

KAPITEL  
Extrapyramidalmotorische Störungen

## Morbus Wilson

**Entwicklungsstufe:** S1  
**Stand:** September 2012  
**AWMF-Registernummer:** 030/91  
[COI-Erklärung](#)

**Federführend**  
Prof. Dr. Wieland Hermann, Zwickau  
[prof.wieland.hermann@paracelsus-kliniken.de](mailto:prof.wieland.hermann@paracelsus-kliniken.de)

### Was gibt es Neues?

#### Pathogenese

- Gegenwärtig sind mehr als 350 Mutationen im Wilson-Gen bekannt (Datenbank: <http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp>), 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-, IBZM-SPECT, Abdomensonografie) und elektrophysiologische Diagnostik (FAEP, MEP, 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 cMRT-Kontrolle nach 4–6 Jahren bzw. sofort bei neurologischer Verschlechterung. Sie dient dabei auch dem differenzialdiagnostischen Ausschluss anderer hirnganischer Prozesse.

#### Therapie

- Bei fulminantem Leberversagen wurde die Albumindialyse mit dem MARS-System („molecular adsorbent recycling system“) zum „bridging“ bis zur Lebertransplantation eingesetzt.
- Zinksalze sind nach neueren Studien bei hepatischem Verlauf problematisch, eine Chelatortherapie ist günstiger.

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Jede unklare nicht infektiöse Lebersymptomatik und jede unklare extrapyramidale Bewegungsstörung insbesondere bis zum 45. Lebensjahr sollten zum differenzialdiagnostischen Ausschluss eines Morbus Wilson veranlassen.
- Frühzeitiger Therapiebeginn und lebenslange Kontrolle (Kupferstoffwechsel ca. 1- bis 2-jährlich) sind erforderlich.

- Ein Familien-Screening eines diagnostizierten Wilson-Patienten ist notwendig und betrifft alle Geschwister (Risiko ca. 25 %) und Kinder (Risiko ca. 0,5 %).
- Ab einem Alter von 4–5 Jahren erfolgt im Allgemeinen die Diagnostik bei Verdacht bzw. positiver Familienanamnese.
- Keine Unterbrechung der entkupfernden Therapie in der Schwangerschaft; Dosisreduzierung auf 2/3 im letzten Trimenon.
- Unter einer D-Penicillamin-Therapie (DPA) ist das Stillen nicht empfehlenswert.
- Idealerweise vor geplanter Schwangerschaft Umstellung auf eine Zinkmedikation.
- DPA ist das Mittel der Wahl zur Initialtherapie bei hepatisch und neurologisch symptomatischen Patienten, alternativ Trientine.
- Eine Pyridoxinsubstitution (20 mg pro Tag) ist bei DPA-Medikation erforderlich.
- Präsymptomatische Patienten erhalten von Beginn an eine Zinkmedikation.
- Bei fulminantem Leberversagen besteht in der Regel die Indikation zur Lebertransplantation; diese ist oft die einzige lebensrettende Option (High Urgent Indikation bei Eurotransplant).

## Einführung

Nur die rechtzeitige Diagnosestellung und Therapieanleitung kann den Stoffwechseldefekt beim Morbus Wilson kompensieren und klinische Symptombefreiheit erreichen. Besonders die Therapieeinleitung bedarf Erfahrung, um endogene Kupferintoxikationen, aber auch Medikamentennebenwirkungen zu vermeiden.

## Definition und Klassifikation

### Begriffsdefinition und Nosografie

Der Morbus Wilson (Synonyme: hepatolentikuläre Degeneration, Pseudosklerose Westphal) ist eine autosomal-rezessive Störung des hepatischen Kupferstoffwechsels, die zu einer gestörten biliären Kupferexkretion und zu 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 neurologischen Symptomatik einher und verläuft unbehandelt tödlich. Mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten ist eine effiziente symptomatische Therapie der Stoffwechselstörung möglich, die aber einer fortgesetzten Kontrolle bedarf.

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 Häufigkeitsgipfel zwischen dem 13. und 24. Lebensjahr angegeben (Löfner et al. 1990, Roberts u. Cox 1998). In ▶ Tab. 14.1 sind die möglichen klinischen Manifestationen an den Organsystemen zusammengefasst.

Tab. 14.1 Symptome des Morbus Wilson.

Organsystem	Symptomatik
Leber	<ul style="list-style-type: none"> <li>• asymptomatische Hepatomegalie und Transaminasenanstieg</li> <li>• isolierte Splenomegalie, Hepatosplenomegalie, Abdominalschmerz</li> <li>• chronische Transaminasenerhöhung</li> <li>• Fettleber</li> <li>• akute Hepatitis</li> <li>• chronisch-aktive Hepatitis</li> <li>• Leberzirrhose (ggf. mit portaler Hypertension), Aszites, Ikterus</li> <li>• fulminantes Leberversagen</li> </ul>
Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pseudosklerotische Verlaufsform mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tremor (Ruhe-, Halte-, Intentionstremor, flapping Tremor)</li> <li>- skandierender Dysarthrie, zerebellärer Ataxie, Nystagmus</li> </ul> </li> <li>• pseudoparkinsonistische Verlaufsform mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypo-/Bradykinese, Rigidity, Dysarthrie, Tremor</li> </ul> </li> <li>• arrhythmisch-hyperkinetische Verlaufsform mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>- choreoathetoider Dyskinesie, Dystonie</li> </ul> </li> <li>• sonstige neurologische Befunde:</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schreib-/Feinmotorikstörung</li> <li>- Dysphagie mit Pseudohypersalivation</li> <li>- Gangstörung, selten Spastik</li> <li>- selten epileptische Anfälle</li> </ul>
Psyche	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Persönlichkeitsstörung (Affekt und Impulskontrolle)</li> <li>● kognitive Störung</li> <li>● Verhaltensstörung</li> <li>● Depression</li> <li>● Psychose</li> </ul>
Nieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>● renal tubuläre Azidose (bis Fanconi-Syndrom)</li> <li>● proximale und/oder distale tubuläre Dysfunktion (Aminoazidurie, Hyperphosphaturie, Hyperkalzurie, Glukosurie, K-Verlust, Urikosurie, Bicarbonatmangel)</li> <li>● Urolithiasis</li> <li>● Peptidurie, Proteinurie</li> </ul>
Augen	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Kayser-Fleischer-Kornealring</li> <li>● Hemeralopie (kasuistisch)</li> <li>● selten Sonnenblumenkatarakt</li> </ul>
Herz	<ul style="list-style-type: none"> <li>● EKG-Veränderungen</li> <li>● Arrhythmie</li> <li>● Kardiomyopathie</li> <li>● autonome Dysfunktion</li> </ul>
Gastrointestinaltrakt	<ul style="list-style-type: none"> <li>● exokrine Pankreasinsuffizienz, Pankreatitis</li> <li>● Cholelithiasis</li> <li>● spontane bakterielle Peritonitis</li> </ul>
Muskel/Skelett	<ul style="list-style-type: none"> <li>● kupferinduzierte Rhabdomyolyse</li> <li>● hypokaliämische Muskelschwäche</li> <li>● Osteoporose/Osteomalazie</li> <li>● Osteochondritis dissecans</li> <li>● Vitamin-D-resistente Rachitis</li> <li>● Arthritis/Arthralgie</li> <li>● degenerative Wirbelsäulenveränderungen</li> </ul>
Endokrinium	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Amenorrhö, testikuläre Dysfunktion</li> <li>● selten Hypoparathyreoidismus</li> <li>● Abort</li> </ul>
Hämatologisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sekundärschäden der Lebererkrankung (Koagulopathie), des Hypersplenismus (Leukopenie, Thrombozytopenie)</li> <li>● Coombs-negative Hämolyse, Anämie</li> </ul>
Haut	<ul style="list-style-type: none"> <li>● selten azurblaue Lunulae</li> <li>● Acanthosis nigrans</li> <li>● Hyperpigmentation</li> <li>● Spider-Nävi</li> </ul>

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. 14.1). 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. 14.1). Psychopathologische Veränderungen können das klinische Erscheinungsbild unterschiedlich stark mit prägen. Sie korrelieren mehr mit dem Auftreten neurologischer als mit dem Vorliegen hepatischer Symptome (Medalia u. Scheinberg 1989) und sind selten der initiale Befund (Sahoo et al. 2010).

### Verlaufstypen

Der Krankheitsverlauf kann in ein präklinisches (asymptomatisches) und klinisches (symptomatisches) Stadium unterteilt werden. Als episodische Frühmanifestationen treten hämolytische und hepatisch-ikterische Schübe sowie eine unklare Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie auf (Stremmel et al. 1990). Frühsymptome seitens des Zentralnervensystems sind psychische Auffälligkeiten und passagere neurologische Symptome wie Tremor, Schreib-, Schluck- und Sprechstörungen.

Hinsichtlich der klinischen Manifestation wird zwischen einer nicht neurologischen (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, zum Teil in Kombination 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 unterschiedlicher Ausprägung bis zur Demenz und Depression bis zu psychotischen Symptomen. In fast 10 % der Fälle manifestiert sich der Morbus Wilson mit psychiatrischen Symptomen (Marsden 1987, Hefter 1994, Lin et al. 2006).

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 (Virus-negativer) Hepatitis und akuter (Coombs-negativer) Hämolyse. In diesem Stadium kann auch ein fulminantes Leberversagen auftreten. Im Verlauf bildet sich durch chronischen Zelluntergang, Entzündung und Fibrose eine Leberzirrhose heraus, die durch eine portale Hypertension mit Ösophagusvarizenblutung und Aszites kompliziert werden kann.

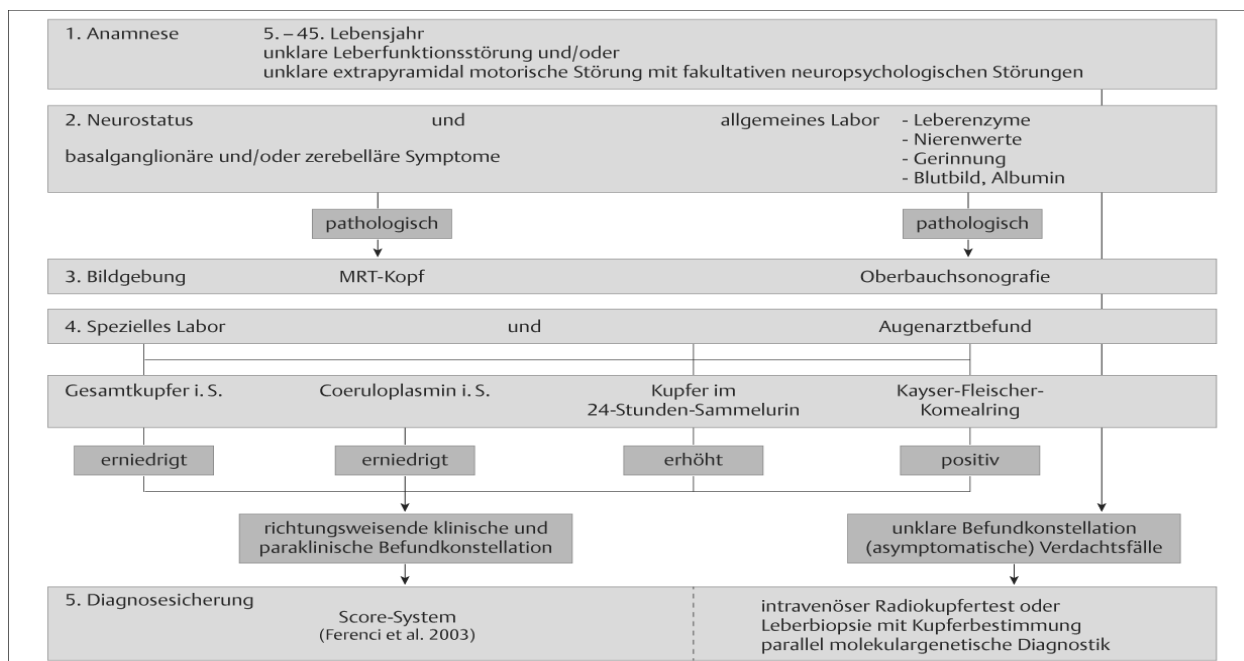
Nur selten wird eine Kardiomyopathie mit Herzrhythmusstörungen beobachtet (Kuan 1987).

Durch Kupferablagerung entsteht über eine tubuläre Dysfunktion (bis Fanconi-Syndrom) eine Niereninsuffizienz bzw. ggf. infolge der Nebenwirkung einer DPA-Therapie eine membranöse Glomerulonephritis mit Proteinurie (► Tab. 14.1).

### Diagnostik

Die auf der klinischen Symptomatik einer unklaren hepatischen Erkrankung ab dem 5. Lebensjahr ohne bzw. ab der Pubertät oft mit extrapyramidalmotorischen Störungen sowie eines Kayser-Fleischer-Kornealrings beruhende Verdachtsdiagnose eines Morbus Wilson erfordert die biochemische Analyse zur Diagnosesicherung (Steindl et al. 1997, Gollan u. Gollan 1998, Roberts u. Schilsky 2008, Huster 2010). Weiterhin muss bei jedem Patienten unter 45 Jahren mit einer unklaren Bewegungsstörung auch an einen Morbus Wilson gedacht werden, insbesondere wenn sensorische Symptome fehlen (► Abb. 14.1). Extrem selten kann es zu einer Manifestation jenseits des 45. Lebensjahres kommen (Reddy 2006).

**Abb. 14.1** Stufenschema der Diagnostik bei Verdacht auf Morbus Wilson (intravenöser Radiokupfertest derzeit nur eingeschränkt verfügbar; Score-System s. u.).



Das Vorliegen eines **Kornealarings** 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-Dobersberger 1999).

### Biochemische Analyse

Zur laborchemischen Befundkonstellation gehören:

- erhöhte Urinkupferausscheidung ( $> 80 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ )
- erniedrigter Serum-Coeruloplasminspiegel ( $< 20 \text{ mg/dl}$ )
- erniedrigtes Serumkupfer ( $< 60 \mu\text{g/dl}$ , im hämolytischen Stadium erhöht möglich)
- erhöhtes freies Serumkupfer ( $> 10 \mu\text{g/dl}$ , entspricht mehr als 10 % des Gesamtserumkupfers)
- erhöhter Kupfergehalt im Leberbiopstat ( $> 250 \mu\text{g/g}$  Trockengewicht) (Ferenci 2004, Ferenci et al. 2005).

Die angegebenen Laborwerte sind nur laborspezifische Richtwerte. Für eine sichere Aussage der Leberbiopsie ist ein repräsentatives Biopstat nötig, ggf. muss eine Mehrfachbiopsie infolge inhomogener hepatischer Kupferverteilung erfolgen. Zugunsten einer nicht invasiven Diagnostik befürworten wir den **intravenösen Radiokupfertest** gegenüber einer Leberbiopsie (s. u.).

Der **DPA-Belastungstest** kann ein hilfreicher diagnostischer Zusatztest sein. Dabei werden  $3 \times 500 \text{ mg DPA}$  während einer 24-stündigen Urinsammlung verabreicht. Bei Kindern gilt eine renale Kupferausscheidung von mehr als  $1600 \mu\text{g}/24 \text{ h}$  ( $> 25 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ ) 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  $\gamma$ -GT-Werte** bei erniedrigter alkalischer Phosphatase sind ebenfalls richtungsweisend (Kenngott u. Bilzer 1998).

### Diagnosekriterien

Die klinische Verdachtsdiagnose eines Morbus Wilson muss gestellt werden, wenn folgende Befundkonstellation vorliegt (Gitlin 1998, Gitlin 2003, Sternlieb 1990):

- Kayser-Fleischer-Kornealrin
- unklare hepatische und/oder neurologische Symptome
- erhöhtes Urinkupfer
- erhöhtes Leberkupfer
- erniedrigter Serum-Coeruloplasminspiegel
- erniedrigtes Serumkupfer

Jedoch ist die Befundkonstellation selten so eindeutig. Für die Diagnosesicherung kann ein Scoring-System hilfreich sein (► Tab. 14.2) (Ferenci et al. 2003). Die Diagnose auf der Basis einer Punktzuweisung (Scoring) für verschiedene Parameter hat sich in der Praxis jedoch noch nicht durchgesetzt.

**Tab. 14.2 Punkte-Score zur Diagnose des Morbus-Wilson (Ferenci et al. 2003).**

<b>Merkmal</b>	<b>Score</b>
Kayser-Fleischer-Ring	0 / 2
neuropsychiatrische Symptome	0 / 2
Coombs-negative hämolytische Anämie	0 / 1
Urinkupfer-Ausscheidung	0 / 1 / 2
Leberkupfer, quantitativ	-1 / 1 / 2
Leberkupfer, Rhodaninfärbung	0 / 1
Coeruloplasmin	0 / 1 / 2
Mutationsnachweis	0 / 1 / 4
<b>Auswertung</b>	
Score 4:	Diagnose hochwahrscheinlich
Score 2–3:	Diagnose möglich, weitere Untersuchungen nötig
Score 0–1:	Diagnose unwahrscheinlich

### Zusätzliche Untersuchungen

Der **intravenöse Radiokupfertest** (Kinetik des kurzlebigen Isotops  $^{64}\text{Cu}$ ; derzeit nur eingeschränkt verfügbar) ermöglicht ab einem Alter von 4–6 Jahren die Diagnosestellung auch bei unklaren Laborparametern (Sternlieb u. Scheinberg 1979, Roberts u. Cox 1998). Zusätzlich ermöglicht dieser Test eine Differenzierung zwischen homozygoten und heterozygoten Merkmalsträgern (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 Haplotypanalysen. 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 (Maier-Dobersberger 1999, Ferenci 2004). 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).

Das **Familien-Screening** eines diagnostizierten Wilson-Patienten ist zwingend erforderlich und betrifft alle Geschwister und Kinder ab dem 5. Lebensjahr. Sehr zuverlässig bei gesicherter Diagnose eines Morbus Wilson innerhalb der Familie ist die Durchführung der Haplotypenanalyse, um bislang asymptomatische Verwandte zu identifizieren. Zusätzlich kann mit der DNA-Strip-Technologie nach den häufigsten Mutationen (H1069Q, 3400delC) gefahndet werden.

## Therapie

### Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

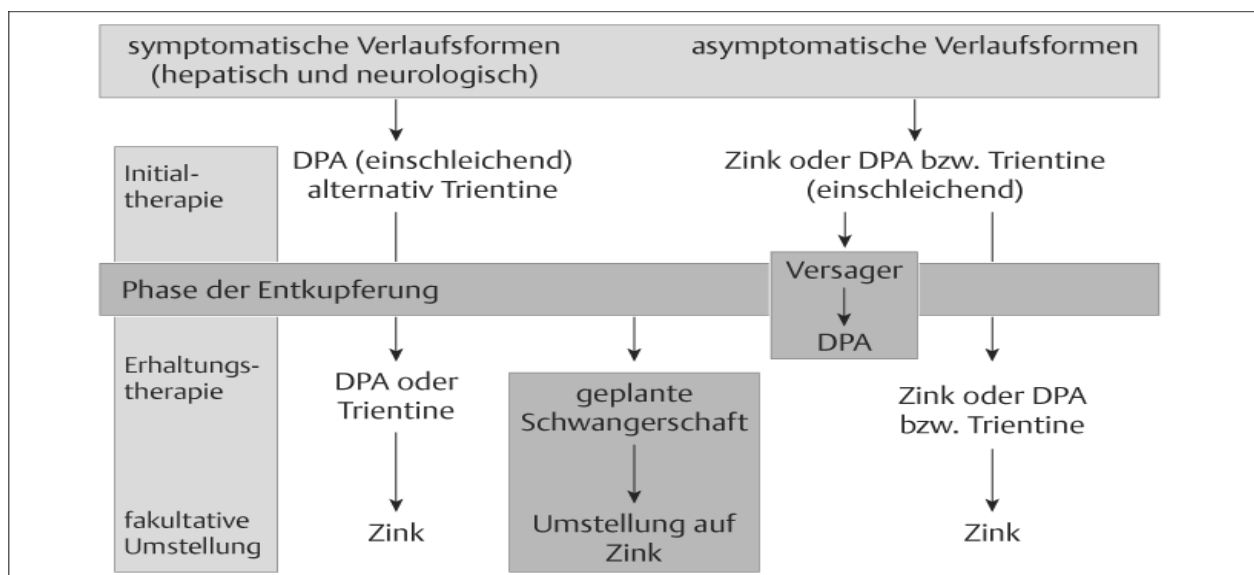
Infolge einer fehlenden kausalen Therapie ist es das Ziel der medikamentösen Behandlung, eine normale Kupferhomöostase zu erreichen und zu erhalten. Auf metabolischer Ebene bedeutet dies, den Stoffwechsel durch erhöhte renale Elimination und durch verminderte enterale Resorption zunächst in eine negative Kupferbilanz zu führen (Initialtherapie) und später auszugleichen (Erhaltungstherapie). Chelatbildner ermöglichen die Mobilisierung der Kupferdepots durch Bildung eines nierengängigen Kupferchelatkompleses, während Zink die Induktion der Metallothioneinsynthese in den Enterozyten stimuliert. Durch enterales Metallothionein wird Kupfer in den Enterozyten gebunden und so detoxifiziert. Der Kupfermetalothioneinkomplex 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-Stunden-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, Lowette et al. 2010, Weiss et al. 2011). 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. Manche Autoren propagieren auch die Kombinationsbehandlung (tageszeitlich versetzt) mit Chelatbildnern und Zinksalzen.

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

Von besonderer Bedeutung ist ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn manifest Erkrankter, aber auch präsymptomatischer Patienten. 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 Trientine 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 2/3 zu reduzieren, damit ausreichend Kupfer für den Fetus zur Verfügung steht. Idealerweise sollte jedoch vor einer geplanten Schwangerschaft die Entkupferung des Organismus erreicht sein und eine Umstellung auf eine Zinkmedikation erfolgen (► Abb. 14.2). Wegen des Übertritts von DPA in die Muttermilch ist vom Stillen unter DPA-Therapie abzuraten.

**Abb. 14.2** Therapieablauf bei Morbus Wilson.



### Therapiekontrolle

Der entscheidende Monitoringparameter ist die Bestimmung der Ausscheidung von **Kupfer im 24-Stunden-Sammelurin**. Zunächst wird nach einer zweitägigen Medikamentenpause die basale Kupferausscheidung ermittelt, gefolgt von einer Messung unter Medikation. Die therapeutischen Zielwerte sind den Wirkstoffen zugeordnet (siehe Pharmakotherapie). 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 Sonografie), der Thrombozyten, der Nierenwerte (Proteinurie) sowie des neurologischen Befundes erfolgt ebenfalls in einem 2-jährigen Intervall. Bis zu einer etwa 2-jährigen Therapiedauer nach Behandlungsbeginn kann eine Besserung der extrapyramidalmotorischen Symptome bis zur vollständigen Remission erreicht werden. Persistierende Befunde nach 2 Jahren Therapie weisen auf irreversible degenerative Läsionen basalganglionärer und zerebellärer Bahnen hin. 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 der **elektrophysiologischen Diagnostik** (sensibel und motorisch evozierte Potenziale, EEG) sind nicht spezifisch für das Vorliegen eines Morbus Wilson (Jaspert et al. 1994, Hermann et al. 2003, Günther et al. 2010). Sie können sich aber unter suffizienter Therapie bessern bzw. bei Versagen das Voranschreiten der Erkrankung zum Teil vor der klinischen Manifestation belegen. Nach einer Ausgangsuntersuchung bei Beginn der Therapie erfolgt die erste Kontrolle nach 2 Jahren. Im weiteren Verlauf genügt eine bildgebende 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, Hermann et al. 2005).

### Pharmakotherapie (► Tab. 14.3)

Tab. 14.3 für die Therapie des Morbus Wilson zugelassene und empfohlene Wirkstoffe und Dosierungen.

Substanzen	Dosierung	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
D-Penicillamin (Metallcaptase 150/300, Trolovol 300)	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 <sub>6</sub> -Mangel  immunologisch vermittelt: Hautallergie, Pemphigus, Immunkomplexnephritis, Tubulopathie, nephrotisches Syndrom, Lupus erythematoses, Knochenmarkdepression, myasthenes Syndrom	Allergie, Niereninsuffizienz, aplastische Anämie   relative Kontraindikation: Myasthenia gravis
Trientine (Trientine 300, Cuprid 250)	initial 300 mg/d einschleichend über 3 Monate  Erhaltungsdosis 4 × 300 mg/d oder 2 × 600 mg/d  Maximaldosis 2400 mg/d  Kinder max. 900 mg/d	leichte Allergie, leichter Eisenmangel	keine
Zinkacetat/- sulfat (Wilzin, Zinkomed)	Äquivalenzdosis 3 × 50 mg elementares Zink pro Tag  Kinder 75–150 mg elementares Zink pro Tag	Magenunverträglichkeit, Übelkeit, Druckgefühl, Brechreiz	keine

### Chelatbildner

#### D-Penicillamin (D- $\beta$ , $\beta$ -Dimethylcystein, DPA)

- Metallcaptase 150/300 mg
- Trolovol 300 mg

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

**Dosierung:** Der Therapiebeginn erfolgt initial einschleichend über 6 Monate, beginnend mit einer Dosis von 150 mg pro Tag. Alle 3 Tage kann dann bei Verträglichkeit die Dosis 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 pro Tag), verteilt auf 2–3 Einzeldosen. Ihre Höhe orientiert sich an der renalen Kupferausscheidung pro Tag, die unter fortgeführter DPA-



Therapie > 500 µg (> 7,5 µmol im 24-Stunden-Sammelurin) betragen sollte. Aufgrund seiner Wirkung als Pyridoxinantimetabolit ist die Kombination von DPA mit 20 (–40) mg Pyridoxin pro Tag erforderlich.

**Nebenwirkungen:** DPA ist sehr effektiv in der Initialtherapie, jedoch limitieren Nebenwirkungen bei bis zu 20 % der Patienten seinen Einsatz (Lößner et al. 1985, Cuthbert 1998). Bei zu schneller Eindosierung kann es initial zu einer Verschlechterung der extrapyramidalmotorischen Symptome kommen. Neben leichteren beherrschbaren Störungen, verursacht durch eine dosisabhängige Toxizität (Erythem, Blutbildveränderungen, leichte Proteinurie), können im Verlauf auch schwere immunologisch vermittelte Reaktionen auftreten (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 Tage, danach Kontrolle der Wirkung) empfohlen. Die späten Nebenwirkungen der DPA-Therapie verlangen ein Umsetzen der Therapie auf Trientine oder Zink.

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

### Triethylentetramin-Dihydrochlorid (Trientine)

- Trientine 300 mg
- Cuprid 250 mg

**Wirkmechanismus:** Trientine 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 der etwas schwächeren chelatbildenden Wirkung ist der therapeutische Effekt mit dem von DPA vergleichbar.

**Dosierung:** Die Therapie beginnt mit einer einschleichenden Dosierung über 3 Monate von zunächst 300 mg pro Tag, gefolgt von einer schrittweisen Steigerung auf 1200–2400 mg pro Tag (Kinder 600–900 mg pro Tag. Jeweils in 3–4 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-Stunden-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:** Trientine ist in allen Stadien der Krankheit ein hochwirksames Medikament und eignet sich sehr gut zur Langzeittherapie.

### Zinksalze

#### Zinkacetat, -sulfat

- Zinkomed: 220 mg Zinksulfat entspricht 50 mg Zn<sup>2+</sup>
- Wilzin 50 mg: 167,84 mg Zinkacetat-Dihydrat entspricht 50 mg Zn<sup>2+</sup>
- Wilzin 25 mg: 83,92 mg Zinkacetat-Dihydrat entspricht 25 mg Zn<sup>2+</sup>

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 Wirkung 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 1 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-Stunden-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 besser verträglich zu sein als Zinksulfat.

**Indikation:** Zink ist ideal für die Erhaltungstherapie eines entkupferten Patienten. Zur Initialtherapie kommt es vor allem bei asymptomatischen Patienten in Frage. Jedoch wurden vereinzelt auch Verschlechterungen unter einer Monotherapie beschrieben (Linn et al. 2009).

### **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, sodass 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, sodass es sich für die Initialtherapie bei primär neurologischer Symptomatik anbietet (Brewer 2001).

**Dosierung:** Nach Brewer 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 Trientine wenige Tage vor Beendigung von Tetrathiomolybdat (Brewer 2001).

**Nebenwirkungen:** Trotz wenig toxischer Reaktionen kann es zu reversiblen Knochenmarkdepressionen und zur Epiphysenschädigung kommen, sodass 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.

### **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.

### **Obsoleete 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.

### **Weitere, spezielle Therapieformen**

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.

### **Kupferarme Diät**

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

### **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 (Sen et al. 2002, Manz et al. 2003). Die Datenlage ist aber noch unsicher.

### **Lebertransplantation**

Nach einer erfolgreichen Lebertransplantation (erstmalig durch Starzl 1963, der erste Wilson-Patient von DuBois et al. 1971) kann der Morbus Wilson klinisch als geheilt gelten, sodass eine weitere medikamentöse Therapie des Kupferstoffwechsels nicht notwendig ist. Als Indikationen gelten das fulminante Wilson-Leberversagen und die dekompenzierte Leberzirrhose mit portaler Hypertension (Ösophagusvarizen, Aszites, Splenomegalie) (Schilsky et al. 1994). 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).

## **Spezielle Aspekte für Österreich und die Schweiz**

### **Österreich:**

- D-Penicillamin: Artamin 150/250 mg
- Trientine: Trientine 300 nur Bezug über die internationale Apotheke

### **Schweiz:**

- D-Penicillamin: Metalcaptase 150/300 mg (aus Deutschland zu beziehen)
- Zink-D-Glukonat: Zink Verla 20
- Trientine: Trientine 300 nur Bezug über die internationale Apotheke

## **Versorgungskoordination**

Die Leitlinie ist anzuwenden für den ambulanten und stationären Bereich.

### **Redaktionskomitee**

Prof. Dr. Wieland Hermann, Abteilung für Neurologie, Paracelsus-Klinik Zwickau  
Priv.-Doz. Dr. Dominik Huster, Klinik für Gastroenterologie und Onkologie, Zentrum für Innere Medizin, Ev. Diakonissenkrankenhaus Leipzig  
Prof. Dr. Gerhard Ransmayr, Abteilung für Neurologie, Allgemeines Krankenhaus Linz  
Prof. Dr. Eugen Boltshauser (emerit.), Universitäts-Kinderklinik Zürich

**Federführend:** Prof. Dr. Wieland Hermann, Abteilung für Neurologie, Paracelsus-Klinik Zwickau, Werdauer Straße 68, 08060 Zwickau

E-Mail: [prof.wieland.hermann@paracelsus-kliniken.de](mailto:prof.wieland.hermann@paracelsus-kliniken.de)

**Entwicklungsstufe der Leitlinie:** S1

### **Finanzierung der Leitlinie**

Die Leitlinie Morbus Wilson erhält keine finanzielle Unterstützung.

### **Methodik der Leitlinienentwicklung**

#### **Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen**

Die Leitliniengruppe besteht aus Neurologen und Internisten unter federführender Leitung des Neurologen. Interessengruppen sind nicht beteiligt.

#### **Recherche und Auswahl wissenschaftlicher Belege**

Die Literaturrecherche berücksichtigt internationale wissenschaftliche Publikationen. Diagnostische und therapeutische Hinweise werden anhand von Veröffentlichungen internationaler Meinungsbildner sowie eigener Erfahrungen gewichtet.

### Verfahren zur Konsensfindung

Handlungsempfehlungen von Expertengruppen (S1-Prinzip) dienen als Grundlage therapeutischer Aussagen. Im persönlichen und telefonischen Kontakt zu den Mitgliedern der Leitlinienkommission wird eine gemeinsame Empfehlung erarbeitet.

### Literatur

- Biesold D, Günther K. Improved method for investigation of copper metabolism in patients with Wilson's disease using  $^{64}\text{Cu}$ . *Clin Chim Acta* 1972; 42: 353–359
- Brewer GJ. Wilson's disease: A clinician's guide to recognition, diagnosis, and management. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2001
- Cuthbert JA. Wilson's disease. Update of a systematic disorder with protean manifestations. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 655–681
- DuBois RS, Rodgerson DO, Martineau G et al. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease. *Lancet* 1971; 1: 505–508
- Ferenci P. Diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 157–165
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International* 2003; 23: 139–142
- Ferenci P, Czlonkowska A, Merle U et al. Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 1294–1298
- Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 811–818
- Gitlin N. Wilson's disease: the scourge of copper. *J Hepatol* 1998; 28: 734–739
- Gitlin N. Wilson disease. *Gastroenterol* 2003; 125: 1868–1877
- Glatt H, Oesch F. Mutagenicity of cysteine and penicillamine and its enantiomeric selectivity. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 3725–3728
- Gollan JL, Gollan TJ. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J Hepatol* 1998; 28: 28–36
- Günther P, Baum P, Villmann T et al. EEG-Befunde in der stabilen Therapiephase des Morbus Wilson. *Klin Neurophysiol* 2010; 3: 193–197
- Hefter H. Wilson's disease. Review of pathophysiology, clinical features and drug treatment. *CNS Drugs* 1994; 2: 26–39
- Hermann W, Caca K, Eggers B et al. Genotype correlation with fine motor symptoms in patients with Wilson's disease. *Eur Neurol* 2002a; 48: 97–101
- 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
- Hermann W, Günther P, Schneider JP et al. Klinische und Genotyp-Phänotyp-Korrelation epidemiologischer, bildgebender und neurologischer Befunde bei Patienten mit Morbus Wilson. *Fortschr Neurol Psychiat* 2006; 74: 558–566
- Hermann W, Günther P, Wagner A et al. Klassifikation des Morbus Wilson auf der Basis neurophysiologischer Parameter. *Nervenarzt* 2005; 76: 733–739
- Hermann W, Villmann T, Wagner A. Elektrophysiologisches Schädigungsprofil von Patienten mit einem Morbus Wilson. *Nervenarzt* 2003; 10: 881–887
- Herrmann T, Smolarek C, Gehrke S et al. Hämochromatose und Morbus Wilson. *Internist* 1999; 40: 513–521
- Hoogenraad TU. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice. *Brain Dev* 2006; 28: 141–146
- Hoogenraad TU, van Hattum J. Zinc therapy as the initial treatment for Wilson's disease. *Arch Neurol* 1988; 45: 373–374
- Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 531–539
- Jaspert A, Claus D, Lang C et al. Klinik, neurologische Diagnostik und Therapie des M. Wilson. In: Huffmann G, Braune HJ, Henn KH, Hrsg. Extrapiramidalmotorische Erkrankungen. Reinbek: Einhorn-Pressen Verlag; 1994: 551–555
- Kenngott S, Bilzer M. Inverse correlation of serum bilirubin and alkaline phosphatase in fulminant Wilson's disease. *J Hepatol* 1998; 29: 683
- Korman JD, Volenberg I, Balko J et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 2008; 48: 1167–1174
- Kuan P. Cardiac Wilson's disease. *Chest* 1987; 91: 579–583
- Leggio L, Addolorato G, Loudianos G et al. Genotype-phenotype correlation of the Wilson disease ATP7B gene. *Am J Med Gen* 2006; 140A: 933

- Lin JJ, Lin KL, Wang HS et al. Psychological presentations without hepatic involvement in Wilson disease. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 284–286
- Linn FH, Houwen RH, van Hattum J et al. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. *Hepatology* 2009; 50: 1442–1452
- Lößner J, Bachmann H, Siegemund R et al. Wilsonsche Erkrankung in der DDR: Rückblick und Ausblick – eine Bilanz. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 1990; 42: 585–600
- Lößner J, Zotter J, Kühn HJ et al. Neue therapeutische Möglichkeiten zur Kupferelimination bei der Wilsonschen Erkrankung (hepatozerebrale Degeneration). *Z Klin Med* 1985; 40: 1879–1883
- Lowette KF, Desmet K, Witters P et al. Wilson's disease: long-term follow-up of a cohort of 24 patients treated with D-penicillamine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 564–571
- Maier-Dobersberger T. Morbus Wilson. Diagnosestellung mit konventionellen und molekularbiologischen Methoden. *Dtsch Med Wschr* 1999; 124: 493–496
- Manz T, Ochs A, Bisse E et al. Liver support – a task for nephrologists? Extracorporeal treatment of a patient with fulminant Wilson crisis. *Blood Purif* 2003; 41: 232–236
- Marsden CD. Wilson's disease. *Q J Med* 1987; 65: 959–966
- Medalia A, Scheinberg IH. Psychopathology in patients with Wilson's disease. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 662–664
- Reddy KR. Late onset Wilson disease frequently overlooked. *Gastroenterol* 2006; 131: 343
- Roberts EA, Cox DW. Wilson disease. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1998; 12: 237–256
- Roberts EA, Schilsky M. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003; 37: 1475–1492
- Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2089–2111
- Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson disease. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 261–265
- Sahoo MK, Avasthi A, Sahoo M et al. Psychiatric manifestations of Wilson's disease and treatment with electroconvulsive therapy. *Indian J. Psychiatry* 2010; 52: 66–68
- Scheinberg M, Sternlieb I. Wilson's Disease. Vol. XXIII. Philadelphia: W. B. Saunders; 1984: 4–8
- Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994; 19: 583–587
- Sen S, Feldin SD, Steiner C et al. Albumin dialysis and molecular adsorbents recirculating system (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver Transpl* 2002; 8: 962–967
- Siegemund R, Günther K, Kühn HJ et al. Medikamentöse Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Kupfer. *Zentbl Pharm Pharmakother Labdiag* 1988; 127: 239–240
- Steindl P, Ferenci P, Dienes HP et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterol* 1997; 113: 212–218
- Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology* 1990; 12: 1234–1239
- Sternlieb I, Scheinberg IH. The role of radiocopper in the diagnosis of Wilson's disease. *Gastroenterol* 1979; 77: 138–142
- Straube A, Hermann W. Morbus Wilson, eine behandelbare metabolische Systemerkrankung. *Nervenheilkunde* 2007; 26: 774–780
- Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C et al. Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Int Med* 1991; 115: 720–726
- Stremmel W, Niederau C, Strohmeyer G. Genetisch determinierte Lebererkrankungen, Teil II: Morbus Wilson. *DIA-GM* 1990; 10: 953–957
- Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956; 21: 487–495
- Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982; 1: 643–647
- Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1189–1198



Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)

**Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie**

Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

[>Buch bei Amazon bestellen](#)



[>Als App für iPhone und iPad bei iTunes](#)