

Die klinische Bedeutung des Spurenelementes Kupfer

D.G.S. Thilo-Körner, R. Inderst

Zusammenfassung

Die pathophysiologische Bedeutung des essenziellen Spurenelementes Kupfer bei chronischen Entzündungen, Rheuma, Immunsystem, Tumor, Gefäßwand, Leber, Darmerkrankungen, Demenz Alzheimer, amyotrophe Lateralsklerose, Wundheilung wird dargestellt. Es werden die Ergebnisse der Serumkupfer-Erstbestimmungen (N = 615 Patienten) aus dem eigenen Krankengut vorgestellt. Verläufe des Serumkupfers werden an klinischen Beispielen (M. Crohn, Mammakarzinom, rheumatoide Arthritis, Fibromyalgie/chronisches Schmerzsyndrom, Demenz) aufgezeigt. Sie unterstreichen die Notwendigkeit der Verlaufskontrollen, um die Therapie mit Spurenelementen sinnvoll steuern zu können.

Schlüsselwörter: Kupfer, Pathophysiologie, Spurenelemente, Rheuma, Fibromyalgie, Demenz, M. Crohn, Tumor

Summary

Presentation of the pathophysiological significance of the essential trace element copper in chronic inflammations, rheumatic fever, immune system, tumour, vascular wall, liver, intestinal diseases, Alzheimer's dementia, amyotrophic lateral sclerosis and wound healing. The results of initial serum copper assays (N = 615 patients) from patients in our own hospital are presented. Courses of serum copper are shown in clinical examples (m. Crohn, mammary carcinoma, rheumatoid arthritis, fibromyalgia / chronic pain syndrome, dementia). They underline the necessity of course monitoring so that therapy with trace elements can be controlled in an effective and meaningful manner.

Key words: copper, pathophysiology, trace elements, rheumatic fever, fibromyalgia, dementia, morbus Crohn, tumour

Resumen

Presentamos el significado fisiopatológico de un oligoelemento esencial, el cobre, en inflamaciones crónicas, reuma, sistema inmune, tumores, pared vascular, hígado, enfermedades intestinales, demencia-Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, cicatrización. Se exponen los resultados de las determinaciones iniciales de cobre en suero (N= 615 pacientes) de la propia casuística. Se señalan la evolución del cobre en suero en ejemplos clínicos (enfermedad de Crohn, carcinoma de mama, artritis reumatoide, fibromialgia/síndrome de dolor crónico, demencia). Los resultados subrayan la necesidad de realizar controles de la evolución de los niveles séricos para poder controlar convenientemente la terapia con oligoelementos.

Palabras claves: Cobre, fisiopatología, oligoelementos, reuma, fibromialgia, demencia, enfermedad de Crohn, tumor

Einleitung

Am 01.07.2003 verloren alle bisherigen Kupfermonopräparate in Deutschland ihre Zulassung als Arzneimittel (1). Nach den aktuellen EG-Vorschriften für Nahrungsergänzungsmittel und gemäß GMP-Vorschriften hergestellte Präparate werden nun in der Apotheke vertrieben. Aufgrund aktueller Empfehlungen der BfR enthält eine solche Tablette 1,0 mg elementares Kupfer. Verschiedenste Kupferverbindungen wurden in den vielfältigen experimentellen und klinischen Studien eingesetzt. Speziell Kupferglukonat hat sich bewährt, da organisch gebundenes Kupfer gut resorbiert wird und gleichzeitig gut verträglich ist.

Es ist jedoch äußerst wichtig, die besondere Bedeutung von Kupfer als essenzielles Spurenelement in vielfältigen biochemischen Regelkreisen und besonders bei chronischen Erkrankungen sowie als wertvolles Therapeutikum hervorzuheben.

Bereits in der ägyptischen Medizin wurde dem elementaren Kupfer besondere Aufmerksamkeit wegen seiner Wirkung bei chronischen Augenentzündungen geschenkt (antibakterielle Wirkung?). In der europäischen Klostermedizin des Mittelalters beschreibt HILDEGARD VON BINGEN Kupfer als ein Heilmittel bei rheumatischen oder fieberhaften Erkrankungen. In der homöopathischen Arznei-lehre von S. HAHNEMANN findet metallisches Kupfer als Mittel bei „Krämpfen“ große Beachtung.

Kupfer wird sowohl im Magen, im Duodenum als auch im Jejunum auf-

genommen. Nach dem Durchtritt durch die Darmmukosa wird Kupfer an verschiedene Transportproteine (u.a. Albumin, Transcuprein, Metallothionin, Aminosäuren, Menkes disease protein [(ATP7A), Wilson disease protein (ATP7B), Prione] gebunden und umverteilt. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über Galle (bis zu 90 %) und die Nieren.

Die besondere physiologische Bedeutung von Kupfer wurde vor etwa 80 Jahren erkannt. Seit dieser Zeit hat sich das Wissen um therapeutische Wirkungen von Kupfer für die medizinische Praxis enorm erhöht: So wurde Mitte der 70er-Jahre seine Bedeutung bei rheumatischen Prozessen eingehender erforscht. Dabei konnte man auch auf Beobachtungen an Kupferminenarbeitern aus Finnland zurückgreifen, die entgegen der relativen Häufigkeit von rheumatischen Erkrankungen in Finnland keine solchen Erkrankungen zeigten (13). Zudem dachte man Anfang des 20. Jahrhunderts daran, zur Behandlung einer Polyarthritis Kupfer oder Gold wegen der bereits bekannten antientzündlichen Wirkung einzusetzen.

Aufgrund seiner antioxidativen und antiinflammatorischen Eigenschaften wurde parallel geprüft, ob sich Kupfer nicht auch als Adjuvans bei degenerativen Gefäßprozessen verwenden lässt; hier wurden jedoch keine eindeutigen Ergebnisse erzielt.

Auf Grund der immunrestaurativen Wirkung von Kupfer wurde immer wieder die Frage gestellt, ob dieser Mineralstoff – ähnlich wie Zink – auch bei Tumorpatienten sinnvoll angewendet werden könnte (22, 29).

Im Mittelpunkt der neueren wissenschaftlichen und klinischen Forschung steht Kupfer als essenzielles Spurenelement an sich und auch der humanen Superoxid-Dismutase (SOD), da z.B. im Rahmen der Entstehung und des Fortschreitens von degenerativen Hirnleiden (Alzheimer-Erkrankung) die SOD-Aktivität reduziert und gleichzeitig der Anfall freier Radikale erhöht ist (u.a. 3, 18, 25).

Serumkupfer-Verteilung

Es wird berichtet, dass ein erhöhtes Serumkupfer weder eine differenzialdiagnostische noch therapeutische Bedeutung aufwies (6). Dies steht u.a. im Gegensatz zu den Ausführungen verschiedenster Autoren (7, 22, 26, 29).

Um diese Meinung entweder in die tägliche medizinische Diagnostik und Therapie zu übernehmen oder zu verwerfen, wurden aus dem eigenen internistischen Patientenkollektiv 311 Frauen (13-83 Jahre) und 304 Männer (8-84 Jahre) mit Erstbestimmung des Serumkupfers erstmalig zusammengetragen und ausgewertet (Abb. 1). Damit wird die Analyse u.a. von Schwermetallen (z.B. Aluminium, Blei) und Spurenelementen (z.B. Selen, Zink) bei chronisch Kranken fortgeführt, um damit differenzialdiagnostische und therapeutische Überlegungen besser absichern und weiterentwickeln zu können (33).

Dabei ergab sich, dass nur 55,9 % der Männer und 38,6 % der Frauen im

so genannten sicheren Normbereich für Serumkupfer (M: 83-131; F: 87-122 µg/dl) lagen. 9,5 % der Männer und 1,3 % der Frauen wiesen einen eindeutigen Kupfermangel bei der Erstbestimmung auf. 20,7 % der Männer und 3,9 % der Frauen lagen im grenzwertigen Serumkupfer-Konzentrationsbereich (unterstes Viertel). 13,8 % der Männer bzw. 36,1 % der Frauen zeigten einen erhöhten Serumkupferwert.

Weitere Analysen dieses Gesamtkollektivs von 615 Patienten und die daraus resultierenden differenzialdiagnostischen Überlegungen, das Hinterfragen von „Referenzbereichen“ und Konsequenzen für die Praxis werden in einer weiteren Publikation dargestellt. Auf Grund der Auswertung dieses Kollektivs und der individuellen Verläufe muss jedoch der Meinung von DÖRNER (6) widersprochen werden.

In der nun folgenden Übersicht werden einige der wichtigsten diagnostischen und therapeutischen Einsatzgebiete für Kupfer aufgezeigt.

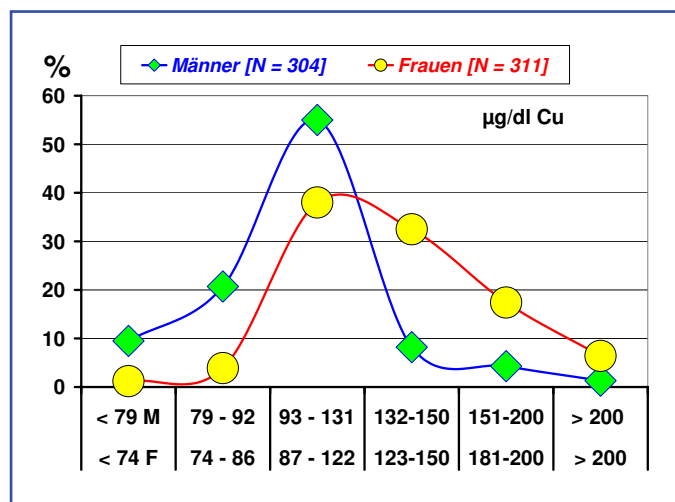


Abb. 1: Prozentuale Verteilung der Serumkupfer-Konzentrationen bei 304 Männern (Erstuntersuchung); so genannter Normbereich: 79-131 µg/dl. Konzentrationsbereich 79-92 µg/dl (unterster 25%-Bereich) entspricht einem latenten Kupfermangel.

Prozentuale Verteilung der Serumkupfer-Konzentration bei 311 Frauen (Erstuntersuchung), so genannter Normbereich 74-122 µg/dl. Konzentrationsbereich 74-86 µg/dl (unterster 25 %-Bereich) entspricht einem latenten Kupfermangel.

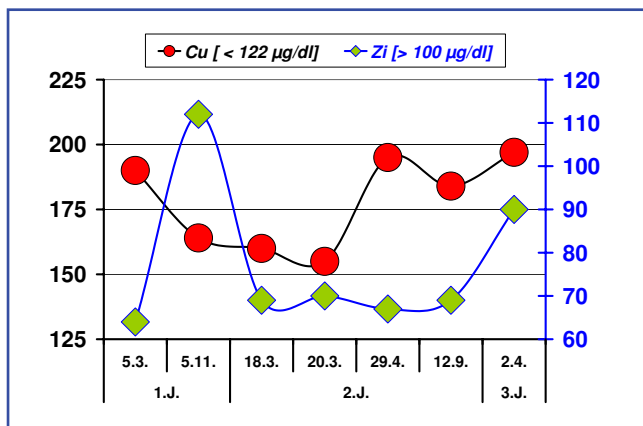


Abb. 2: 39-jährige Patientin mit rheumatoider Arthritis, Status nach Goldtherapie und verschiedensten Gelenkoperationen; Typ-IV-Metallallergie (MELISA-Test, Nickel, Quecksilber), rezidivierende Vitaminmangelzustände, mitochondriale Stoffwechselstörung, Störung des Mukosa-assoziierten Immunsystems (Darm), erhöhte O_2 -Radikalbildung.

Kupferspiegel anfänglich hoch invers zum Zinkspiegel. Unter der multifaktoriellen Therapie Zinkanstieg und damit verbundener Kupferabfall, Abnahme der Schmerzen und des Rheumafaktors sowie Normalisierung der positiven antinukleären Antikörper. Im 2. Jahr der überraschende Anstieg des Kupferspiegels (Schub) mit deutlichem Zinkmangel. Nach weiterer Zufuhr auch von Zink wieder langsame Normalisierung des Zinkspiegels und Verbesserung der klinischen Beschwerden.

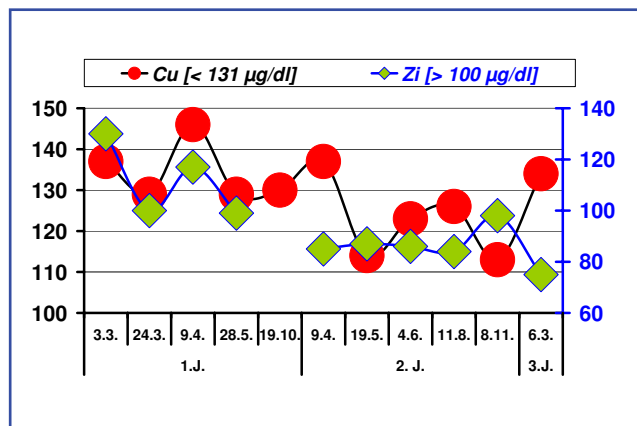


Abb. 3: 51-jähriger Mann mit Fibromyalgia rheumatica und chronischem Schmerzsyndrom sowie u.a. toxischer mitochondrialer Leberschädigung, Autoimmunerkrankung.

Anfänglich Zink-Kupfer-Spiegel im pathologischen Bereich. Unter entsprechender Therapie u.a. mit Spurenelementen zunehmende Normalisierung der Werte verbunden mit einer deutlichen Abnahme der Beschwerden und Beseitigung des chronischen Schmerzsyndroms. Die positiven mitochondrialen Antikörper M2 und M9 wurden negativ. Immunsuppressiva oder Cortison wurden nicht eingesetzt.

Kupfer und rheumatische Erkrankungen

Kupfer ist zusammen mit Zink Bestandteil der im Cytosol befindlichen Superoxid-Dismutase (SOD). Gleichzeitig wirkt Kupfer als Co-Faktor der Katalase in den Peroxysomen als Schutz vor zytotoxischen Sauerstoffradikalen. Damit werden im Wesentlichen auch proentzündliche Reaktionen kontrolliert (5). So lassen sich positive therapeutische Erfahrungen mit Kupfer bei entzündlichen rheumatischen Reaktionen erklären (16). Messungen haben nun gezeigt, dass es bei solchen Erkrankungen zu einem Anstieg des Kupferwertes im Serum kommen kann, da bei entzündlichen Reaktionen das zu den Akutphasenproteinen gehörige Transportprotein in der Konzentration zunimmt. Gleichzeitig findet aber eine Entspeicherung in der Leber oder dem

Knochengewebe statt, so dass trotz Anstieg des Serumkupferwertes ein globaler Mangel vorliegt, der behoben werden sollte.

Ein Kupfer-abhängiges Enzym, die Lysyloxidase, ist für die Bildung von Kollagen aus Prokollagen notwendig. Somit zeigt sich die Bedeutung des Kupfers auch bei der normgerechten Syntheseleistung des Grundgewebes bzw. extrazellulären Matrix.

Daher können insbesondere Patienten mit Arthroseleiden bzw. Osteoporose oder mit Veränderungen im bindegeweblichen Anteil von Gefäßen von der Therapie mit einem solchen Mineralstoff profitieren (10, 14, 19, 27, 32).

Nach Erkenntnissen von EBNER bleibt die Gelenkflüssigkeit nur dann dickflüssig, wenn der Kupferspiegel ausreichend hoch ist (7). Dies hat entscheidende Konsequenzen bei Gelenkentzündungen. Da gleichzeitig

lokal ein SOD-Defizit besteht, werden entzündlich-rheumatische Reaktionen verstärkt. Hier sind regelmäßige Kontrollen erforderlich, wie das Beispiel einer 39-jährigen Patientin mit einer über 10 Jahren bestehenden rheumatoiden Arthritis aufzeigt (Abb. 2).

HEINITZ (12) berichtet ausführlich über Erfahrungen aus der Literatur wie über seine eigenen Ergebnisse bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und Spondylosis ankylosans (M. Bechterew). Aufgrund seiner Untersuchungen stellt er bei diesen Patientengruppen einen erniedrigten Kupferspiegel sowie eine erniedrigte SOD-Aktivität fest. Sowohl HEINITZ (13) wie MILANINO et al. (21) legen dabei klar, dass der gerade bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Serum erhöhte Coeruloplasmin- bzw. Kupferspiegel nicht bedeutet, dass hier keine Substitution durchgeführt werden darf, sondern dass dies

im Sinne eines Regulationsmechanismus zu verstehen ist: Coeruloplasmin erfüllt hier Funktionen als Antioxidanz. Parallel werden die Kupferspeicher entleert. Da Polyarthritispatienten mit ihren chronischen Entzündungen häufiger an Infektionen leiden, die Kupferspiegel in der Synovia eindeutig erniedrigt sind und gleichzeitig bei solchen Patienten eine erhöhte Ausscheidung über den Urin erfolgt, ist eine längerfristige Substitution sinnvoll.

Bereits 1998 zeigte ZOLI auf, dass die Erhöhung des Kupferspiegels mit der Konzentration von proinflammatorischen Zytokinen korreliert (IL1 β , TNF α) und niedrige Zinkspiegel dadurch zustande kommen, dass zinkhaltige Proteine in der Leber akkumulieren (34).

Nicht vergessen werden sollte, dass Kupfer über die Tryptophanhydroxylase Einfluss auf die Bildung von Serotonin nimmt, und so könnte die von einigen Patienten (Fibromyalgie!) beobachtete Reduzierung von Müdigkeit eine Erklärung finden.

Hinzu kommt die Beteiligung des Kupfers an der Cytochrom-c-Oxidase und damit am mitochondrialen Stoffwechsel. Dies wird deutlich an dem Verlauf eines 51-jährigen Patienten, der unter der Therapie eine Beseitigung seines chronischen Schmerzsyndroms und Fibromyalgia rheumatica erfuhr (Abb. 3).

Eine additive Zufuhr von Kupfer (und Zink) bei Patienten mit Osteoporose basiert auf Forschungsergebnissen vor 1980. Dabei wurden fehlerhafte Ernährung bzw. verminderte Resorption dieser Mineralien als Ursachen genannt. Da durch die übliche Substitution von Kalzium bei der Osteoporose möglicherweise Kupfer und Zink gebunden werden, ließe sich der Mangelzustand gut erklären (10, 19). Hormontherapie führt nach Tieruntersuchungen zu einer erhöhten Coeruloplasminproduktion in der Leber, so dass dadurch zumindest die Kupferspiegel wieder ansteigen (8).

Kupferkonzentrationen bei anderen chronisch-entzündlich verlaufenden Erkrankungen

Kupfer ist essenzieller Bestandteil des Metalloenzym Coeruloplasmin, das zur Verwertung des Eisens benötigt wird. Es katalysiert die Oxydation von zweiwertigem zu dreiwertigem Eisen. Bei einem Kupfermangel kann daher eine „Eisen-refraktäre Anämie“ entstehen (2). Coeruloplasmin verhindert die durch freies Kupfer entstehenden Schäden. Die Ferroxidase-Aktivität des Coeruloplasmins fördert die Bindung von Eisen an Transferrin und verhindert somit, dass Fe²⁺ sich an der schädigenden Wirkung der Freien-Radikale-Reaktionen beteiligt.

Bei chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen wird über eine Erhöhung des Kupfer- bei gleichzeitiger Erniedrigung des Zinkspiegels berichtet (23, 33). Ähnliche Verhältnisse sind auch bei M. Crohn zu beobachten, wie der Verlauf bei einem 12-jährigen Patienten aufzeigt (Abb. 4).

Kupfer und Progression von Tumoren

Bei Tumorpatienten, insb. bei epithelialen Tumoren, korreliert das Fortschreiten der Erkrankung mit der Höhe des Kupferplasmaspiegels (4, 17, 20, 24). Bereits Anfang der 80er-Jahre wurde gezeigt, dass Tumorzellen eine verminderte SOD-Aktivität aufweisen. In Zellkulturen konnte durch Zugabe von Kupferpräparaten eine Redifferenzierung der Zellen erreicht werden (zitiert in 7).

In vitro konnte mit der Kombination von Kupfersulfat mit Ascorbinsäure (in ansteigenden Dosen) an humanen Brustkrebszellen eine Zellproliferation unterbunden werden (9).

Zudem wird in der Literatur berichtet, dass bei Patienten mit Karzinomen im Mundbereich, deren Vorstufen (Leukoplakie), bei epithelialen Tumoren der Zervix und der Blase

erhöhte Spiegel von Coeruloplasmin bzw. Kupfer gemessen und ein erhöhtes Kupfer-Zink-Verhältnis errechnet werden.

Auch bei langjährigen Rauchern, Patienten mit HNO-Tumoren, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Tumoren, Lungentumoren und Tumoren des Gastrointestinaltraktes wurde das obige Phänomen beobachtet (17).

In Abhängigkeit von der Progression und Metastasenbildung erhöhte sich der Wert, so dass nach Meinung dieser Autoren dem erhöhten Kupfer-/Zinkspiegel prognostische Bedeutung zukommt. OYAMA et al. (24) geben sogar an, dass diese Bestimmung bei nicht kleinzelligen Lungentumoren die gleiche Relevanz besitzt wie die CEA-Bestimmung, aber gleichzeitig Kosten gespart werden.

Die eingreifenden Wirkungen von Operationen und Radiatio auf den Verlauf u.a. der Peroxidbildung sowie auf den Kupferstoffwechsel zeigten sich am Verlauf einer 50-jährigen Patientin mit einem metastasierenden Mammakarzinom (Abb. 5).

MUSS stellte bei 81 Patienten (ohne körperliche Beschwerden, ohne krankheitsbedingte Störungen des Immunsystems und zahlreiche andere Parameter) fest, dass Kupfer eine dem Zink vergleichbare Wirkung auf das T-Zell-assoziierte Immunsystem (gemessen mit Multitest-immignost; Stempeltest mit sieben standardisierten Antigenen + eine Kontrollsubstanz) aufweist (22). Ein Kupfermangel zeigte in diesem Testsystem eine eher immunsuppressive Wirkung auf.

In einer Übersichtsarbeit von SHERMAN wird hervorgehoben, dass sich insbesondere die sog. Typ-IV-Reaktion (verzögerter Typ) unter Kupfermangel schlechter ausprägt und zudem die NK-Zytotoxizität reduziert wird (29).

Es wird außerdem diskutiert, auf welche Weise Kupfer im Vergleich zu Zink bei Wundheilungsstörungen eingreift. TENAUD et al. zeigten in einer In-vitro-Untersuchung an explantierten Keratinozyten, dass Zink die Frühphase der Zellmigration unterstützt,

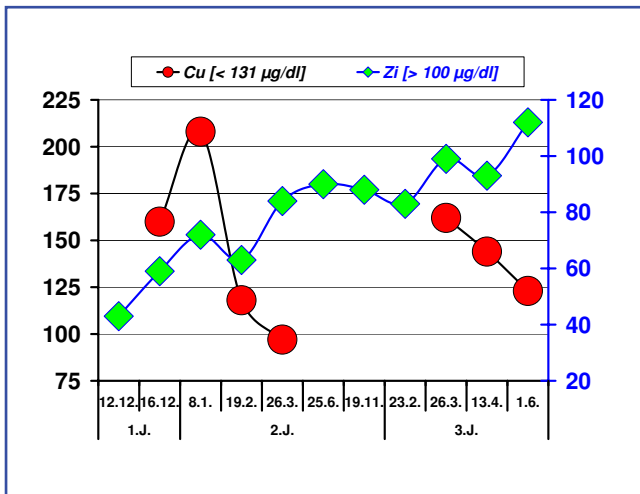


Abb. 4: Kupfer-Zink-Verlauf bei einem 12-jährigen Jungen mit M. Crohn und u.a. Mangel an Spurenelementen und Vitaminen.

Die anfängliche Kupfererhöhung weist auf die aktive Entzündung hin. Die orthomolekulare und naturheilkundliche Therapie führt zu einer Normalisierung des Kupferspiegels. Parallel dazu stellt sich eine zunehmende Normalisierung des Gesamtbefindens sowie der Aktivitätszeichen des M. Crohns ein. Der Zinkspiegel normalisiert sich unter der Substitutionstherapie des 3-jährigen Beobachtungszeitraumes. Weder Cortison noch immunsuppressive Therapien wurden während dieser Zeit durchgeführt.

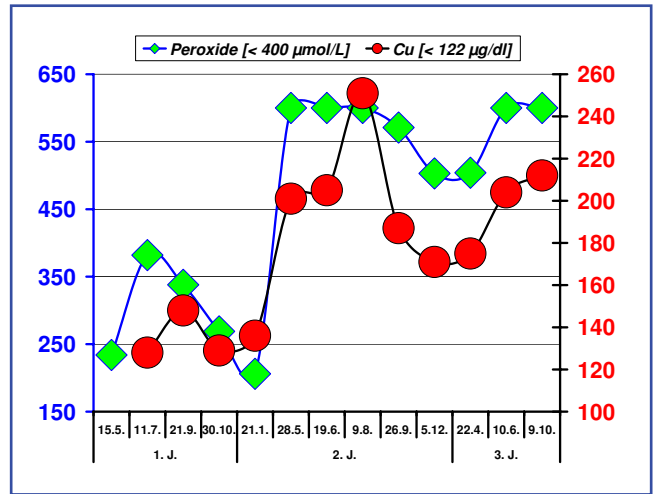


Abb. 5: Verlauf der Kupfer- und Peroxidkonzentrationen bei einer 50-jährigen Patientin mit metastasierendem Mammakarzinom [pT1c pN+(4/12) G2] seit 7 Jahren. Status nach Embolisierung und zahlreichen Operationen wegen Lebermetastasen vor 7 bzw. 4 Jahren.

Bei der Eingangsuntersuchung (15.5.) bis dahin unbeachtete massive Eosinophilie (22 %; Norm $< 6\%$), Quecksilber- sowie IgE-Erhöhung verbunden mit u.a. einem Mangel an Ubichinon, Superoxiddismutase, Glutathion und Vitamin D3 (1,25). Unter der orthomolekularen Therapie u.a. mit Spurenelementen Normalisierung der Kupferkonzentration und der Peroxidbildung. Im Nachhinein berichtete die Patientin, dass sie zusammen mit anderen Therapeuten im November (1. Jahr der eigenen Verlaufskontrolle) bis März (2. Jahr) 5 Vollnarkosen sowie am 22.10. (2. Jahr) Leberbestrahlung wegen Metastasen hat durchführen lassen.

Kupfergluconat dagegen in der Spätphase der Wundheilung eingreift (32).

Dies kann ein wertvoller Hinweis auf die aktive Rolle von Kupfer bei gestörter T-Zell-Population wie reduzierter unspezifischer Abwehr bei Tumorpatienten sein, bei denen sehr häufig auch Wundheilungsstörungen auftreten.

Kupfer und Alzheimer-Erkrankung / senile Demenz

Ein wesentlicher pathogenetischer Faktor bei der Entstehung der Demenz und Alzheimer-Erkrankung liegt in vermehrtem oxidativem Stress (3, 18, 28, 30, 31, 33). Auch der Einfluss von Metallen und Spurenelementen auf das ZNS wird im letzten Jahrzehnt besonders hervorgehoben (3, 18).

Demzufolge ist eine Unterstützung der körpereigenen SOD sinnvoll. Es konnte gezeigt werden, dass Alzheimer-Patienten ein weniger aktives Enzym aufweisen. Es gibt zudem Hinweise, dass bei diesen Patienten die Kupferkonzentration im Gehirn reduziert ist. Die erste klinische Studie mit Kupfer an 100 Patienten läuft derzeit an den Universitäten Homburg und Berlin.

Nach wie vor lässt sich diese, mittlerweile bei über 8 % der deutschen Bevölkerung über 65 Jahren auftretende Erkrankung nur dann endgültig diagnostizieren, wenn typische neuropathologische Veränderungen (neuritische Plaques, neurofibrilläre Tangels) vorliegen und klinische Zeichen von Demenz vorhanden sind (31).

Die Entstehung dieser Erkrankung wird durch unterschiedliche Hypo-

thesen erklärt, wobei die Freie-Radikale-Theorie des Alterns nicht nur in der Naturheilkunde viele Anhänger gefunden hat (5,11). Mittlerweile zeigen auch neurologische Untersuchungen, dass Neuronen gegenüber oxidativem Stress hoch empfindlich sind und die Gehirne von Alzheimer-Patienten hinsichtlich eines Angriffs freier Radikale typische Schäden im Bereich der DNA, Protein- und Lipidperoxidation und vermehrt glykosilierte Strukturen aufweisen.

In ähnliche Richtung zielen Untersuchungen aus der Neurobiologie. Bei primär nichtentzündlichen Erkrankungen im ZNS wie beispielsweise M. Alzheimer werden durch die Mikroglia vermehrt proinflammatorische Zytokine, wie IL1 β , IL6 und TNF α , produziert. Dadurch kommt es nachfolgend zur Ausprägung von

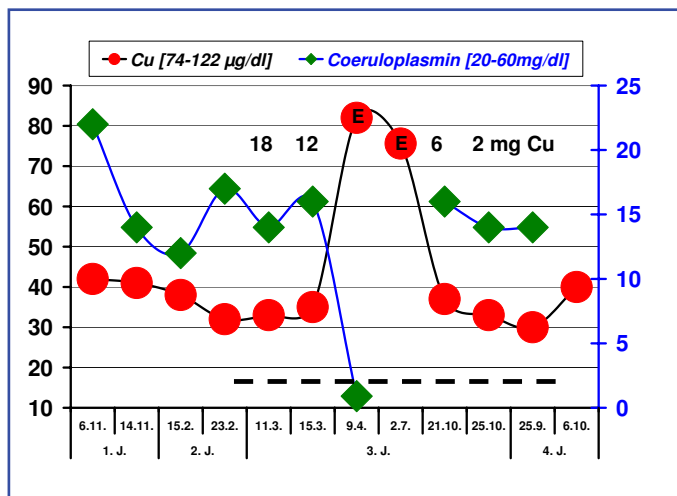


Abb. 6: 58-jähriger Mann mit zunehmender Demenz (differenzialdiagnostisch M. Alzheimer), massiver betrieblich bedingter Umweltintoxikation (bes. DDE/DDT), chronischem Schmerzsyndrom, mitochondrialer Störung, Kryptopyrurie und Hyperthyreose, Kupfermangel; keine erhöhte Kupferausscheidung im Urin.

Nach Kupfereinnahmen (---) Anstieg des Kupfers (E = externe Bestimmungen) verbunden mit einer Verbesserung auch der kognitiven Funktionen. Im Rahmen weiterer externer Behandlung wurde die Kupfereinnahme reduziert. Dabei stellte sich eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen ein. Patient verstarb ein Jahr später an einer ausgedehnten Hirnblutung.

Adhäsionsmolekülen und einer typischen Zellmigration (31).

HERSHEY et al. berichteten bereits 1985 über Befunde, die post mortem in Gehirnen von Alzheimer-Patienten bzw. Patienten mit seniler Demenz erhoben wurden: Kalzium (mg/Gramm Hirngewebe) war grenzwertig signifikant erhöht mit steigender Tendenz bei zunehmendem Alter, Kupfer war signifikant altersbedingt erniedrigt. Zusätzlich zeigten sich in der Alzheimergruppe noch verminderte Natriumspiegel (15).

1998 berichteten SNAEDAL et al., dass sich bei 44 Alzheimer-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen zwar die Coeruloplasminkonzentration nicht signifikant verändert, wohl aber ist die antioxidative Kapazität des CP hochsignifikant und auch die Aktivität der SOD in den Erythrozyten signifikant reduziert (30).

Am Beispiel eines 58-jährigen Patienten wird aber deutlich, dass bei diesen Patienten im Verlauf auch Coeruloplasmin- sowie Kupfermangel

auftreten können. Dieser Kupfermangel wurde wegen der guten Verträglichkeit und Resorption mit Kupferglukonat therapiert (Abb. 6). Dieser Verlauf unterstreicht auch die Bedeutung der regelmäßigen biochemischen Kontrollen, um die erfolgreiche Therapie mit Kupfer nicht nur klinisch annehmen zu müssen.

Es lag daher nahe, in einer ersten klinischen Studie zu überprüfen, ob und ggf. welche therapeutischen Auswirkungen die zusätzliche Zufuhr von geringen Mengen Kupfer Patienten mit gesicherter Alzheimer-Erkrankung erbringt. So wurde 2004 in Homburg und Berlin eine Studie an 100 Patienten begonnen: Trends oder erste Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Bei weiteren neurologischen Erkrankungen wie z.B. der erblichen Form der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) wurde festgestellt, dass aufgrund einer Mutation der Cu-Zn-Superoxid-Dismutase es zu einem Anstieg freier Radikale kommt. Dadurch wird der axonale Transport ver-

langsamt und die Neurofilamente von motorischen Neuronen geschädigt. Auch weiter gehende Veränderungen finden sich im mitochondrialen Stoffwechsel bei der erworbenen Form der ALS (TK eigene Beobachtungen).

Schlussfolgerungen

Kupfer ist ein essentielles Spurenelement in der menschlichen Biochemie. Durch seine vielfältigen Interaktionen kommt auch der Diagnostik und der differenzierten Therapie mit Kupfer eine wesentliche Bedeutung zu. Der Meinung, dass sowohl eine Erhöhung des Kupferspiegels unspezifisch sei als auch differenzialdiagnostische Überlegungen und eine Substitution keine therapeutische Bedeutung besitzen, kann auf Grund unseres Wissens nicht zugestimmt werden.

Die Substitution und Therapie mit Spurenelementen wie z.B. Kupfer und Zink ist bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen zur Reduzierung der Symptomatik hilfreich.

Bei Patienten mit bekannten bzw. nachgewiesenen Mangelzuständen ist eine Kupfertherapie unter kontrollierten Bedingungen notwendig (z.B. entzündliche Darmerkrankungen, durch Kupfermangel induzierte Eisenrefraktäre Anämie).

Eine Kupfertherapie bei degenerativ verlaufenden neurologischen Erkrankungen zur Stabilisierung des Gesamtzustandes und zur Verbesserung auch der kognitiven Fähigkeiten erscheint sinnvoll.

Von der Therapie mit Kupfer und Zink scheinen auch Tumorpatienten zu profitieren, da erhöhte Kupferspiegel und Kupfer/Zink-Verhältnisse und Zinkmangel zumindest im Sinne einer Alarmreaktion (Entscheidung, Metastasenbildung, Progression?) zu werten sind.

Vielfältige experimentelle und klinische Studien und auch die praktische Erfahrung verlangen eine wesentlich differenziertere Einbindung so-

wohl der Physiologie als auch der Pathophysiologie der Spurenelemente und besonders des Kupfers in die medizinische Diagnostik und Therapie.

Literatur

- 1 Bayer W, W Gerz: Kupfer-Stoffwechsel, biomedizinische Bedeutung, Diagnostik. *Erfahrungsheilkunde* 53, 14-19, 2004
- 2 Biesalski HK, P Fürst, H Kasper, R Kluthe, W Pölerl, C Puchstein, HB Stähelin: Ernährungsmethoden. Kapitel 12: Spurenelemente. 173-188, Thieme 1999
- 3 Blass JP, FH McDowell (Hrsg.): Oxidative/energy metabolism in neurodegenerative disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences* 893, 1999
- 4 Büntzel J: Ansätze für integrative Therapiekonzepte bei HNO-Tumorpatienten. *Integrative Onkologie* 2, 17-21, 2004
- 5 Chiueh CC (Hrsg.): Reactive oxygen species. *Annals of the New York Academy of Sciences* 899 (2000)
- 6 Dörner K: Kupfer. S. 347-384, in: Thomas L (Hrsg.) *Labor und Diagnose*. TH-Verlagsgesellschaft, Frankfurt 2000
- 7 Ebner H: Wichtigkeit und Funktion der essenziellen Spurenelemente im menschlichen Körper am Beispiel des Kupfers. *Medwelt* 39, 894-898, 1988
- 8 Ganaraja B, P Pavithran, S Ghosh: Effect of estrogen on plasma ceruloplasmin level in rats exposed to acute stress. *Indian Journal of Medicine Sciences* 58, 150-4, 2004
- 9 Gonzales MJ, EM Mora, JR Miranda, J Matta, HD Riordan, NH Riordan: Inhibition of human breast carcinoma cell proliferation by ascorbate and copper. *Puerto Rico Health Sciences Journal* 21, 21-3, 2002
- 10 Guer A, L Colpan, K Nas, R Cevik, J Sarac, F Erdogan, MZ Duez: The role of trace minerals in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis and a new effect of calcitonin. *Journal of Bone and Mineral Research* 20, 39-43, 2002
- 11 Harman D, M Holliday, M Meydani (Hrsg.): Towards prolongation of the health life span. *Annals of the New York Academy of Sciences* 854, 1998
- 12 Heinitz M: Zink und Kupfer zur Behandlung entzündlich-rheumatischer Krankheiten. *Praxis-telegramm* 2, 9-13, 1998
- 13 Heinitz M: Kupfer in der Rheumatologie – ein Rück- und Ausblick. *Rheuma* 11, 49-51, 1991
- 14 Heraud F, C Savineau, MF Harmand: Copper modulation of extracellular matrix synthesis by human articular chondrocytes. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 31, 279-84, 2002
- 15 Hershey CO, LA Hershey, T Wongmongkolrit, AW Varnes, D Breslau: Trace elements content of brain in Alzheimer disease and aging. *Trace elements in medicine* 2, 40-3, 1985
- 16 Inderst R: Die klinische Bedeutung des sogenannten Zink-Kupfer-Antagonismus. *Pharmazeutische Rundschau* 9, 34-35, 2005
- 17 Jayadeep A, KR Pillai, S Kannan, KR Nalinakumari, M Babu, M Krishnan-Nair, PM Venugopal: Serum levels of copper, zinc, iron and ceruloplasmin in oral leucoplakia and squamous cell carcinoma. *Journal of Experimental and Clinical Research* 16, 295-300, 1997
- 18 Levine SM, JR Conner, HM Schipper (Hrsg.): Redox-active metals in neurological disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1012, 2004
- 19 Lowe NM, WD Fraser, MJ Jackson: Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis? *Proceedings of Nutrition Society* 61, 181-85, 2002
- 20 Marktl W: Mikronährstoffe in der Krebsprävention. *Forschende Komplementärmedizin* 6, 248-255, 1999
- 21 Milanino R, A Conforti, L Franco, M Marella, G Velo: Copper and inflammation – a possible rationale for the pharmacological manipulation of inflammatory disorders. *Agents and Actions* 16, 504-13, 1985
- 22 Muss C: Immunologische Störungen des T-Zell-assoziierten Immunsystems durch Mangel an essenziellen Spurenelementen Selen, Zink und Kupfer. *Erfahrungsheilkunde* 53, 264-70, 2002
- 23 Ostashevskaia TG, VG Periderii, NG Bychkova, ID Beliaev, AA Formina, TM Galetskaja, EA Ivanova, NI Shvets: Changes in the trace element content in blood in chronic hepatitis. *Lik Sprava* 10, 45-8 1992
- 24 Oyama T, T Kawamoto, K Matsuno, T Osaki, A Matsumoto, T Isse, S Nakata, S Ozaki, M Sugaya, M Yasuda, T Yamashita, M Takenoyama, K Sugio, K Yasumoto: A case-case study comparing the usefulness of serum trace elements (Cu, Zn and Se) and tumor markers (CEA, SCC and SLX) in non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Research* 23, 605-12, 2003
- 25 Pajonk FG, Kessler H, Suppran T, Hamzei P, Bach D, Schweighardt J, Herrmann W, Cheid R, Simons A, Falkqi P, Mulhaupt G, Bayer ThA: Cognitive decline correlates with low plasma concentrations of copper in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease* 8, 2005 im Druck
- 26 Rilling S: Die Bedeutung des Spurenelementes Kupfer in Diagnostik und Therapie. *Ärztzeitschrift für Naturheilverfahren* 5, 277-290, 1984
- 27 Royce PM and B Steinmann: Markedly reduced activity of lysyl oxidase in skin and aorta from a patient with Menkes' disease showing unusually severe connective tissue manifestations. *Paediatric Research* 28, 137-41, 1990
- 28 Senior K: Copper may have a positive effect on Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 3, 8, 2004
- 29 Sherman AR: Zinc, copper and iron nutrition and immunity. *Journal of Nutrition* 122, 604-609, 1992
- 30 Snaedal J, J Kristinsson, S Gunnarsdottir, Olafsdottir, M Baldvinsson, T Johannesson: Copper, ceruloplasmin and superoxide dismutase in patients with Alzheimer's disease. A case control study. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders* 9, 239-42, 1998
- 31 Steinbach JP und A Aguzzi: Neurodegenerative Erkrankungen. In: Th. Herdegen et al. (Hrsg.): *Klinische Neurobiologie*. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg 1997
- 32 Tenaud I, I Sainte-Marie, O Jumbou, P Litoux, B Dreno: In vitro modulation of keratinocyte wound healing integrins by zinc, copper and manganese. *British Journal of Dermatology* 140, 26-34, 1999
- 33 Thilo-Körner DGS, T Schleich: Environmental infection and heavy metal analysis in more than 400 patients. *Journal of Nutrition & Environmental Medicine* 10, 133-143, 2000
- 34 Zoli A, L Altomonte, R Caricchio, A Galossi, L Mironi, MP Ruffini, M Magaro: Serum zinc and copper in active rheumatoid arthritis: correlation with interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha. *Clinical Rheumatology* 17, 378-382, 1998



Prof. Dr. med. habil.
Detlev G. S. Thilo-Körner
Facharzt für Innere Medizin,
Hämostaseologie, Angiologie,
Naturheilverfahren
Zellerstr. 9
91074 Herzogenaurach

TK2109@aol.com