



Diagnose und Therapie des Morbus Wilson

Zusammenfassung

Der Morbus Wilson ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Störung des Kupferstoffwechsels mit konsekutiver toxischer Kupferakkumulation in vielen Organen, insbesondere der Leber und dem Gehirn. Die klinische Präsentation ist durch eine hohe Variabilität der hepatischen und neuropsychiatrischen Symptomatik und der laborchemischen Befunde gekennzeichnet, was die Diagnose häufig erschwert. Neben den klassischen diagnostischen Kriterien eines erniedrigten Serum-Coeruloplasminspiegels, einer erhöhten Kupferurinausscheidung und dem Kayser-Fleischer-Kornealring gewinnt die genetische Analytik zunehmend an Bedeutung. Eine lebenslange medikamentöse Therapie mit Kupferchelatoren (D-Penicillamin, Trientin) oder Zinksalzen ist erforderlich, wengleich die bestehenden Therapiekonzepte allesamt nicht durch kontrollierte Studien validiert wurden. Zumeist kann eine Lebertransplantation – außer bei fulminanten Verläufen – verhindert werden. Die sorgfältige Durchführung eines Familienscreenings ist obligat, da insbesondere asymptomatisch diagnostizierte Patienten ein exzellentes Langzeitüberleben zeigen.

Schlüsselwörter

Morbus Wilson | extrapyramidale Störungen | Chelatbildner | Zink | Lebertransplantation

*Dr. K.H. Weiss
Prof. Dr. W. Stremmel
Abteilung für Gastroenterologie,
Infektionskrankheiten und
Vergiftungen
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg*



Fragebeantwortung unter

www.falkfoundation.de

Falk Gastro-Kolleg

Diagnose und Therapie des Morbus Wilson

Einleitung

Kupfer ist ein essenzielles Spurenelement und partizipiert als solches an multiplen zellulären Funktionen, meist als enzymatischer Kofaktor. Zu den durch Cuproenzyme oder Metalloenzyme vermittelten Reaktionen zählen unter anderem die mitochondriale Oxidation (Cytochrom C), die Biosynthese von Melanin und Dopamin (Dopamin- β -Hydroxylase), die Bildung elastischer Fasern (Lysyloxidase) und die antioxidative Abwehr (Superoxiddismutase). Alimentär wird Kupfer wahrscheinlich unreguliert im oberen Dünndarm resorbiert. Freies Kupfer ist hochreaktiv, ein Radikalbildner und somit toxisch. Eine unphysiologische Gewebeakkumulation von Kupfer geht daher mit einer Organschädigung einher. Die Aufrechterhaltung der Kupferhomöostase des Körpers erfolgt durch biliäre Ausscheidung und die renale Kupfereliminationskapazität ist vernachlässigbar gering.

Der Morbus Wilson ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des hepatischen Kupferstoffwechsels mit biliärem Kupferexkretionsdefekt und wurde erstmals 1912 als familiäre chronische Erkrankung der Leber und des zentralen Nervensystems (hepatolentikuläre Degeneration) beschrieben [1]. Die Kupferakkumulation beim M. Wilson findet nicht nur in der Leber und im Gehirn statt, ist in diesen beiden Organen jedoch am ausgeprägtesten. Die Patienten des Erstbeschreibers Kinner Wilson verstarben an den Komplikationen einer Leberzirrhose und zeigten ausgeprägte extrapyramidal-motorische Störungen als Folge der Schädigung des zentralen Nervensystems, hier insbesondere des Linsenkerngebiets. Erst später wurde die Assoziation mit dem nahezu pathognomonischen Kayser-Fleischer-Ring hergestellt, der durch Kupferablagerungen in der Peripherie der Kornea entsteht.

Pathogenese und Genetik

Ein Kennzeichen des Kupfermetabolismus ist die stete intrazelluläre Kompartimentierung von Kupferionen unter physiologischen Bedingungen. Die Bindung von Kupfer an Transportproteine (Chaperone, wie z. B. Atox-1) oder endogene Chelatoren (z. B. Metallothionein) verhindert dessen toxische Effekte wie die Bildung freier Radikale, Lipidperoxidation, Inhibition der Proteinsynthese, Reduktion von Antioxidanzien oder Schädigung der Lysosomen und Mitochondrien.

Die ätiologische Basis des M. Wilson konnte durch die Identifikation des Gendefekts genauer charakterisiert werden [2]. Das ATP7B-Gen (Synonyme: Wilson's disease gene, WND gene) codiert auf 21 Exonen für eine relativ große (1411 Aminosäuren) kupfertransportierende ATPase vom P-Typ. ATP7B lokalisiert unter Standardbedingungen ins Trans-Golgi-Netzwerk und ermöglicht dort den Transport von Kupferionen über die Golgi-Membran, wo dann das katalytische Zentrum von Cuproenzymen mit Kupfer beladen werden kann. Derartig erfolgt auch die Beladung von Apo-Coeruloplasmin mit Kupfer, welches dann als Coeruloplasmin das Hauptkupfertransportprotein im Serum darstellt. Im Falle einer ATP7B-Mutation mit Verlust der Transportfunktion resultiert das Ausbleiben der Beladung von Apo-Coeruloplasmin und dessen rasche Degradation. Die Folge sind erniedrigte Serumspiegel von Coeruloplasmin und auch von Kupfer (als Folge des Verlustes der Transportkapazität) im Serum von M. Wilson-Patienten.

Neben dieser Aufgabe ist ATP7B jedoch auch essenziell an der Kupferexkretion beteiligt (Abb. 1). Steigen die intrazellulären Kupferspiegel, transloziert ATP7B aus dem Trans-Golgi-Netzwerk in ein kanalikuläres oder subkanalikuläres Exkretionskompartiment und vermittelt die Ausschleusung von Kupfer in die Galle [3]. Das Phänomen des Wechsels des zellulären Kompartiments legt eine Interaktion mit diversen weiteren Proteinen nahe, der genaue Mechanismus ist noch Gegenstand der Forschung [4].

► *Der autosomal-rezessiv vererbte Morbus Wilson ist die häufigste Störung des Kupferstoffwechsels und führt zu einer toxischen Kupferüberladung.*

► *Das betroffene Gen ATP7B hat 2 Aufgaben: Neben der Beladung von Cuproenzymen mit Kupfer ist dieser Kupfertransporter für die biliäre Kupferausscheidung des Körpers unverzichtbar. Ein Funktionsverlust führt zu niedrigen Coeruloplasmin- und Kupferspiegeln im Serum und hepatozellulärer Kupferakkumulation.*

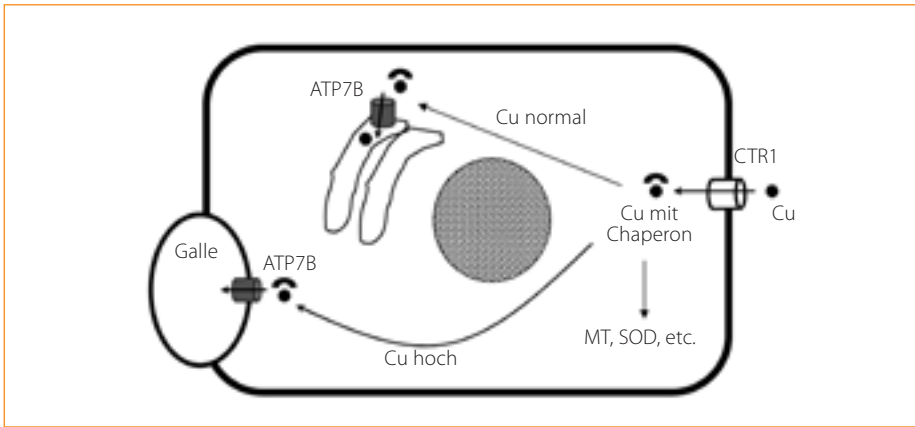


Abb. 1

Hepatischer Kupferstoffwechsel mit der dualen Rolle von ATP7B. Kupferionen werden über den Transporter CTR1 aufgenommen und intrazellulär durch Chaperone zu ihren Zieldestinationen (z. B. Superoxiddismutase, Metallothionein, ATP7B) transportiert. Bei normalen Kupferspiegeln befindet sich ATP7B im Trans-Golgi-Netzwerk, wechselt bei erhöhten Kupferspiegeln jedoch seine intrazelluläre Lokalisation hin zu einem (sub-)kanalikulären Kompartiment und vermittelt dort die biliäre Ausscheidung von Kupfer.

Bei M. Wilson-Patienten kommt es bei fehlender Exkretion – nach einer individuell unterschiedlich langen Phase der Kompensation (bis zur Überlastung der endogenen Chelatoren wie Metallothionein) – zur Kupferüberladung und wahrscheinlich über die Induktion der Apoptose der Hepatozyten zur konsekutiv vermehrten Abgabe von „freiem“, d. h. leicht mobilisierbarem Kupfer in die Blutbahn, das dann sekundär andere Organe schädigt.

Die weltweite Prävalenz des M. Wilson ist nicht sicher bekannt, wird aber auf etwa 1:30.000 bei einer Inzidenz von 15–30 pro 1 Million geschätzt [5]. Entsprechend einer Genfrequenz zwischen 0,3 und 0,7% errechnet sich die Häufigkeit der heterozygoten Merkmalsträger auf 1:90–1:180. In bestimmten ethnischen Gruppen kann die Prävalenz höher sein (z. B. in Sardinien, geschätzt 1:10.000).

Auffällig ist, dass Mutationen an vielen verschiedenen Proteinorten zu einem Funktionsverlust von ATP7B führen können. Gegenwärtig sind mehr als 300 Mutationen im Wilson-Gen bekannt, eine gesicherte Genotyp-Phänotyp-Korrelation wurde nicht gefunden. Eine gute und informative Datenbank zu den einzelnen Mutationen wird an der Universität von Alberta geführt (<http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp>). Der häufigste ATP7B-Gendefekt in Nord- und Zentraleuropa mit einer Frequenz von 30–60% ist die H1069Q-Punktmutation. Sie resultiert aus einer Cytosin-versus Adenin-Nukleinsäuretransversion im Exon 14 (13q143) und führt zu einem Austausch von Histidin gegen Glutamin an der Aminosäureposition 1069 mit Störung der Phosphorylierung und der intrazellulären Lokalisation. Der alleinige Nachweis dieser Mutation ist jedoch nur begrenzt aussagekräftig, da die Mutation nur in 20% der Fälle homozygot vorliegt. Die vollständige genetische Analytik bei Patienten ist durch die Größe des Gens und die Vielzahl der möglichen Mutationsstellen limitiert. Auch bei vollständiger Sequenzierung gelingt der Nachweis zweier entsprechender ATP7B-Mutationen nur in 65–85% der Fälle [6], ist jedoch im positiven Falle beweisend für das Vorliegen eines M. Wilson und erlaubt die sichere prädiktive genetische Diagnostik bei den Geschwistern des Indexpatienten.

Klinik

Die klinische Präsentation des M. Wilson ist durch eine ausgeprägte Variabilität und Heterogenität gekennzeichnet. Dies gilt sowohl in Bezug auf die betroffenen Organsysteme als auch in Bezug auf die Schwere der Symptomatik. Kein Patient gleicht dem anderen, nicht einmal innerhalb einer Familie oder bei gleichem Genotyp. Das Mani-

► Die Prävalenz des Morbus Wilson liegt bei ca. 1:30.000.

► Mehr als 300 verschiedene ATP7B-Mutationen sind beschrieben. Ein Mutationsnachweis auf beiden Allelen gelingt nicht in allen Fällen.

► Das klinische Bild ist sehr variabel. Klassisch sind neurologische Symptome und eine Leberschädigung.

festationsalter hängt wahrscheinlich von bislang unklaren endogenen und exogenen Faktoren ab und zeigt einen Häufigkeitsgipfel in der 2. bis 3. Lebensdekade. Manifestationen vor dem 5. oder nach dem 50. Lebensjahr sind Raritäten [6–7].

Die klinische Präsentation ist am einfachsten als hepatische und/oder neurologische Manifestation zu klassifizieren. Einen Überblick über diese und weitere, zumeist sehr seltene Erscheinungsformen gibt [Tabelle 1](#). Keines der Symptome ist charakteristisch und erlaubt eine zweifelsfreie Diagnose. Einzig das Vorliegen eines Kayser-Fleischer-Rings ist ein hilfreicher Hinweis für eine manifeste Kupferüberladung.

Mögliche klinische Manifestationen des Morbus Wilson

Organsystem	Symptomatik
Leber	Isolierte Splenomegalie, Hepatosplenomegalie Transaminasenerhöhung Steatosis hepatis Akute Hepatitis Chronisch aktive Hepatitis Leberzirrhose, Aszites, Ikterus Fulminantes Leberversagen
Nervensystem	Tremor, Ataxie, Koordinationsstörung Dysgraphie, Feinmotorikstörung, Dysarthrie, Dysphagie Dyskinesie, Bradykinese, Rigidity, Dystonie Gangstörung Hypersalivation Spastik Epileptische Anfälle
Psyche	Depression Persönlichkeitsstörung (Affekt und Impulskontrolle) Kognitive Störung, soziale Störung, Psychose
Nieren	Zumeist subklinisch: Proximale und/oder distale tubuläre Dysfunktion Renal tubuläre Azidose, Urolithiasis Peptidurie, Proteinurie
Augen	Kayser-Fleischer-Kornealring, Sonnenblumenkatarakt
Herz	Sehr selten: Kardiomyopathie EKG-Veränderungen Arrhythmie, autonome Dysfunktion
Magen-Darm-Trakt	Exokrine Pankreasinsuffizienz, Pankreatitis Cholelithiasis Abdominalschmerz
Bewegungsapparat	Kupferinduzierte Rhabdomyolyse Osteoporose/Osteomalazie Vitamin-D-resistente Rachitis Arthritis/Arthralgie Degenerative Wirbelsäulenveränderungen
Gynäkologisch	Amenorrhö, testikuläre Dysfunktion Selten Hypoparathyreoidismus Fehlgeburt
Hämatologisch	Coombs-negative Hämolyse, Anämie Koagulopathie bei Hepatopathie Leukopenie und Thrombozytopenie bei Hypersplenismus
Haut	Blaue Lunulae Acanthosis nigricans Hyperpigmentierung

Tab. 1

Hepatische Manifestationsformen

Eine Leberbeteiligung lässt sich in variablem Ausmaß bei den meisten Patienten finden. In leichten Fällen kann nur eine asymptomatische Hepatomegalie oder sonografisch erkennbare Steatosis mit milden, teils auch passageren Transaminasenerhöhungen vorliegen. Insbesondere bei Kindern kann die Leberverfettung in der Abwesenheit anderer Risikofaktoren für eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) wegweisend sein.

Auch schwere Verläufe mit der Ausbildung einer Zirrhose schon im frühen Kindesalter sind denkbar. Diese sind im klinischen Bild von anderen chronisch aktiven Hepatitiden nicht zu unterscheiden. Ferner finden sich dann ggf. auch die typischen Komplikationen der Leberzirrhose wie portale Hypertension, Ösophagusvarizen und Hypersplenismus. Die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms oder eines cholangiozellulären Karzinoms auf dem Boden einer Wilson-Leberzirrhose ist beschrieben.

Fulminanter Morbus Wilson

Einen Sonderfall stellt die Manifestation unter dem Bild eines akuten Leberversagens im Sinne eines fulminanten M. Wilson dar, was bei ca. 5–10% der Fälle zu beobachten ist und häufiger Frauen als Männer betrifft (w:m = 2:1). Kennzeichnend ist hier ein rascher Syntheseeinbruch aus völliger Gesundheit bei nur moderater Transaminasenerhöhung [8]. Das klinische Bild resultiert am ehesten aus der unkontrollierten Freisetzung von hepatisch gespeichertem Kupfer aus der nekrotischen Leber. Hierdurch wird ein Circulus vitiosus unterhalten. Die meist rasche Progredienz führt häufig zur notfallmäßigen Lebertransplantation. Durch die hohen Mengen an frei verfügbarem Kupfer kann sich begleitend eine Coombs-negative hämolytische Anämie zeigen [9].

Neurologische Manifestationsformen

Der Beginn der neurologischen und neuropsychiatrischen Symptome ist unabhängig von der Lebererkrankung und liegt meist zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr, ist jedoch auch davor oder später möglich. Zumeist sind die initialen Symptome subtil und mild. Klassisch sind etwa ein diskreter Tremor, der in psychischen Belastungssituationen zunimmt, eine Dysgrafie oder eine Sprachstörung. Als Ausdruck der Beeinträchtigung der autonomen und extrapyramidal-motorischen Steuerung des Schluckakts findet sich eine Hypersalivation. Fehldeutungen der Symptome im Sinne von Verhaltensauffälligkeiten oder nachlassender schulischer Leistungen im Laufe der Pubertät sind leider häufig. Mit Voranschreiten der Neurologie kommt es zur Ausbildung einer progressiven Bewegungsstörung mit Progredienz der Dysarthrie und Dysphagie. Es zeigt sich bei den Patienten – bei nicht oder nur geringfügig geminderter Intelligenz und vollem Bewusstsein – ein zerebelläres Syndrom mit Apraxie, Ataxie bis hin zur Bewegungs- und Sprachunfähigkeit oder einem ausgeprägten Parkinsonismus mit Tremor-Rigiditäts-Syndrom. Dystone und choreatische Erscheinungsformen sind ebenfalls möglich. Pyramidenbahnzeichen sind selten zu finden und sensible Störungen wurden bislang nicht beschrieben. Die früher häufigen epileptischen Anfälle treten heute aufgrund wirksamer Therapeutika nur noch selten auf.

Die psychiatrischen Erscheinungsformen machen bis zu 10% der Manifestationsformen aus und schließen Leistungsverschlechterung in Schule oder Beruf im Sinne kognitiver Störungen, Depression, emotionale Labilität und auch psychotische Bilder ein.

▶ *Auch normale Leberwerte schließen einen Morbus Wilson nicht aus.*

▶ *Ein akutes Leberversagen tritt in 5–10% der Fälle auf und betrifft oft junge Frauen.*

▶ *Typische neurologische Symptome sind Tremor, Ataxie, Hypersalivation, Dysgrafie und eine Sprachstörung.*

▶ *Psychiatrische Manifestationen sind auch isoliert möglich.*

Manifestation an weiteren Organsystemen

Bei weiblichen M. Wilson-Patienten finden sich vermehrt Menstruationsstörungen, Amenorrhö und Fehlgeburtlichkeit. Bei beiden Geschlechtern besteht eine Assoziation zu verminderter Knochendichte (Osteopenie bei ca. 50% der Patienten in unserem Kollektiv) bis hin zu einer manifesten Osteoporose (ca. 10% der Patienten).

Die Beschreibung einer klinisch relevanten Kardiomyopathie beschränkt sich auf Einzelfallberichte [10]. Ebenfalls sehr selten ist eine signifikante Nierenbeteiligung. Gelegentlich ist jedoch eine subklinische, tubuläre Funktionseinschränkung oder diskrete Proteinurie zu beobachten.

Diagnostik

Die Diagnose eines M. Wilson sollte stets in der Zusammenschau aller verfügbaren Befunde eruiert werden. Der im Rahmen einer Konsensuskonferenz in Leipzig erstellte diagnostische Score (Tab. 2) bietet auch in der Praxis eine gute Hilfestellung [11]. Ferner definieren die einzelnen Parameter die im Rahmen der Initialevaluation erforderlichen Untersuchungsgänge. Jede unklare nicht-infektiöse Lebersymptomatik im Kindesalter sowie jede unklare extrapyramidale Bewegungsstörung bis zum 55. Lebensjahr sollten zum differenzialdiagnostischen Ausschluss eines M. Wilson veranlassen.

► *Amenorrhö, Nierenfunktionsstörungen, Osteoporose und seltenst eine Kardiomyopathie können ebenfalls vorliegen.*

► *Die Diagnose des Morbus Wilson stellt sich stets aus der Zusammenschau mehrerer Befunde. Serum- und Urinkupfer und Coeruloplasmin allein reichen zur sicheren Diagnose meist nicht aus.*

Tab. 2

Diagnostischer „Leipzig“-Score (8th International Meeting on Wilson’s Disease, Leipzig 2001) [11]			
Kayser-Fleischer-Ringe		Kupfer im Lebertrockenbiopsat	
Vorhanden	2	> 250 µg/g	2
Fehlend	0	> 50 und < 250 µg/g	1
		Normwertig	-1
Neurologische Symptome oder cMRT-Befund		Rhodamin-positive Granula (wenn nur eine konventionelle Histologie vorliegt)	
Schwer (eindeutig)	2		1
Mild (vereinbar)	1		
Fehlend	0	Kupfer im Sammelurin	
		Normal	0
Coeruloplasmin im Serum [g/l]		100–200 µg/Tag	1
Normal	0	> 200 µg/Tag	2
0,1–0,2	1	Anstieg > 5-fach nach DPA-Stimulation	2
< 0,1	2		
Coombs-negative hämolytische Anämie		ATP7B-Mutationsanalyse	
Vorhanden	2	Mutation auf beiden Allelen	4
Fehlend	0	Mutation auf einem Allel	1
		Keine Mutation nachweisbar	0
Summenscore	Beurteilung		
> 3	Diagnose wahrscheinlich		
3	Diagnose möglich, weitere Testung erforderlich		
< 3	Diagnose unwahrscheinlich		

Serum- und Urindiagnostik

Nur selten sind die klinischen und laborchemischen Befunde so eindeutig, dass die Diagnose umgehend gestellt werden kann. Eine Erhöhung der Transaminasen ist insbesondere bei der neurologischen Form nicht obligat. Auch können sich hier die Syntheseparameter der Leber (Albumin, Quick, Cholinesterase) unbeeinträchtigt zeigen. Besonderes Augenmerk gilt daher den Parametern des Kupferstoffwechsels (Kupfer im Serum und 24h-Sammelurin, Coeruloplasmin). Klassischerweise zeigen sich diese beim M. Wilson wie folgt alteriert: Serumkupfer und Coeruloplasmin sind erniedrigt, wohingegen die Urinkupferausscheidung erhöht ist. Diese Konstellation in Verbindung mit dem Vorliegen eines Kayser-Fleischer-Kornealrings führt zur Diagnose. Jedoch schließt auch eine andere Befundlage einen M. Wilson nicht sicher aus.

Coeruloplasmin besitzt eine Ferrooxidaseaktivität und ist am hepatozellulären Eisenstoffwechsel beteiligt. Es ist jedoch v.a. das wichtigste Kupfertransportprotein im Serum. Coeruloplasmin zählt zu den Akut-Phase-Proteinen und wird bei erhöhten Östrogenspiegeln vermehrt gebildet und kann so fälschlicherweise auch normal gemessen werden. Niedrige Coeruloplasminspiegel sind auch bei Patienten mit schwerem alimentärem Kupfermangel, fulminanter Hepatitis anderer Genese, Nephro- oder Enteropathien mit signifikantem Proteinverlust oder der sehr seltenen Acoeruloplasminämie zu beobachten. Ein normaler Coeruloplasminwert allein kann die Diagnose daher nicht ausschließen, ein erniedrigter sie nicht sichern.

Auch der rechnerische Wert des „freien“ oder „nicht-Coeruloplasmin gebundenen“ Kupfers (freies Kupfer = Gesamtserumkupfer – rechnerisch an Coeruloplasmin gebundenes Kupfer) unterliegt diesem Dilemma und ist daher diagnostisch nicht sicher verwertbar. Theoretisch ist das freie Kupfer bei M. Wilson-Patienten erhöht.

Die Kupferausscheidung im 24h-Sammelurin ist bei symptomatischen Patienten oft auf Werte $>100 \mu\text{g}/\text{Tag}$ erhöht und kann ein diagnostisch wegweisender Befund sein. Allerdings ist eine erhöhte Kupferurinausscheidung auch im Rahmen anderer biliärer Exkretionsstörungen im Sinne einer Cholestase oder Lebernekrose zu finden. Ferner ist die Verwertbarkeit im Alltag durch Sammelfehler (Zeitdauer, Volumen, Gefäße) eingeschränkt und sollte daher wiederholt erfolgen.

Spaltlampenuntersuchung

Die Kayser-Fleischer-Kornealringe (s. Titelbild) entstehen durch Kupferablagerungen in der Descemet-Membran der Kornea und bleiben ohne Visusbeeinträchtigung. Sie sind dunkel, liegen am inneren Rand der Kornea und können bei dunkler Augenfarbe schwer zu erkennen sein. Eine Untersuchung bei Verdachtsfällen durch einen erfahrenen Ophthalmologen mittels Spaltlampe ist obligat, der Nachweis nahezu pathognomonisch. Die Ringe finden sich bei ca. 95% der neurologischen Patienten, jedoch nur bei etwa der Hälfte der Patienten mit isolierter Lebermanifestation. Einen weiteren möglichen ophthalmologischen Befund stellt der Sonnenblumenkatarakt (Chalcosis lentis) dar. Hierbei handelt es sich um gelblich-bräunliche Kupferablagerungen in und unter der vorderen Linsenkapsel, die nur mit der Spaltlampe zu erkennen sind. Dieser Befund tritt meist parallel mit einem Kayser-Fleischer-Ring auf, ist ebenfalls unter Therapie reversibel und kaum visusbeeinträchtigend.

► **Der Kayser-Fleischer-Kornealring ist oft diagnostisch wegweisend, fehlt aber bei 50% der hepatisch manifestierten Patienten.**

Leberbiopsie

Aktuell ist die Leberbiopsie mit der Bestimmung des Kupfergehalts im Trockenbiopsat noch als Goldstandard anzusehen, jedoch ist auch hier eine losgelöste Interpretation von den anderen Befunden nicht möglich. Ein Kupfergehalt $> 250 \mu\text{g/g}$ legt die Diagnose eine M. Wilson nahe, jedoch finden sich in Einzelfällen derartig erhöhte Werte auch bei Neugeborenen, chronischer Cholestase oder massiver alimentärer Kupferintoxikation (Kupferwasserleitungen).

Auch hier zeigt sich eine hohe interindividuelle Variabilität. Der Kupfergehalt korreliert nicht mit dem Fibrosegrad oder dem Patientenalter. Auch finden sich gesicherte Fälle eines M. Wilson mit einem Kupfergehalt $< 250 \mu\text{g/g}$.

Die konventionelle Histologie ist beim M. Wilson in aller Regel nicht zielführend. In fortgeschrittenen Stadien findet man portale und periportale lymphozytäre Infiltrate, Zellnekrosen und Fibrose. Diese Veränderungen sind von anderen Formen der Hepatitis nicht zu unterscheiden. Der Nachweis einer fokalen Kupferansammlung durch Spezialfärbungen (z. B. Rhodamin-Färbung) ist zwar diagnostisch verwertbar, gelingt aber nur in der Minderzahl der Fälle.

Diagnose des akuten Morbus Wilson

Eine besondere Herausforderung stellt die Differenzialdiagnose des M. Wilson in seiner fulminanten Verlaufsform dar, insbesondere wenn die begleitende Coombs-negative hämolytische Anämie fehlt. Die Akutform weist meist niedrigere Transaminasen (max. 10-fach über der Norm) auf als vergleichbare hepatitische Verläufe. Ferner gilt eine niedrige alkalische Phosphatase trotz einer deutlichen Bilirubinerhöhung als typisch [12]. Der beste diagnostische Test ist die Messung der Kupferkonzentration in der Leber (Biopsie oder Explantat), eine genetische Aufarbeitung ist meist durch die rasche Progredienz nicht mehr möglich.

Bildgebung

Im Rahmen der Initialdiagnostik ist eine Bildgebung der Leber (Sonografie) obligat, um den Schweregrad der Leberschädigung abzuschätzen und Hinweise auf eine Steatose zu finden. Bei Verdacht auf eine Leberzirrhose sollte auch eine Gastroskopie zur Evaluation des Varizenstatus erfolgen.

In einer kranialen Bildgebung können sich ggf. Veränderungen im Thalamus oder der grauen Substanz oder eine typische Atrophie der Basalganglien zeigen. Allerdings korrelieren die radiologisch nachweisbaren Veränderungen nicht mit dem Ausmaß der neurologischen Störungen.

Weitere Testverfahren

Funktionelle oder dynamische Tests stehen nur in limitierter Form zur Verfügung. Zu erwähnen ist hier der D-Penicillamin-Belastungstest, die Coeruloplasminoxidase-Aktivitätsmessung und der Radiokupfertest.

Der D-Penicillamin-Belastungstest erfolgt während einer 24h-Urinsammlung. Zu Stunde 0 und Stunde 12 der Sammlerperiode werden jeweils 500 mg D-Penicillamin verabreicht. D-Penicillamin führt auch bei Gesunden zu einer Erhöhung der Kupferurinausscheidung, jedoch ist diese bei M. Wilson-Patienten stärker ausgeprägt. Bei Kindern gilt eine Steigerung der Kupferausscheidung auf mehr als $25 \mu\text{mol}/24\text{h}$ ($1600 \mu\text{g}$ Kupfer/24h) als diagnostisch wegweisend [13]. Bei Erwachsenen ist der prädiktive Wert und der Nutzen des Tests jedoch nur bedingt validiert und nicht standardisiert.

► *Die Leberbiopsie zur Kupferbestimmung im Trockengewicht ist Standard in der Initialdiagnostik.*

► *Eine sonografisch erkennbare Steatosis ist typisch für das Frühstadium.*

► *Der D-Penicillamin-Belastungstest kann bei unklarer Befundlage erfolgen, ist jedoch v. a. für pädiatrische Patienten validiert.*

Die Coeruloplasminoxidase-Aktivitätsmessung ist ein neueres und noch nicht standardisiert verfügbares Verfahren [14]. Grundlage ist die Messung der Oxidaseaktivität des Coeruloplasmins, die unabhängig vom Serumspiegel des Proteins nur normal oder erhöht nachweisbar ist, falls die ATP7B-abhängige Beladung von Apo-Coeruloplasmin erfolgen konnte. Niedrige Werte bzw. die fehlende Oxidaseaktivität sprechen somit für einen M. Wilson.

Der intravenöse Radiokupfertest beruht auf der Messung der Kinetik des kurzlebigen Isotops ^{64}Cu und ermöglicht die Diagnose der Erkrankung bereits im frühen Kindesalter; er erlaubt sogar die Differenzierung von homozygoten und heterozygoten Merkmalsträgern [15]. Seine Bedeutung ist jedoch durch die Verfügbarkeit des Isotops, dessen Toxizität und insbesondere die zunehmende Bedeutung der molekular-genetischen Analytik deutlich limitiert.

Molekulargenetische Untersuchung

Die vollständige Sequenzierung des ATP7B-Gens ist aufgrund dessen Größe und der Vielzahl der möglichen Mutationen aufwendig, teuer und in der Praxis zumeist nicht praktikabel. Dennoch ist sie mittlerweile möglich und erlaubt als einzige solitäre Untersuchung im Falle des Nachweises von Mutationen auf beiden Allelen die sichere Diagnose. Die ATP7B-Gensequenzierung ist somit nicht nur bei diagnostischen Zweifelsfällen absolut gerechtfertigt. Vorgeschaltet sollte eine „hot-spot“-Analyse der prädominanten Mutation (H1069Q) erfolgen.

Familienscreening

Die Identifikation eines Patienten im Rahmen eines Screenings ermöglicht die frühe und effektive Therapieeinleitung und verhindert im asymptomatischen Stadium durch suffiziente Therapie in aller Regel die Entwicklung von Symptomen. Sobald beim Indexfall die Diagnose gesichert ist, ist ein Familienscreening einschließlich molekulargenetischer Testung erforderlich. Einer derartigen Diagnostik sollte eine genetische Beratung vorausgehen. Aufgrund des autosomal-rezessiven Erbgangs des M. Wilson sind ein Viertel der Geschwister eines Patienten ebenfalls betroffen. Die Wahrscheinlichkeit, einen Erkrankten unter Kindern des Indexpatienten zu finden, liegt bei 0,5%. Eine Untersuchung von Verwandten zweiten Grades ist bei nicht-consanguinem Stammbaum nur selten sinnvoll. Bei unbekannter Mutation ist eine Haplotypenanalyse anzustreben.

Therapie

Eine lebenslange medikamentöse Therapie des M. Wilson gilt als Standard und ist zur Aufrechterhaltung der Kupferhomöostase erforderlich. Die Therapie sollte unmittelbar nach Diagnose, unabhängig von den Symptomen, eingeleitet und dauerhaft fortgeführt werden. Meist führt sie zu einer normalen Lebenserwartung [16]. Auch in besonderen Lebenssituationen wie einer Schwangerschaft oder der Stillzeit darf die Therapie nicht unterbrochen werden, da eine erneute Kupferakkumulation und symptomatische Verschlechterung drohen [17]. Die Wahl des Medikaments und des Therapieplans sind jedoch individuelle Entscheidungen, da keine kontrollierten Vergleichsstudien vorliegen. Lebenslange Kontrollen (zumindest halbjährlich) werden empfohlen. Die von der US-amerikanischen Fachgesellschaft AASLD („American Association for the Study of Liver Diseases“) erarbeiteten Praxisrichtlinien [18] sehen ein sequenzielles Therapiekonzept vor. Einer initialen Phase der Entkupferung mit stark negativer Kupferbilanz schließt sich eine dauerhafte Erhaltungstherapie an. Eine Lebertransplantation ist nur beim fulminanten M. Wilson und bei therapierefraktären Einzelfällen indiziert [19]. Hier zeigen die Patienten ein exzellentes Langzeitüberleben. Da die Transplantation den genetischen Defekt in der Leber korrigiert, ist keine weitere entkupfernde Therapie erforderlich.

► *Im Rahmen der genetischen Diagnostik ist eine Sequenzierung des Gens möglich. Bei einem Familienscreening kann auch eine Haplotypenanalyse sinnvoll sein.*

► *Eine ununterbrochene, lebenslange medikamentöse Therapie ist erforderlich. Die Lebertransplantation ist eine Alternative für hepatisch dekompensierte Patienten, bei denen der Wirkungseintritt der Medikation nicht abgewartet werden kann.*

Zur medikamentösen Therapie aller anderen Patienten stehen 2 Wirkstoffklassen (Kupferchelatoren oder Zinksalze) zur Verfügung, die sich in ihrem Wirkmechanismus unterscheiden. Chelatbildner gelten als effizienter und ermöglichen die Mobilisierung der Kupferdepots durch Bildung eines nierengängigen Kupferchelatkomplexes. Zink hingegen induziert die Synthese des endogenen Chelators Metallothionein in Enterozyten und hemmt dadurch die intestinale Kupferresorption. Die Vor- und Nachteile der einzelnen Präparate werden in der Folge diskutiert (s. Tab. 3).

► **Chelatbildner sollten in der Erstlinientherapie symptomatischer Patienten zum Einsatz kommen.**

Tab. 3

Therapie des Morbus Wilson			
Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
D-Penicillamin (Metalcaptase™, Trolovol™)	Einschleichend dosieren in 150–300-mg-Schritten alle 5–7 Tage bis zu einer initialen Zieldosis von 20 mg/kg KG	Erythem, v. a. Früherythem (hier passagere Steroidtherapie erwägen), Blutbildveränderungen, Proteinurie, Vitamin-B ₆ -Mangel, Pemphigus, Immunkomplexnephritis, Tubulopathie, nephrotisches Syndrom, Lupus erythematoses, Knochenmarksdepression, myasthenisches Syndrom	Bekannte Allergie, fortgeschrittene Niereninsuffizienz, aplastische Anämie, Myasthenia gravis
Trientin (Trientine™, Cuprid™)	Einschleichend dosieren in 150–300-mg-Schritten alle 5–7 Tage bis zu einer initialen Zieldosis von 1200–1800 mg/Tag	Leichte Allergie, leichter Eisenmangel	Keine
Zink (z. B. Zinkacetat Wilzin™)	Äquivalenzdosis 150 mg elementares Zink/Tag auf 3 Einzeldosen à 50 mg verteilt	Magenunverträglichkeit, Übelkeit, Druckgefühl, Brechreiz	Keine

D-Penicillamin

D-Penicillamin war die erste orale Therapieoption [20] und stellt auch heute noch den Goldstandard dar. Um eine optimale Bioverfügbarkeit zu erreichen, wird die Einnahme 1 Stunde vor dem Essen empfohlen. Die meisten symptomatischen Patienten mit hepatischer [21, 22] oder neurologischer [23] Präsentation sprechen innerhalb weniger Monate auf die Therapie an. Die initiale Zieldosis von D-Penicillamin liegt bei 20 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 2–4 Einzeldosen. Bei zu hoher Initialdosierung besteht die Gefahr einer übermäßigen zerebralen Kupfermobilisation mit der Folge einer erneuten initialen neurologischen Verschlechterung [24, 25]. Wir empfehlen daher ein vorsichtiges Einschleichen, beginnend mit 300 mg/Tag und langsamer wöchentlicher Steigerung um jeweils 300 mg der Tagesdosis.

Die Limitation der Anwendung von D-Penicillamin liegt in der nicht unerheblichen Toxizität und den unerwünschten Arzneimittelwirkungen begründet. Hierbei sind direkte (dosisabhängige) und immunologisch vermittelte Nebenwirkungen zu unterscheiden. Ein direkter Effekt ist ein Pyridoxinmangel, weshalb eine Vitamin-B₆-Substitution von 50 mg/Woche als obligat gilt. Weitere direkte Effekte sind die Störung der Kollagen- und Elastinbildung, die zu Hautveränderungen wie Cutis laxa oder Elastosis perforans serpiginosa führen können. Zu den immunologisch bedingten Nebenwirkungen zählen Blutbildveränderungen, Immunkomplexnephritis, die Entwicklung eines Lupus erythematoses und in seltensten Fällen die Ausbildung eines Pemphigus, einer Myasthenia gravis, einer Optikusneuritis oder eines Goodpasture-Syndroms. Immunologisch bedingte Nebenwirkungen erfordern eine sofortige Therapieumstellung. Warnzeichen können Blutbildveränderungen, Nierenwertanstiege, Proteinurie oder der Anstieg von Autoimmunmarkern sein.

► **D-Penicillamin ist eine effektive orale Therapie, die jedoch ein dauerhaftes Monitoring auf Nebenwirkungen erfordert.**

Trientin

Neben D-Penicillamin steht mit Triethylentetramin-Dihydrochlorid (Trientin) ein alternativer Kupferchelator [26] zur Verfügung, in Deutschland jedoch nur als EU-Importarzneimittel. Trientin scheint vergleichbar effektiv wie D-Penicillamin zu sein [25], zeigt jedoch ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum [27]. Genaue Aussagen sind stark limitiert, da es keine direkten Vergleichsstudien gibt. Selten tritt eine Panzytopenie und bei exzessiver Therapie eine Eisenmangelanämie auf. Eine allergische Reaktion und renale Effekte wurden bisher nicht dokumentiert. Neurologische Verschlechterungen unter einer Therapie mit Trientin werden wahrscheinlich ebenfalls seltener beobachtet als unter D-Penicillamin, sind aber nicht ausgeschlossen [28]. Die initiale Zieldosis liegt bei 1200–1800 mg/Tag. Trientin wird ebenfalls auf 2–3 Einzeldosen aufgeteilt. Differenzierte pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien fehlen. Wie im Falle von D-Penicillamin sollte einschleichend aufdosiert werden. Sowohl unter Trientin als auch unter D-Penicillamin kann im Rahmen einer Erhaltungstherapie im Verlauf, nach Jahren der Entkupferung, eine Dosisreduktion angestrebt werden.

Zink

Aufgrund ihres Wirkmechanismus ist von einer geringeren Effizienz der Zinktherapie in Bezug auf die Generierung einer negativen Kupferbilanz auszugehen. Zink wurde daher zunächst nur bei bereits entkupferten Patienten eingesetzt [29]. Zink erwies sich im Verlauf dann auch bei präsymptomatischen Familienmitgliedern von Indexpatienten als Erstlinientherapie als effektiv [30]. Czlonkowska und Mitarbeiter [31] berichten, dass die therapeutische Wirkung von Zink bei neurologischen Patienten sogar der von D-Penicillamin in einem 12 Jahre andauernden Follow-up vergleichbar war. Da auch keine neurologischen Erstverschlechterungen beschrieben wurden, wurde von einzelnen Autoren Zink sogar als Erstlinientherapie der neurologischen Form postuliert. Allerdings beobachten wir [6] und andere [32] im Langzeitverlauf auch Fälle einer hepatischen und neurologischen Verschlechterung unter Zinkmonotherapie. Ein konsequentes Monitoring der Patienten und der laborchemischen Befunde ist hier wichtig, um eine möglicherweise unzureichende therapeutische Wirkung von Zink rechtzeitig zu erkennen.

Zusammenfassend ist der Einsatz von Zink daher in der Erstlinientherapie nur bei asymptomatischen Patienten empfehlenswert [18]. Ihren Stellenwert hat die Zinktherapie im Sinne einer Erhaltungstherapie nach abgeschlossener Entkupferung. Die Zinkdosis für einen erwachsenen Patienten beträgt pro Tag 150 mg elementares Zink. Die Aufteilung auf 3 Einzeldosen ist für die Wirkung essenziell. Auch hier stört eine gleichzeitig aufgenommene Mahlzeit massiv die Resorption. Dyspepsie kann eine lästige Nebenwirkung sein, wobei ein Wechsel der Stoffart, z.B. zu Acetat, Histidinat oder Glukonat, und eine bessere zeitliche Abstimmung der Einnahme hilfreich sein können.

Kombinationstherapie und andere Therapiealternativen

Die Kombination einer Therapie mit Chelatoren und Zink hat den theoretischen Vorteil der Kombination zweier Wirkprinzipien. Aus ebenfalls theoretischen pharmakologischen Überlegungen sollte jedoch aufgrund der Gefahr einer wechselseitigen Komplexbildung die zeitgleiche Einnahme vermieden werden. Hieraus resultiert ein – für eine lebenslange Therapie ungeeigneter – komplexer Einnahmeplan. Die Kombinationstherapie wurde daher bislang nur im stationären Rahmen bei kritisch erkrankten Patienten evaluiert, hier jedoch erfolgreich [33].

Vielversprechende Ansätze zeigte auch der in den USA entwickelte neue Chelatbildner Tetrathiomolybdat zur Therapie der neurologischen Form [34], der jedoch aufgrund von Sicherheitsbedenken (Knochenmarkstoxizität, Hepatotoxizität) keine Zulassung der Arzneimittelbehörden erhalten hat und somit auf absehbare Zeit nicht als Therapieoption zur Verfügung stehen wird.

► *D-Penicillamin und Trientin sollten einschleichend dosiert werden.*

► *Der Stellenwert der Zinktherapie ist in erster Linie in der Erhaltungstherapie zu sehen. Die Effizienz der Therapie mit Zink muss dauerhaft kontrolliert werden.*

Symptomatische Therapie der neurologischen Form

Persistierende neurologische Symptome sind im Alltag ein häufiges (bis zu 30% der Patienten) Problem. Die weiteren symptomatischen Therapiemöglichkeiten der neurologischen Form sind nur ansatzweise charakterisiert [35] und nicht standardisiert. Sie orientieren sich an Kernsymptomen, die durch L-Dopa, Clonazepam, Tiaprid, Antidepressiva, Antipsychotika, Botulinumtoxin u. a. teilweise beeinflussbar sind.

Therapieüberwachung

Prinzipiell empfehlen wir aufgrund der Seltenheit der Erkrankung die Anbindung an Spezialambulanzen. Auch hier ist jedoch das klinische Monitoring des Patienten der beste Test. Zur Kontrolle des hepatischen Therapieansprechens eignen sich die Transaminasen und Syntheseparameter, unserer Erfahrung nach bei letztgenannten insbesondere die Cholinesterase. Bei Vorliegen einer Zirrhose gelten die allgemeinen Prinzipien der Kontrolle der portalen Hypertension und des HCC-Screenings.

Die Veränderungen des Kupferstoffwechsels lassen sich an der Veränderung der Kupferurinausscheidung (im Verlauf Abnahme) und der Abnahme des freien Kupfers nachverfolgen. Bei einem effektiv therapierten Patienten sollte nach Literatur das freie Kupfer weniger als 0,1 mg/l (= 100 µg/l = 1,6 µmol/l) betragen [21]. Dieser Wert ist jedoch – wie bereits ausgeführt – sehr fehleranfällig und unserer Erfahrung nach nur begrenzt sinnvoll einsetzbar. Die Durchführung des Urinkupfermonitorings ist ebenfalls nicht standardisiert. In manchen Abteilungen wird die medikamentöse Therapie mit Chelatbildnern für 2 Tage vor dem Sammeln pausiert. Die dann gemessenen Werte entstehen unstimuliert und reflektieren daher eher den Gesamtkupferstatus des Körpers. Die Vorteile einer Messung unter laufender Therapie sind hingegen die indirekte Testung der Compliance (Chelatbildnereinnahme erhöht die Ausscheidung) und die einfachere Vergleichbarkeit zu Vorwerten. Unabhängig vom Therapieregime kann ein Anstieg der Kupferausscheidung unter Therapie ein Hinweis für ein Therapieversagen oder eine Non-Compliance sowie eine Unterdosierung der Medikation sein.

Ebenfalls regelmäßig ausgeschlossen werden sollte das Vorliegen relevanter Nebenwirkungen bei Patienten unter D-Penicillamin-Therapie (insbesondere Proteinurie und Blutbildveränderungen).

Ein Transaminasenanstieg oder die Entwicklung neuer Symptome unter Therapie sind ungewöhnlich und ein ernstzunehmendes Warnzeichen. Sie erfordern rasches diagnostisches und therapeutisches Handeln! Auf die Gefahr eines Therapieversagens unter einer dosisreduzierten Erhaltungstherapie mit Chelatbildnern oder einer Monotherapie mit Zink sei hier explizit hingewiesen. In diesen Fällen ist die Steigerung bzw. Wiedereinführung eines Chelatbildners der wichtigste Schritt.

► *Der Therapieerfolg und das Auftreten therapieassoziierter unerwünschter Wirkungen sollte zumindest alle 6 Monate überprüft werden.*

Zu empfehlende Literatur

1 Wilson SAK.

Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver.
Brain 1912; 34: 295–507.

2 Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW.

The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene.
Nat Genet 1993; 5: 327–337.

3 Bartee MY, Lutsenko S.

Hepatic copper-transporting ATPase ATP7B: function and inactivation at the molecular and cellular level.
Biometals 2007; 20: 627–637.

4 Weiss KH, Lozoya JC, Tuma S, Gotthardt D, Reichert J, Eehalt R, Stremmel W, Füllekrug J.

Copper-induced translocation of the Wilson disease protein ATP7B independent of Murr1/COMMD1 and Rab7.
Am J Pathol 2008; 173: 1783–1794.

5 Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML.

Wilson's disease.
Lancet 2007; 369: 397–408.

6 Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W.

Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study.
Gut 2007; 56: 115–120.

7 Ferenci P, Członkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, Vogel W, Bruha R, Schmidt HT, Stremmel W.

Late-onset Wilson's disease.
Gastroenterology 2007; 132: 1294–1298.

8 Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Merle U.

Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease.
World J Gastroenterol 2007; 13: 1711–1714.

9 Degenhardt S, Blomhard G, Hefter H, Kreuzpaintner G, Lindemann W, Lobeck H, Schnaith E, Stremmel W, Grabensee B.

Hämolytische Krise mit Leberversagen als Erstmanifestation eines Morbus Wilson.
Dtsch Med Wochenschr 1994; 119: 1421–1426.

10 Kuan P.

Cardiac Wilson's disease.
Chest 1987; 91: 579–583.

11 Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, Schilsky M, Cox D, Berr F.

Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease.
Liver Int 2003; 23: 139–142.

12 Tissières P, Chevret L, Debray D, Devictor D.

Fulminant Wilson's disease in children: appraisal of a critical diagnosis.
Pediatr Crit Care Med 2003; 4: 338–343.

- 13** Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992; 15: 609–615.
- 14** Merle U, Eisenbach C, Weiss KH, Tuma S, Stremmel W. Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific diagnostic marker for Wilson's disease. *J Hepatol* 2009; 51: 925–930.
- 15** Biesold D, Günther K. Improved method for investigation of copper metabolism in patients with Wilson's disease using ⁶⁴Cu. *Clin Chim Acta* 1972; 42: 353–359.
- 16** Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G. Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med* 1991; 115: 720–726.
- 17** Walshe JM, Dixon AK. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. *Lancet* 1986; I: 845–847.
- 18** Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2089–2111.
- 19** Weiss KH, Gotthardt D, Schmidt J, Schemmer P, Encke J, Riediger C, Stremmel W, Sauer P, Merle U. Liver transplantation for metabolic liver diseases in adults: indications and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl 8: viii9–viii12.
- 20** Walshe JM. Wilson's disease; new oral therapy. *Lancet* 1956; 270: 25–26.
- 21** Scheinberg IH, Sternlieb I. Major Problems in Internal Medicine XXIII. Wilson's Disease. Philadelphia: WB Saunders, 1984.
- 22** Walshe JM, Yealland M. Chelation treatment of neurological Wilson's disease. *Q J Med* 1993; 86: 197–204.
- 23** Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, Prashanth LK, Venugopal KS, Arunodaya GR, Vasudev MK, Swamy HS. Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation. *Neuroradiology* 2006; 48: 613–621.
- 24** Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987; 44: 490–493.
- 25** Schilsky ML. Treatment of Wilson's disease: what are the relative roles of penicillamine, trientine, and zinc supplementation? *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 54–59.

- 26** Walshe JM.
Management of penicillamine nephropathy in Wilson's disease: a new chelating agent.
Lancet 1969; II: 1401–1402.
- 27** Ferenci P.
Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease.
Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 157–165.
- 28** Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, Hedera P, Moretti P, Fink JK, Tankanow R, Dick RB, Sitterly J.
Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease.
Arch Neurol 2006; 63: 521–527.
- 29** Schouwink G.
De hepato-cerebrale degeneratie (met een onderzoek van de zinkstofwisseling).
Arnhem: Van der Wiel, 1961.
- 30** Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Brunberg JA, Kluin KJ, Fink JK.
Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies.
J Lab Clin Med 1998; 132: 264–278.
- 31** Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M.
Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate.
J Neurol 1996; 243: 269–273.
- 32** Linn FH, Houwen RH, van Hattum J, van der Kleij S, van Erpecum KJ.
Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients.
Hepatology 2009; 50: 1442–1452.
- 33** Askari FK, Greenson J, Dick RD, Johnson VD, Brewer GJ.
Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc.
J Lab Clin Med 2003; 142: 385–390.
- 34** Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, Carlson M, Askari F, Dick RB, Sitterly J, Fink JK.
Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy.
Arch Neurol 2003; 60: 379–385.
- 35** Hölscher S, Leinweber B, Hefter H, Reuner U, Günther P, Weiss KH, Oertel WH, Möller JC.
Evaluation of the symptomatic treatment of residual neurological symptoms in Wilson disease.
Eur Neurol 2010; 64: 83–87.

Fragen zur Diagnose und Therapie des Morbus Wilson

Frage 1:

Welche Aussage ist richtig? Manifestationen des Morbus Wilson betreffen in der Regel folgendes Organsystem nicht:

- Leber
- Nieren
- Basalganglien
- Knochen/Gelenke
- Hypophyse

Frage 2:

Welche Antwort ist richtig? Die Prävalenz des Morbus Wilson beträgt etwa

- 1:10.000
- 1:5.000
- 1:1.000
- 1:30.000
- 1:20

Frage 3:

Welche Aussage zum Wilson-Gen ATP7B ist falsch?

- Die häufigste Mutation in Zentraleuropa ist H1069Q
- ATP7B ist ein Protein des endoplasmatischen Retikulums
- Es weist 21 Exone auf
- ATP7B ist ein Kupfertransporter
- ATP7B wird stark in der Leber exprimiert

Frage 4:

Bei welcher klassischen Laborkonstellation besteht der Verdacht auf einen Morbus Wilson?

- Kupfer im Serum erhöht, Coeruloplasmin normal, Urinkupfer erniedrigt
- Kupfer im Serum erniedrigt, Coeruloplasmin normal, Urinkupfer erniedrigt
- Kupfer im Serum erhöht, Coeruloplasmin erhöht, Urinkupfer erniedrigt
- Kupfer im Serum erniedrigt, Coeruloplasmin erniedrigt, Urinkupfer erhöht
- Kupfer im Serum erhöht, Coeruloplasmin erhöht, Urinkupfer erhöht

Frage 5:

Welches ist das klassische Manifestationsalter von Patienten mit Morbus Wilson?

- 10–30 Jahre
- 20–40 Jahre
- 35–45 Jahre
- 40–50 Jahre
- 50–60 Jahre

Bitte beachten Sie:

Bei der Beantwortung der Fragen ist immer nur **1 Antwort** möglich.

Die Beantwortung der Fragen und Erlangung des Fortbildungszertifikats ist nur **online** möglich.

Bitte gehen Sie dazu auf unsere Homepage www.falkfoundation.de.

Unter dem Menüpunkt **Falk Gastro-Kolleg** können Sie sich anmelden und die Fragen beantworten.

Bitte diesen Fragebogen nicht per Post oder Fax schicken!

Wichtig:

Fragebeantwortung unter

www.falkfoundation.de

Falk Gastro-Kolleg

Frage 6:

Welche Aussage zur Diagnose des Morbus Wilson ist falsch?

- Ein erhöhter Leberkupfergehalt von 200 µg/g sichert die Diagnose
- Der Nachweis einer ATP7B-Mutation auf beiden Allelen sichert die Diagnose
- Ein Kayser-Fleischer-Kornealring ist nicht bei allen Patienten zu beobachten
- Der Serum-Coeruloplasminspiegel kann durch Akut-Phase-Reaktionen und Hormonveränderungen beeinflusst werden
- Eine Steatosis hepatis ist ein typisches Symptom

Frage 7:

Welche Aussage zum Morbus Wilson ist falsch?

- Männer sind gleich häufig betroffen wie Frauen
- In westlichen Industrieländern ist der M. Wilson häufiger als in unterentwickelten Ländern
- Die Patienten zeigen eine gestörte Kupferausscheidung
- Die Initialtherapie hat die Generierung einer negativen Kupferbilanz zum Ziel
- Leberbiopsien sind zur Verlaufskontrolle nicht zwingend erforderlich

Frage 8:

Welche Aussage zur Therapie mit Zink ist richtig?

- Zink wirkt effektiver als Kupferchelatoren
- Zink sollte vor allem bei hepatischen Verlaufsformen eingesetzt werden
- Unter Zinkerhaltungstherapie ist kein Therapiemonitoring mehr erforderlich
- Zink wirkt v. a. über eine Hemmung der intestinalen Kupferresorption
- Zink wirkt bei allen Patienten vergleichbar effizient

Frage 9:

Welche Antwort ist richtig? Die initiale Therapie des Morbus Wilson

- sollte auch bei asymptomatischen Patienten immer einen Chelatbildner enthalten
- besteht in den meisten Fällen in einer Lebertransplantation
- ist nicht durch vergleichende, kontrollierte, randomisierte Studien belegt
- ist unabhängig von der Manifestation und den Symptomen zu wählen
- sollte unabhängig von Leitlinien erfolgen

Frage 10:

Welche Aussage zum Familienscreening ist falsch?

- Ein Familienscreening sollte bei erstgradig Verwandten erfolgen
- Ein Familienscreening sollte vorzugsweise eine genetische Analytik beinhalten
- Asymptomatisch erkannte Patienten müssen ebenfalls behandelt werden
- Ein Familienscreening beinhaltet zwingend eine Leberbiopsie
- Der Erbgang des M. Wilson ist autosomal-rezessiv