

# Kupfer – einem Spurenelement auf der Spur

Marc Solioz, Helge K. Abicht, Frédéric Mourlane

Institut für Klinische Pharmakologie und Viszerale Forschung, Universität Bern

## Quintessenz

- Kupfer ist ein modernes Bioelement und wird für Redoxreaktionen wie z.B. die Atmung (Reduktion von  $O_2$  zu Wasser) gebraucht.
- Kupfer wird in jeder Zelle präzise reguliert, da überschüssiges Kupfer im Zytoplasma toxisch ist.
- Die moderne westliche Diät deckt tendenziell den Kupferbedarf nicht.
- Der Kupferstatus lässt sich nur an einer Leberbiopsie zuverlässig ablesen.
- Dass Kupfer Alzheimer oder andere neurodegenerative Krankheiten bewirkt, ist unbewiesen.

Sie essen keine Leber? Und Austern haben sie auch nicht gerne? Dann aber vielleicht Schokolade! Auch nicht? Dann haben Sie eventuell ein Kupferproblem. Ohne diese kupferreichen Lebensmittel und mit kupferarmem Trinkwasser könnten Sie mit Kupfer unterversorgt sein. Die moderne von Fertigprodukten geprägte Ernährung ist arm an Kupfer, und Kupfer fehlt auch in vielen Vitaminpräparaten. Trotz bahnbrechenden Erkenntnissen der Kupferforschung in den letzten zwanzig Jahren steckt das Wissen über die Rolle des Kupfers für Gesundheit und Krankheit noch in den Kinderschuhen und, wie oft in solchen Fällen, bleibt einiges spekulativ.



Marc Solioz

## Wozu wir Kupfer brauchen – ein Blick auf die Evolution

Die ersten lebenden Zellen entstanden in einer Zeit, als es noch keinen Sauerstoff gab. Die Umwelt war reduzierend und sauer, Bedingungen, die noch heute in den hydrothermalen Schloten der Tiefsee anzutreffen sind [1]. Kupfer lag damals als wasserunlösliches Cu(I)-Sulfid vor und war für Zellen nicht verfügbar. Eisen hingegen existierte als wasserlösliches Fe(II), das von Zellen aufgenommen werden konnte. Fe wurde (und wird) gebraucht, um biologische Redoxreaktionen zu katalysieren. Die Oxidation von Fe(II) zu Fe(III) hat das ideale Redoxpotential, um für solche Reaktionen Elektronen zu übertragen.

Mit der Entstehung von sauerstoffproduzierenden Cyanobakterien vor etwa drei Milliarden Jahren änderte sich die Situation dramatisch. Sauerstoff begann, sich in der Atmosphäre anzureichern, was zur Oxida-

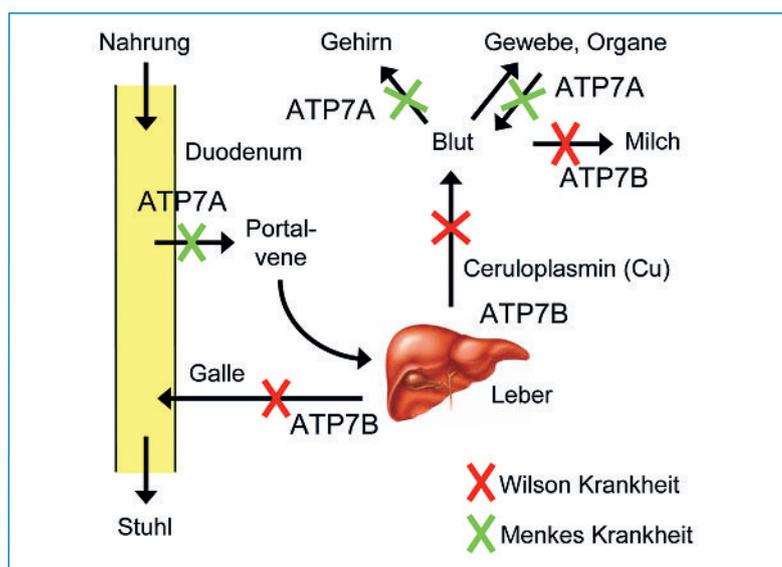
tion von Cu(I)-Sulfiden und damit zur Anreicherung von löslichem, bioverfügbarem Cu(II) führte. Fe(II) hingegen wurde zu Fe(III) oxidiert, das unlösliche Hydroxide bildet. Damit wurde Eisen schlecht bioverfügbar. Das Redoxpotential von Cu(I)/Cu(II) war ideal für die neu auftretenden oxidativen Prozesse, und Kupfer wurde zu einem wichtigen, «modernem» Bioelement [2]. Es katalysiert in modernen Zellen zentrale Funktionen wie die Reduktion des Sauerstoffes zu Wasser in der Atmung. Ein anderes wichtiges Kupferenzym ist die Superoxid-dismutase (SOD), die sich zum Schutz der Zelle vor toxischen Sauerstoffradikalen entwickelte. Eisen wurde als Kofaktor in einigen Enzymen beibehalten, aber Organismen mussten neue Strategien entwickeln, um an diese nun schwer verfügbare Ressource zu gelangen.

## Das Janusgesicht von Kupfer

Dieselben Eigenschaften, die Kupfer zu einem wertvollen Biometall machen, nämlich das Redoxpotential zwischen Cu(I) und Cu(II), sind auch der Grund für seine potentielle Giftigkeit. Freie Kupferionen können die Bildung von hochreaktiven Sauerstoffspezies wie z.B. Superoxid-Anionen oder Wasserstoffperoxid begünstigen. Es kann auch direkt Enzyme inaktivieren, indem es den normalen Kofaktor, zum Beispiel Zink, verdrängt. Ausserdem kann es zu unspezifischen Komplexen zwischen Kupfer und Proteinen, Lipiden und DNA kommen. Dies führte zur Evolution einer exakt regulierten Kupferhomöostase in allen Zellen, vom Bakterium bis zum Menschen. Dabei wird vermieden, dass Kupferionen frei in der Zelle diffundieren können. Sie sind immer an spezialisierte Proteine gebunden.

Bakterien, Pilze und aquatische Lebewesen sind trotz ihrer ausgefeilten Kupferhomöostase recht empfindlich auf hohe Kupferkonzentrationen, da sie wenig äusseren Schutz haben. Entsprechend wird Kupfer auch als Pestizid verwendet. Die Bordeauxbrühe beispielsweise, ein Gemisch aus Kupfervitriol und Kalkmilch, wird seit über hundert Jahren in der Landwirtschaft erfolgreich gegen Pilze und Bakterien eingesetzt. Im Gegensatz zu Mikroorganismen sind gesunde Menschen sehr tolerant gegenüber hohen Kupferkonzentrationen. Toxikologische Symptome durch Überversorgung mit Kupfer sind bei gesunden Menschen nur in einzelnen extremen Fällen bekannt. Die im Tirol/Österreich vorkommende infantile Leberzirrhose sowie die *Indian Childhood Cirrhosis* sind offenbar ökogenetische Erkrankungen, die von der Kombination einer hohen Kupferaufnahme mit einer genetischen Prädisposition herrühren. Ein autosomal-

Der Artikel wurde unterstützt durch den Schweizerischen Nationalfonds, die International Copper Association und das Staatssekretariat für Bildung.



**Abbildung 1**

Schematische Darstellung des menschlichen Kupferkreislaufs. Kupfer wird von der Nahrung im Dünndarm absorbiert, gelangt über die ATP7A-Kupferpumpe in die Portalvene und wird schliesslich von der Leber absorbiert. Von der Leber wird Kupfer hauptsächlich via ATP7B in Form von kupferhaltigem Ceruloplasmin in die Zirkulation abgegeben. Überschüssiges Kupfer wird ebenfalls mittels ATP7B von der Leber in die Galle ausgeschieden. Dieselbe Kupferpumpe wird auch gebraucht, um Kupfer in die Milch auszuschleiden. ATP7A auf der anderen Seite ist notwendig für die Versorgung des Hirns mit Kupfer sowie für die Ausscheidung von Kupfer oder Kupferenzymen durch fast alle Zellen, ausser den Hepatozyten. Bei Menke-Patienten gelangt Kupfer wegen eines Defekts von ATP7A nicht in die Zirkulation und ins Gehirn. Akkumulation von Kupfer in Enterozyten und ein systemischer Kupfermangel sind die Folge. Beim Morbus Wilson ist die Ausscheidung von Kupfer in die Zirkulation und die Galle wegen eines Defekts von ATP7B unterbunden. Hohe Kupferkonzentrationen in der Leber führen schliesslich zum Leberversagen.

rezessives Gen wurde im Tirol mit der Krankheit in Verbindung gebracht, konnte aber bis heute nicht molekular identifiziert werden [3]. Dies vor allem deshalb, weil durch die Sanierung der Wasserversorgung und den Gebrauch moderner Koch- und Trinkgefässe die infantile Leberzirrhose im Tirol verschwand – und mit ihr auch das Forschungsfeld.

Die präzise Regulation des zellulären und des zirkulierenden Kupfers schützt den Menschen zwar vor grossen Schwankungen in der Kupferaufnahme, erschwert aber auch die Diagnose eines Kupfermangels oder -überschusses. Bis heute konnten keine zuverlässigen Marker für den Kupferstatus definiert werden [4]. Nur extremer Kupfermangel ist aus tiefen Blutkupferwerten ersichtlich. Am zuverlässigsten lässt sich der Kupferstatus am Kupfergehalt der Leber ablesen, was allerdings eine Leberbiopsie erfordert [5].

### Kein Kupfer macht krank

Kupfer wird über die Nahrung sowie das Trinkwasser aufgenommen. Die Tagesdosis Kupfer, die Menschen westlicher Herkunft zu sich nehmen, beträgt im Mittel 1 bis 2 mg, hängt aber stark von der Ernährung ab [6, 7]. Alle Nahrungsmittel enthalten eine gewisse Menge Kupfer, aber Schalentiere, Innereien, Samen, Nüsse und Schokolade sind besonders gute Kupferquellen.

Der Kupfergehalt des Trinkwassers variiert sehr stark und hängt von der Härte und vom pH des Wassers, dem Material der Wasserleitungen und der geografischen Lage ab. Die zulässige Menge Kupfer im Trinkwasser ist durch behördliche Richtlinien auf 1,3 (USA) bis 2 mg/l (Europa) limitiert. Jedoch kann Wasser, das lange in der Leitung gestanden hat, ein Vielfaches des Richtwertes an Kupfer aufweisen. Andererseits kann Kupfer im Trinkwasser lediglich einige µg/l betragen. Eine weitere Variable in der Kupferaufnahme ist die Bioverfügbarkeit des eingenommenen Kupfers. Pflanzliche Phytate zum Beispiel komplexieren divalente Metallionen und reduzieren ihre Bioverfügbarkeit. Auch gewisse Krankheiten oder die Einnahme von Zinkpräparaten beeinträchtigen die Kupferaufnahme [4].

All diese Faktoren machen es nahezu unmöglich, die Kupferaufnahme eines Menschen zu ermitteln. Es muss aber heute davon ausgegangen werden, dass Menschen mit einer einseitigen, westlichen Ernährung potentiell mit Kupfer unterversorgt sind. Da sich der Kupferstatus eines Menschen nicht zuverlässig ermitteln lässt, ist es auch schwierig, Krankheitssymptome mit einer Unterversorgung von Kupfer zu assoziieren. Kupfermangelsymptome könnten durchaus von sehr genereller Natur sein, wie reduzierte Immunabwehr, schlechte Wundheilung, Migräne etc. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass eine Kardiomyopathie, induziert durch chronischen Bluthochdruck, durch Kupferzugabe zur Ernährung normalisiert werden konnte [8, 9]. Bei Mäusen führte milder Kupfermangel zu mikrozytärer Anämie sowie erhöhter Eisenansammlung in der Leber [10]. Des Weiteren ist der Zusammenhang von Kupfer- und Eisenhomöostase zwar seit langem bekannt [11], wird aber in klinischen Situationen immer noch häufig ausser Acht gelassen. Anämie, Neutropenie, und Myelopathie, die sich mit Kupfereinnahme normalisierten, wurden bei Patienten mit Kupfermangel dokumentiert [12, 13]. Da sich aber nur ein schwerer Kupfermangel an den Blutwerten (Ceruloplasmin) erkennen lässt, muss davon ausgegangen werden, dass eine Reihe anderer klinischer Symptome mit Kupfermangel im Zusammenhang stehen.

### Kupferhomöostase

Eine Balance zwischen Absorption im Magen-Darm-Trakt und Exkretion über die Galle hält den körpereigenen Kupferspiegel auf einem konstanten Niveau. Abbildung 1 zeigt den Kupferkreislauf im menschlichen Organismus. Kupfer wird hauptsächlich im Ileum von der hoch-affinen Kupferpermease Ctr1 über die Bürstensaummembran in die Enterozyten der Darmschleimhaut transportiert. Kupfer kann ausserdem von DMT1, einem unspezifischen Transporter für zweiwertige Kationen, mit geringerer Affinität aufgenommen werden [14]. Für den Transport von Kupfer durch die basolaterale Membran in die interstitielle Flüssigkeit und das Blut ist eine ATP-getriebene Kupferpumpe, die ATPase ATP7A, zuständig. Das exportierte Kupfer ist hauptsächlich an Transcuprein und Albumin gebunden, aber zu einem kleinen Teil auch durch nieder-

molekulare Verbindungen wie Histidin oder Glutathion komplexiert.

Die durchschnittliche Kupferkonzentration im Plasma beträgt 1,2 mg/ml. Durch die Pfortader wird das Kupfer zur Leber transportiert, wo es wiederum mittels Ctr1 effizient absorbiert wird. Im Gegensatz zu Na-, K-, oder Ca-Ionen kann aufgenommenes Kupfer nicht frei in der Zelle diffundieren, sondern liegt immer in gebundener Form vor. Überschüssiges Kupfer ist an Glutathion oder Metallothioneine und Kupfer, das zum Export oder zur Synthese von Enzymen gebraucht wird, an sogenannte Kupferchaperone gebunden. Diese spezialisierten Proteine begleiten das Kupfer wie eine Anstandsdame («le chaperon») vom Punkt des Eintritts in die Zelle zum Punkt des Verbrauchs oder der Sekretion [15]. Damit wird verhindert, dass Kupferionen radikalbildende toxische Reaktionen katalysieren.

Die Leber ist das zentrale Organ der Kupferhomöostase im menschlichen Körper. Eine hauptsächlich in der Leber wirkende Kupfer-ATPase, ATP7B, pumpt Kupfer in das *Trans*-Golgi-Netzwerk der Hepatozyten, wo es in Ceruloplasmin und andere kupferhaltige Proteine eingebaut wird. Ceruloplasmin und niedermolekulare, mit Kupfer assoziierte Verbindungen transportieren das Spurenelement schliesslich zu extrahepatischen Geweben, um diese mit Kupfer zu versorgen. Ceruloplasmin spielt allerdings auch eine zentrale Rolle bei der Mobilisierung von eingelagertem Eisen [16]. Überschüssiges Kupfer im *Trans*-Golgi-Netzwerk wird in die Galle sezerniert und mit dem Stuhl ausgeschieden. Somit ist ATP7B für die Regulation des systemischen Kupferhaushaltes von entscheidender Bedeutung, sowohl für die Versorgung peripherer Gewebe mit Kupfer als auch für die Sekretion überschüssigen Kupfers aus der Leber.

## Erbliche Kupferkrankheiten

Im Gegensatz zur kupferinduzierten infantilen Zirrhose wurden zwei vererbte Kupferkrankheiten molekular im Detail charakterisiert, nämlich die Menkes- und die Wilson-Krankheit. Morbus Wilson wurde 1912 vom englischen Arzt Samuel A. K. Wilson beschrieben. Wie man erst seit 1993 weiss, wird diese autosomal vererbte Krankheit durch einen Defekt im ATP7B-Gen hervorgerufen. Ein Funktionsmangel in dieser Kupferpumpe verhindert die Sekretion von Kupfer in die Galle (Abb. 1). Dies führt in den Hepatozyten zur Anhäufung von Kupfer auf das Zehn- bis Hundertfache des Normalwertes. Dadurch werden die Zellen nekrotisch und lysieren, worauf das Kupfer wieder in den Kreislauf gelangt. Das freigesetzte Kupfer reichert sich im extrahepatischen Gewebe an und kann unter anderem zur Ausbildung eines Kayser-Fleischer-Ringes in der Kornea führen (Abb. 2 ). Kayser-Fleischer-Ringe können nur mit einer Spaltlampe erkannt werden und sind diagnostisch nützlich, aber nicht absolut zuverlässig, da auch andere Krankheiten zu Ablagerungen in der Kornea führen können.

Morbus Wilson tritt bei einem von 30000 Individuen auf, und der genetische Defekt kann heute in über 90% der Fälle identifiziert werden. In der Schweiz werden

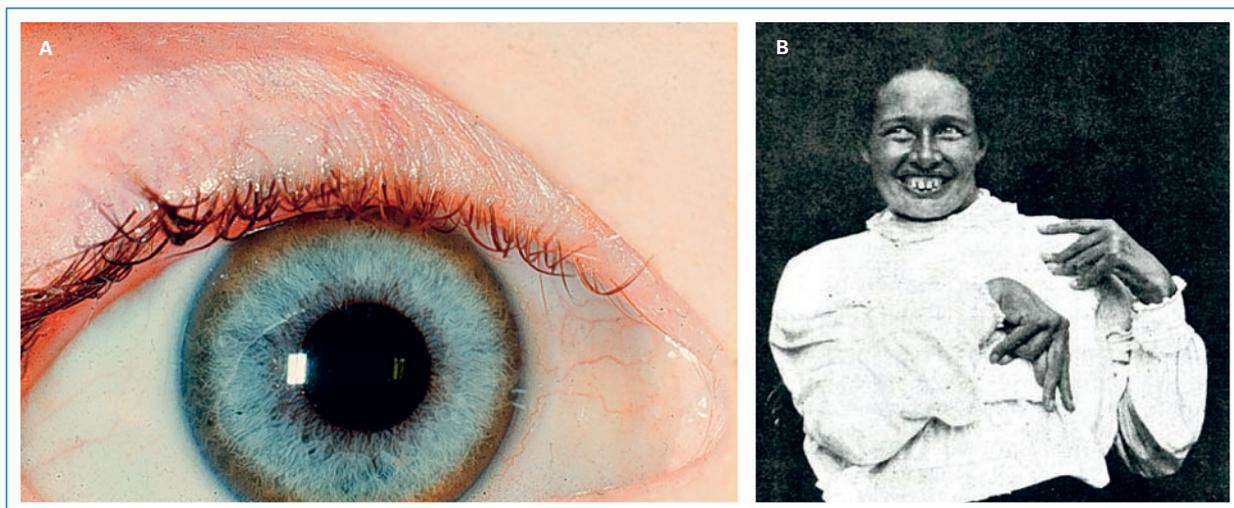
genetische Tests für Morbus Wilson von Sabina Gallati an der Kinderklinik des Inselspitals Bern durchgeführt. Über 200 Mutationen konnten bis heute im ATP7B-Gen identifiziert werden. Eine Datenbank der Mutationen wird von Diane W. Cox an der Universität Alberta auf [www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp](http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp) geführt. Die meisten Kranken sind compound-heterozygot, haben also zwei verschiedene Mutationen auf beiden Chromosomen, und die Mutationen korrelieren nicht mit dem Krankheitsverlauf. Dementsprechend schwierig ist es, die richtige Behandlung zu finden [17]. Die Wilson-Krankheit ist pleiotrop und betrifft verschiedene Organe und Gewebe. Sie befällt die Leber (Zirrhose, Krebs), manifestiert sich aber oft erst mit neurologischen Symptomen wie Dystonie, Parkinsonsymptomen oder Schizophrenie [18]. Entsprechend kommt es immer wieder vor, dass Wilson-Patienten an Neurologen statt an Hepatologen überwiesen werden. Ohne Behandlung verläuft der Morbus Wilson durch Lebersversagen meist letal. Zur Behandlung werden bevorzugt Kupferchelatoren wie D-Penicillamin oder Trientin verabreicht. Sie verhindern effektiv die Anhäufung von Kupfer in der Leber. Auch die Einnahme von Zink ist eine Option. Zink induziert die Bildung von Metallothionein, das Kupfer in Darmzellen bindet und somit verhindert, dass es in den Blutkreislauf gelangt. Diese Behandlungen führen aber oft zu keiner Besserung, manchmal gar zu einer Verschlechterung der neurologischen Symptome. Auch eine Lebertransplantation vermag normalerweise die neurologischen Schäden nicht zu korrigieren. Unter den neuen Behandlungsmethoden scheint Tetrathiomolybdat ein vielversprechender alternativer Kupferchelator zu sein [19]. Ein verbesserter Kupfermetabolismus konnte auch in einem Rattenmodell für die Wilson-Krankheit nach einer Gentherapie beobachtet werden [20]. Ebenfalls erfolgversprechende Resultate erhielt man in diesem Tiermodell mit Hepatozytentransplantation [21]. Die letzteren zwei Therapien wären für Wilson-Patienten eine grosse Erleichterung, da sie die lebenslange Einnahme von Medikamenten möglicherweise unnötig machen.

Die zweite genetisch identifizierte Kupferkrankheit, das Menkes-Syndrom, wird X-chromosomal vererbt und tritt daher normalerweise nur bei Jungen auf. Sie ist sehr selten (1 auf 300000) und führt meistens innert weniger Jahre zum Tode. Die Menkes-Krankheit, auf englisch auch *kinky hair disease* genannt, wurde 1962 vom amerikanischen Arzt John Menkes beschrieben,

### Ohne Behandlung verläuft der Morbus Wilson durch Lebersversagen meist letal

aber erst 1972 vom australischen Wissenschaftler David Danks mit Kupfer in Verbindung gebracht [22]. Danks erkannte die Ähnlichkeit zwischen dem verdrillten Haar von betroffenen Kindern (Abb. 3A ) und der brüchigen Wolle von australischen Schafen, die auf kupferarmen Wiesen grasen.

Im Morbus Menkes ist die zweite, die ATP7A-ATPase, durch einen Gendefekt in der Funktion beeinträchtigt (Abb. 1). Diese Pumpe ist für den Export von Kupfer aus



**Abbildung 2**  
Charakteristische Symptome des Morbus Wilson. **A** Kayser-Fleischer-Ring, **B** Dystonie bei einer Wilson-Patientin (aus [30]).

fast allen Zellen (ausser Hepatozyten) sowie den Transport von Kupfer über die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta verantwortlich. Über den Magen-Darm-Trakt aufgenommenes Kupfer kann also die Enterozyten nicht verlassen. Die Menkes-Krankheit hat einen systemischen Kupfermangel zur Folge, der sich bereits auf den Fötus auswirkt. Aufgrund des Kupfermangels sind die über 30 Enzyme, die Kupfer als Kofaktor benötigen, nicht mehr voll funktionsfähig. Dies schlägt sich in einer Vielzahl von Symptomen nieder.

Eingeschränkte Lysyloxidaseaktivität ist verantwortlich für die Instabilität des Bindegewebes (auch Haar) und für Gefässabnormitäten. Haut und Sehnen von Menkes-Babys sind von ungewöhnlich lockerer Beschaffenheit (*floppy babies*, Abb. 3B ). Die Haut und das spröde Haar enthalten kein Melanin, da auch dessen Synthese Kupfer erfordert. Diese Symptome erlauben dem erfahrenen Pädiater eine Blickdiagnose. Umfassende neurologische Probleme wie mentale Retardierung, Krämpfe, Hypothermie, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme und ein verminderter Muskeltonus sind auf neurodegenerative Effekte des Kupfermangels zurückzuführen.

Zur Behandlung der Menkes-Krankheit wird mit der Verabreichung von Kupfer-Histidin experimentiert, doch die Symptome des Kupfermangels lassen sich nur teilweise kurieren. Am erfolgreichsten ist die Behandlung bei «milden» Mutationen, bei denen ATP7A noch eine Restaktivität aufweist, und wenn mit der Verabreichung von Kupfer-Histidin schon vor der Geburt begonnen wird [23]. Das Hauptproblem stellt offenbar die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke durch das Kupfer dar. Versuche mit hirngängigen Kupferkomplexen lieferten bis heute im Tiermodell keine ermutigenden Resultate.

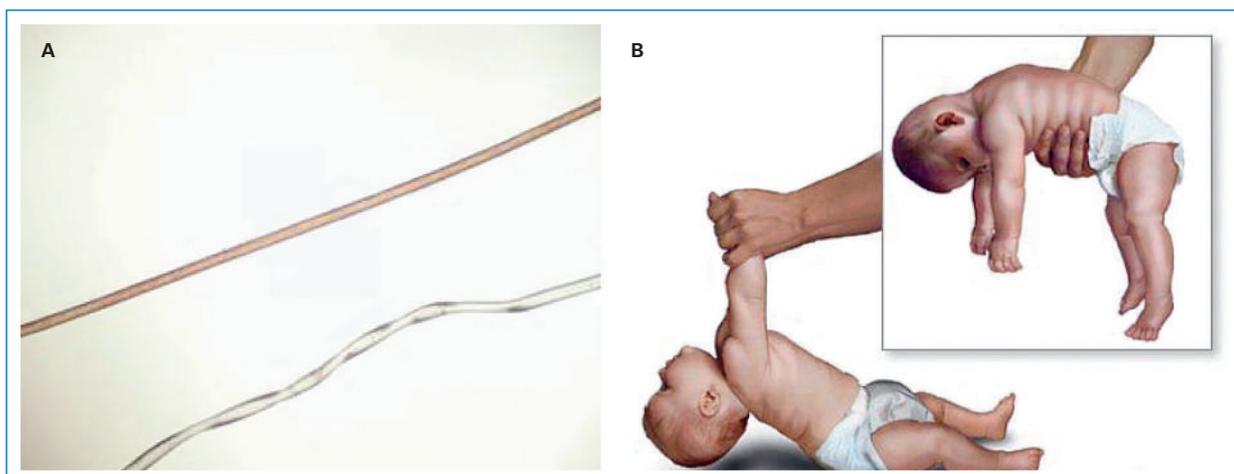
## Neurodegenerative Erkrankungen

Die Ergebnisse mehrerer Studien deuten darauf hin, dass Kupfer in der Pathogenese von Alzheimer, Parkinson und Prion-vermittelten Enzephalopathien eine ent-

scheidende Rolle spielt. Alzheimer ist die am weitesten verbreitete neurodegenerative Erkrankung. Zehn Prozent der über 65-Jährigen und 50% der über 85-Jährigen leiden darunter. Alzheimer-Patienten leiden unter einer stetigen Abnahme ihrer kognitiven Fähigkeiten, die mit Verhaltensveränderungen einhergeht. Die Ablagerung von amyloiden Plaques und neurofibrillären Fasern ist der wohl wichtigste pathogenetische Vorgang. Die Plaques bestehen aus dem  $\beta$ -Amyloidpeptid, welches bei der Prozessierung des  $\beta$ -Amyloid-Vorläuferproteins, APP, entsteht. Bestimmte Mutationen des APP erhöhen das Risiko für Alzheimer.

Verschiedene neue therapeutische Versuche mit Antikörpern gegen die Plaques oder mit Inhibitoren der Plaquebildung verliefen bis anhin nicht vielversprechend [24]. Auch wenn die Plaques zurückgingen, verbesserte sich der Zustand der Patienten nicht. Auf der einen Seite wird argumentiert, dass die Intervention beim Auftreten von Demenz schon zu spät ist, auf der anderen Seite spekuliert man, dass die Plaques vielleicht nicht das primäre Problem, sondern eher eine Folgeerscheinung sind.

Amyloide Plaques sind angereichert mit Zink, Kupfer, und Eisen, und das  $\beta$ -Amyloidpeptid der Plaques bindet auch *in vitro* Kupfer mit hoher Affinität. Eisen und Kupfer können zur Erzeugung von reaktiven Radikalen führen, die ihrerseits zelluläre Komponenten schädigen können. Diese und andere Beobachtungen führten zur Hypothese, dass Metalle, und insbesondere Kupfer, in der Neurodegeneration eine wichtige Rolle spielen. Ein weiteres wichtiges Argument für die Assoziation von Kupfer und Alzheimer sind Tierversuche, bei denen Kupfer eine Neurodegeneration förderte. Allerdings wurde in diesen Versuchen Kupfer zusammen mit extrem cholesterinreichen Diäten verabreicht oder an spontan hypercholesterinämische Tiere [25]. Auf der anderen Seite gibt es widersprüchliche Studien, die zeigen, dass die Kupfereinnahme den Verlauf von Alzheimer günstig, ungünstig oder gar nicht beeinflusst. Es ist also eine Kontroverse im Gang ob nun *zu viel* oder *zu wenig* Kupfer Alzheimer fördert [26]. Diese De-



**Abbildung 3**

Charakteristische Symptome des Morbus Menkes. **A** Verdrehtes (kinky), pigmentloses Haar (unten) im Vergleich zu einem normalen Haar (oben); **B** Hypotonie eines Menkes-Babys (*floppy baby*). Diese Kinder liegen mit lose gestreckten Extremitäten, während Babys mit normalem Muskeltonus die Glieder anziehen. Die Lage des Kopfes kann nicht kontrolliert werden, und er fällt zur Seite oder zurück (reproduziert unter Lizenz von ADAM Inc.).

batte gleicht der über vierzigjährigen und bis heute nicht beigelegten Kontroverse, ob Aluminium ein Risikofaktor für Alzheimer ist [27]. Es ist zu erwarten, dass auch die Kupfer-Alzheimer-Auseinandersetzung noch jahrelang andauern wird.

Auch die Parkinson-Krankheit wurde kürzlich mit Kupfer in Verbindung gebracht. Dopaminerge Neuronen von Parkinsonpatienten degenerieren und akkumulieren Einschlusskörper, sogenannte *Lewy bodies*, die  $\alpha$ -Synucleinfilamente enthalten. In mehreren *in-vitro*-Studien wurde gezeigt, dass  $\alpha$ -Synuclein, ähnlich wie das  $\beta$ -Amyloidpeptid Zink, Kupfer und Eisen bindet und diese Interaktionen zu Protein-Aggregation und -Vernetzung führen. Ob diese *in-vitro*-Beobachtungen physiologisch relevant sind, bleibt allerdings fraglich [28]. Die eindrückliche Warnung vor Kupfer im Trinkwasser auf [www.anticopper.com](http://www.anticopper.com) ist in diesem Licht unverantwortlich.

Auch Prionenkrankheiten wurden mit Kupfer in Verbindung gebracht. Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit beim Menschen, BSE bei Rindern oder Scrapie bei Schafen sind fatale neurodegenerative Syndrome, die durch eine Konformationsänderung des zellulären Prionenproteins PrP<sup>C</sup> in die krankheitsauslösende Isoform PrP<sup>Sc</sup> hervorgerufen werden. PrP<sup>Sc</sup> kann die Krankheit in einer Art katalytischem Prozess übertragen, indem es normal gefaltetes PrP<sup>C</sup> in die pathologische PrP<sup>Sc</sup>-Form überführen kann. PrP<sup>Sc</sup> ist der einzige nicht-virale oder nicht-bakterielle Erreger, der bekannt ist und für die vergangene BSE-Epidemie in Europa verantwortlich ist.

PrP<sup>C</sup> ist an der Zelloberfläche verankert und wird von der Zelle endozytiert und rezykliert. Die Funktion von PrP<sup>C</sup> ist nicht bekannt, wurde aber mit verschiedenen Prozessen, einschliesslich Kupfertransport, in Verbindung gebracht. PrP<sup>C</sup> hat zwei Kupferbindungsstellen, und Kupfer beeinflusst seine Konformation und Endozytose. Doch die Rolle von Kupfer bei Prionenerkrankungen ist nicht klar. Wie bei der Alzheimer-Erkrankung

wird debattiert, ob sich Kupfer positiv oder negativ auf den Krankheitsverlauf auswirkt [29]. Auch hier gilt es also abzuwarten, bis klar ist, ob sich die Verabreichung von Kupfer positiv oder negativ auf den Krankheitsverlauf auswirkt.

In der Erforschung der Kupferhomöostase hat man in den letzten zwanzig Jahren enorme Fortschritte erzielt, und Kupfer ist heute das wahrscheinlich am besten erforschte Spurenelement. Entscheidend war dabei die Vernetzung der Forschung an Bakterien, Hefen und Tiermodellen bis hin zum Studium der Menkes- und Wilson-Krankheit. Beim Menschen gibt es mindestens ein Dutzend Gene, die in der Kupferhomöostase eine Rolle spielen. Dies lässt erahnen, dass es weitere erbliche Kupfer-Krankheiten gibt. Unklar ist auch, wie viel Kupfer wir für eine optimale Gesundheit zu uns nehmen sollten, und dringend benötigen wir zuverlässige Indikatoren für den Kupferstatus.

#### Korrespondenz:

Marc Solioz  
Institut für Klinische Pharmakologie und Viszerale Forschung  
Universität Bern  
Murtenstrasse 35  
CH-3008 Bern  
[marc.solioz@ikp.unibe.ch](mailto:marc.solioz@ikp.unibe.ch)

#### Empfohlene Literatur

- Danzeisen R, Araya M, Harrison B, Keen C, Solioz M, Thiele D, et al. How reliable and robust are current biomarkers for copper status? *Br J Nutr.* 2007;98:676–83.
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.* 2003;23:139–42.
- Barnham KJ, Bush AI. Metals in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Curr Opin Chem Biol.* 2008;12:222–8.
- Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, Tang J, Godwin SC, Donsante A, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med.* 2008;358:605–14.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

## Kupfer – einem Spurenelement auf der Spur /

## Le cuivre – sur la trace d'un oligoélément

### Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Zierenberg RA, Adams MW, Arp AJ. Life in extreme environments: Hydrothermal vents. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2000;97:12961–2.
- 2 Crichton RR, Pierre J-L. Old iron, young copper: from Mars to Venus. *Biometals*. 2001;14:99–112.
- 3 Muller T, Muller W, Feichtinger H. Idiopathic copper toxicosis. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:1082S–6S.
- 4 Danzeisen R, Araya M, Harrison B, Keen C, Solioz M, Thiele D et al. How reliable and robust are current biomarkers for copper status? *Br J Nutr*. 2007;98:676–83.
- 5 Harvey LJ, Ashton K, Hooper L, Casgrain A, Fairweather-Tait SJ. Methods of assessment of copper status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:2009S–24S.
- 6 WHO. Copper in Drinking-water. WHO 2004.
- 7 Turnlund JR. Human whole-body copper metabolism. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:960S–4S.
- 8 Zhou Y, Bourcy K, Kang YJ. Copper-induced regression of cardiomyocyte hypertrophy is associated with enhanced vascular endothelial growth factor receptor-1 signalling pathway. *Cardiovasc Res*. 2009;84:54–63.
- 9 Jiang Y, Reynolds C, Xiao C, Feng W, Zhou Z, Rodriguez W et al. Dietary copper supplementation reverses hypertrophic cardiomyopathy induced by chronic pressure overload in mice. *J Exp Med*. 2007;204:657–66.
- 10 Auclair S, Feillet-Coudray C, Coudray C, Schneider S, Muckenthaler MU, Mazur A. Mild copper deficiency alters gene expression of proteins involved in iron metabolism. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36:15–20.
- 11 Arredondo M, Nunez MT. Iron and copper metabolism. *Mol Aspects Med*. 2005;26:313–27.
- 12 Huff JD, Keung YK, Thakuri M, Beaty MW, Hurd DD, Owen J, et al. Copper deficiency causes reversible myelodysplasia. *Am J Hematol*. 2007;82:625–30.
- 13 Kumar N, Elliott MA, Hoyer JD, Harper CM, Jr., Ahlskog JE, Phylly RL. “Myelodysplasia”, myeloneuropathy, and copper deficiency. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:943–6.
- 14 Kaplan JH, Lutsenko S. Copper transport in mammalian cells: Special care for a metal with special needs. *J Biol Chem*. 2009;284:25461–5.
- 15 Huffman DL, O’Halloran TV. Function, structure, and mechanism of intracellular copper trafficking proteins. *Annu Rev Biochem*. 2001;70:677–701.
- 16 Hellman NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:439–58.
- 17 Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver*. 2003;23:139–42.
- 18 Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut*. 2007;56:115–20.
- 19 Brewer GJ, Askari F, Dick RB, Sitterly J, Fink JK, Carlson M, et al. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. Control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine. *Transl Res*. 2009;154:70–7.
- 20 Merle U, Stremmel W, Encke J. Perspectives for gene therapy of Wilson disease. *Curr Gene Ther*. 2007;7:217–20.
- 21 Malhi H, Joseph B, Schilsky ML, Gupta S. Development of cell therapy strategies to overcome copper toxicity in the LEC rat model of Wilson disease. *Regen Med*. 2008;3:165–73.
- 22 Danks DM, Campbell PE, Walker-Smith J, Stevens BJ, Gillespie JM, Blomfield J. Menkes’s kinky-hair syndrome. *Lancet*. 1972;1:1100–2.
- 23 Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, Tang J, Godwin SC, Donsante A, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med*. 2008;358:605–14.

- 24 Abbott A. Neuroscience: The plaque plan. *Nature*. 2008;456:161–4.
- 25 Danzeisen R, Araya M, Harrison B, Keen C, Solioz M, Thiele D, et al. How reliable and robust are current biomarkers for copper status? – reply by Danzeisen et al. *Br J Nutr*. 2008;100:1343–4.
- 26 Zatta P, Drago D, Bolognin S, Sensi SL. Alzheimer’s disease, metal ions and metal homeostatic therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30:346–55.
- 27 Santibanez M, Bolumar F, Garcia AM. Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occup Environ Med*. 2007;64:723–32.
- 28 Barnham KJ, Bush AI. Metals in Alzheimer’s and Parkinson’s diseases. *Curr Opin Chem Biol*. 2008;12:222–8.
- 29 Brown DR. Brain proteins that mind metals: a neurodegenerative perspective. *Dalton Trans*. 2009;4069–76.
- 30 Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*. 1912;34:295–507.