

Morbus Wilson

Ein Update

H. Voss

Abteilung für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Schön Klinik München Schwabing

Schlüsselwörter

Kupfer, ATP7B, D-Penicillinamin, Trientine

Zusammenfassung

Morbus Wilson ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, bei der es durch Mutationen des ATP7B-Gens zu einer Störung des Kupferstoffwechsels kommt. Eine verminderte biliäre Kupferausscheidung und massive Kupferablagerungen insbesondere in Leber und Gehirn sind die Folge. Klinisch manifestiert sich der M. Wilson klassischerweise als (akute) hepatische Form im Kindes- und Jugendalter oder im jungen Erwachsenenalter mit extrapyramidalmotorischen oder psychiatrischen Symptomen. Unklare Bewegungsstörungen, insbesondere in Kombination mit (sub)klinischer Leberfunktionsstörung sollten aber auch in höherem Alter an den M. Wilson denken lassen. Unbehandelt kommt es zu schwerer Behinderung und Tod. Rechtzeitig erkannt, kann die Symptomprogredienz zu meist gestoppt und eine Rückbildung der Symptome erreicht werden. Der Einsatz von Chelatbildnern führt zu einer renalen Kupferausscheidung, mit Zinksalzen wird die Resorption von Kupfer im Darm gehemmt. Eine Lebertransplantation ist bei schweren hepatischen Verläufen sinnvoll und wird auch bei anders nicht zu kontrollierenden neurologischen Verlaufsformen diskutiert.

Korrespondenzadresse

Dr. Hendrik Voss
Schön Klinik München Schwabing
Parzivalplatz 4, 80804 München
Tel. 089/36087124, Fax 089/36987240
hvoss@schoen-kliniken.de

Keywords

Copper, ATP7B, chelating agents

Summary

Wilson's disease is an autosomal recessive genetic disorder in which ATP7B mutations lead to a dysfunction of the copper metabolism. A reduced excretion of copper into the bile and excessive copper deposition in the liver and brain are the consequence. Patient's with WD typically present with hepatic symptoms in late childhood or adolescence, or as young adults with extrapyramidal or psychiatric symptoms. However, it is important to consider WD also in patients with movement disorders after 40 years of age, particularly in combination with a (sub)clinical hepatic dysfunction. If untreated WD results in severe disability or death. If diagnosed at an early stage effective treatment is available that will prevent disease progress and reverse some of the symptoms. Treatment with chelating agents induces renal copper excretion, and zinc salts inhibit duodenal copper resorption. Liver transplant is reasonable in severe hepatic cases and is also considered for a severe neurological course which cannot be successfully treated otherwise.

Wilson's disease: an update

Nervenheilkunde 2016; 35: 232–241
eingegangen am: 10. Januar 2016
angenommen am: 20. Januar 2016

caprol (BAL) (1951) und John Walshe mit Demethylcystein (Penicillinamin) (1951) gelang, mit Chelatbildnern eine effektive Behandlung für diese Erkrankung einzuführen (52). In der folgenden Übersichtsarbeit werden die pathophysiologischen Grundlagen, das klinische Bild, die diagnostische Vorgehensweise und die zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen dieser unbehandelt fatal verlaufenden Krankheit dargestellt.

Molekularbiologische Grundlagen und Pathogenese

Der Morbus Wilson ist eine monogene Erkrankung mit autosomal-rezessivem Erbgang. Verursacht wird sie durch Mutationen des auf Chromosom 13 liegenden Gens ATP7B, welches für eine Kupfertransportierende P-Typ ATPase, das transmembrane Protein ATP7B (Wilson-Protein), kodiert (10, 38, 50). Bisher wurden über 500 ATP7B-Mutationen identifiziert (3). Am häufigsten sind Punktmutationen, bei denen es durch Basensubstitution, -insertion oder -deletion zu einer Funktionsminderung des translatierten Proteins kommt. Mutationen größerer Abschnitte, wie Deletion eines ganzen Exons, Mutationen der Promoter Region, multiple Mutationen oder auch eine uniparentale Disomie wurden beim M. Wilson beschrieben, sind aber eher selten (3). Verhältnismäßig selten sind Mutationen, die mit einem vollständigen Funktionsverlust des ATP7B-Proteins einhergehen. Sie führen zu einem schweren Krankheitsbild mit frühem Krankheitsbeginn und ausgeprägter hepatischer Symptomatik (51). Die häufigste ATP7B-Mutation in Europa ist die Punktmutation 3207C→A (Exon 14), in deren Folge es zum Aminosäureaustausch

Der Morbus Wilson ist eine autosomal-rezessiv vererbare Krankheit des Kupferstoffwechsels, bei der Leberfunktionsstörungen und neuropsychiatrische Symptome im Vordergrund stehen. Nach Veröf-

fentlichung Kinnier Wilsons *Progressive Lenticular Degeneration: A Familial Nervous Disease Associated with Cirrhosis of the Liver* (1912) sollten noch fast 40 Jahre vergehen, bevor es John Cumings mit Dimer-

His1069Gln im Wilson-Protein kommt (21). Die höchste Rate dieser Mutation findet sich in Polen und Ostdeutschland, wo 50 bis 80% der Morbus-Wilson-Patienten zumindest ein Allel dieser Mutation tragen. In westlicheren und südlicheren Bereichen Europas nimmt die Frequenz dieser Genmutation ab (21). Die Punktmutation 3207C→A ist mit einer relativ späten Manifestation und einer im Vordergrund stehenden neurologischen Symptomatik assoziiert (49). Das Spektrum der Mutationen weist weltweit und regional erhebliche Unterschiede auf (21, 47). Bei den meisten Patienten besteht eine Compound-Heterozygotie, d. h. sie sind Träger von zwei verschiedenen Mutationen (51). Infolge der autosomal-rezessiven Vererbung kommt es zu einer Krankheitshäufung in Populationen mit einem hohen Grad von Verwandtenehen (45). Aufgrund einer praktisch fehlenden Genotyp-Phenotyp-Korrelation (20), einer starken klinischen Variabilität und einer sehr unterschiedlichen Penetranz, ist die Existenz modifizierender Gene (Modifier Gene) vorstellbar, die sich auf die individuelle Kupfertoleranz und -speicherfähigkeit auswirken (3).

Das Membranprotein ATP7B wird hauptsächlich in der Leber exprimiert. Nachdem Kupfer durch den Kupfer-Transporter 1 (CTR1) in die Hepatozyten aufgenommen wurde, wird es an die Chaperone ATOX1 gebunden und dem im Golgi-Apparat (genauer: dem im trans-Golgi-Netzwerk, TGN) befindlichen Protein ATP7B zugeführt. ATP7B hat in den Hepatozyten zwei wesentliche, den Kupferstoffwechsel regulierende Funktionen (►Abb. 1):

- Biosynthese von Ceruloplasmin
Bei niedriger und normaler zytosolischer Kupferkonzentration wird im TGN Kupfer auf Apoceruloplasmin transferiert, wodurch das kupferhaltige Protein Ceruloplasmin entsteht, welches in das Blut ausgeschieden wird (2, 14, 37). Mehr als 95% des Kupfers im Blut ist an Ceruloplasmin gebunden (27). Welche Rolle Ceruloplasmin bei der Kupferversorgung von Organen spielt, ist unklar. Spezifische Membranrezeptoren für Ceruloplasmin an Herz, Gehirn, Leber, Niere, Erythrozyten und Lymphozyten sprechen zwar für eine Transportfunktion, letztlich gibt es für diese Hypothese jedoch keinen Beleg

(25), zum Teil wird sie infrage gestellt (27).

- Ausscheidung von überschüssigem Kupfer

Überschreitet die zytosolische Kupferkonzentration eine bestimmte Schwelle, so wandert ATP7B vom Golgi-Apparat zu Vesikeln an der perikanalikulären Zellmembran und vermittelt dort die Ausscheidung von Kupfer über die Gallenkanälchen (Canaliculi biliferi) (42). Beteiligt bei diesem Vorgang ist auch das Protein COMMD1 (syn. MURR1) (2).

Neben der Leber ist das ATP7B-Protein auch in Gehirn, Nieren, Ovarien, Plazenta, Brustdrüse, Darm und Lunge zu finden. Die geringeren Auswirkungen einer verminderten ATP7B-Aktivität auf Funktion und Morphologie im Gewebe dieser Organe wird mit einer möglichen (partiellen) kompensatorischen Aktivität des Kupfertransporters ATP7A erklärt (37). Beim Menkes-Syndrom (syn. Brain copper deficiency), einer schweren x-chromosomal gebundenen Kupferstoffwechselstörung, kommt es zu einer Mutation des ATP7A-Genes, welches für das Kupfertransportprotein ATP7A kodiert. Es besteht eine 57% Sequenzhomologie der Kupfertransportproteine ATP7A und ATP7B (Wilson-Protein) (25). Über den Darm in die duodenalen Enterozyten aufgenommenes Kupfer kann infolge der Funktionsstörung des basolateral in den Enterozyten gelegenen Transportproteines

ATP7A nicht in ausreichender Menge in die Blutbahn aufgenommen werden, von wo aus es über die Portalvenen in die Leber gelangen würde (33). Die Folge ist die Speicherung von Kupfer in den Enterozyten und eine Unterversorgung anderer kupferabhängiger Gewebe. Der Transfer von Kupfer über die Blut-Liquor- bzw. die Blut-Hirnschranke wird ebenfalls über ATP7A vermittelt (33).

Der zum Untergang zerebralen Gewebes führende Pathomechanismus bei M. Wilson ist nur unvollständig bekannt. Abgeleitet von den Schädigungsmechanismen in der Leber wurde beim M. Wilson zur Erklärung der Neurodegeneration eine Kupfer assoziierte mitochondriale Funktionsstörung und oxidativer Stress vorgeschlagen (11). Neben einem direkten toxischen Effekt auf Neurone durch Kupfer wird auch eine indirekte Kupfertoxizität angenommen, bei der es zu Astrozytendegeneration (Alzheimer Typ II Glia) infolge von Leberversagen bzw. Leberzirrhose kommt (29, 41, 45). Zunehmend wird davon ausgegangen, dass Eisenablagerungen anstelle von oder zusätzlich zu Kupferablagerungen für die Neurodegeneration beim M. Wilson verantwortlich sind (11). In Gewebeuntersuchungen fanden sich erhöhte Kupferkonzentrationen in Nucleus caudatus, Thalamus und Nucleus lentiformis (Putamen und Globus pallidus), erhöhte Eisenkonzentrationen in Nucleus caudatus und Thalamus, nicht jedoch in den Nucleus lenti-

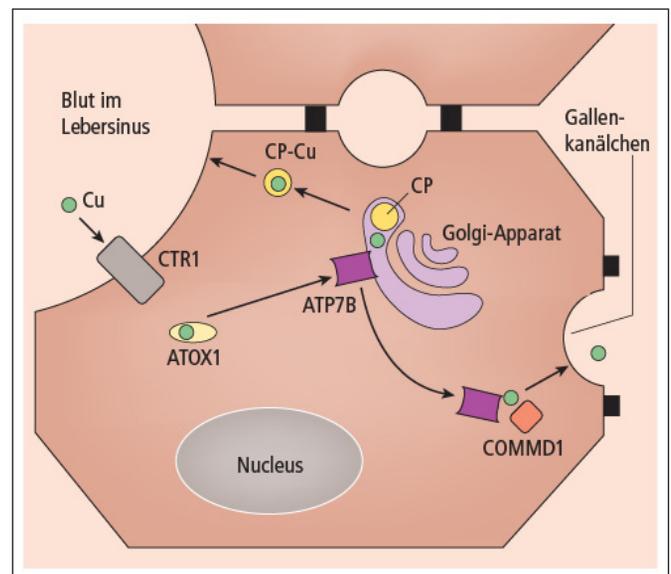


Abb. 1
Die Funktion von ATP7B im Kupferstoffwechsel der Hepatozyten; Cu: Kupfer, CP: Ceruloplasmin

formis (11). Bei Morbus-Wilson-Patienten fanden sich in allen zerebralen Bereichen erhöhte Kupfergewebekonzentrationen, insbesondere jedoch im Putamen, wo sich auch eine starke astrozytäre Reaktion zeigte (32). Atrophien finden sich gehäuft insulär, kortikal, zerebellär und im Putamen (29).

Epidemiologie

Scheinberg und Sternlieb gaben in ihrer viel zitierten Arbeit von 1984 die weltweite Prävalenz des M. Wilson mit etwa 1:30 000 an mit einer Genträgersrate von 1:90 (45). Diese vor der Entdeckung des ATP7B-Gens im Jahr 1993 genannte Prävalenz beruht zum Teil auf Schätzungen. In einer der ersten Arbeiten zur genetischen Prävalenz (zwei mutationstragende Allele) konnte eine Prävalenz von 1:7 000 in Großbritannien nachgewiesen werden (12), ein Wert der also deutlich höher ist als die angenommene Prävalenz. Diese Diskrepanz wird hauptsächlich auf zwei Faktoren zurückgeführt: eine verminderte Penetranz von ATP7B-Mutationen und die nach wie vor geringe Diagnoserate (12). In einzelnen Populationen kann die Prävalenz sogar deutlich höher liegen (58).

Klinische Präsentation

Klassische Manifestationstypen sind Kinder oder Jugendliche mit akutem Leberversagen oder junge Erwachsene mit extrapyramidalmotorischen oder psychiatrischen Symptomen kombiniert mit subklinischer oder manifester Leberzirrhose. Bei der Mehrheit der Patienten beginnt die Krankheit zwischen dem 5. und 35. Lebensjahr (16, 40). Bei etwa 3 bis 4% der Patienten bricht die Krankheit aber erst nach dem 40. Lebensjahr aus (17). Die hepatische Manifestationsform beginnt oft zwischen dem Ende der 1. oder während der 2. Lebensdekade. Das Spektrum reicht von einer asymptomatischen Erhöhung der Transaminasen über akute oder chronische Hepatitis bis hin zum fulminanten Leberversagen oder einer Leberzirrhose (19).

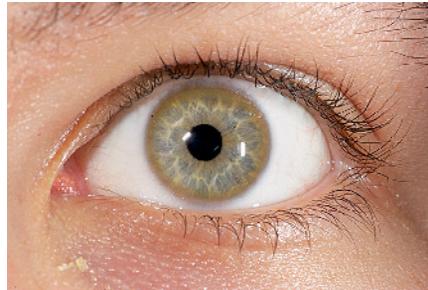


Abb. 2 Kayser-Fleischer-Kornealring. Es zeigt sich eine ringförmige grün-bräunliche Verfärbung der Kornea am Übergang zur Sklera durch Kupfer-einlagerung in der Descemet-Membran. Eine Spaltlampenuntersuchung ist bei diesem Patienten nicht erforderlich.

Neurologische Symptome beginnen in der Regel im mittleren Jugendalter oder in der dritten Lebensdekade (19). Die neurologische Symptomatik spiegelt die Beteiligung extrapyramidalmotorischer und zerebellärer Strukturen wider. Typischerweise ist die oropharyngeale Muskulatur im Besonderen betroffen. Frühe Symptome sind Tremor an Extremitäten oder Kopf, generalisierte Bradyhypokinese im Sinne eines Parkinson-Syndroms oder Bewegungsverlangsamung von Zunge, Lippen, Pharynx, Larynx und Kiefer, die zu Dysarthrie und Dysphagie führt. Im weiteren Verlauf kommt es zu dystonen Fehlstellungen mit Ausbildung von Kontrakturen, ausgeprägter Dysphagie und Dysarthrie sowie zerebellärer Ataxie (41). Typisch ist ein ausdrucksloses Lächeln mit geöffnetem Mund (Vacuous smile), welches durch eine Dystonie der Gesichtsmuskulatur zustande kommt. Tremor ist ein häufiges und früh auftretendes Symptom, welches zumeist aus der Schulter zu kommen scheint. Selten tritt er als Ruhetremor, häufiger als Halte- oder Intentionstremor auf oder auch als aktionsbedingter durch choreatische und dystone Elemente bizarr ausschauernder unregelmäßiger Flügelschlagtrémor (wing beating tremor) (12).

Etwa ein Drittel der Patienten zeigt psychiatrische Auffälligkeiten als Erstsymptom (16). Wenn psychiatrische Symptome der neurologischen oder hepatischen Symptomatik vorausgehen, verstreichen durchschnittlich 864,3 Tage bis die Diagnose M. Wilson gestellt wird (59). Verhaltens-

störungen wie Irritabilität, inkongruentes Verhalten, Aggressivität sowie Persönlichkeitsveränderungen sind häufig, paranoide Psychosen sehr selten (15). Häufiger kommt es auch zum Auftreten von Depressionen und bipolaren Störungen, die sowohl als Initialsymptom als auch im Verlauf auftreten können (59). Einbrüche schulischer Leistungen könne eine Folge von Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sein.

Typisch, aber nicht pathognomonisch ist der Kayser-Fleischer-Kornealring (►Abb. 2). Kupferablagerungen in der Descemet-Membran der Kornea am Übergang zur Sklera führen zu einer ringförmigen, gold-bräunlichen oder grün-bräunlichen Verfärbung mit zentripetaler Ausbreitung. Ein Kayser-Fleischer-Ring ist bei 95 bis 99,5% der Wilson-Patienten mit neurologischer Beteiligung vorhanden (8, 18), bei rein hepatischer Manifestation ist die Wahrscheinlichkeit mit 50 bis 60% deutlich geringer (8, 18). Ist der Nachweis in der klinischen Untersuchung nicht möglich, sollte eine Spaltlampenuntersuchung durch einen erfahrenen Augenarzt durchgeführt werden (18). Grundsätzlich kann ein Kayser-Fleischer-Ring auch bei cholestatischen Erkrankungen wie einer primär biliären Zirrhose oder einer chronisch aktiven Hepatitis vorkommen (22, 23). Deutlich seltener – die Prävalenz wird mit 2 bis 20% angegeben (36) – kommt es bei der Wilson-Krankheit zur Ausbildung eines Sonnenblumenkataraktes, also Kupferablagerungen unter der Linsenkapsel, deren Form (zentrale Scheibe und strahlenförmige Ausläufer in die Peripherie) einer Sonnenblume ähnelt (36). Die zentralen ringförmigen Ablagerungen scheinen unterhalb der vorderen Kapsel, die strahlenförmigen Ausläufer hingegen unter der hinteren Kapsel zu liegen (53). Eine Spaltlampe ist zum verlässlichen Nachweis erforderlich (2). Kayser-Fleischer-Ring und Sonnenblumenkatarakt sind unter Therapie reversibel, ihr Wiederauftreten kann ein Hinweis auf eine fehlende Medikamentencompliance sein (2). Auf die Darstellung extrahepatischer und nicht neuropsychiatrischer Symptome, darunter Hämolyse, Faconi-Syndrom, Nephrolithiasis, Kardiomyopathie, Myopathie, Pankreatitis, muss in diesem Rahmen verzichtet werden.

Diagnose

Bereits im ambulanten Bereich sollte die Kombination typischer neurologischer Symptome und eines Kayser-Fleischer-Ringes zur Verdachtsdiagnose Wilson-Krankheit führen. Die Diagnose kann typischerweise durch die Kombination eines Kayser-Fleischer-Ringes und eines Serum Ceruloplasminspiegels $< 10 \text{ mg/dl}$ gestellt werden. Der Ceruloplasminspiegel kann jedoch durch verschiedene Einflussgrößen falsch „positive“ oder „negative“ Ergebnisse liefern. Erhöhte Werte können z. B. durch die Meßmethode (Immunoassay), bei Inflammation (Ceruloplasmin ist ein Akut-Phase-Protein) (16) oder unter Kontrazeptiva und während der Schwangerschaft auftreten: Östrogene steigern die Ceruloplasminsynthese, wodurch der Ceruloplasminspiegel in den Normalbereich angehoben werden kann (9). Falsch niedrige Werte finden sich bei Proteinverlust unterschiedlicher Genese, Malabsorption oder Aceruloplasminämie (16). Es empfiehlt sich neben dem klinischen Befund (einschließlich der ophthalmologischen Untersuchung) die Bestimmung von Ceruloplasmin im Serum und der Kupferausscheidung im 24-Stunden-Urin (► Tab. 1).

Ergänzende Untersuchungen sind die Bestimmung des freien Kupfers im Serum

(= nicht Ceruloplasmin-gebundenes Kupfer) und der Kupfergehalt im Leberbiopsat. Freies Kupfer im Serum kann durch Subtraktion des Ceruloplasmin-gebundenen Kupfers im Serum vom Gesamtkupfer im Serum errechnet werden (16). Online-Rechner hierfür stellt z. B. die Wilson Disease Association zur Verfügung: <http://www.wilsonsdisease.org/wilson-disease-patients/wilson-disease-calculator.php>. Bei unbehandelten Patienten kann der Wert über $200 \mu\text{g/L}$ liegen, starke Erhöhungen finden sich auch bei akutem Leberversagen jeglicher Genese und chronischer Cholestase. Als diagnostischer Test ist die Bestimmung des freien Kupfers aufgrund der Abhängigkeit von der genauen Messung der anderen Parameter weniger geeignet, wichtiger ist dieser Wert für das Therapiemonitoring. Der Zielwert unter Therapie liegt bei 5 bis $15 \mu\text{g/dl}$. Eine Alternative wäre die direkte Messung von freiem Kupfer, die jedoch bisher für den klinischen Routinegebrauch nicht zu Verfügung steht (55). Die quantitative Bestimmung des Kupfergehaltes in der Leberbiopsie ist zwar der diagnostische Goldstandard, bei Patienten mit neurologischer Symptomatik aber nur in Ausnahmefällen erforderlich (3).

Charakteristisch im Schädel-MRT ist das „Face-of-the-giant-Panda“-Zeichen,

welches jedoch nur bei knapp 15% der Fälle vorhanden ist (39). Hier kommt es in der axialen T2-Sequenz auf Mittelhirnebene durch die Hyperintensität der weißen Substanz im Kontrast zur Substantia nigra (Ohren), zum Nucleus ruber (Augen) und zum periaquäduktalen Grau (Mund) zum Eindruck des Pandagesichts. Deutlich häufiger sind Hyperintensitäten im Mittelhirndach (Tectum mesencephali) (75%) und in der zentralen Pons (ähnlich der zentralen pontinen Myelinolyse) (62,5%). Nahezu pathognomonisch für den M. Wilson sind gleichzeitig auftretende Signalveränderungen von Striatum, Thalamus und Hirnstamm (55,3%) (39).

Ist die Diagnose Morbus Wilson gestellt, ist es obligat Geschwister und Kinder des Patienten zu untersuchen, klinisch (wiederholt bis ins Erwachsenenalter) und genetisch. Geeignete genetische Testverfahren sind die Haplotypenanalyse zur Identifizierung asymptomatischer Verwandte und die Anwendung der DNA-Strip-Technologie für einige häufige Mutationen (28).

Therapie

Bei der herkömmlichen Therapie werden zwei Behandlungsphasen unterschieden:

- die Entkupferungsphase und
- die Erhaltungstherapie.

Die weniger aggressive Erhaltungstherapie dient dem Erhalt einer normalen Kupferhomöostase, also auch der Vermeidung eines behandlungsbedingten, potenziell schädlichen Kupfermangels (56).

Derzeit stehen zwei Medikamentenklassen zur Behandlung zur Verfügung, Kupfer-Chelatbildner und Kupfer-Resorptionshemmer. Die Chelatbildner binden Kupfer in Blut und Gewebe und führen zur renalen Kupferausscheidung. Der Resorptionshemmer Zink reduziert die intestinale Kupferresorption durch Induzierung der Metallothioneinsynthese in den duodenalen Enterozyten. Das vermehrt produzierte Metallothionein bindet das über die Nahrung aufgenommene Kupfer in den Enterozyten und wird mit den absterbenden Zellen der Mukosa wieder ausgeschieden (3).

Tab. 1 Laborchemische Diagnoseparameter (Leitlinie EASL, adaptiert) (16); EASL: European Association for the Study of the Liver; DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Untersuchung	Typische Resultate	„Falsch“ negative	„Falsch“ positiv
Ceruloplasmin im Serum	$< 10 \text{ mg/dl}$ (EASL Leitlinie)(16); $< 20 \text{ mg/dl}$ (DGN Leitlinie) (28); 50% des Normalwertes	normale Werte bei Inflammation; Überschätzung bei Immunoassay; Schwangerschaft, Östrogenbehandlung	niedrig bei <ul style="list-style-type: none"> • Malabsorption • Aceruloplasminämie • Heterozygotie
Kupfer im 24-h-Urin	$> 100 \mu\text{g}/24\text{h}$ ($> 1,6 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$) (EASL Leitlinie) (16); $> 80 \mu\text{g}/24\text{h}$ (DGN Leitlinie) (28); bei Kindern $> 40 \mu\text{g}/24\text{h}$ ($0,64 \mu\text{mol}/24\text{h}$)	normal bei <ul style="list-style-type: none"> • inkorrektem Sammeln • Kindern ohne Lebererkrankung 	erhöht bei <ul style="list-style-type: none"> • hepatozellulärer Nekrose • Cholestase • Kontamination
Freies Serumkupfer	$> 100 \mu\text{g/L}$ ($> 1,6 \mu\text{mol/L}$) (16)	normal bei Ceruloplasminüberschätzung durch Immunoassay	–
Hepatischer Kupfergehalt	$> 250 \mu\text{g/g}$ ($> 4 \mu\text{mol/g}$) (Trockengewicht) (16, 28)	bei aktiver Lebererkrankung; bei regenerativen Knoten	Cholestase

Zur Verfügung stehende Substanzen und ihre Limitierungen

D-Penicillinamin

Die Anwendung des in der Entkupferungsphase sehr effektiven Chelatbildner D-Penicillinamin kann durch das Nebenwirkungsprofil limitiert sein. Fast ein Drittel der Patienten bricht die Behandlung mit D-Penicillinamin aufgrund von Nebenwirkungen ab (57). In den ersten Wochen kann es zu Symptomen wie Fieber, Erythem, Lymphadenopathie, Blutbildveränderungen und milder Proteinurie (16) kommen. Durch Dosisreduktion und vorübergehende Steroidtherapie (100 mg/d Prednisolon, mit Ausschleichen über 14 Tage) können diese Symptome in der Regel gut kontrolliert werden (28). Knochenmarktoxizität mit schwerer Thrombozytopenie oder Aplasie müssen zu einem sofortigen Absetzen der Medikation führen (16). Später auftretende, zum Absetzen zwingende Nebenwirkungen sind Nephrotoxizität, Elastosis perforans serpingosa, Pemphigus, Pemphigoid, Myasthenia gravis, Polymyositis (16).

Trientine

Der Chelatbildner Trientine zeigt eine vergleichbare Effektivität wie D-Penicillinamin, aber weniger Nebenwirkungen

(40, 57). Wesentliche Nebenwirkungen sind Hypersensitivitätsreaktionen mit Thrombozytopenie, Leukopenie oder Panzytopenie, die jedoch deutlich seltener auftreten als unter Penicillinamin. Ebenfalls deutlich seltener als unter Penicillinamin sind Knochenmarksdepressionen (16). Darüber hinaus kann es zu einer Reaktivierung eines Penicillinamin induzierten Lupus oder einer Penicillinamin induzierten Elastosis perforans serpingosa kommen (1). Da ein Abbruch der Behandlung ohne Ersatz häufig fatale Folgen hat, ist Trientine als Ausweichpräparat für Patienten, die eine Behandlung mit D-Penicillinamin aufgrund schwerer Nebenwirkungen nicht fortsetzen können, so wichtig (43). Trientine ist nicht überall verfügbar. Es muss aus den Produktionsländern USA und Großbritannien importiert werden. Zudem muss eine Lagerung bei Kühlschranktemperaturen sicher gestellt werden.

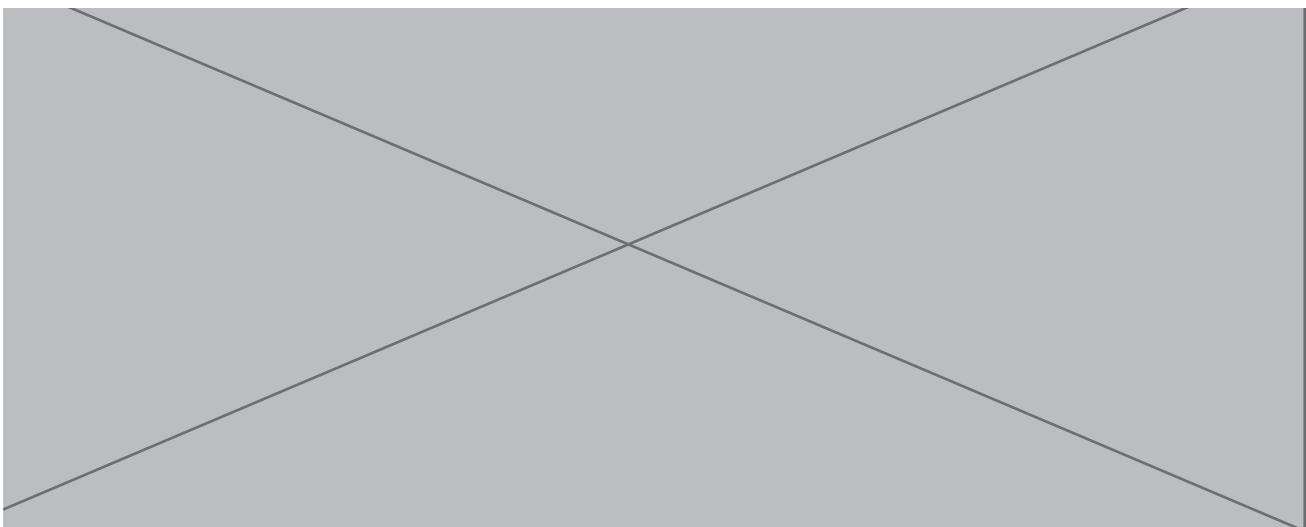
Tetrathiomolybdate

Mit dem Chelatbildner Tetrathiomolybdate lässt sich im Vergleich zu Trientine die Kupferbilanz deutlich schneller ausgleichen; dieses gelingt in der Regel innerhalb von mehreren Wochen anstelle von mehreren Monaten (4). Toxische Nebenwirkungen scheinen seltener als bei anderen Chelatbildnern aufzutreten. Beschrie-

ben sind reversible Knochenmarksdepressionen und Hepatoxizität (7). Mit seinen 4 Schwefelgruppen ist Tetrathiomolybdate in der Lage einen stabilen Komplex mit Kupfer und Protein zu bilden (4). Wird Tetrathiomolybdate gleichzeitig mit der Nahrung eingenommen, so bildet es Komplexe mit Kupfer aus der Nahrung (und dem im Sekret der intestinalen Drüsen befindlichen Kupfer) und Nahrungsproteinen, sodass die Kupferaufnahme über die Enterozyten verhindert wird (4). Nicht gleichzeitig mit der Nahrung eingenommenes Tetrathiomolybdate wird intestinal absorbiert und bildet im Blut Komplexe mit freiem Kupfer und Albumin. Derart gebundenes Kupfer steht für die zelluläre Aufnahme nicht mehr zur Verfügung (4). Für eine zügige und optimale Kontrolle des freien Kupfers ist es erforderlich, dass Tetrathiomolybdate mehrfach täglich zu den Mahlzeiten sowie mehrfach täglich zwischen den Mahlzeiten eingenommen wird (4).

Nach wie vor ist die Verfügbarkeit dieser Therapie ein praktisches Problem. Die überwiegend eingesetzte Ammonium-Form von Tetrathiomolybdate ist aufgrund ihrer relativen Instabilität für den klinischen Routinegebrauch nicht geeignet. Eine stabilere bis-cholin-Form steht mittlerweile unter Studienbedingungen in den USA und Europa zur Verfügung (3).

Anzeige



Zinksalze (Zink-Sulfat/Zink-Acetat)

Zink ist als alleiniges primäres Therapeutikum aufgrund einer erst nach Monaten zu erwartenden negativen Kupferbilanz und einer frühestens nach 6 bis 12 Monaten zu erwartenden Kontrolle des freien Kupfers weniger geeignet. Erst nach dieser Latenz ist ein Stopp des Progresses der neurologischen Symptomatik zu erwarten (4). Dennoch konnten günstige, mit D-Penicillinamin vergleichbare Verläufe unter einer Zink-Monotherapie bei asymptomatischen und neurologischen Patienten gezeigt werden, sowohl als Erhaltungstherapie (6) als auch bei initialer Behandlung mit Zink (34). Ein Problem stellt jedoch die unzureichende Kontrolle hepatischer Krankheitsaktivität unter einer Zink-Monotherapie bei einem Teil der Patienten (16%) dar (54). Randomisierte kontrollierte Studien zur besseren Beurteilung einer primären Zink-Monotherapie im Vergleich zur Behandlung mit Chelatbildner liegen leider nicht vor.

Unter Zink treten relativ wenige Nebenwirkungen auf. Häufig kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit und Brechreiz), die in der Regel nach einigen Wochen abnehmen. Zink sollte in drei Ein-

zeldosen pro Tag eingenommen werden, jeweils eine Stunde vor oder zwei Stunden nach den Mahlzeiten. Zudem sollte Zink nicht gleichzeitig mit Chelatbildnern eingenommen werden (28).

Praktisches Vorgehen

Zu Beginn der Therapie, während der Entkupferungsphase, wird in der Regel der Einsatz eines Chelatbildners zur Mobilisierung des im Gewebe gebundenen Kupfers empfohlen (16, 28). Brewer als starker Fürsprecher von Tetrathiomolybdate spricht sich für eine initiale Behandlung mit dieser Substanz (in primärer Kombination mit Zink) aus, die jedoch nicht überall verfügbar ist (8). Zink, welches in erster Linie die Kupferresorption hemmt und nur sehr gering zur Mobilisierung von bereits im Gewebe gebundenem Kupfer beiträgt und erst nach vielen Monaten zu einem Ausgleich der Kupferhomöostase führt, wird von den meisten Autoren als nur in Ausnahmefällen oder bei bisher asymptomatischen Verläufen für die Initialtherapie als geeignet eingestuft. Eine primäre Monotherapie mit Zink bei neurologischer Symptomatik wird kontrovers diskutiert (16) oder von einigen Autoren propagiert (31).

In einer größeren retrospektiven multi-zentrischen europäischen Studie in der entweder D-Penicillinamin oder Trientine eingenommen wurde, zeigte sich bei den Patienten mit neurologischen Symptomen – im Gegensatz zu einem exzellenten Ansprechen bei hepatischen Verlaufsformen – nur bei 67,5% (77/114 Patienten) der mit D-Penicillinamin und bei 55% (11/20 Patienten) der mit Trientine behandelten Patienten eine Verbesserung der neurologischen Symptome nach 4 Jahren Behandlungsdauer (57). Die hohe Non-responder-Rate erklärten sich die Autoren durch einen mutmaßlich irreversiblen zerebralen Schaden (57). Hinsichtlich der Besserung der neurologischen Symptome bestand kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Chelatbildnern, die Nebenwirkungsrate lag bei D-Penicillinamin jedoch deutlich über der von Trientine (Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen 28,8% (94/326) versus 7,1% (10/141)) (57).

Chelatbildnern sollten eingeschlichen werden (►Tab. 2), Penicillinamin und Trientine sollten jeweils zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden, die gleichzeitige Einnahme von Eisen oder Kalzium sollte vermieden werden (1). Un-

Tab. 2 Zugelassene Therapien bei M. Wilson und Dosierungen (DGN Leitlinie) (28); ^a einschleichend über 6 Monate, beginnend mit einer Dosis von 150 mg pro Tag. Alle 3 Tage kann dann bei Verträglichkeit die Dosis um 150 mg erhöht werden (DGN Leitlinie) (28); alternativ: Anfangsdosis 125 bis 250 mg/Tag, Steigerung um 250 mg alle 4 bis 7 Tage bis zu einer maximalen Dosis von 1 000 bis 1 500 mg/Tag in 2 bis 4 Einzeldosen (EASL Leitlinie) (16); ^b be-

ginnt mit einer einschleichenden Dosierung über 3 Monate von zunächst 300 mg pro Tag, gefolgt von einer schrittweisen Steigerung auf 1 200 bis 2 400 mg pro Tag (DGN Leitlinie) (28), EASL: European Association for the Study of the Liver; DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Substanzen	Dosierung	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
D-Penicillamin (Metallcaptase 150/300, Trolovol 300)	initial 150 mg/d einschleichend ^a über 6 Monate; Erhaltungsdosis 3 bis 4 x 300 mg/d bis 3 x 600 mg/d; Maximaldosis 2400 mg/d; Kinder max. 900 mg/d	initiale Verschlechterung der extrapyramidal-motorischen Symptomatik dosisabhängig; Erythem, Blutbildveränderungen, Proteinurie, Vitamin-B6-Mangel immunologisch vermittelt: Hautallergie, Pemphigus, Immunkomplexnephritis, Tubulopathie, nephrotisches Syndrom, Lupus erythematoses, Knochenmarkdepression, myasthenes Syndrom	Allergie, Niereninsuffizienz, aplastische Anämie relative Kontraindikation: Myasthenia gravis
Trientine (Trientine 300, Cuprid 250)	initial 300 mg/d einschleichend ^b über 3 Monate; Erhaltungsdosis 4 x 300 mg/d oder 2 x 600 mg/d; Maximaldosis 2400 mg/d Kinder max. 900 mg/d	leichte Allergie, leichter Eisenmangel	keine
Zinkacetat/-sulfat (Wilzin, Zinkomed)	Äquivalenzdosis 3 x 50 mg elementares Zink pro Tag; Kinder 75 bis 150 mg elementares Zink pro Tag	Magenunverträglichkeit, Übelkeit, Druckgefühl, Brechreiz	keine

ter Pencillinamin sollte täglich 20 mg Vitamin B₆ (Pyridoxin) substituiert werden (1).

Bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit geringer hepatischer Symptomatik haben sich alle zur Verfügung stehenden Behandlungsformen als effektiv erwiesen. Bei diesen Patientengruppen empfiehlt sich eine Auswahl nach Kriterien der Medikamentensicherheit, dabei bestehen Vorteile einer Kombinationstherapie von Trientine und Zink gegenüber Penicillinamin (55).

Ein Problem stellt die Verschlechterung der neurologischen Symptomatik in der Initialphase der Entkupferung unter Chelatbildner dar. Sie betrifft bis zu 20% der mit D-Penicillinamin oder Trientine behandelten Patienten (3). Patienten, die sich unter Chelatbildnertherapie (mit Trientine) verschlechtern, erholen sich häufig nicht (5). Die von ihrem Mechanismus nicht vollends geklärte Verschlechterung, scheint insbesondere bei einer hohen Anfangsdosis der Chelatbildner aufzutreten (3). Einer Hypothese zufolge könnte es bei der Mobilisierung von Kupfer nach Beginn der Chelatbildnertherapie zu einer großen Menge von freiem Kupfer im Serum mit besonders toxischer Wirkung und einer im Verhältnis dazu geringen Menge von Ceruloplasmin-gebundenem Kupfer kommen (4). Brewer et al. konnten nachweisen, dass diese primäre Verschlechterung unter Tetrathiomolybdate signifikant weniger auftritt, und führten dies auf die deutlich geringe Mobilisierung von freiem Kupfer zurück (4).

Es ist wichtig, Patienten darauf hinzuweisen, dass die Entkupferungsphase 1 bis 5 Jahre dauern kann (40). Eine erfolgreiche Entkupferung, also die Mobilisierung und Ausscheidung des im Gewebe abgelagerten überschüssigen Kupfers, zeigt sich klinisch durch die Rückbildung bzw. Stabilisierung neurologischer Symptome, normale Transaminasewerte, freies Kupfer im Normalbereich (5 bis 15 µg/dl) und wiederholt im therapeutischen Zielbereich liegende Kupferausscheidung im 24-Stunden-Urin (200 bis 500 µg/24h (3 bis 8 µmol/24h) (40). Für die Phase der Erhaltungstherapie stehen die Chelatbildner (in gegenüber der Entkupferungsphase reduzierter Dosis) (► Tab. 2) oder Zink oder beides in Kombination zur Verfügung. Grundsätzlich sollte

Tab. 3 Therapiemonitoring, Zielwerte einer adäquaten Therapie; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; EASL: European Association for the Study of the Liver; DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Untersuchung	Zielwert
Kupfer im 24-h-Urin unter Chelatbildnertherapie	3 bis 8 µmol (200–500 µg) (16); Werte < 3,2 µmol (200 µg) weitere Differenzierung (40): <ul style="list-style-type: none"> • unzureichenden Medikamenteneffekt, sofern gleichzeitig freies Kupfer > 15 µg/dl • Überbehandlung, sofern gleichzeitig freies Kupfer < 5 µg/dl
Kupfer im 24-h-Urin nach Pausierung der Chelatbildnertherapie über 48 Stunden	< 1,6 µmol/24 h (< 100µg/24 h) (EASL-Leitlinie) (16) < 1,0 µmol/24 h (< 80 µg/24 h) (DGN-Leitlinie) (28)
freies Kupfer (nicht Ceruloplasmin gebundenes Kupfer)	5 bis 15 µg/dl (2)
Kupfer im 24-h-Urin (bei Zinktherapie)	< 75 µg/24 h (< 1.2 µmol/24 h) (AASLD-Leitlinie) (40) < 100 µg/24 h (< 1.6 µmol/24 h) (EASL-Leitlinie) (16)

ein regelmäßiges Therapiemonitoring durchgeführt werden.

Therapiemonitoring

Gemäß den EASL-Leitlinien sollten auch bei asymptomatischen oder stabilen Krankheitsverläufen mindestens halbjährliche Kontrollen von Klinik und Laborparametern durchgeführt werden (16), darunter Kupfer im Serum, Ceruloplasmin, Leberenzyme, INR, Blutbild, Urinanalyse. Die Messung der Kupferausscheidung im 24-Stunden-Urin sollte mindestens jährlich

durchgeführt werden. Sie kann unter Chelatbildnertherapie oder nach 48-stündiger Pause der Chelatbildnerbehandlung erfolgen. Zusätzlich kann das freie Kupfer im Serum zur Beurteilung der Therapie herangezogen werden (Zielwerte Therapiemonitoring; ► Tab. 3).

Sehr niedrige Kupferausscheidungswerte oder Panzytopenie sind Hinweise für eine Überbehandlung und sollten aufgrund des dadurch drohenden Kupfermangels vermieden werden. Besonderes Augenmerk ist auf neue oder wiederkehrende hepatische oder neurologische Symptome zu richten, etwa auf das Wiederauftreten eines zwischenzeitlich verschwundenen Kayser-Fleischer-Ringes. Gründe können ein unzureichendes therapeutisches Ansprechen oder auch Non-Compliance sein.

Kupferarme Diät

Lebensmittel mit hoher Kupferkonzentration sollten gemieden werden, zumindest im ersten Behandlungsjahr (40). Dazu zählen Innereien, Schalentiere, Pilze, Nüsse, Schokolade. Eine kupferarme Diät kann die medikamentöse Therapie unterstützen, ist jedoch als alleinige Therapie unzureichend (40).

Antioxidanzien

Die Anwendung von Antioxidanzien, insbesondere Vitamin E wird als adjuvante Therapie in den gängigen Leitlinien emp-

Fazit für die Praxis

Bei Jugendlichen, jungen Erwachsenen, aber auch bei Erwachsenen jenseits des 40. Lebensjahres sollte beim Auftreten von extrapyramidal-motorischen oder psychiatrischen Symptomen, insbesondere bei subklinischer oder manifester Leberzirrhose an die Differenzialdiagnose des M. Wilson gedacht werden. Fast immer liegt bei neuropsychiatrischer Beteiligung ein Kayser-Fleischer-Kornealring vor. Weitere wegweisende Untersuchungen sind die Bestimmung von Ceruloplasmin und der Kupferausscheidung im 24-Stunden-Urin. Rechtzeitig erkannt lässt sich mit den zur Verfügung stehenden Therapien in den meisten Fällen ein Stopp der Krankheitsprogredienz und eine Rückbildung vieler Symptome erreichen.

fohlen (16, 28, 40). Es gibt zwar einzelne positive Fallberichte, wegweisende Studien liegen jedoch nicht vor.

Lebertransplantation

Durch die Lebertransplantation wird bei Patienten mit M. Wilson wieder eine normale biliäre Kupferausscheidung hergestellt, ein erneutes Auftreten von Krankheitssymptomen verhindert und die Mobilisierung und Ausscheidung von Kupfer aus extrahepatischen Organen erreicht (46). Die Indikation für eine Lebertransplantation besteht bei akutem Leberversagen oder einer schweren hepatischen Insuffizienz. Es ist von einer guten Prognose bei M. Wilson auszugehen, wobei es nicht immer zu einer Besserung der neurologischen Symptomatik kommt (46). Die Indikation einer Lebertransplantation für schwere neurologische Verlaufsformen wird kontrovers diskutiert, klare Empfehlungen können auf Basis der derzeitigen Studienlage nicht gegeben werden (24). Im

Rahmen der Lebertransplantation kann es auch zu einer akuten neurologischen Verschlechterung kommen, die möglicherweise mit einer Lebergewebenekrose und massiver Kupferfreisetzung in der Phase unmittelbar vor der Transplantation in Zusammenhang steht (35).

Symptomatische Therapie

Vereinzelt wird von erfolgreicher Behandlung einer Dystonie mit Botulinumtoxin und eines ausgeprägten Tremors mit Primidon berichtet (30). Die Behandlung von Tremor oder Dystonie mittels tiefer Hirnstimulation wird anhand der Erfahrungen kontrovers diskutiert (26).

M. Wilson und Schwangerschaft

Bei medikamentös gut eingestellten Patientinnen ist ein normaler Schwangerschaftsverlauf zu erwarten (44, 48). Bei ungeplanter

Schwangerschaft sollte die entkupfernde Therapie nicht unterbrochen werden, eine Dosisreduktion auf zwei Drittel im letzten Trimenon wird jedoch empfohlen, um eine Kupferunterversorgung des Fetus zu vermeiden (28). Bei geplanter Schwangerschaft ist eine Umstellung auf eine Zink-Monotherapie anzustreben (28). Unter D-Penicillamin-Therapie wird vom Stillen abgeraten. (28).

Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur

1. Aggarwal A, Bhatt M. The pragmatic treatment of Wilson's disease. *Mov Disord Clin Pract* 2014; 1: 14–23.
2. Ala A, Walker AP, Ashkan A et al. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397–408.
3. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* 2015; 14: 103–113.
4. Brewer GJ, Askari F, Dick RB et al. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. Con-

- trol of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine. *Transl Res* 2009; 154: 70–77.
5. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT et al. 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.
 6. Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD et al. Treatment of Wilson's disease with zinc: XV. Long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 264–278.
 7. Brewer GJ, Hedera P, Kluijn KJ et al. 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.
 8. Brewer GJ. Neurologically presenting Wilson's disease: Epidemiology, pathophysiology, and treatment. *CNS Drugs* 2005; 19: 185–192.
 9. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson's disease. *Medicine* 1992; 71: 139–164.
 10. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327–337.
 11. Butterworth RE. Metal toxicity, liver disease and neurodegeneration. *Neurotox Res* 2010; 18: 100–105.
 12. Coffey AJ, Durkie M, Hague S et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain* 2013; 136: 1476–1487.
 13. Conrad B. Wilson Krankheit. In: Ceballos-Baumann A, Conrad B (Hrsg.). *Bewegungsstörungen*. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme 2005; 181–194.
 14. Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. *Nature Clin Pract* 2006; 2: 482–493.
 15. Denning TR, Berrios GE. Wilson's disease. *Psychiatric symptoms in 195 cases*. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1126–1134.
 16. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56: 671–685.
 17. Ferenci P, Czlonkowska A, Merle U et al. Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 1294–1298.
 18. Ferenci P. Diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 157–165.
 19. Ferenci P. Pathophysiology and clinical features of Wilson disease. *Metabolic Brain Disease* 2004; 19: 229–239.
 20. Ferenci P. Phenotype-genotype correlations in patients with Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1315: 1–5.
 21. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: Impact on genetic testing. *Hum Genet* 2006; 120: 151–159.
 22. Fleming CR, Dickson ER, Wahner HW et al. Pigmented corneal rings in non-Wilsonian liver disease. *Ann Intern Med* 1977; 86: 285–288.
 23. Frommer D, Morris J, Sherlock S et al. Kayser-Fleischer-like rings in patients without Wilson's disease. *Gastroenterology* 1977; 72: 1331–1335.
 24. Guillaud O et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J Hepatol* 2014; 60: 579–589.
 25. Harris ED. Cellular copper transport and metabolism. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 291–310.
 26. Hedera P. Treatment of Wilson's disease motor complications with deep brain stimulation. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1315: 16–23.
 27. Hellmann NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 439–458.
 28. Hermann W. Morbus Wilson. In: Diener HC, Weimar C (Hrsg.): *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart: Thieme 2012; 200–209.
 29. Hermann W. Morphological and functional imaging in neurological and non-neurological Wilson's patients. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1315: 24–29.
 30. Hölscher S, Leinweber B, Hefter H et al. Evaluation of the symptomatic treatment of residual neurological symptoms in Wilson disease. *Eur Neurol* 2010; 64: 83–87.
 31. Hoogenraad TU. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice. *Brain Dev* 2006; 28: 141–146.
 32. Horoupian DS, Sternlieb I, Scheinberg IH. Neuropathological findings in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *Clin Neuropathol* 1988; 7: 62–67.
 33. Kaler SG. ATP7A-related copper transport diseases: Emerging concepts and future trends. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 15–29.
 34. Linn FHH, Houwen RHJ, van Hattum J et al. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. *Hepatology* 2009; 50: 1442–1452.
 35. Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A. Neurological presentation of Wilson's disease in a patient after liver transplantation. *Mov Disord* 2008; 23: 743–745.
 36. Litwin T, Langwińska-Wośko E, Dzieżyc K, Czlonkowska A. Sunflower cataract: Do not forget Wilson's disease. *Pract Neurol* 2015; 15: 385–386.
 37. Lutsenko S. Modifying factors and phenotypic diversity in Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1315: 56–64.
 38. Petrukhin K et al. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 338–343.
 39. Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, Vasudev MK. Do MRI features distinguish Wilson's disease from other early onset extrapyramidal disorders? An analysis of 100 cases. *Mov Disord* 2010; 25: 672–678.
 40. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology* 2008; 47: 2089–2111.
 41. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Adams and Victor's principles of neurology. New York: McGraw Hill 2014; 983.
 42. Schaefer M et al. Localization of the Wilson's disease protein in human liver. *Gastroenterology* 1999; 117: 1380–1385.
 43. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 209–213.
 44. Scheinberg IH, Sternlieb I. Pregnancy in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *N Engl J Med* 1975; 293: 1300–1302.
 45. Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease. Philadelphia: W. B. Saunders 1984.
 46. Schilsky ML. Liver transplantation for Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1315: 45–49.
 47. Shah AB, Chernov I, Zhang HT et al. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): Population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 317–328.
 48. Sinha S LK et al. Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2004; 217: 37–40.
 49. Stapelbroek JM, Bollen CW, Ploos van Amstel JK et al. The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease: Results of a meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2004; 41: 758–763.
 50. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 344–350.
 51. Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA et al. The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nat Genet* 1995; 9: 210–217.
 52. Walshe JM. The conquest of Wilson's disease. *Brain* 2009; 132: 2289–2295.
 53. Walshe JM. The eye in Wilson disease. *Q J Med* 2011; 104: 451–453.
 54. Weiss KH et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1189–1198.
 55. Weiss KH, Stremmel W. Clinical considerations for an effective medical therapy in Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1315: 81–85.
 56. Weiss KH, Stremmel W. Evolving perspectives in Wilson disease: diagnosis, treatment and monitoring. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 1–7.
 57. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1028–1035.
 58. Zappu A, Magli O, Lepori MB et al. High incidence and allelic homogeneity of Wilson disease in 2 isolated populations: a prerequisite for efficient disease prevention programs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 334–338.
 59. Zimbren PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36: 53–62.