

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Morbus Wilson

Entwicklungsstufe: S1

**Federführend: Prof. Dr. med. habil. Wieland Hermann,
Langenthal**

**Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft
für Neurologie (DGN)**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte und Ärztinnen 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 und Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version

AWMF-Versionsnr.: 5.0

Vollständig überarbeitet: 12. Mai 2025

Gültig bis: 11. Mai 2030

Kapitel: Extrapiramidalmotorische Störungen

Zitierhinweis

Hermann W. et al., Morbus Wilson, S1-Leitlinie, 2025, in:
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien
für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online:
www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

w.hermann@sro.ch

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)

Redaktionskomitee

- Prof. Dr. Siegfried Martin Muhlack, Neurologe und Psychiater, St. Josef-Hospital Bochum, Katholisches Klinikum, Universitätsklinik Ruhr-Universität Bochum
- Prof. Dr. Heinz Zoller, Internist, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich
- Prof. Dr. Karl Heinz Weiss, Internist, Krankenhaus Salem der Evangelischen Stadtmission Heidelberg
- Prof. Dr. Dominik Huster, Internist, Internistische Gemeinschaftspraxis Kluge/Huster Klinikum Altenburger Land
- Prof. Dr. Elke Lainka, Pädiaterin, Universitätsmedizin Essen Kinderklinik II (DGKJ)
- Dr. rer. nat. Amelie Stalke, Genetikerin, Medizinische Hochschule Hannover/Institut für Humangenetik (GfH)
- Dr. Hanna Josephin Eisenberg, Universitätsmedizin Göttingen (Junge Neurologie)

Federführend

Prof. Dr. med. habil. Wieland Hermann, Neurologe, SRO AG Langenthal, Schweiz

Redaktioneller Hinweis

In dieser Leitlinie werden die häufig vorkommenden Personenbezeichnungen Patientinnen/Patienten mit Pat. abgekürzt. Dies hat nur redaktionelle Gründe zugunsten besserer Lesbarkeit, beinhaltet keine Wertung und meint grundsätzlich alle Geschlechter.

Was gibt es Neues?

Pathogenese

- Gegenwärtig werden mehr als 800 Varianten im mit dem Morbus Wilson assoziierten *ATP7B*-Gen als krankheitsursächlich, d. h. als wahrscheinlich pathogen oder pathogen gelistet (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>). Eine gesicherte Genotyp-Phänotyp-Korrelation wurde nicht gefunden.
- Das Wilson-Protein *ATP7B* fungiert als transmembranaler und intrazellulärer Kupfertransporter mit kupferspiegelabhängiger Modifikation seiner Funktion und vermittelt die Kupferausscheidung in die Galle.

Verlaufskontrolle

Neurologisch bildgebende (insbesondere cMRT) und ggf. auch elektrophysiologische Diagnostik (evozierte Potenziale, EEG) sollte mit in die Verlaufskontrollen einbezogen werden. Nach einer Ausgangsuntersuchung bei Beginn der Therapie erfolgt die erste cMRT-Kontrolle nach 2 Jahren. Sie dient dabei auch dem differenzialdiagnostischen Ausschluss anderer hirnnorganischer Prozesse. Im weiteren Verlauf genügt eine cMRT-Kontrolle nach 4 bis 6 Jahren bzw. sofort bei neurologischer Verschlechterung.

Therapie

- Bei akutem Leberversagen wurde die „high-volume plasma exchange“ zum „bridging“ bis zur Lebertransplantation eingesetzt.
- Zinksalze scheinen bei rein hepatischem Verlauf weniger wirksam zu sein, eine Chelatorthherapie ist möglicherweise effektiver.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Jede unklare Steatose der Leber, Transaminasenerhöhung bzw. Hyperbilirubinämie und jede unklare extrapyramidale Bewegungsstörung, insbesondere bis zum 45. Lebensjahr, sollten in der differenzialdiagnostischen Abklärung einen Morbus Wilson berücksichtigen.
- Frühzeitiger Therapiebeginn und lebenslange Kontrolle (Kupferstoffwechsel, insbesondere die renale Kupferausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin ca. 1- bis 2-jährlich) sind erforderlich.

- Ein Familien-Screening (Genetik) von Angehörigen diagnostizierter Wilson-Pat. ist obligat erforderlich und betrifft alle Geschwister (Risiko ca. 25 %, 1 : 4) und Kinder (Risiko ca. 0,5 %, 1 : 200).
- Ab einem Alter von 4 bis 5 Jahren erfolgt im Allgemeinen die Diagnostik bei Verdacht bzw. positiver Familienanamnese.
- Die Therapie mit einem Kupferchelator oder Zinksalzen wird in der Schwangerschaft nicht unterbrochen und die Dosis des Kupferchelators wird im letzten Trimenon auf 2/3 reduziert.
- Chelatbildner sind Therapeutikum der Wahl zur Initialtherapie bei hepatisch und neurologisch symptomatischen Pat.
- Eine Pyridoxinsubstitution (20 mg pro Tag) ist bei D-Penicillamin-Medikation empfohlen.
- Präsymptomatische Pat. können von Beginn an eine Zinkmedikation erhalten. Diese eignet sich auch für stabile und wenig symptomatische Pat. in der Erhaltungstherapie.
- Bei akutem Leberversagen besteht ggf. die Indikation zur Lebertransplantation (in Abhängigkeit von einem prognostischen Index, „New Wilson Index“).
- Eine zunehmende Zahl von Fallserien zeigt in gut selektierten Pat. mit isoliert neurologischer Manifestation eine Besserung der Symptome nach Lebertransplantation, sodass eine Lebertransplantation auch bei Pat. mit therapierefraktärer neurologischer Symptomatik erwogen werden kann.

Inhalt

1	Einführung	7
2	Definition und Klassifikation	7
2.1	Begriffsdefinition und Nosographie	7
2.2	Verlaufstypen	9
3	Diagnostik.....	10
4	Therapie	15
4.1	Allgemeine Empfehlungen zur Therapie	15
4.2	Therapiekontrolle	17
4.3	Pharmakotherapie.....	19
4.4	Weitere, spezielle Therapieformen.....	23
5	Versorgungskoordination	25
6	Redaktionskomitee	25
7	Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	25
8	Finanzierung der Leitlinie	26
9	Methodik der Leitlinienentwicklung	26
9.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen	26
9.2	Recherche und Auswahl wissenschaftlicher Belege.....	26
9.3	Verfahren zur Konsensfindung und Verabschiedung.....	26
	Literatur.....	27

1 Einführung

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

2 Definition und Klassifikation

2.1 Begriffsdefinition und Nosographie

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. Die klinische Erstbeschreibung der Erkrankung wird dem Berliner Neuropsychiater Carl Westphal zugeschrieben (Boide et al. 2011). Samuel A. K. Wilson gebührt der 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 symptomatische Therapie der Stoffwechselstörung möglich, die aber einer lebenslangen Verlaufskontrolle bedarf.

Die Krankheit zeigt eine große Heterogenität bezüglich des Schweregrads und der Ausbildung verschiedener Symptome. Das Manifestationsalter wird zwischen dem 5. und dem 45. Lebensjahr, selten auch älter, mit einem Häufigkeitssgipfel zwischen dem 13. und dem 24. Lebensjahr angegeben (Löfner et al. 1990, Roberts u. Cox 1998). In **Tabelle 1** sind die möglichen klinischen Manifestationen an den Organsystemen zusammengefasst.

Tabelle 1. Klinische Symptome des Morbus Wilson

Organsystem	Symptomatik
Leber	asymptomatischer Transaminasenanstieg mit oder ohne Hepatomegalie isolierte Splenomegalie, Hepatosplenomegalie, Abdominalschmerz Lebersteatose akute Hepatitis chronische Hepatitis Leberzirrhose (ggf. mit portaler Hypertension), Aszites, Ikterus akutes Leberversagen
Nervensystem	Pseudosklerotische Verlaufsform mit Tremor (Ruhe-, Halte-, Intentionstremor, Flapping Tremor), skandierender Dysarthrie, zerebellärer Ataxie, Nystagmus Pseudoparkinsonistische Verlaufsform mit

Organsystem	Symptomatik
	Hypo-/Bradykinese, Rigidität, Dysarthrie, Tremor Arrhythmisch-hyperkinetische Verlaufsform mit choreoathetoider Dyskinesie, Dystonie sonstige neurologische Befunde Schreib-/Feinmotorikstörung Dysphagie mit Pseudohypersalivation (mit drooling) Gangstörung, Dystonie, selten Spastik selten zerebrale Anfälle, sowohl epileptische als auch Hirnstammanfälle
Psyche	Persönlichkeitsstörung (Affekt und Impulskontrolle) kognitive Störung soziale Störung Depression Psychose
Nieren	renal tubuläre Azidose (bis Fanconi-Syndrom) proximale und/oder distale tubuläre Dysfunktion (Aminoazidurie, Hyperphosphaturie, Hyperkalzurie, Glukosurie, K-Verlust, Urikosurie, Bicarbonatmangel, Peptidurie, Proteinurie)
Augen	Kayser-Fleischer-Kornealring Hemeralopie selten Sonnenblumenkatarakt
Herz	EKG-Veränderungen Arrhythmie Kardiomyopathie autonome Dysfunktion
gastrointestinal	unspezifische gastrointestinale Beschwerden
Muskel/Skelett	Osteoporose/Osteomalazie kupferinduzierte Rhabdomyolyse hypokaliämische Muskelschwäche Osteochondritis dissecans Vitamin-D-resistente Rachitis Arthritis/Arthralgie degenerative Wirbelsäulenveränderungen
Endokrinium	Amenorrhoe, testikuläre Dysfunktion selten Hypoparathyreoidismus Fehlgeburt
hämatologisch	Sekundärschäden der Lebererkrankung (Koagulopathie), des Hypersplenismus (Leukopenie, Thrombozytopenie) Coombs-negative Hämolyse, Anämie
Haut	selten azurblaue Lunulae Acanthosis nigricans Hyperpigmentation Spider Naevi

Zwischen dem 5. und dem 10. Lebensjahr kann eine transiente Lebersymptomatik mit Transaminasenanstieg, selten auch mit diskretem Ikterus, Leistungsminderung und Abgeschlagenheit auftreten. Das Ausmaß der Leberschädigung ist sehr variabel. Auch ein plötzlich einsetzendes akutes Leberversagen ist möglich (**Tabelle 1**). Der Verlauf wird entscheidend durch eine rechtzeitige und konsequente lebenslange Therapie beeinflusst. Sowohl eine Verhinderung der Symptomanifestation, 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 durch basalganglionäre und zerebelläre Befunde gekennzeichnet (**Tabelle 1**). Psychopathologische Veränderungen können das klinische Erscheinungsbild unterschiedlich stark mitprägen. 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).

2.2 Verlaufstypen

Der Krankheitsverlauf kann in ein präklinisches (asymptomatisches) und ein klinisches (symptomatisches) Stadium unterteilt werden. Als episodische Frühmanifestationen können hämolytische und hepatisch-ikterische Schübe sowie eine unklare Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie auftreten (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 nicht neurologischen (klinisch asymptomatischer oder hepatischer Verlaufstyp) und einer 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, Ferenci et al. 2019).

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, choreoathetische 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, Affektlabilität, Depression und psychotische Symptome. In fast 10 % der Fälle manifestiert sich der Morbus Wilson mit psychiatrischen Symptomen (Marsden 1987, Hefter 1994, Lin et al. 2006, Hermann 2018).

Mit dem Überschreiten der Speicherkapazität der Leber wird wahrscheinlich „freies Kupfer“ meist allmählich abgegeben. Kommt es zu einer raschen Freisetzung infolge eines 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 akutes 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.

In Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung entwickelt sich eine strukturelle Herzerkrankung (Kardiomyopathie) mit Rhythmusstörung, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz als Folge des Einflusses des Kupferstoffwechsels auf das Myokard (Kuan 1987, Grandis et al. 2017, Quick et al. 2018). Infolgedessen sollte das kardiale Monitoring einbezogen werden.

Durch Kupferablagerung kann eine tubuläre Dysfunktion (bis Fanconi-Syndrom) vorliegen. Eine funktionelle Niereninsuffizienz ist nicht Teil des Phänotyps des Morbus Wilson, kann aber infolge der Nebenwirkung einer D-Penicillamin-Therapie (als membranöse Glomerulonephritis mit Proteinurie) entstehen.

3 Diagnostik

Die auf der klinischen Symptomatik einer unklaren hepatischen Erkrankung ab dem 5. Lebensjahr ohne bzw. ab der Pubertät oft mit extrapyramidalmotorischen Störungen sowie einem Kayser-Fleischer-Kornealring beruhende **Verdachtsdiagnose** eines Morbus Wilson erfordert eine **biochemische und genetische Analyse** zur Diagnosesicherung (Gollan u. Gollan 1998, Roberts u. Schilsky 2008, Huster 2010, EASL 2012, Czlonkowska et al. 2018, Schilsky et al. 2022). Weiterhin muss bei jedem/jeder Pat. unter 45 Jahren mit einer unklaren Bewegungsstörung auch an einen Morbus Wilson gedacht werden, insbesondere wenn sensible und sensorische Symptome fehlen (Abbildung 1). Selten kann es zu einer Manifestation jenseits des 45. Lebensjahrs kommen (Reddy 2006, Ferenci et al. 2019).

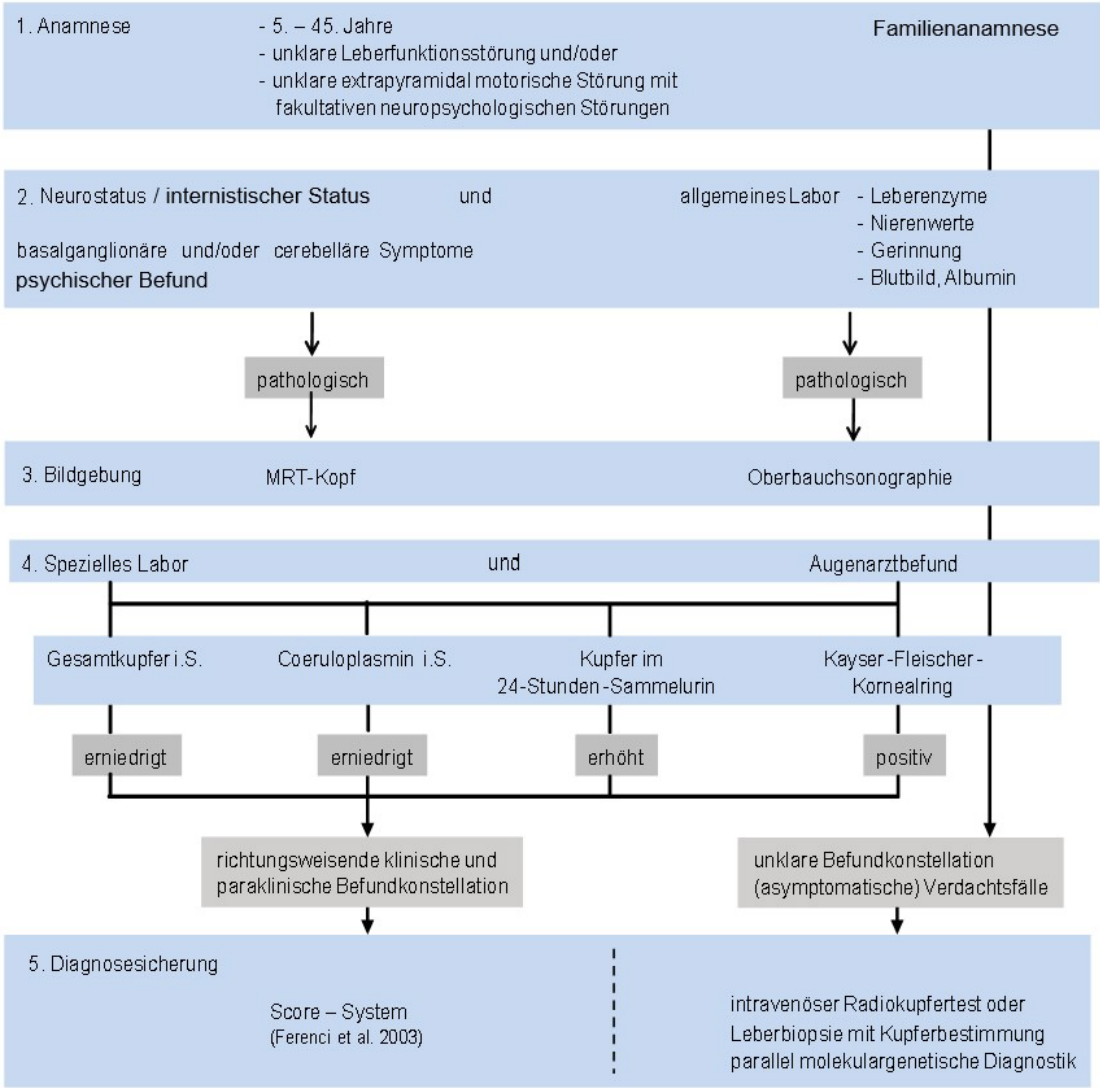


Abbildung 1: Stufenschema der Diagnostik (intravenöser Radiokupfertest derzeit nur eingeschränkt verfügbar; Score-System (Leipzig-Score) siehe unten)

Das Vorliegen eines Kayser-Fleischer-Kornealarings wird von einigen Autorinnen/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, Ferenci 2004). Er fehlt oft in frühen Krankheitsstadien bei Kindern (Roberts u. Socha 2017) und bei hepatischer Verlaufsform des Morbus Wilson (Merle et al. 2007, Steindl et al. 1997, Sanchez-Albisua 1999). Differenzialdiagnostisch kann er auch selten bei anderen Lebererkrankungen wie der primär biliären Zirrhose (EASL 2012) und chronischer Cholestase vorkommen (Fleming et al. 1975, Tauber u. Steinert 1993).

Biochemische Analyse

Zur laborchemischen Befundkonstellation gehören:

- erhöhte Urinkupferausscheidung ($> 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$). (cave: Bei pädiatrischen Pat. sind nur Werte $< 40 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ als sicher unauffällig zu klassifizieren)
- erniedrigter Serumcoeruloplasminspiegel ($< 20 \text{ mg/dl}$, typischerweise $< 10 \text{ mg/dl}$)
- erniedrigtes Serumkupfer ($< 70 \mu\text{g/dl}$, im hämolytischen Stadium erhöht möglich)
- erhöhtes freies Serumkupfer ($> 10 \mu\text{g/dl}$, entspricht mehr als 10 % des Gesamtserumkupfers bzw. $> 18,5 \%$, wenn als REC (relative exchangeable copper) angegeben)
- erhöhter Kupfergehalt im Leberbiopat ($> 250 \mu\text{g/g}$ Trockengewicht; Ferenci 2004, Ferenci et al. 2005).

Die aufgeführten Referenzbereiche sind laborspezifisch und dienen als Orientierung.

Besonders Coeruloplasmin unterliegt Schwankungen auch unabhängig von einem Morbus Wilson. Malnutrition, Leberinsuffizienz, Antiöstrogene und Proteinverlust führen zur Erniedrigung. Östrogene und Entzündungen stimulieren seine Bildung (von Arnim u. Caspary 2001, Egger 2005, Muhlack 2018). Im Säuglingsalter ist Coeruloplasmin physiologisch erniedrigt (Fryer 1993). Eine alleinige bzw. grenzwertige Erniedrigung des Coeruloplasmins ist somit nicht sensitiv oder spezifisch für einen Morbus Wilson (Hermann u. Tinta 2018).

Als suffiziente Befundkonstellation für die Diagnose Morbus Wilson gilt ein Kayser-Fleischer-Kornealring bei einem Coeruloplasmin $< 10 \text{ mg/dl}$ im Serum (EASL 2012).

Für eine sichere Aussage der Leberbiopsie ist ein repräsentatives Biopat nötig, ggf. muss eine Mehrfachbiopsie infolge inhomogener hepatischer Kupferverteilung erfolgen. Zugunsten einer nicht invasiven Diagnostik befürworten wir den intravenösen Radiokupfertest gegenüber einer Leberbiopsie (siehe unten).

Der D-Penicillamin-Belastungstest kann ein hilfreicher diagnostischer Zusatztest sein. Es werden 3 x 500 mg D-Penicillamin während einer 24-stündigen Urinsammlung verabreicht. Für Kinder 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 γ -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-Kornealring,
- typische hepatische und/oder neurologische Symptome,
- erhöhtes Urinkupfer,
- erhöhtes Leberkupfer,
- erniedrigter Serumcoeruloplasminsiegel,
- erniedrigtes Serumkupfer.

Jedoch ist die Befundkonstellation selten so eindeutig. Für die Diagnosesicherung kann ein Scoring-System hilfreich sein (**Tabelle 2**) (Ferenci et al. 2003).

Tabelle 2: Punkte-Score zur Diagnose des Morbus Wilson (Scoring system developed at the 8th International Meeting on Wilson disease, Leipzig 2001; Ferenci et al. 2003)

Kayser-Fleischer-Ring (0 / 2)
Neuropsychiatrische Symptome (0 / 1 / 2)
Coombs-negative hämolytische Anämie (0 / 1)
Urinkupfer-Ausscheidung im 24-h-Sammelurin (0 / 1 / 2)
0 [$< 0,64 \mu\text{mol}/24 \text{ h} = < 40 \mu\text{g}/24 \text{ h}$]
1 [$0,64\text{--}1,6 \mu\text{mol}/24 \text{ h} = < 40\text{--}100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$]
2 [$> 1,6 \mu\text{mol}/\text{g} = > 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$]
Leberkupfer, quantitativ (–1 / 1 / 2)
–1 [$< 0,8 \mu\text{mol}/\text{g} = 50 \mu\text{g}/\text{g}$]
1 [$0,8\text{--}4 \mu\text{mol}/\text{g} = 50\text{--}250 \mu\text{g}/\text{g}$]
2 [$> 4 \mu\text{mol}/\text{g} = 250 \mu\text{g}/\text{g}$]
Leberkupfer, Rhodaninfärbung (0 / 1)
Coeruloplasmin (0 / 1 / 2)
0 [$> 20 \text{ mg}/\text{dl}$]
1 [$10\text{--}20 \text{ mg}/\text{dl}$]
2 [$< 10 \text{ mg}/\text{dl}$]
Mutationsnachweis im <i>ATP7B</i> -Gen (0 / 1 / 4) ¹
0 [keine pathogene oder wahrscheinlich pathogene Variante]
1 [heterozygote pathogene oder wahrscheinlich pathogene Variante]
4 [pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten auf beiden Allelen]
Score 4: Diagnose hochwahrscheinlich
Score 2–3: Diagnose möglich, weitere Untersuchungen nötig
Score 0–1: Diagnose unwahrscheinlich

¹ Variantenklassifizierung nach den ACMG Standards and Guidelines (PMID: 25741868) sowie den aktuellen Empfehlungen der ClinGen Sequence Variant Interpretation (SVI) Working Group (<https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation/>)

Kritisch anzumerken ist, dass der Mutationsnachweis mit 4 Punkten bewertet wird und so allein die Diagnose sichern könnte. Dies gilt aber nur für pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten, nicht für Varianten unklarer Signifikanz.

Zusätzliche Untersuchungen

Neuere diagnostische Entwicklungen beruhen auf dem direkten Nachweis der fehlenden *ATP7B*-Protein-Expression, was mittels Massenspektrometrie aus Trockenblutkarten möglich ist und daher auch für das Neugeborenen-Screening eingesetzt werden könnte (Collins et al. 2021).

Auch die Untersuchung des nicht Coeruloplasmin-gebundenen Kupfers (NCC) oder des sogenannten REC (relative exchangeable copper) sind sensitive und spezifische Tests, die zur verbesserten Diagnostik und zum Therapiemonitoring eingesetzt werden können (Moini et al. 2021, Mariño et al. 2023). REC ist als Verhältnis des austauschbaren Kupfers zum Gesamtkupfer definiert. Werte über 15 % gelten als pathologisch. Übersteigen die Werte 18,5 %, deuten sie mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen M. Wilson hin (Mariño et al. 2023). Dieser Test hat den Vorteil schnell verfügbarer Ergebnisse besonders bei Erstdiagnostik und bei akuter Dekompensation des M. Wilson.

Der **intravenöse Radiokupfertest** (Kinetik des kurzlebigen Isotops ^{64}Cu ; derzeit nur eingeschränkt im Rahmen klinischer Studien verfügbar; Munk et al. 2024) ermöglicht ab einem Alter von 4 bis 6 Jahren die Diagnosestellung auch bei unklaren Laborparametern (Roberts u. Cox 1998, Sternlieb 1979, Hermann u. Kühn 2020). Zusätzlich ermöglicht dieser Test eine Differenzierung zwischen homozygoten und heterozygoten Merkmalsträgern (Biesold u. Günther 1972, Hermann u. Kühn 2020), ist jedoch an die Verfügbarkeit radioaktiven Kupfers und die erforderliche Laborausstattung gebunden.

Eine **molekulargenetische Untersuchung** soll bei Verdacht auf die Erkrankung angefordert werden. Damit kann die klinische Diagnose molekulargenetisch bestätigt und in diesem Fall weiteren Familienmitgliedern, insbesondere asymptomatischen Geschwistern, eine prädiktive Untersuchung ermöglicht werden.

Die molekulargenetische Untersuchung beinhaltet eine Analyse von *ATP7B*-Sequenzvarianten und eine Bestimmung der Anzahl der Kopien des *ATP7B*-Gens.

Da bereits einige krankheitsursächliche Varianten im nicht kodierenden Bereich des *ATP7B*-Gens beschrieben sind (z. B. Promotor, PMID: 10502776, tief intronisch, PMID: 32770663), soll die Analyse nicht nur alle proteinkodierenden, sondern auch insbesondere die bereits für krankheitsursächliche Varianten bekannten nicht proteinkodierenden Bereiche des *ATP7B*-Gens umfassen.

Bei klinisch eindeutigem Morbus Wilson kann eine gezielte Diagnostik des *ATP7B*-Gens erfolgen. Kommen weitere Differenzialdiagnosen in Betracht, empfiehlt sich eine erweiterte Paneldiagnostik, ggf. auch auf Grundlage eines Exoms oder Genoms.

Um die Diagnose Morbus Wilson molekulargenetisch bestätigen zu können, muss auf beiden Allelen des *ATP7B*-Gens eine krankheitsursächliche (d. h. je eine wahrscheinlich pathogene oder pathogene) Variante vorliegen (Homozygotie oder Compound-Heterozygotie).

Mit den **bildgebenden** Untersuchungen (cMRT, ^{123}I -IBZM- und ^{123}I -Beta-CIT-SPECT, FDG-PET) kann die zerebrale Pathoanatomie und Pathophysiologie im ZNS untersucht werden. Wegen mangelnder Spezifität lassen sie keine Diagnosesicherung zu, ermöglichen aber die Dokumentation des Ausmaßes der neurologischen Beteiligung (Hermann 2016). Während MRT-Läsionen bereits vor einer klinisch-neurologischen Manifestation auftreten, belegen SPECT-Befunde prä- und postsynaptische Störungen im nigrostriatalen System nur bei der neurologischen Kohorte (Tatsch et al. 1991, Barthel et al. 2003, Hermann 2016). Zerebrale Glukoseumsatzstörungen im FDG-PET korrelieren mit extrapyramidalmotorischen Symptomen (Kuwert et al. 1992, Hermann 2016).

In T1-gewichteten Aufnahmen des cMRT liegen in der neurologischen Kohorte variable Signalabweichungen basalganglionär (Putamen, Globus pallidus, Substantia nigra, Nc. ruber) und zerebellär vor (van Wassenae 1996, Hermann 2016). Es besteht regelmäßig eine zerebrale, zerebelläre, putaminale und mesenzepale Atrophie (Hermann 2016). Bei axialer Schnittführung werden in T2-Wichtung die Atrophie und Signalveränderungen in der Mittelhirnebene als „Pandabär-Zeichen“ beschrieben (Mahlknecht et al. 2010). Das T2-Läsionsmuster im Putamen entspricht einer spongiösen Dystrophie (Hermann 2013).

Die **^{64}Cu -PET/CT-Bildgebung** ermöglicht nach intravenöser Gabe eines ^{64}Cu -Bolus die Visualisierung und Quantifizierung der charakteristischen Kupferretention in der Leber bei Pat. mit Morbus Wilson. Sie ist geeignet, künftig in vivo die Pathophysiologie des Kupferstoffwechsels abzubilden, eine genaue Diagnostik zu unterstützen und Behandlungseffekte zu bewerten (Sandahl et al. 2022, Emilie Munk et al. 2023).

4 Therapie

4.1 Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Infolge einer fehlenden kausalen Therapie sind die Ziele der medikamentösen Behandlung, bestehende Symptome zu lindern, dem Auftreten von Symptomen vorzubeugen und eine bestehende Lebererkrankung zu bessern bzw. deren Fortschreiten zu verlangsamen oder aufzuhalten. Das bedeutet, den Kupferstoffwechsel durch erhöhte renale Elimination und verminderte enterale Resorption zunächst in eine negative Kupferbilanz zu führen (Initialtherapie) und anschließend eine physiologische Kupferbilanz aufrechtzuerhalten (Erhaltungstherapie).

Chelatbildner ermöglichen eine Mobilisierung von Kupfer aus dem Körper, indem sich nierengängige Kupferchelatkompexe bilden. Im Gegensatz dazu beruht das Konzept einer Zinktherapie auf der Induktion der Metallothioneinsynthese in den Enterozyten und Hepatozyten (Ferenci 2004). Durch enterales Metallothionein wird Kupfer in den Enterozyten gebunden und so detoxifiziert. Der Kupfermetallothioneinkomplex kann nicht resorbiert werden und wird bei Zellerneuerung mit dem Stuhl ausgeschieden. In der Leber kann Kupfer in Metallothionein gespeichert werden, ohne zur Zellschädigung zu führen.

Bei der Beurteilung des Urinkupfers ist zu bedenken, dass die Chelatbildner D-Penicillamin und Trientine die Kupferausscheidung erhöhen. Eine Bestimmung des basalen Kupferwerts kann daher durch Urinsammlung erst nach zweitägiger Medikamentenpause erfolgen.

Im Therapieverlauf sind als Zielwerte basale Urinkupferwerte (d. h. nach 2-tägiger Medikamentenpause) von $< 100 \mu\text{g/d}$ ($< 1,3 \mu\text{mol/d}$) 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 (Mohr et al. 2023).

Nach mehreren Jahren Applikation eines Chelators kann die Therapie auf eine Zinkmedikation als Erhaltungstherapie umgestellt werden, alternativ ist eine Fortführung der Chelatortherapie in niedrigerer Dosierung möglich. Zu beachten gilt die Gefahr einer Übertherapie mit der Entwicklung einer kupfermangelassoziierten Myeloneuropathie. Infolgedessen treten spinale Ataxie, Spastik und Sensibilitätsstörung auf, die nur bei rechtzeitiger Behebung des Kupfermangels reversibel sind (Jung u. Marziniak 2008).

Manche Autorinnen/Autoren propagieren auch die Kombinationsbehandlung (tageszeitlich versetzt) mit Chelatbildnern und Zinksalzen. Eine solche Kombinationstherapie erfordert jedoch eine multiple Tabletteneinnahme zu unterschiedlichen Zeitpunkten und ist nur bei hoch adhärenenten Pat. oder im stationären Setting praktikabel.

Bei Pat. ohne Symptome kann von Beginn an eine Zinkmedikation das Risiko für das Auftreten von Symptomen und die Entwicklung einer Lebererkrankung senken.

Von besonderer Bedeutung ist ein frühzeitiger Behandlungsbeginn manifest erkrankter, aber auch präsymptomatischer Pat. Bei rechtzeitiger und lebenslanger Behandlung ist die Lebenserwartung nicht verkürzt (Stremmel et al. 1991).

Unbehandelt verläuft die Erkrankung progredient und kann zu dekompensierter Leberzirrhose und schwerer neurologischer Behinderung mit tödlichem Verlauf führen.

Die Therapie darf nie für einen längeren Zeitraum unterbrochen werden, da die Gefahr der Kupferreakkumulation mit akutem Leberversagen droht. Dies gilt auch für Schwangerschaft und Stillperiode. Nach aktueller Datenlage wird sowohl eine Therapie mit Chelatbildnern als auch eine Therapie mit Zink von der Mutter und vom Ungeborenen sehr gut toleriert. Bei Zinkpräparaten besteht keine erhöhte Inzidenz für fetale Schäden.

Für D-Penicillamin wird ein 5%iges und für Trientine ein geringes teratogenes Risiko angegeben (Glatt u. Oesch 1985, Brewer 2001), Fehlbildungen sind nicht beschrieben. Das teratogene Risiko kann durch den bei höheren Dosen medikamentös induzierten Kupfermangel erklärt werden (Brewer 2001). Zum Ende der Schwangerschaft ist deswegen die Dosis der Chelatbildner auf die minimal wirksame Dosis (ca. 2/3 der Erhaltungsdosis) zu reduzieren, damit ausreichend Kupfer für den Fetus zur Verfügung

steht. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte eine optimale oder zumindest stabile Stoffwechseleinstellung vorliegen. Eine Umstellung auf eine Zinkmedikation kann elektiv bei geplanter Schwangerschaft abgewogen werden. Bei Eintritt der Schwangerschaft ist die zu diesem Zeitpunkt bestehende Therapie fortzusetzen (Pfeiffenberger et al. 2018) (Abb. 2). Trotz des Übertritts von D-Penicillamin in die Muttermilch ist vom Stillen unter D-Penicillamin-Therapie aufgrund eher guter klinischer Erfahrungen nicht generell abzuraten.

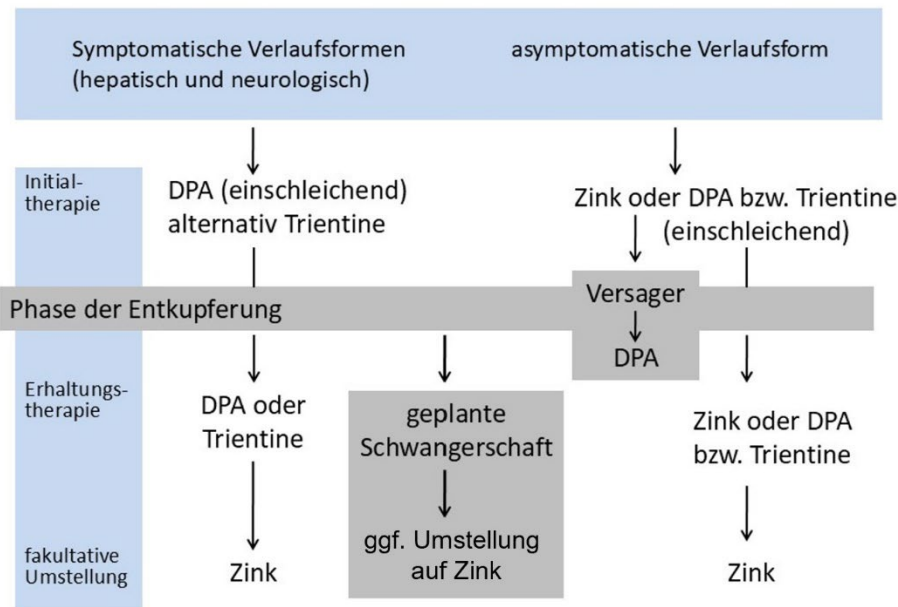


Abbildung 2: Therapieablauf des Morbus Wilson

4.2 Therapiekontrolle

Der entscheidende Monitoringparameter ist die Bestimmung der Ausscheidung von **Kupfer im 24-Stunden-Sammelurin**. Zunächst wird bei einer Chelatortherapie nach einer 2-tägigen Medikamentenpause die basale Kupferausscheidung ermittelt, gefolgt von einer Messung unter Medikation. Die Werte sind hier v. a. im intraindividuellen Verlauf informativ.

Es sind zwar therapeutische Zielwerte den Wirkstoffen zugeordnet (siehe 4.3 Pharmakotherapie), jedoch ist die Effizienz der jeweiligen Medikation hieran nur bedingt erkennbar. Durch Dosisanpassung bzw. -umstellung kann versucht werden, eine Optimierung der Kupferstoffwechselfparameter zu erreichen. Zur Beurteilung der Therapieeffizienz gelten primär der hepatische und der neurologische Symptomverlauf. Neu aufgetretene neurologische Symptome oder ein Anstieg der Leberwerte sind eine „red flag“ und sollten zur Überprüfung der Therapieadhärenz und der Dosierung Anlass geben.

Klinisch-neurologisch kann die extrapyramidale Symptomatik im Verlauf mit einem Neurologie-Score quantifiziert (0–6 Punkte) erfasst werden (**Tabelle 3**) (Hermann u. Huster 2018). Er beurteilt die Befundschwere im kombinierten Auftreten relevanter Symptome und kann zur Verlaufsbeurteilung dienen. Das Vorliegen einer Dysarthrophonie, häufig alleiniger Residualbefund, wird mit einem Punkt bewertet.

Tabelle 3: Neurologie-Score (nach Hefter et al. 1993; modifiziert Hermann u. Huster 2018)

Symptomatik	Bewertung der Störung	
<i>extrapyramidale Symptome</i>	<i>in kombiniertem Auftreten</i>	
Feinmotorik		
Diadochokinese		
Ruhe-/Haltetremor	sehr schwer	5 Punkte
Tonuserhöhung	schwer	4 Punkte
Ataxie	mäßig	3 Punkte
Brady-/Hypokinese	leicht	2 Punkte
Gangstörung		
<i>Dysarthrophonie</i>	<i>allein</i>	
nur Dysarthrophonie		1 Punkt
keine		0 Punkte

0 Punkte	keine neurologische Symptomatik
1 Punkt	nur Dysarthrophonie
2–5 Punkte	Befundschwere der extrapyramidalen Symptome

Im Verlauf einer erfolgreichen Therapie sinken die basalen Urinkupferwerte entsprechend einer Auswaschkurve, was auf eine Reduktion der Kupferbelastung im Körper hinweist. Bei einer Therapie mit Zink ist keine Therapiepause vor Bestimmung der Harnkupferausscheidung nötig.

Während der Eindosierungsphase bzw. Initialtherapie sind Kontrollen der Kupferausscheidung, des Neurostatus, der Leber- und Nierenfunktion sowie Medikamentenverträglichkeit mindestens halbjährlich notwendig (Muhlack 2018). Bei Erreichen der Entkupferung ist die Kontrolle der Erhaltungstherapie im 1- bis 2-jährlichen Intervall empfohlen.

Zur Evaluierung der hepatischen Manifestation des Morbus Wilson sollten Laboruntersuchungen sowie Sonographie und Elastographie der Leber erfolgen (Hwang et al. 2020). Weitere Kontrollen betreffen die Thrombozyten, die Nierenwerte (Proteinurie) sowie den neurologischen Befund. Bei Pat. mit Hinweisen auf eine Zirrhose (Elastographie > 15 kPa) ist auch eine Gastroskopie zur Diagnose von Ösophagusvarizen und eine Sonographie alle 6 Monate zur Früherkennung hepatozellulärer Karzinome indiziert.

Bis zu einer etwa 2-jährigen Therapiedauer nach Behandlungsbeginn kann eine Besserung der extrapyramidalmotorischen Symptome bis zur vollständigen Remission erreicht werden. Persistierende Befunde nach zwei Jahren Therapie weisen eher auf irreversible degenerative Läsionen basalganglionärer und zerebellärer Bahnen hin.

Jedoch konnte nach Lebertransplantation bei einzelnen Pat. auch danach noch eine tendenzielle Besserung neurologischer Symptome beobachtet werden (Aksoy et al. 2022, Marmol et al. 2024).

Auch die Leberfunktionsstörungen (asymptomatische Transaminasenerhöhungen) können sich im Frühstadium normalisieren. Eine Leberzirrhose mit Splenomegalie ist irreversibel.

Sowohl die Befunde der **bildgebenden** (kraniales MRT, ^{123}J -Beta-CIT- und ^{123}J -IBZM-SPECT, FDG-PET) als auch die 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 klinischer 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 bis 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).

4.3 Pharmakotherapie

Tabelle 4: für die Therapie des Morbus Wilson zugelassene und empfohlene Wirkstoffe und Dosierungen

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
D-Penicillamin (DPA)	initial 150 mg/d einschleichend über 6 Monate Erhaltungsdosis 3–4 x 300 mg/d bis 3 x 600 mg/d Maximaldosis 1800 mg/d Kombination von DPA mit 20–40 mg Pyridoxin/d Kinder Initial 5 mg/kg KG/d in 3 Dosen Zieldosis 25–35 mg/kg KG/d in 2–3 Dosen max. Erhaltungsdosis 900 mg/d nach 4 Monaten	initiale Verschlechterung der EPS dosisabhängig: Erythem, Blutbildveränderungen, Proteinurie, Vitamin B ₆ - Mangel immunologisch vermittelt: Hautallergie, Pemphigus, Immunkomplexnephritis, Tubulopathie, nephrotisches Syndrom, Lupus erythematodes, Knochenmarkdepression, myasthenes Syndrom Elastosis perforans serpiginosa	Allergie, Niereninsuffizienz, aplastische Anämie relative Kontraindikation Myasthenia gravis
Trientine	Trientine-Dihydrochlorid initial 200 mg/d, einschleichend über 6 Monate Erhaltungsdosis 3–4 x 200 mg/d Maximaldosis 1200 mg/d Kinder 400–1000 mg/d in 3 Dosen	leichte Allergie, leichter Eisenmangel	Allergie

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
	Trientine-Tetrahydrochlorid initial 150 mg/d, einschleichend über 6 Monate Erhaltungsdosis 3–4 x 150 mg/d Maximaldosis 900 mg/d Kinder 225–600 mg/d in 3 Dosen		
Zinkacetat/Glukonat	Äquivalenzdosis 3 x 50 mg elementares Zink/d Kinder 50–150 mg elementares Zink/d 1.–6. Lebensjahr 2 x 25 mg 6.–16. Lebensjahr/< 50 kg 3 x 25 mg > 16. Lebensjahr/> 50 kg 3 x 50 mg Die Dosisverteilung auf 3 Tageeseinzeldosen ist für die Wirkung essenziell	Magenunverträglichkeit, Übelkeit, Druckgefühl, Breachreiz	keine

Chelatbildner

D-Penicillamin (D-β, β-Dimethylcystein, DPA)

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

Dosierung: Der Therapiebeginn erfolgt initial einschleichend über 2 bis 4 Wochen, beginnend mit einer Dosis von 150 mg pro Tag. Bei rein hepatischer Verlaufsform und Verträglichkeit kann danach alle drei Tage die Dosis um 150 mg erhöht werden. Idealerweise ist die orale Einnahme ca. 30 Minuten vor den Mahlzeiten vorzunehmen. Die Dosisescalation bei neurologischen Symptomen sollte wesentlich langsamer erfolgen, z. B. alle 1–2 Wochen. Bei Hinweisen für eine neurologische paradoxe Verschlechterung sollte die Dosisescalation unterbrochen werden, bis die aktuelle Dosisstufe gut toleriert wird. Das Erreichen der Erhaltungsdosis kann bis zu 6 Monate dauern.

Die tägliche Erhaltungsdosis wird individuell angepasst und liegt zwischen 600 und 1500 mg (maximal 1800 mg) pro Tag (Kinder 450–900 mg pro Tag), verteilt auf zwei bis drei Einzeldosen (**Tabelle 4**). Ihre Höhe orientiert sich an der renalen Kupferausscheidung pro Tag, die unter fortgeführter D-Penicillamin-Therapie > 500 µg (> 7,5 µmol im 24-Stunden-Sammelurin) betragen sollte. Aufgrund seiner Wirkung als Pyridoxinantimetabolit ist die Kombination von D-Penicillamin mit 20 (bis 40) mg Pyridoxin pro Tag empfohlen (ggf. Laborkontrolle).

Nebenwirkungen: D-Penicillamin ist sehr effektiv in der Initialtherapie, jedoch limitieren Nebenwirkungen bei bis zu 20 % der Pat. seinen Einsatz (Cuthbert 1998, Lößner et al. 1985). 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), 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. Eine typische Nebenwirkung ist die Elastosis perforans serpiginosa, die als irreversible Hautnebenwirkung gilt und nur durch Absetzen der D-Penicillamin-Therapie aufgehoben werden kann.

Die späten Nebenwirkungen der D-Penicillamin-Therapie verlangen ggf. ein Umsetzen der Therapie auf Trientine oder Zink.

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

Triethylentetramin-Dihydrochlorid/-Tetrahydrochlorid (Trientine)

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 etwas schwächerer kupferausscheidender Wirkung ist der therapeutische Effekt mit dem von D-Penicillamin vergleichbar (Schilsky et al. 2022).

Dosierung: Trientine ist in 2 unterschiedlichen Formulierungen verfügbar, Trientine-Dihydrochlorid und Trientine-Tetrahydrochlorid. Das aktive Motiv der Salze ist identisch. Über die Bioäquivalenz besteht bei limitierten Daten keine Einigkeit.

Die Therapie beginnt mit einer einschleichenden Dosierung (Triethylentetramin-Dihydrochlorid 200 mg/d bzw. Triethylentetramin-Tetrahydrochlorid 150 mg/d) wie bei D-Penicillamin mit besonderem Fokus auf neurologische Pat. Bei diesen sollte die Dosis nur sehr langsam angehoben werden, um paradoxe neurologische Verschlechterungen zu vermeiden. Das Erreichen der Erhaltungsdosis kann ebenfalls bis zu 6 Monate in Anspruch nehmen (siehe **Tabelle 4**).

Jeweils in 3 (bis 4) Einzeldosen vor den Mahlzeiten wird die Erhaltungsdosis (siehe **Tabelle 3**) als Dauertherapie verabreicht. Eine Einnahme mit der Nahrung reduziert signifikant die Bioverfügbarkeit und ist zu vermeiden.

Zur Kontrolle der Wirksamkeit sollte die induzierte renale Kupferausscheidung bei einer Urinsammlung unter fortgeführter Therapie 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 wegen des günstigeren Sicherheitsprofils sehr gut zur Langzeittherapie. Der Einsatz ist durch die Zulassungssituation stärker begrenzt als nach Erfahrungslage sinnvoll (Weiss et al. 2013). In Deutschland, Österreich und der Schweiz besteht die Zulassungsindikation als Zweitlinientherapie nach D-Penicillamin-Unverträglichkeit.

Zinksalze

Zinkacetat, -sulfat, -histidin, -gluconat

Die meisten Zinkpräparate sind wegen des zu niedrigen Zinkanteils nicht praktikabel. Als Äquivalenzdosis der Zinksalze werden 3 x 50 mg elementares Zink benötigt.

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). Nachteilig ist, dass bis zur maximalen Zinkwirkung mindestens 2 Wochen vergehen und es wegen der nur geringen negativen Kupferbilanz mehrere Monate dauern kann, bis eine ausreichend wirksame negative Kupferbilanz vorliegt. Wegen eventueller Therapieversager ist auf ein Monitoring zu achten. Unter Therapie sollen Urinkupferwerte im 24-Stunden-Sammelurin von < 2,3 µmol/d bzw. < 150 µg/d erreicht werden.

Dosierung: Die Tagesdosis wird entsprechend einer Äquivalenzdosis von 150 mg (Kinder 50–150 mg, alters- und gewichtsabhängig, siehe **Tabelle 4**) elementarem Zink auf drei Einzeldosen verteilt und jeweils eine Stunde vor oder zwei Stunden nach den Mahlzeiten eingenommen. Hinsichtlich der renalen Kupferausscheidung ist ein Wert im Normbereich anzustreben. Die zeitgleiche Einnahme von Chelatbildnern mit Zink ist zu umgehen, um Interaktionen zu vermeiden.

Nebenwirkungen: Eine Magenunverträglichkeit mit Übelkeit und Brechreiz tritt oft bei Therapiebeginn auf, bessert sich aber meist nach einigen Wochen. Unter Zinkdauertherapie sind Fälle eines funktionellen Kupfermangels beschrieben. Eine sensomotorische Polyneuropathie kann hierfür indikativ sein (Rowin u. Lewis 2005, Wazir u. Ghobrial 2017).

Indikation: Zink ist ideal für die Erhaltungstherapie eines/einer entkupferten Pat. Zur Initialtherapie kommt es vor allem bei asymptomatischen Pat. infrage. Jedoch wurden vereinzelt auch Verschlechterungen unter einer Monotherapie beschrieben (Linn et al. 2009). Insbesondere bei schlechter Therapieadhärenz kann es erforderlich sein, im Langzeitverlauf wieder Chelatoren einzusetzen (Weiss et al. 2011).

Tetrathiomolybdat

Trotz positiver Ergebnisse früherer klinischer Studien wurde das Entwicklungsprogramm für Tetrathiomolybdat (TTM) vor Abschluss einer bereits begonnenen Phase-3-Studie eingestellt. TTM bindet Kupfer hochaffin und formiert mit Albumin stabile Komplexe. Kinetische Untersuchungen mit

dem radioaktiven Kupferisotop ^{64}Cu konnten zwar eine Inhibition der intestinalen Kupferresorption belegen, aber nicht eindeutig nachweisen, dass mit TTM tatsächlich Kupfer vermehrt biliär oder renal eliminiert wird (Kink et al. 2024).

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 D-Penicillamins wieder verlassen.

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

4.4 Weitere, spezielle Therapieformen

Während eine klinische Verbesserung nach medikamentösem Therapiebeginn innerhalb von 6 bis 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.

Hepatitis-A- und -B-Impfung

Impfungen gegen Hepatitis A und B werden für Menschen mit Morbus Wilson empfohlen, da eine zusätzliche Leberinfektion das Risiko für Komplikationen erhöht. Für weitere Impfungen gelten die Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) des Robert Koch-Instituts. Spezifische Impfempfehlungen bzw. Kontraindikationen von Impfungen bei Morbus Wilson sind nicht aufgeführt. Bei fortgeschrittener Lebererkrankung sollte eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen.

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, Quinoa, Kakao und Rosinen sollte insbesondere in der Initialtherapie verzichtet werden.

Notfalltherapie

Bei akutem Leberversagen ist die einzige Therapieoption eine Lebertransplantation. Ein prognostischer Score, der „New Wilson Index“, ist verfügbar und identifiziert die Pat., die der Notfalltransplantation bedürfen (Dhawan et al. 2005).

Zum Überbrücken der Wartezeit bis zur Transplantation erfolgt eine Notfalltherapie. Sie dient dem raschen Abfangen exzessiv erhöhter freier Kupferspiegel im Serum. Es kann versucht werden, durch

Albumininfusion oder FFP (fresh frozen plasma) freies Kupfer zu binden und durch Peritonealdialyse mit Albumin, Austauschtransfusion, Plasmaaustausch oder Hämofiltration zu eliminieren.

Bei wenigen Pat. mit fulminantem Leberversagen wurde die Albumindialyse mit dem MARS-System (molecular adsorbent recycling system) erfolgreich eingesetzt (Manz et al. 2003, Sen et al. 2002). Da das MARS-System und vergleichbare Albumindialysesysteme nicht mehr am Markt sind und daher nicht mehr eingesetzt werden können, ist „high-volume plasma exchange“ eine praktikable und erfolgreich getestete Therapiealternative in der Hochrisikosituation bei Pat. mit akutem Leberversagen (Glover u. Rose 2023, Pawaria et al. 2021).

Lebertransplantation

Nach einer erfolgreichen **Lebertransplantation** (erstmalig durch Starzl 1963, der erste Wilson-Patient von DuBois et al. 1971) kann der Kupferstoffwechseldefekt des Morbus Wilson als geheilt gelten, sodass eine weitere medikamentöse Therapie des Kupferstoffwechsels nicht notwendig ist. Als Indikationen gelten das akute Wilson-Leberversagen und die dekompensierte Leberzirrhose mit portaler Hypertension (Ösophagusvarizen, Aszites, Splenomegalie) (Schilsky et al. 1994, Ferenci 2004). Weniger definitiv ist die Indikation zur Lebertransplantation bei ausgeprägter neurologischer Symptomatik und normaler Leberfunktion. Nach Einzelfallberichten können auch Pat. mit therapieresistenten schweren neurologischen Symptomen von einer Lebertransplantation profitieren (Hermann et al. 2002b, Aksoy et al. 2022, Marmol et al. 2024).

Daher kann eine Lebertransplantation auch für Pat. mit isolierter neurologischer Manifestation ohne hepatische Beteiligung in Ausnahmefällen erwogen werden (Litwin et al. 2023).

Neue Entwicklungen

Von einer Gen- und Stammzelltherapie werden künftig Fortschritte in der kausalen Behandlung des Morbus Wilson erwartet.

Die **Stammzelltherapie** kann den genetischen Defekt im Leberstoffwechsel korrigieren und ist Gegenstand der Forschung (Tang et al. 2022). Als Quelle gesunder Stammzellen dient Amnionflüssigkeit.

Alternativ kann die Transplantation von in vitro *ATP7B*-reprogrammierten Hepatozyten erfolgen. Tierexperimentell konnte ein Effekt nachgewiesen werden (Cai et al. 2022).

Das Prinzip der **Gentherapie** besteht in der Einbringung eines gesunden Genteils der P-Typ ATPase 7B über einen viralen Vektor (adeno-assoziiertes Virus, AAV) in die Hepatozyten. Dadurch konnten tierexperimentell eine Korrektur des Kupferstoffwechsels und eine Verbesserung der Leberfunktion erreicht werden (Leng et al. 2019).

5 Versorgungskoordination

Die Leitlinie ist anzuwenden für den ambulanten und den stationären Bereich.

6 Redaktionskomitee

Prof. W. Hermann	Neurologe
Prof. S. M. Muhlack	Neurologe und Psychiater
Prof. H. Zoller	Internist
Prof. K. H. Weiss	Internist
Prof. D. Huster	Internist
Prof. E. Lainka	Pädiaterin für die DGKJ
D. rer. nat. A. Stalke	Genetikerin für die GfH
Dr. H. Eisenberg	Junge Neurologie

7 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen mithilfe des AWMF-Portals „Interessenerklärungen online“ zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen der Mitwirkenden auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch Koordinator Herr Prof. Hermann, seine Interessen wurden von den Interessenkonfliktbeauftragten der DGN bewertet.

Als **geringer** Interessenkonflikt wurden bewertet: einzelne Vorträge finanziert von der Industrie bei führendem Produktbezug; von der Industrie finanzierte Autorentätigkeit bei führendem Produktbezug, sonst bestand kein IK (Relevanzkriterium). Konsequenz: neben einer Limitierung der Leitungsfunktionen keine weitere Einschränkung.

Als **moderater** Interessenkonflikt wurden bewertet: Tätigkeit in einem industriefinanzierten Advisory Board/Wiss.Beirat/als Gutachter: bei jeglichem Produktbezug; Managementverantwortung industriefinanzierter Studien: industriefinanzierte Studien mit persönlichem Mittelzufluss oder Entscheidungsverfügung über die der Institution zugeflossenen Mittel. Federführung bei Fort-/Weiterbildung mit direkter Industriefinanzierung: bei führendem Produktbezug und persönlichem Mittelzufluss. Regelmäßige Vortragstätigkeit für best. Firmen: bei führendem Produktbezug und persönlichem Mittelzufluss. Aktienbesitz einzelner Firmen: bei jeglichem Produktbezug. Konsequenz: Stimmenthaltung und keine Abstimmung bei den thematisch relevanten Empfehlungen.

Als **hoher** Interessenkonflikt wurden bewertet: Eigentümerinteressen; Arbeitsverhältnis bei der Industrie, hoher Aktienbesitz einzelner Firmen. Konsequenz: Hohe Interessen führten neben dem

Ausschluss von Leitungsfunktionen insgesamt (Koordination) und für die thematisch befasste AG (Leitung) zum Ausschluss an thematisch relevanten Beratungen und zu keiner Abstimmung. Hohe Interessen wurden bei keinem Mitglied gesehen.

Die 50%-Regel der DGN wurde eingehalten. Die dargelegten Interessen der Mitwirkenden und die daraus gezogenen Konsequenzen sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

8 Finanzierung der Leitlinie

Die Leitlinie Morbus Wilson erhält keine finanzielle Unterstützung.

9 Methodik der Leitlinienentwicklung

9.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Die Leitliniengruppe besteht aus Neurologinnen/Neurologen, Internisten, einer Genetikerin und einer Pädiaterin unter federführender Leitung eines Neurologen. Beteiligt sind die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ) sowie die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH). Interessengruppen sind nicht beteiligt.

9.2 Recherche und Auswahl wissenschaftlicher Belege

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

9.3 Verfahren zur Konsensfindung und Verabschiedung

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.

Die Leitlinie wurde von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

Literatur

1. Aksoy, F., Arslan, İ. E., Ozgur, T., Dundar, H. Z., Çelik, F., Bican Demir, A., Erer Ozbek, S., Kiyici, M., Başarir Ozkan, T., & Kaya, E. (2022). Does Liver Transplant Improve Neurological Symptoms in Wilson Disease? Report of 24 Cases. *Experimental and Clinical Transplantation*, 20(11), 1009–1015.
2. Barthel, H., Hermann, W., Kluge, R., Hesse, S., Collingridge, D. R., Wagner, A., & Sabri, O. (2003). Concordant Pre- and Postsynaptic Deficits of Dopaminergic Neurotransmission in Neurologic Wilson Disease. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, 24(2), 234–238.
3. Biesold, D., K. Günther (1972): Improved method for investigation of copper metabolism in patients with Wilson's disease using ⁶⁴Cu. *Clin Chim Acta*. 42, 353–359.
4. Boide, P., Wagner, A., & Steinberg, H. (2011). Wilson-Krankheit und Westphal-Strümpell-Pseudosklerose. *Der Nervenarzt*, 82(10), 1335–1342.
5. Brewer, G. J. (2001): Wilson's disease: A clinician's guide to recognition, diagnosis, and management. Kluwer Academic Publishers, Boston.
6. Cai H, Cheng X, Wang XP (2022). ATP7B gene therapy of autologous reprogrammed hepatocytes alleviates copper accumulation in a mouse model of Wilson's disease. *Hepatology*. 76(4):1046-1057.
7. Collins, C. J., Yi, F., Dayuha, R., Duong, P., Horslen, S., Camarata, M., Coskun, A. K., Houwen, R. H. J., Pop, T. L., Zoller, H., Yoo, H., Jung, S. W., Weiss, K. H., Schilsky, M. L., Ferenci, P., & Hahn, S. (2021). Direct Measurement of ATP7B Peptides is Highly Effective in the Diagnosis of Wilson Disease. *Gastroenterology*, 160(7), 2367-2382.e1.
8. Cuthbert, J. A. (1998): Wilson's disease. Update of a systematic disorder with protean manifestations. *Gastroenterology Clinics of North America* 27, 655–681.
9. Czlonkowska, A., Litwin, T., Dusek, P., Ferenci, P., Lutsenko, S., Medici, V., Rybakowski, J. K., Weiss, K. H., & Schilsky, M. L. (2018). Nature Reviews Disease Primers article: Wilson disease. *Nature reviews. Disease primers*, 4(1), 21.
10. Dhawan, A., Taylor, R. M., Cheeseman, P., De Silva, P., Katsiyiannakis, L., & Mieli-Vergani, G. (2005). Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 11(4), 441–448.
11. Dubios, R. S., D. O. Rodgerson, G. Martineau, G. Shroter, G. Giles, J. Lilly, C. G. Halgrimson, T. E. Sternlieb, I. Sternlieb, I. H. Scheinberg (1971): Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease. *Lancet*, 1, 505-8.
12. Egger, G. Die Akute Entzündung: Grundlagen, Pathophysiologie und klinische Erscheinungsbilder der Unspezifischen Immunität. Springer, 2005.
13. Emilie Munk, D., Teicher Kirk, F., Vendelbo, M., Vase, K., Munk, O., Ott, P., Damgaard Sandahl, T (2023). Positron Emission Tomography Using ⁶⁴-Copper as a Tracer for the Study of Copper-Related Disorders. *J. Vis. Exp.* (194).
14. European Association for the Study of the Liver. (2012). EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *Journal of Hepatology*, 56(3), 671–685.

15. Ferenci, P., K. Caca, G. Loudianos, G. Mieli-Vergani, S. Tanner, I. Sternlieb, M. Schilsky, D. Cox, F. Berr (2003): Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International* 23, 139-142.
16. Ferenci, P. (2004): Diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 19, 157–165.
17. Ferenci, P., P. Steindl-Munda, W. Vogel, W. Jessner, M. Gschwantler, R. Stauber, C. Datz, F. Hackl, F. Wrba, P. Bauer, O. Lorenz (2005): Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 3, 811-818.
18. Ferenci, P. A. Czlonkowska, U. Merle, S. Ferenc, G. Gromadzka, C. Yurdaydin, W. Vogel, R. Bruha, H. T. Schmidt, W. Stremmel (2007): Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology*, 132, 1294-8.
19. Ferenci, P., Stremmel, W., Czlonkowska, A., Szalay, F., Viveiros, A., Stättermayer, A. F., Bruha, R., Houwen, R., Pop, T. L., Stauber, R., Gschwantler, M., Pfeiffenberger, J., Yurdaydin, C., Aigner, E., Steindl-Munda, P., Dienes, H.-P., Zoller, H., & Weiss, K. H. (2019). Age and Sex but Not ATP7B Genotype Effectively Influence the Clinical Phenotype of Wilson Disease. *Hepatology*, 69(4), 1464.
20. Fleming, C. R., Dickson, E. R., Hollenhorst, R. W., Goldstein, N. P., McCall, J. T., & Baggenstoss, A. H. (1975). Pigmented corneal rings in a patient with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 69(1), 220–225.
21. Fryer, A. A., Jones, P., Strange, R., Hume, R., & Bell, J. E. (1993). Plasma protein levels in normal human fetuses: 13 to 41 weeks' gestation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 100(9), 850–855.
22. Gitlin, N. (1998): Wilson's disease: the scourge of copper. *Journal of Hepatology* 28, 734–739.
23. Gitlin, N. (2003): Wilson disease. *Gastroenterology* 125, 1868–1877.
24. Glatt, H., F. Oesch (1985): Mutagenicity of cysteine and penicillamine and its enantiomeric selectivity. *Biochem. Pharmacol.* 34, 3725–3728.
25. Glover, Q., & Rose, W. N. (2023). Plasmapheresis for Fulminant Wilson's Disease Improves Mental Status and Coagulopathy. *Case Reports in Hepatology*, 2023, 3985823.
26. Gollan, J. L., T. J. Gollan (1998): Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *Journal of Hepatology* 28, 28–36.
27. Grandis DJ, Nah G, Whitman IR, Vittinghoff E, Dewland TA, Olgin JE, Marcus GM. (2017). Wilson's Disease and Cardiac Myopathy. *Am J Cardiol*, 120(11): 2056-2060.
28. Günther P., P. Baum, T. Villmann, W. Hermann (2010): EEG-Befunde in der stabilen Therapiephase des Morbus Wilson. *Klin. Neurophysiol.* 3, 193-197.
29. Hefter H, Arendt G, Stremmel W, Freund HJ (1993) Motor impairment in Wilson's disease, I: slowness of voluntary limb movements. *Acta Neurol Scand* 87:133-147.
30. Hefter, H. (1994): Wilson's disease. Review of pathophysiology, clinical features and drug treatment. *CNS Drugs* 2, 26–39.
31. Hermann, W., K. Caca, B. Eggers, T. Villmann, D. Clark, F. Berr, A. Wagner (2002a): Genotype correlation with fine motor symptoms in patients with Wilson's disease. *Eur. Neurol.* 48, 97–101.

32. Hermann, W., B. Eggers, A. Wagner (2002b): The Indication for liver transplant to improve neurological symptoms in a patient with Wilson's disease. *Journal of Neurology* 249, 1733–1734.
33. Hermann W, Huster D. Diagnostik des Morbus Wilson. *Nervenarzt* 2018; 89(2): 115-122.
34. Hermann, W., T. Villmann, A. Wagner (2003): Elektrophysiologisches Schädigungsprofil von Patienten mit einem Morbus Wilson. *Der Nervenarzt* 10, 881–887.
35. Hermann W., P. Günther, A. Wagner, T. (2005): Klassifikation des Morbus Wilson auf der Basis neurophysiologischer Parameter. *Der Nervenarzt*, 76 (6), 733-739.
36. Hermann, W., P. Günther, JP. Schneider, T. Villmann, HJ. Kühn, S. Eichelkraut (2006): Klinische und Genotyp-Phänotyp-Korrelation epidemiologischer, bildgebender und neurologischer Befunde bei Patienten mit Morbus Wilson. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 74; 558-566,
37. Hermann W (2016): Morphologische und pathophysiologische Störungen im ZNS bei Morbus Wilson, *Nervenheilkunde*, Schattauer, 6, 419-424.
38. Hermann, W., & Tinta, C. (2018). Differenzialdiagnose des Morbus Wilson. *Nervenheilkunde*, 37(10), 679–688.
39. Hermann W. (2018) Referenz Neurologie Hrsg. H-Ch. Diener, H. Steinmetz, O. Kastrup. Thieme Verlag 2019. 242-243.
40. Hermann, W., & Kühn, H.-J. (2020). Stellenwert des intravenösen Radiokupfertests in der Diagnostik des Morbus Wilson. *Monatsschrift Kinderheilkunde*.
41. Herrmann, T., C. Smolarek, S. Gehrke, M. Schäfer, W. Stremmel (1999): Hämochromatose und Morbus Wilson. *Internist* 40, 513–521.
42. Hoogenraad, T. U., J. van Hattum (1988): Zinc therapy as the initial treatment for Wilson's disease. *Arch. Neurol.* 45, 373–374.
43. Hoogenraad, T.U. (2006): Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice. *Brain Dev.* 28, 141-146
44. Huster, D. (2010): Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 24, 531-9.
45. Hwang, J., Yoon, H. M., Jung, A. Y., Lee, J. S., Kim, K. M., Oh, S. H., & Cho, Y. A. (2020). Diagnostic Performance of Ultrasound Elastography and Serologic Fibrosis Indices for Evaluation of Hepatic Involvement in Wilson Disease. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 39(11), 2231–2242.
46. Jaspert, A., D. Claus, C. Lang, P. Kolominsky, B. Neundörfer (1994): Klinik, neurologische Diagnostik und Therapie des M. Wilson. In: *Extrapiramidalmotorische Erkrankungen*. Huffmann, G., H. J. Braune, K. H. Henn (Hrsg.). Einhorn-Press Verlag, Reinbek, 551–555.
47. Jung, A., Marziniak, M. (2008). Kupfermangel – eine behandelbare Ursache der Myelopathie. *Nervenarzt* 79, 421–425.
48. Kenngott, S., M. Bilzer (1998): Inverse correlation of serum bilirubin and alkaline phosphatase in fulminant Wilson's disease. *J. Hepatol.* 29, 683.
49. Kirk, F. T., Munk, D. E., Swenson, E. S., Quicquaro, A. M., Vendelbo, M. H., Larsen, A., Schilsky, M. L., Ott, P., & Sandahl, T. D. (2024). Effects of tetrathiomolybdate on copper metabolism in healthy volunteers and in patients with Wilson disease. *Journal of Hepatology*, 80(4), 586–595.
50. Kirk, F. T., Munk, D. E., Swenson, E. S., Quicquaro, A. M., Vendelbo, M. H., Schilsky, M. L., Ott, P., & Sandahl, T. D. (2024). Effects of trientine and penicillamine on intestinal copper uptake:

- A mechanistic ^{64}Cu PET/CT study in healthy humans. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 79(5), 1065–1074.
51. Korman, J. D., I. Volenberg, J. Balko, J. Webstrer, F. V. Schiodt, R. H. Squires, R. J. Fontana, W. M. Lee, M. L. Schilsky (2008): Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology*, 48, 1167-74.
 52. Kuan, P. (1987): Cardiac Wilson's disease. *Chest*. 91, 579–583.
 53. Kuwert, T., Hefter, H., Scholz, D., Milz, M., Weiss, P., Arendt, G., Herzog, H., Loken, M., Hennerici, M., & Feinendegen, L. E. (1992). Regional cerebral glucose consumption measured by positron emission tomography in patients with Wilson's disease. *European Journal of Nuclear Medicine*, 19(2), 96–101.
 54. Leggio, L., G. Addolorato, G. Loudianos, L. Abenavoli, G. Gasbarrini (2006): Genotype-phenotype correlation of the Wilson disease ATP7B gene. *Am. J. Med. Gen.* 140 A: 933.
 55. Leng Y, Li P, Zhou L, Xiao L, Liu Y, Zheng Z, Qin F, Hao Q, Xu H, Yao S, Dong B (2019). Long-Term Correction of Copper Metabolism in Wilson's Disease Mice with AAV8 Vector Delivering Truncated ATP7B. *Hum Gene Ther.* 30(12):1494-1504.
 56. Lin, J.-J., K.-L. Lin, H.-S. Wang, M.-C. Wong (2006): Psychological presentations without hepatic involvement in Wilson disease. *Pediatr. Neurol.* 35, 284-286.
 57. Linn F. H., R. H. Houwen, J. van Hattum, S. van der Kleij, K. J. van Erpecum (2009): Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. *Hepatology*. 50, 1442-52.
 58. Litwin, T., Dusek, P., Antos, A., Członkowska, A., & Bembenek, J. (2023). Tackling the neurological manifestations in Wilson's disease – currently available treatment options. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 23(12), 1249–1259.
 59. Lößner, J., J. Zotter, H. J. Kühn, R. Siegemund, B. Terhaag, H. Bachmann, W. Storch (1985): Neue therapeutische Möglichkeiten zur Kupferelimination bei der Wilsonschen Erkrankung (hepatozerebrale Degeneration). *Z. Klin. Med.* 40, 1879–1883.
 60. Lößner, J., H. Bachmann, R. Siegemund, H. J. Kühn, K. Günther (1990): Wilsonsche Erkrankung in der DDR: Rückblick und Ausblick – eine Bilanz. *Psychiatr. Neurol. Med. Psychol.* 42, 585–600.
 61. Lowette, K. F., K. Desmet, P. Witters, W. Laleman, C. Verslype, F. Nevens et al. (2010): Wilson's disease: long-term follow-up of a cohort of 24 patients treated with D-penicillamine. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* 22, 564-71.
 62. Mahlke, P., Schocke, M., & Seppi, K. (2010). Differenzialdiagnose der Parkinson-Syndrome mittels MRT. *Der Nervenarzt*, 81(10), 1168–1179.
 63. Maier-Dobersberger, T. (1999): Morbus Wilson. Diagnosestellung mit konventionellen und molekularbiologischen Methoden. *Dtsch. Med. Wschr.* 124, 493–496.
 64. Manz, T., A. Ochs, E. Bisse, C. Strey, W. Grotz (2003): Liver support – a task for nephrologists? Extracorporeal treatment of a patient with fulminant Wilson crisis. *Blood Purif.* 41, 232–236.
 65. Mariño, Z., Molera-Busoms, C., Badenas, C., Quintero-Bernabeu, J., Torra, M., Forn, X., & Artuch, R. (2023). Benefits of using exchangeable copper and the ratio of exchangeable copper in a real-world cohort of patients with Wilson disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 46(5), 982–991.

66. Marmol, S., Maeder-York, P. W., Hislop, J., Shpiner, D. S., & Margolesky, J. (2024). Treating the Neurologic Manifestations of Wilson's Disease With Liver Transplantation. *The Neurohospitalist*, 14(1), 99–103.
67. Marsden, C. D. (1987): Wilson's disease. *Q. J. Med.* 65, 959–966.
68. Medalia, A., I. H. Scheinberg (1989): Psychopathology in patients with Wilson's disease. *Am J. Psychiatry*. 146, 662–664.
69. Merle, U., Schaefer, M., Ferenci, P., & Stremmel, W. (2007). Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: A cohort study. *Gut*, 56(1), 115–120.
70. Mohr, I., Pfeiffenberger, J., Eker, E., Merle, U., Poujois, A., Ala, A., & Weiss, K. H. (2023). Neurological worsening in Wilson disease – clinical classification and outcome. *Journal of Hepatology*, 79(2), 321–328.
71. Moini, M., To, U., & Schilsky, M. L. (2021). Recent advances in Wilson disease. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 6, 21.
72. Muhlack S.M. (2018): SOPs Neurologie. Hrsg. G.R. Fink, R. Gold, P. Berlit. Thieme Verlag 181-184
73. Pawaria, A., Sood, V., Lal, B. B., Khanna, R., Bajpai, M., & Alam, S. (2021). Ninety days transplant free survival with high volume plasma exchange in Wilson disease presenting as acute liver failure. *Journal of Clinical Apheresis*, 36(1), 109–117.
74. Pfeiffenberger, J., Beinhardt, S., Gotthardt, D. N., Haag, N., Freissmuth, C., Reuner, U., Gauss, A., Stremmel, W., Schilsky, M. L., Ferenci, P., & Weiss, K. H. (2018). Pregnancy in Wilson's disease: Management and outcome. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(4), 1261–1269.
75. Quick S, Weidauer M, Heidrich FM, Sveric K, Reichmann H, Ibrahim K, Strasser R, Linke A, Speiser U, Reuner U (2018) Cardiac Manifestation of Wilson's Disease. *JACC* 72(22): 2808-2809.
76. Reddy, K. R. (2006): Late onset Wilson disease frequently overlooked. *Gastroenterol.* 131, 343.
77. Roberts, E. A., D. W. Cox (1998): Wilson disease. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 12, 237–256.
78. Roberts, E. A., M. Schilsky (2003): A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 37, 1475–1492.
79. Roberts, E. A., M. L. Schilsky (2008): Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*, 47, 2089–111.
80. Roberts, E. A., & Socha, P. (2017). Chapter 12—Wilson disease in children. In A. Członkowska & M. L. Schilsky (Hrsg.), *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 142, S. 141–156). Elsevier.
81. Rowin, J., & Lewis, S. (2005). Copper deficiency myeloneuropathy and pancytopenia secondary to overuse of zinc supplementation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(5), 750–751.
82. Sahoo, M. K., A. Avasthi, M. Sahoo, M. Modi, P. Biswas (2010): Psychiatric manifestations of Wilson's disease and treatment with electroconvulsive therapy. *Indian J. Psychiatry* 52, 66–68.
83. Saito, T. (1987): Presenting symptoms and natural history of Wilson disease. *Eur. J. Pediatr.* 146, 261–265.

84. Sánchez-Albisua, I., Garde, T., Hierro, L., Camarena, C., Frauca, E., de la Vega, A., Díaz, M. C., Larrauri, J., & Jara, P. (1999). A high index of suspicion: The key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 28(2), 186–190.
85. Sandahl TD, Gormsen LC, Kjærgaard K, Vendelbo MH, Munk DE, Munk OL, Bender D, Keiding S, Vase KH, Frisch K, Vilstrup H, Ott P (2022). The pathophysiology of Wilson's disease visualized: A human ⁶⁴ Cu PET study. *Hepatology* 75(6):1461-1470.
86. Scheinberg, M., I. Sternlieb (1984): Wilson's disease, Volume XXIII. W. B. Saunders Company, Philadelphia 4–8.
87. Schilsky, M. L., I. H. Scheinberg, I. Sternlieb (1994): Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 19, 583–587.
88. Schilsky, M. L., Czlonkowska, A., Zuin, M., Cassiman, D., Twardowschy, C., Poujois, A., Gondim, F. de A. A., Denk, G., Cury, R. G., Ott, P., Moore, J., Ala, A., D'Inca, R., Couchonnal-Bedoya, E., D'Hollander, K., Dubois, N., Kamlin, C. O. F., Weiss, K. H., To, U., ... Cosgrove, J. (2022). Trientine tetrahydrochloride versus penicillamine for maintenance therapy in Wilson disease (CHELATE): A randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 7(12), 1092–1102.
89. Schilsky, M. L., Roberts, E. A., Bronstein, J. M., Dhawan, A., Hamilton, J. P., Rivard, A. M., Washington, M. K., Weiss, K. H., & Zimbrea, P. C. (o. J.). (2022): A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 10.1002/hep.32801.
90. Sen, S., S. D. Felldin, C. Steiner, B. Larsson, G. T. Gillett, M. Olausson, R. Williams, R. Jalan (2002): Albumin dialysis and molecular adsorbents recirculating system (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver Transpl.* 8, 962–967.
91. Siegemund, R., K. Günther, H. J. Kühn, J. Lössner (1988): Medikamentöse Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Kupfer. *Zentbl. Pharm. Pharmakother. Labdiagn.* 127, 239–240.
92. Steindl, P., P. Ferenci, H. P. Dienes, G. Grimm, P. Pabinger, C. Madl, T. Maier-Dobersberger, A. Herneth, B. Dragosics, S. Meryn, P. Knoflach, G. Granditsch, A. Gangl (1997): Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 113, 212–218.
93. Sternlieb, I., I. H. Scheinberg (1979): The role of radiocopper in the diagnosis of Wilson's disease. *Gastroenterology* 77, 138–142.
94. Sternlieb, I. (1990): Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology* 12, 1234–1239.
95. Straube, A., Hermann W. (2007): Morbus Wilson, eine behandelbare metabolische Systemerkrankung. *Nervenheilkunde, Schattauer*, 9, 774-780, 2007
96. Stremmel, W., C. Niederau, G. Strohmeyer (1990): Genetisch determinierte Lebererkrankungen, Teil II: Morbus Wilson. *DIA-GM* 10, 953–957.
97. Stremmel, W., K. W. Meyerrose, C. Niederau, H. Hefter, G. Kreuzpaintner, G. Strohmeyer (1991): Wilson Disease: Clinical Presentation, Treatment, and Survival. *Ann. Int. Med.* 115, 720–726.
98. Tang S, Bai L, Duan Z, Zheng S (2022). Stem Cells Treatment for Wilson Disease. *Curr Stem Cell Res Ther*:17(8):712-719.

99. Tauber, J., & Steinert, R. F. (1993). Pseudo-Kayser-Fleischer ring of the cornea associated with non-Wilsonian liver disease. A case report and literature review. *Cornea*, 12(1), 74–77.
100. Tatsch, K., Schwarz, J., Oertel, W. H., & Kirsch, C. M. (1991). SPECT imaging of dopamine D2 receptors with 123I-IBZM: Initial experience in controls and patients with Parkinson's syndrome and Wilson's disease. *Nuclear Medicine Communications*, 12(8), 699–707.
101. van Wassenae-van Hall, H. N., van den Heuvel, A. G., Algra, A., Hoogenraad, T. U., & Mali, W. P. (1996). Wilson disease: Findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation. *Radiology*, 198(2), 531–536.
102. von Arnim, U., Caspary, W. F.: Morbus Wilson. In W. F. Caspary, U. Leuschner, S. Zeuzem (Hrsg.), *Therapie von Leber- und Gallekrankheiten*, Springer, 2. Auflage, 2001, 91-99.
103. Walshe, J. M. (1956): Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am. J. Med.* 21: 487–495.
104. Walshe, J. M. (1982): Treatment of Wilson's disease with Trientine (Triethylene Tertamine) Dihydrochloride. *Lancet* 1, 643–647.
105. Wazir, S. M., & Ghobrial, I. (2017). Copper deficiency, a new triad: Anemia, leucopenia, and myeloneuropathy. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 7(4), 265–268.
106. Weiss, K. H., D. N. Gotthardt, D. Klemm, U. Merle, D. Ferenci-Foerster, M. Schaefer, P. Ferenci, W. Stremmel (2011): Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 140: 1189-1198.
107. Weiss, K. H., Thurik, F., Gotthardt, D. N., Schäfer, M., Teufel, U., Wiegand, F., Merle, U., Ferenci-Foerster, D., Maieron, A., Stauber, R., Zoller, H., Schmidt, H. H., Reuner, U., Hefter, H., Trocillo, J. M., Houwen, R. H. J., Ferenci, P., Stremmel, W., & EUROWILSON Consortium. (2013). Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 11(8), 1028-1035.e1-2.
108. Weiss, K. H., Gotthardt, D. N., Klemm, D., Merle, U., Ferenci-Foerster, D., Schaefer, M., Ferenci, P., & Stremmel, W. (2011). Zinc Monotherapy Is Not as Effective as Chelating Agents in Treatment of Wilson Disease. *Gastroenterology*, 140(4), 1189-1198.e1
109. Proceedings of the international workshop entitled "Human Disorders of Copper Metabolism: Recent Advances and Main Challenges", April 8-9, 2013, Baltimore, Maryland. (2014). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1314, V–Vi, 1–68.

Impressum

© 2025 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Budapester Str. 7/9, 10787 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch die Präsidentin:

Prof. Dr. Daniela Berg

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)

Direktorin der Klinik für Neurologie

Campus Kiel

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen Themenseiten
genannten Expertengruppen verantwortlich.

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 27998B

Steuer-Nr.: 27/640/59400

USt-ID-Nr.: DE261345750

Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt

Versionsnummer:	5.0
Erstveröffentlichung:	10/2005
Überarbeitung von:	05/2025
Nächste Überprüfung geplant:	05/2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online