomed, Wilzin) ²	Äquivalenzdosis 3 × 50 mg elementares Zink/d Kinder 75-150 mg elementares Zink /d	Magenunverträglichkeit, Übelkeit, Druckgefühl, Brechreiz	Keine

¹ In Österreich:
D-Penicillamin: Artamin 150/250 mg
Trien: Trientine 300 (nur Bezug über die internationale Apotheke)

² In der Schweiz:
D-Penicillamin: Mercaptyl 150/300 mg
Trien: Trientine 300 (nur Bezug über die internationale Apotheke)
Zink-D-Glukonat: Zink Verla 20

6.2.1 Chelatbildner

D-Penicillamin (D-β,β-Dimethylcystein, DPA) [Metalcaptase 150/300 mg; Trolovol 300 mg]

Wirkmechanismus:

DPA erhöht die renale Kupferausscheidung durch Bildung eines wasserlöslichen Komplexes und induziert Metallothionin in der Leber (Walshe 1956).

Dosierung:

Der Therapiebeginn erfolgt einschleichend mit einer Dosis von 150 mg pro Tag. Alle 3 Tage kann die Dosis bei Verträglichkeit um 150 mg erhöht werden. Idealerweise ist die orale Einnahme ca. 30 Minuten vor den Mahlzeiten vorzunehmen. Die tägliche Erhaltungsdosis wird individuell angepasst und liegt zwischen 600 und 1500 mg (maximal 2400 mg) pro Tag (Kinder 450- 900 mg/d), verteilt auf 2-3 Einzeldosen (↑↑) (**A**). Ihre Höhe orientiert sich an der renalen Kupferausscheidung pro Tag, die unter fortgeführter DPA-Therapie > 500 µg (> 7,5 µmol im 24-h-Sammelurin) betragen sollte. Aufgrund seiner Wirkung als Pyridoxinantimetabolit ist die Kombination von DPA mit 20 (-40) mg Pyridoxin pro Tag

erforderlich (††) (A).

Nebenwirkungen:

DPA ist sehr effektiv in der Initialtherapie, jedoch limitieren Nebenwirkungen bei bis zu 20% der Patienten seinen Einsatz (Cuthbert 1998, Lößner et al. 1985). Bei zu schneller Eindosierung kann es initial zu einer Verschlechterung der extrapyramidal-motorischen Symptome kommen. Neben leichteren beherrschbaren Störungen, verursacht durch eine dosisabhängige Toxizität (Erythem, Blutbildveränderungen, leichte Proteinurie), treten im Verlauf auch schwere immunologisch vermittelte Reaktionen auf (Hautallergie, Pemphigus, Immunkomplexnephritis, Tubulopathie, nephrotisches Syndrom, Lupus erythematodes, Knochenmarkdepression u. a.), die dann das Absetzen erfordern. In Bezug auf die früh zu beobachtenden Nebenwirkungen werden eine Dosisreduktion und eine vorübergehende Steroidtherapie (100 mg/d Prednisolon oral ausschleichend über 14 d, danach Kontrolle der Wirkung) empfohlen (†) (B). Die späten Nebenwirkungen der DPA-Therapie verlangen ein Umsetzen der Therapie auf Trien oder Zink.

Indikation:

DPA gilt als Mittel der ersten Wahl für die Initialtherapie besonders hepatisch und neurologisch symptomatischer Patienten (††) (A). Darüber herrscht jedoch kein Konsens in der Literatur, einige Autoren favorisieren aufgrund des Nebenwirkungsrisikos die alleinige Zinktherapie (Hoogenraad 1988, 2006) bzw. andere Chelatbildner (Trien, Tetrathiomolybdat; Brewer 2001). Bei Verträglichkeit ist eine Dauertherapie mit DPA möglich, alternativ kann nach mehrjähriger Entkupferung eine Umstellung auf ein Zinkpräparat erfolgen.

Triethylentetramin-Dihydrochlorid (Trien) [Trientine 300 mg, Cuprid 250 mg]

Wirkmechanismus:

Trien wirkt nicht nur als Chelatbildner, sondern es hemmt über die Metallothioneininduktion zusätzlich die intestinale Kupferresorption und besitzt damit eine Doppelwirkung (Walshe 1982, Siegemund et al. 1988). Trotz etwas schwächerer chelatbildender Wirkung ist der therapeutische Effekt mit dem von DPA vergleichbar.

Dosierung:

Die Therapie beginnt mit einer einschleichenden Dosierung von zunächst 300 mg pro Tag, gefolgt von einer schrittweisen Steigerung auf 1200-2400 mg/d (Kinder 600-900 mg/d; ††) (A). Jeweils in 2-3 Einzeldosen vor den Mahlzeiten wird diese Erhaltungsdosis als Dauertherapie verabreicht. Zur Kontrolle der Wirksamkeit sollte die induzierte renale Kupferausscheidung über 200 µg pro Tag (> 3,1 µmol im 24-h-Sammelurin) betragen und ggf. durch Dosissteigerung erreicht werden.

Nebenwirkungen:

Es sind Hypersensitivitätsreaktionen und ein leichter Eisenmangel bei Langzeittherapie beschrieben, sonst wurde bisher über keine Nebenwirkungen berichtet.

Indikation:

Trien ist in allen Stadien der Krankheit ein hochwirksames Medikament und eignet sich sehr gut zur Langzeittherapie (††) (A).

6.2.2 Zinksalze

Zinkacetat, Zinksulfat

- Zinkomed: 220 mg Zinksulfat entspricht 50 mg Zn^{2+}
- Wilzin 50 mg: 167,84 mg Zinkacetat-Dihydrat entspricht 50 mg Zn^{2+}
- Wilzin 25 mg: 83,92 mg Zinkacetat-Dihydrat entspricht 25 mg Zn^{2+}

Andere Zinkpräparate sind wegen des zu niedrigen Zinkanteils nicht praktikabel.

Wirkmechanismus:

Zink wirkt über eine Induktion von Metallothionein in der Darmmukosa und verhindert so vorrangig die intestinale Resorption. Zusätzlich kann in der Leber toxisches Kupfer durch dort induziertes hepatisches Metallothionein gebunden werden (Roberts u. Cox 1998, Stremmel et al. 1990). Darüber hinaus wurde eine leichte kupruretische Wirkung beobachtet. Nachteilig ist, dass bis zur maximalen Zinkwirkung mindestens 2 Wochen vergehen und es wegen der nur geringen negativen Kupferbilanz 3-4 Monate dauern kann, bis der Spiegel an freiem Kupfer subtoxisch wird.

Dosierung:

Die Tagesdosis wird entsprechend einer Äquivalenzdosis von 150 mg (Kinder 75-150 mg) elementarem Zink auf 3 Einzeldosen verteilt und jeweils eine Stunde vor oder 2 Stunden nach den Mahlzeiten eingenommen. Hinsichtlich der renalen Kupferausscheidung ist ein Wert unter 80 µg pro Tag (< 1,0 µmol im 24-h-Sammelurin) anzustreben. Die zeitgleiche Einnahme von Chelatbildnern mit Zink ist zu vermeiden, da sonst beide Medikamente wirkungslos werden könnten.

Nebenwirkungen:

Eine harmlose Magenunverträglichkeit mit Übelkeit und Brechreiz tritt oft bei Therapiebeginn auf, bessert sich aber meist nach einigen Wochen. Zinkacetat scheint die bessere Verträglichkeit zu haben. Der Therapieeffekt setzt deutlich später als bei Chelatbildnern ein.

Indikation:

Zink ist ideal für die Erhaltungstherapie eines entkupferten Patienten (†) (B). Zur Initialtherapie kommt es vor allem bei asymptomatischen Patienten in Frage (†) (C).

6.2.3 Tetrathiomolybdat

Wirkmechanismus:

Zur Verbesserung der Initialtherapie neurologischer Patienten führte Walshe 1986 das **Ammoniumtetrathiomolybdat** ein, oral oder intravenös applizierbar. Einerseits verhindert es nach oraler Gabe im Gegensatz zu Zink sofort die enterale Resorption durch Bindung von Kupfer im Gastrointestinaltrakt, andererseits bildet resorbiertes oder intravenös gegebenes Tetrathiomolybdat als Chelatbildner zusammen mit Kupfer und Albumin einen Komplex, so dass Kupfer unverfügbar für die intrazelluläre Aufnahme ist. Sowohl die neurologische als auch hepatische Symptomatik zeigen konform zum Rückgang des freien Kupfers im Serum eine rasche Besserung ohne initiale Verschlechterung, so dass es sich für die Initialtherapie bei primär neurologischer Symptomatik anbietet (Brewer 2001).

Dosierung:

Nach Brewer (2001) wird eine Gabe von 6 × 20 mg pro Tag (3× mit den und 3× zwischen den Mahlzeiten) für 8 Wochen als Initialtherapie vorgeschlagen. Zink kann sofort parallel oder 2 Wochen vor Absetzen von Tetrathiomolybdat komediziert werden. Alternativ beginnt die Erhaltungstherapie mit Trien wenige Tage vor Beendigung von Tetrathiomolybdat (Brewer 2001).

Nebenwirkungen:

Trotz wenig toxischer Reaktionen kann es zu reversiblen Knochenmarkdepressionen und zur Epiphysenschädigung kommen, so dass Tetrathiomolybdat bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert ist.

Indikation:

Obwohl Tetrathiomolybdat in klinischen Studien besonders beim Einsatz zur Initialtherapie gute Wirkungen zeigte, ist es noch nicht als Standardtherapeutikum etabliert. In Deutschland ist es bislang noch nicht zugelassen.

6.2.4 Obsolete Medikationen

Der erste Behandlungsversuch erfolgte 1951 mit **2,3-Dimercaptopropanol** (British-Anti-Lewisit - BAL), das als Chelatbildner mit Kupfer reagiert. Es wurde aber wegen der schmerzhaften intramuskulären Injektion bei nur mäßigem Erfolg mit der Einführung des DPA wieder verlassen.

Auch **Kaliumsulfid** wurde einige Zeit adjuvant zur Therapie eingesetzt, wegen seiner nur unzureichenden enteralen Hemmwirkung der Kupferresorption und belastendem Foetor ex ore aber wieder aufgegeben.

6.2.5 Antioxidanzien

Wirkmechanismus:

Der Einsatz von **Antioxidanzien** (Radikalfängern) basiert auf der Beobachtung, dass freies Kupfer über die Induktion freier Sauerstoffradikale den Zellmetabolismus schädigt (Roberts u. Cox 1998). Die unterschiedliche individuelle Fähigkeit, auf solche Stressoren reagieren zu können, wird angeschuldigt, mitverantwortlich für die klinische Variabilität des Morbus Wilson zu sein. Aufgrund gefundener erniedrigter Vitamin-E-Spiegel im Serum kommt so der oralen Tokopherolgabe als Zytoprotektor eine adjuvante Bedeutung zu.

Dosierung:

Mit der Einnahme von 200-400 IE Vitamin E wird der antioxidative Pool kompensiert.

Nebenwirkungen:

Es sind keine relevanten Nebenwirkungen bekannt.

Indikation:

Der Wert der Vitamin-E-Gabe liegt im adjuvanten Therapiekonzept, kontrollierte Studien fehlen (⇔) (C).

6.3 Symptomatische Therapie der neurologisch-psychiatrischen Symptome

Während eine klinische Verbesserung nach medikamentösem Therapiebeginn innerhalb von 6-24 Monaten zu erwarten ist, kommt für persistierende Symptome nach etwa 2 Jahren ein **symptomatisches Therapiekonzept** in Betracht. Es orientiert sich an Kernsymptomen, die durch L-Dopa, Clonazepam, Tiaprid, Antidepressiva, Antipsychotika, Botulinumtoxin u. a. teilweise beeinflussbar sind.

6.3.1 Kupferarme Diät

Die Einhaltung einer kupferarmen Diät kann die medikamentöse Therapie unterstützen, genügt aber allein nicht zur Kompensation der gestörten Kupferbilanz (Gitlin 1998, Herrmann et al. 1999, Stremmel et al. 1990). Auf kupferreiche Nahrungsmittel wie Innereien, Krustentiere, Nüsse, Kakao und Rosinen sollte verzichtet werden.

6.3.2 Notfalltherapie

Bei fulminantem Leberversagen ist die einzige Therapieoption eine Lebertransplantation. Zum Überbrücken der Wartezeit bis zur Transplantation erfolgt eine Notfalltherapie. Sie dient dem raschen Abfangen exzessiv erhöhter freier Kupferspiegel im Serum. Durch Albumininfusion kann freies Kupfer zunächst gebunden werden, während durch Peritonealdialyse mit Albumin, Austauschtransfusion, Plasmaaustausch oder Hämofiltration Serumkupfer eliminiert wird. Bei wenigen Patienten mit fulminantem Leberversagen wurde die Albumindialyse mit dem MARS-System (molecular adsorbent recycling system) erfolgreich eingesetzt (Manz et al. 2003, Sen et al. 2002) (⇔) (B). Die Datenlage ist aber noch unsicher.

6.3.3 Lebertransplantation

Nach einer erfolgreichen Lebertransplantation (erstmalig durch Starzl 1963) kann der Morbus Wilson klinisch als geheilt gelten, so dass eine weitere medikamentöse Therapie des Kupferstoffwechsels nicht notwendig ist. Als Indikationen gelten das fulminante Wilson-Leberversagen und die dekompensierte Leberzirrhose mit portaler Hypertension (Ösophagusvarizen, Aszites, Splenomegalie; Schilsky et al. 1994) (†) (A). Weniger definitiv ist die Indikation zur Lebertransplantation bei ausgeprägter neurologischer Symptomatik und normaler Leberfunktion. Nach Einzelfallberichten können auch Patienten mit therapieresistenten schweren neurologischen Symptomen von einer Lebertransplantation profitieren (Hermann et al. 2002b) (⇔) (C).

Literatur

1. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. Lancet 2007;369:397-408.
2. Biesold D, Günther K. Improved method for investigation of copper metabolism in patients with Wilson's disease using ⁶⁴Cu. Clin Chim Acta 1972;42:353-359.
3. Brewer GJ. Wilson's disease: A clinician's guide to recognition, diagnosis, and management. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2001.
4. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-Type ATPase similar to the Menkes gene. Nature Genetics 1993;5:327-337.
5. Caca K, Ferenci P, Kühn HJ, Polli C, Willgerodt H, Kunath B, et al. High prevalence of the H106Q mutation in East German patients with Wilson disease: rapid detection of mutations by limited sequencing and phenotype-genotype analysis. J Hepatol 2001; 35:575-581.
6. Cox DW. Molecular advances in Wilson Disease. Prog Liver Dis 1996;14:245-264.
7. Cuthbert JA. Wilson's disease. Update of a systematic disorder with protean manifestations. Gastroenterol Clin North Am 1998; 27:655-681.

8. Ferenci P. Diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:157-165.
9. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet* 2006;120:151-159.
10. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International* 2003;23:139-142.
11. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Gschwantler M, Stauber R, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:811-818.
12. Gitlin N. Wilson's disease: the scourge of copper. *J Hepatol* 1998; 28:734-739.
13. Gitlin N. Wilson disease. *Gastroenterol* 2003;125:1868-1877.
14. Glatt H, Oesch F. Mutagenicity of cysteine and penicillamine and its enantiomeric selectivity. *Biochem Pharmacol* 1985;34: 3725-3728.
15. Gollan JL, Gollan TJ. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J Hepatol* 1998;28:28-36.
16. Hefter H. Wilson's disease. Review of pathophysiology, clinical features and drug treatment. *CNS Drugs* 1994;2:26-39.
17. Hermann W, Caca K, Eggers B, Villmann T, Clark D, Berr F, et al. Genotype correlation with fine motor symptoms in patients with Wilson's disease. *Eur Neurol* 2002a;48:97-101.
18. Hermann W, Eggers B, Wagner A. The indication for liver transplant to improve neurological symptoms in a patient with Wilson's disease. *J Neurol* 2002b;249:1733-1734.
19. Hermann W, Günther P, Schneider JP, Villmann T, Kühn HJ, Eichelkraut S. Klinische und Genotyp-Phänotyp-Korrelation epidemiologischer, bildgebender und neurologischer Befunde bei Patienten mit Morbus Wilson. *Fortschr Neurol Psychiat* 2006;74:558-566.
20. Hermann W, Günther P, Wagner A, Villmann T. Klassifikation des Morbus Wilson auf der Basis neurophysiologischer Parameter. *Nervenarzt* 2005;76(6):733-739.
21. Hermann W, Villmann T, Wagner A. Elektrophysiologisches Schädigungsprofil von Patienten mit einem Morbus Wilson. *Nervenarzt* 2003;10:881-887.
22. Herrmann T, Smolarek C, Gehrke S, Schäfer M, Stremmel W. Hämochromatose und Morbus Wilson. *Internist* 1999;40:513-521.
23. Hoogenraad TU. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice. *Brain Dev* 2006;28:141-146.
24. Hoogenraad TU, van Hattum J. Zinc therapy as the initial treatment for Wilson's disease. *Arch Neurol* 1988;45:373-374.
25. Jaspert A, Claus D, Lang C, Kolominsky P, Neundörfer B. Klinik, neurologische Diagnostik und Therapie des M. Wilson. In: Huffmann G, Braune HJ, Henn KH, Hrsg. Extrapiramidal-motorische Erkrankungen. Reinbek: Einhorn-Verlag, 1994:551-555.
26. Kenngott S, Bilzer M. Inverse correlation of serum bilirubin and alkaline phosphatase in fulminant Wilson's disease. *J Hepatol* 1998;29:683.
27. Kuan P. Cardiac Wilson's disease. *Chest* 1987;91:579-583.
28. Leggio L, Addolorato G, Loudianos G, Abenavoli L, Gasbarrini G. Genotype-phenotype correlation of the Wilson disease ATP7B gene. *Am J Med Gen* 2006;140A:933.
29. Lin JJ, Lin KL, Wang HS, Wong MC. Psychological presentations without hepatic involvement in Wilson disease. *Pediatr Neurol* 2006;35:284-286.
30. Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr* 1996;63:797S-811 S.
31. Lößner J, Bachmann H, Siegemund R, Kühn HJ, Günther K. Wilson'sche Erkrankung in der DDR: Rückblick und Ausblick - eine Bilanz. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 1990;42:585-600.
32. Lößner J, Zotter J, Kühn HJ, Siegemund R, Terhaag B, Bachmann H, et al. Neue therapeutische Möglichkeiten zur Kupferelimination bei der Wilson'schen Erkrankung (hepatozerebrale Degeneration). *Z Klin Med* 1985;40:1879-1883.
33. Maier-Dobersberger T. Morbus Wilson. Diagnosestellung mit konventionellen und molekularbiologischen Methoden. *Dtsch Med Wschr* 1999;124:493-496.
34. Manz T, Ochs A, Bisse E, Strey C, Grotz W. Liver support - a task for nephrologists? Extracorporeal treatment of a patient with fulminant Wilson crisis. *Blood Purif* 2003;41:232-236.
35. Marsden CD. Wilson's disease. *Q J Med* 1987;65:959-966.
36. Reddy KR. Late onset Wilson disease frequently overlooked. *Gastroenterol* 2006;131:343.
37. Roberts EA, Cox DW. Wilson disease. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1998;12:237-256.
38. Roberts EA, Schilsky M. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37:1475-1492.
39. Roelofsen H, Wolters H, van Luyn MJA, Miura N, Kuipers F, Vonk RJ. Copper-induced apical trafficking of ATP 7B in polarized hepatoma cells provides a mechanism of biliary copper excretion. *Gastroenterology* 2000;119:782-793.
40. Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson disease. *Eur J Pediatr* 1987;146:261-265.
41. Scheinberg M, Sternlieb I. Wilson's disease, vol. XXIII. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1984:4-8.
42. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994; 19:583-587.
43. Sen S, Felldin SD, Steiner C, Larsson B, Gillett GT, Olausson M, et al. Albumin dialysis and molecular adsorbents recirculating system (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver Transpl* 2002;8:962-967.
44. Siegemund R, Günther K, Kühn HJ, Lössner J. Medikamentöse Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Kupfer. *Zentbl Pharm Pharmakother Labdiag* 1988;127:239-240.
45. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger P, Madl C, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterol* 1997;113:212-218.
46. Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology* 1990;12: 1234-1239.
47. Sternlieb I, Scheinberg IH. The role of radiocopper in the diagnosis of Wilson's disease. *Gastroenterol* 1979;77:138-142.
48. Straube A, Hermann W. Morbus Wilson, eine behandelbare metabolische Systemerkrankung. *Nervenheilkunde* 2007;26:774-780.
49. Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G. Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Int Med* 1991;115:720-726.
50. Stremmel W, Niederau C, Strohmeyer G. Genetisch determinierte Lebererkrankungen, Teil II: Morbus Wilson. *DIA-GM* 1990;10: 953-957.
51. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nature Genetics* 1993; 5:343-350.
52. Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956;21:487-495.
53. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982;1:643-647.

Verfahren zur Konsensbildung

Expertengruppe

Prof. Dr. Eugen Boltshauser, Neuropädiatrie, Kinderspital Zürich
 PD Dr. Wieland Hermann, Abteilung Neurologie, Paracelsus Klinik Zwickau
 Dr. rer. nat. Hans-Jürgen Kühn, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universität Leipzig
 Prof. Johann Willeit, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck

Federführend: PD Wieland Hermann, Abteilung Neurologie, Paracelsus Klinik Zwickau, Werdauer Straße 68, 08060 Zwickau
 E-Mail: Dr.Wieland.Hermann@pk-mx.de

Das Manuskript der Leitlinie wurde durch den federführenden Autor PD W. Hermann zunächst erstellt. Der laborchemische Beitrag erfolgte durch Herrn Dr. rer. nat. H.-J. Kühn. Prof. E. Boltshauser und Prof. J. Willeit gaben einzelne Hinweise zum Manuskript und ergänzten Spezifika in

Erstellungsdatum:

10/2005

Letzte Überarbeitung:

10/2008

Nächste Überprüfung geplant:

k.A.

XXXXXXXXXX Beachte [Präambel](#) zu den Leitlinien Neurologie XXXXXXXXXXXX

Zurück zum [Index Leitlinien der Dt. Ges. für Neurologie](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - **insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

Stand der letzten Aktualisierung: 10/2008

© **Deutsche Gesellschaft für Neurologie**

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 10.02.2009; 15:23:21