Die Bedeutung von Kupfer im menschlichen Körper: eine kurze Übersicht

Denise Herzog

Bei Mehrzellern, die zum Leben Sauerstoff brauchen, ist Kupfer ein Bestandteil vieler Enzyme und daher ein lebenswichtiges Spurenelement. Beim Menschen wird Kupfer vor allem in der Leber gespeichert. Kupfermangel und Kupferüberschuss können zu Krankheitssymptomen führen. Angeborene Krankheiten wie Morbus Wilson oder das Menkes-Syndrom sind auf fehlerhaften Kupfertransport in der Leber oder in der Darmzelle zurückzuführen. Erworbener Kupfermangel ist nahrungsbedingt oder Folge einer chronischen Zinkeinnahme. Frühgeborene Kinder haben ein erhöhtes Kupfermangelrisiko. Erworbener Kupferüberschuss ist selten und im akuten Zustand letal. Chronische Kupferüberladung führt zu den gleichen Symptomen wie bei Morbus Wilson. Serumkupfermessungen sind zur Diagnose von Mangel oder Überschuss ungeeignet. Auch die Messung einzelner Kupferträger kann nicht zur Beurteilung von Mangel- oder Überladungszuständen verwendet werden.

Kupfer ist ein lebenswichtiges Spurenelement. Kupfermangel und Kupferüberschuss können zu Krankheitssymptomen führen. Die nachstehende, aus klinischer Sicht verfasste Übersicht ist folgendermassen gegliedert: Herkunft des Nahrungskupfers und menschlicher Kupferbedarf, Stoffwechselwege des Kupfers, Krankheitssymptome bei Kupferstoffwechseldefekten, -mangel oder -intoxikation, neuere Gebiete der Kupferforschung sowie Kupferbestimmungsmethoden.

Vorkommen und Bedarf

Kupfer ist ein relativ weiches und gut formbares Schwermetall mit einer Atommasse von 63,5 u. Es wird seit dem Altertum abgebaut und heute zur Herstellung von Stromkabeln, Münzen, Rohrleitungen und zahlreichen technischen Geräten verwendet. Das Kupfer im Trinkwasser stammt vor allem aus Kupferrohren der Hausinstallationen, von Warmwasserbereitern aus Kupfer oder von Armaturen aus Messing oder Rotguss. Der zugelassene Höchstwert für Kupfer im Trinkwasser der Schweiz beträgt 1,5 mg/kg (1).

In biologischen Systemen kommt Kupfer als reduziertes (Cu^{+}) oder oxydiertes (Cu^{++}) Ion vor. Reduziertes Kupfer bindet vorzugsweise schwefelhaltige Liganden wie Zystein und Methionin, oxydiertes Kupfer bevorzugt stickstoffhaltige Liganden wie zum Beispiel Histidin oder sauerstoffhaltige wie Glutamat oder Aspartat. Kupfer ist Kofaktor vieler Enzyme (Kuproenzyme) und für alle Lebewesen, die Sauerstoff brauchen, essenziell. Das Kupferproteom konnte dank bioinformatischen Techniken auf etwas kleiner als 1 Prozent des totalen Proteoms eingeschätzt werden (2). In seiner Eigenschaft als Elektronenaustauscher kann Kupfer aber auch zur Bildung des reaktiven Superoxidanions führen und die Zelle so unter oxidativen Stress setzen (3).

Kupfer ist in vielen Nahrungsmitteln vorhanden. Die kupferhaltigsten Lebensmittel sind: Leber, Meeresfrüchte, Schokolade, Getreide, Emmentalerkäse, Gemüse, Nüsse und Kaffee. Der menschliche Kupferbedarf wird normalerweise durch Nahrungsmittel und Trinkwasser vollständig gedeckt.

Aufgrund von Berechnungen ausgehend von einer durchschnittlichen Aufnahme von 3000 kcal/Tag schätzt man, dass ein erwachsener Bewohner der USA täglich 1,6 mg Kupfer aufnimmt (4). Der Tagesbedarf an Kupfer wird für Kinder bis zu sieben Jahren auf 0,5 bis 1 mg und für Personen über 7 Jahre auf 1 bis 1,5 mg geschätzt. Für Stillende und Schwangere (5) gelten die gleichen Werte. Die genauen oberen und unteren Grenzwerte des menschlichen Kupferbedarfs sind jedoch nicht bekannt (6). Generell sind die Angaben zum Kupferbedarf und der Kupferüberexposition heterogen. In den letzten Jahren entstand deshalb eine Datenbank, die zum Ziel hat, diesbezügliche Studien zusammenzutragen, damit die existierenden Wissenslücken koordiniert gefüllt werden können (7).

Stoffwechselwege des Kupfers

Da Kupfer ein hochreaktives Molekül ist, sind die Zelleintritts- und Austrittsmechanismen reguliert. Der Transport des Metalls durch die Zelle ist durch seine lückenlose Bindung an Chaperonproteine, die zusammen mit dem Kupferion elektrisch neutral sind, gekennzeichnet *(Tabelle)*.

Nahrungskupfer ist meistens divalent und muss vor der Aufnahme zu Cu^{+} reduziert werden. Eine im Bürstensaum vorhandene, noch ungenau beschriebene Metalloreduktase (Steap2 oder dCytb) katalysiert diese Reaktion (8). Erst dann kann Cu^{+} mithilfe eines transmembranären Kupferkanals (Coppertransporter 1, Ctr1), vermutlich entlang eines Konzentrationsgradienten, in die Eptihelzelle des Magens und des Duodenums gelangen (9) *(Abbildung 1A)*. Bei Kupferbedarf wird mehr, bei Kupferüberschuss weniger Ctr1 in die apikale Darmepithelzellmembran eingeschlossen, womit diesem Transportprotein die wichtige Rolle der Aufnahmeregulation zukommt (10). DMTI (divalent metal transporter 1), das Transportprotein für Eisen, kann ebenfalls Kupfer transportieren. Der Anteil dieses Transporters an der gesamten Kupferaufnahme ist jedoch nicht bekannt.

Einmal im Zellinneren angelangt, wird das hochreaktive Kupferion von verschiedenen Chaperonen zu den kupferhaltigen Enzymen der Atmungskette oder zu antioxidativen Enzymen gebracht oder aber auf den intrazellulären Kupfertransporter ATP7A oder die Menkes-Copper-ATPase aufgeladen, zwecks Transport in den Blutstrom (11).

Im portalen System wird Kupfer an Albumin, alpha2-Makroglobulin, Transcuprein und Histidin (12) gebunden zur Leber transportiert. Auch am Hepatozyten dient Ctr1 dem Kupfer als Eintrittskanal *(Abbildung 1B)*. Wie in der Darmepithelzelle wird das Kupferion wieder mit Chaperonen zu den Enzymen der mitochondrialen Atmungskette, zur zytosolischen Zink-Kupfer-Superoxiddismutase oder – zum grössten Teil – von der Kupfertransport-ATPase (ATP7B) zum Golgi-Netzwerk gebracht, wo es an zur Ausscheidung vorgesehene Proteine gebunden wird (Ferroxidasen Hephastein und Caeruloplasmin, Lysyloxidase, Tyrosinase, Gerinnungsfaktoren, Superoxiddismutase, usw.). Dabei hält ATP7B den intrazellulären Kupferspiegel konstant, indem überschüssiges Kupfer mithilfe eines COMMD1 genannten Proteins (13) über die Galle ausgeschieden wird (14). Einmal über die Galle ausgeschiedenes Kupfer bleibt an Gallensalze gebunden und kann nicht wieder in die Darmepithelzelle aufgenommen werden (15).

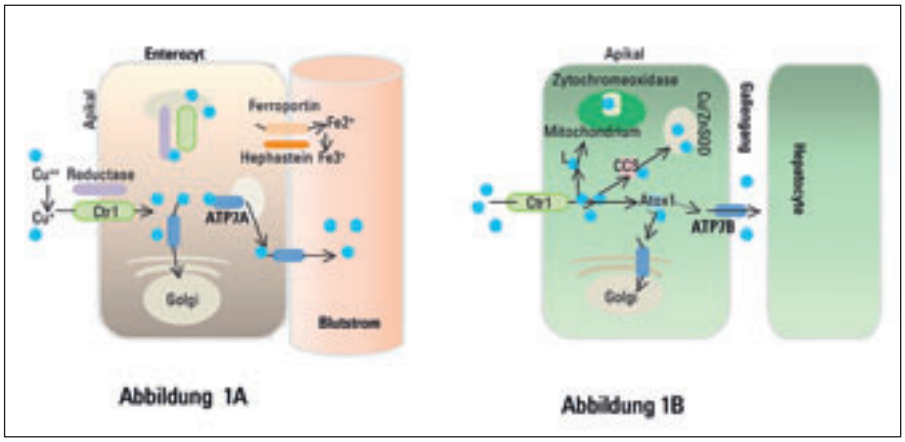

Abbildung 1A: Der Kupfertransporter 1 (Ctr1) ist an der apikalen Membran des Enterozyten und an intrazellulären Vesikeln damit beschäftigt, Kupfer durch eine Membran hindurch zu transportieren. Eine putative Metalloreduktase reduziert Cu^{++} zu Cu^{+}, damit Ctr1 es aufladen kann. Kupfer wird dann zu kupferabhängigen Enzymen des Zytosols gebracht oder auf dem Kupfertransporter ATP7A ins Blut weitergeleitet. Blaue Kügelchen: Kupferionen.

Abbildung 1B: Der Kupfertransporter Ctr1 ist auch für den Transport von Kupfer ins Zellinnere des Hepatozyten verantwortlich. Einmal im Zytoplasma, gelangt Kupfer via CCS (copper chaperone for superoxide dismutase) zur Kupfer-Zink-Superoxiddismutase (Cu/ZnSOD) und via Atox1 (antioxidans 1) zum Kupfertransporter ATP7B oder auf einem noch zu beschreibenden Liganden zum Mitochondrium. Der Kupfertransporter ATP7B bringt das Kupfer entweder ins Golgi-Netzwerk zum Aufladen auf das Caeruloplasmin und zur Ausfuhr ins Blut oder mithilfe eines zusätzlichen Transporters (COMMD1) aus dem Hepatozyten hinaus in die Gallenkapillaren. Blaue Kügelchen: Kupferionen.

Die Ferroxidase Caeruloplasmin bindet 65 bis 95 Prozent des gesamten Plasmakupfers (16), wobei ein Molekül Caeruloplasmin mindestens sieben Kupferatome mit sich führt. Caeruloplasmin hat eine wichtige Funktion im Eisentransport, und Caeruloplasmin-Knock-out-Mäuse leiden auch nicht an Kupfermangel, sondern an Eisenablagerungen im Gehirn. Caeruloplasminrezeptoren finden sich im Herzmuskel, Gehirn, in Leber, Niere und in den Lymphozyten (17). Obwohl Caeruloplasmin kein Kupfertransporter ist, wird es nach einer kurzen Halbwertszeit von nur 5 Tagen in der Leber abgebaut, was dort zu einem regen Kupferumsatz führt (18).

Der intrazelluläre Kupfertransporter ATP7A kommt in Zellen der Plazenta, des Herzmuskels, des Darmepithels, der Hoden und zahlreicher anderer Organe, aber nicht in Leber und Milz, vor. Im Darm von Ratten wird ATP7A vor allem im Epithel des Duodenums und des oberen Jejunums gefunden (11). ATP7B findet sich in den Zellen des Leberparenchyms, aber auch in jenen der Plazenta, der Milchdrüsen und des Gehirns. Beide Kupfer-ATPasen haben je sechs Kupferbindungsstellen und pendeln zwischen Trans-Golgi-Netzwerk und Zellmembran hin und zurück. Die intrazelluläre Kupferkonzentration steuert nicht die Transkription und Konzentration der Kupfertransporter, wohl aber ihre Lokalisation. Bei hohen Kupferkonzentrationen ist ATP7A vermehrt am Zellrand zu finden, wo es der Kupferexkretion dient, bei niedrigen findet es sich eher im Golgi-Netzwerk, wo Kupfer für Kuproenzyme bereitgestellt wird. Die Routeneinteilung der Kupfer-ATPasen wird durch Phosphorylierung gesteuert und diese wiederum durch die Kupferkonzentration. Bei Mutationen der Gene für ATP7A oder B entstehen 2 seltene Krankheiten: Morbus Wilson und das Menkes-Syndrom.

Morbus Wilson

Morbus Wilson ist eine autosomal rezessiv vererbte Störung des Kupferstoffwechsels, die durch Mutationen auf dem ATP7B-Gen (Chromosom 13) gekennzeichnet ist. Je nach Region betrifft sie 1:30 000 bis 1:100 000 Personen. Die in Europa am häufigsten vererbte Mutation bewirkt den Austausch der Aminosäure Histidin mit einem Glutamat (H1069Q) und damit das Fehlen des Phosophorylierungsankers. Ein solcher Kupfertransporter kann sich im Zellinnern nicht mehr orientieren. Obwohl angeboren, treten bei Morbus Wilson kaum vor dem zehnten Lebensjahr Symptome auf. Lebersynthesestörung, hämolytische Anämie, zentralnervöse Störungen und Kupferablagerungen in der Iris (Kayser-Fleischer-Kornealring) führen leider erst zur Diagnose, wenn schon beträchtliche Organschäden vorhanden sind.

Die Leber nimmt Schaden, weil zwar Kupfer in die Zelle aufgenommen, dieses aber bei einem dysfunktionellen ATP7B-Kupfertransporter weder mit dem Caeruloplasmin ins Blut noch über die Galle ausgeschieden werden kann. Es kommt stattdessen zu einer zunehmenden und diffusen Kupferablagerung im Zytoplasma des Hepatozyten. Anfänglich führt dies zu Steatose und Steatohepatitis, dann zum Bild einer chronisch aktiven Hepatitis (nicht zu unterscheiden von einer autoimmunen Hepatitis) mit portaler und periportaler mononukleärer Entzündung, zu Erosion der parenchymatösen Grenzplatte, zu Parenchymnekrosen und Zirrhose. Die Störung kann sich auch als fulminante Leberinsuffizienz manifestieren.

Die Diagnose eines Morbus Wilson wird anhand eines verminderten Serumcaeruloplasmins (95% der homozygoten, 20% der heterozygoten Träger, 50% der Träger mit fulminanter Leberinsuffizienz) mittels Bestimmung der Kupfermenge im Lebergewebe (Biopsie, > 250 µg/g Trokkengewicht) und einer Bestimmung der Kupfermenge im 24-h-Urin (> 100 µg oder 1,6 umol/24 h) gestellt. Keiner dieser Tests ist allein für eine Diagnose ausreichend. Bis jetzt sind über 300 funktionsbehindernde Mutationen im Gen des ATP7B entdeckt worden, aber nur wenige kommen häufig vor. Ausserdem sind die meisten Erkrankten Compound-Heterozygote, das heisst, es gibt unterschiedliche Mutationen in beiden Kopien des gleichen Gens, was die Bestätigung der Diagnose des Morbus Wilson durch Bestimmung des Gendefekts erschwert. Ist der Gendefekt eines betroffenen Patienten allerdings einmal gefunden, kann der Rest der Familie untersucht und asymptomatische Träger können präventiv behandelt werden.

Die Kupferausscheidung der Erkrankten kann mithilfe von Chelatbildnern erhöht und die Kupferabsorption mithilfe kompetitiver Zinkaufnahme (Zinksulfat oder Zinkazetat) vermindert werden. Der erste bekannte Kupferchelatbildner war Penicillamin. Da die Nebenwirkungen dieses Medikaments beträchtlich sind, wird heute, wenn immer möglich, Trientin-Dihydrochlorid zur Entleerung der Kupferdepots benutzt. Allerdings hat sich gezeigt, dass zur Reduktion zentralnervöser Symptome Tetrathiomolybdate besser geeignet sind als Trientin. Falls bei einem Patienten mit Leberinsuffizienz die Lebersynthesefunktion trotz Therapie mit Chelatbildnern nicht wieder in Gang kommt, muss eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden. Bei erfolgreicher Chelattherapie kann nach Entleerung der Depots zur Dauertherapie übergegangen werden. Dazu gehören eine kupferarme Diät und Zink als Kupferaufnahmehemmer. Regelmässige neurologische Untersuchungen, die Bestimmung der Lebersyntheseparameter und der fettlöslichen Vitamine sowie des Urinkupfers gehören zur Überwachung der Betroffenen (18, 19).

Menkes-Syndrom

Das Menkes-Syndrom ist eine X-chromosomal vererbte Störung des Kupferstoffwechsels, die mit einem Funktionsverlust des Kupfertransporters ATP7A einhergeht. Etwa 1:200 000 Personen ist davon betroffen. Beim Menkes-Syndrom kann in die Darmepithelzelle aufgenommenes Kupfer nicht ins Blut überführt werden, was zu einem schweren multisystemischen Kupfermangel mit letalem Ausgang führt. Da die Kuproenzyme des Zentralnervensystems für die normale Entwicklung unerlässlich sind, kommt es bei Patienten mit Menkes-Syndrom zu einem schweren und fortschreitenden neurodegenerativen Krankheitsbild. Bei nicht funktioneller Tyrosinase kann kein Melatonin gebildet werden, und die Haare bleiben pigmentfrei. Da weitere noch unbekannte Kuproenzyme beim normalen Haarwachstum im Spiel sind, bleiben diese bei den Betroffenen schütter, brüchig und knotig. Die fehlende Aktivität der Lysyloxidase führt zu Problemen bei den Kollagen- und Elastinverbindungen und damit zu Skelett- und Hautproble-

Tabelle: **Einige wichtige kupferhaltige Enzyme**

Enzym	Lokalisation	Funktion
Cu, Zn-Superoxid-dismutase	Zytoplasma	Reduktion
Cytochromoxydase	Mitochondrium	oxidative Phosphorylierung
Tyrosinase/Laccase	Zytoplasma	Melaninsynthese
Peptidglycin-alpha-amidierende Monooxygenase (PAM)	Zytoplasma	Aktivierung von neuroendokrinen Peptiden
Dopamin-beta-Hydroxylase	intrazelluläre Vesikel	Norepinephrinsynthese
Caeruloplasmin	Plasma	Ferroxidase: lädt Eisen auf Transferrin
Hephastein	Zellmenbran	Eisen- und Kupfertransport
Lysyloxidase	extrazellulär	Kollagen und Elastinverbindung
Gerinnungsfaktoren V und VIII	Plasma	Gerinnung
N_2O-Reduktase	Zytoplasma	Abspalten von O_2
Diaminoxidase	extrazellulär	Oxidieren von Aminosäuren

men. Nur eine frühe Diagnose und tägliche intraperitoneale und intrathekale Kupferhistidininjektionen können diese Patienten am Leben erhalten, ohne dabei jedoch die Bindegewebestörungen und die geistige Entwicklung bessern zu können. Zurzeit werden 3 Phänotypen unterschieden: das klassische, im Kleinkindesalter letale Menkes-Syndrom, das Menkes-Syndrom mit langer Lebenserwartung und das Okzipital-Horn-Syndrom (ehemals Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IX) (20, 21).

Kupfermangel

Nahrungsbedingter Kupfermangel kommt bei Personen mit Malabsorptionssyndromen, partieller Gastrektomie (22), chronischer parenteraler Ernährung, chronischer Zinkaufnahme oder bei Personen mit besonderen Ernährungsgewohnheiten vor. Kupfermangel führt zu einer Panzytopenie und/oder zu neurologischen Symptomen mit Hyperreflexie und Ataxie sowie zu kardialen Symptomen und Veränderungen des Knochens (23, 24). Da ein Vitamin-B_{12}-Mangel ähnliche Symptome bewirkt, wird möglicherweise mancher Kupfermangel bei älteren Personen als Vtamin-B_{12}-Mangel interpretiert (25).

Bei normal wachsenden Kindern wurde Kupfermangel im Zusammenhang mit grossflächigen Verbrennungen, Kurzdarmsyndrom und parenteraler Ernährung, aber nicht bei Fehlernährung beschrieben (26, 27). Kupfermangel führte bei diesen Kindern zu Anämie und verzögerter Wundheilung (28, 29). Während Phasen des raschen Wachstums ist der Kupferbedarf grösser. Frühgeborene Kinder haben kleine hepatische Kupferreserven und einen relativ grossen Kupferbedarf. Muttermilch enthält weniger Kupfer als empfohlen, aber mit besserer Bioverfügbarkeit (30–33). Vor allem frühgeborene Kinder ohne Muttermilchernährung sind eine Risikogruppe für Kupfermangel (34).

Kupferintoxikation

Akute Kupferintoxikationen kommen selten vor, und meistens sind in Kupferbehältern aufbewahrte Getränke oder kontaminiertes Trinkwasser die Ursache. Die akute Intoxikation ist letal und zeigt sich mit hämolytischer Anämie, Magen-Darm-Blutungen, Leber- und Niereninsuffizienz. Das Bild der chronischen Kupferintoxikation ist vom Morbus Wilson her bekannt. Zudem birgt eine langfristige parenterale Ernährung ein Risiko für Kupferüberladung. Durch regelmässige Bestimmungen des Kupferspiegels und Entfernung des Kupferzusatzes bei Auftreten einer Cholestase kann einer übermässigen Kupferbelastung vorgebeugt werden. Die sogenannte idiopathische Kupfertoxikose (35) manifestiert sich mit ähnlichen Symptomen wie der Morbus Wilson, geht aber im Gegensatz zu M. Wilson mit erhöhten Serumkupferspiegeln einher. Die Pathophysiologie dieser seltenen Erbkrankheit ist noch unbekannt, man vermutet aber, dass sowohl ein Gendefekt im Kupferstoffwechsel als auch eine erhöhte Kupferzufuhr im Spiel sind (36).

Kupfer und Embryogenese/ Schwangerschaft

Es ist schon lange bekannt, dass Kupfer eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Bindegewebes, des Herzens, des Eisenstoffwechsels, des Immunsystems und des Zentralnervensystems spielt. Neuere Erkenntnisse zeigen die Bedeutung des Eisen-Kupfer-Stoffwechsels für die neurokognitive Entwicklung des Fetus während der 2 letzten Schwangerschaftstrimester auf. Ausserdem konnte anhand von Tierversuchen auf die Langzeitfolgen von Kupfer- und Eisenmangel während dieser Periode hingewiesen werden (37–40). Kupfermangel ist zudem teratogen (41).

Kupfer und Immunologie

Der Kupfertransporter Ctr1 ist normalerweise für die Kupferaufnahme in die Zelle verantwortlich. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass das Chemotherapeutikum und Metallmolekül Cisplatin den gleichen Transporter für den Eintritt ins Zellinnere benutzt (42, 43). Eine verminderte Funktion des Kupfertransporters Ctr1 bewirkt eine verminderte Aufnahme nicht nur von Kupfer, sondern auch von Cisplatin, was als Chemotherapieresistenz bezeichnet wird. Kuproenzyme spielen ausserdem in der Krebszelle bei der Umstellung der Energieversorgung von aerob zu anaerob eine Rolle. Das Protein p53 aktiviert normalerweise ein mitochondriales Kupferchaperon – eine Funktion, die beim Verlust dieses Proteins wegfällt. In diesem Zusammenhang wird auch die Kupferabhängigkeit der Stammzelldifferenzierung und der Angiogenese gesehen (44).

Schliesslich gibt es einen neuen Kupferchelator (copper-N-[2-hydroxy acetophenon]glycinate), der allerdings erst in vitro tumorassozierte Makrophagen von immunosuppressiven in immunogene IL-12- und Il-10-produzierende Zellen verwandelt und damit das Tumorwachstum hemmen kann (45, 46).

Kupferbestimmung im Blut

Caeruloplasmin ist ein alpha-2-Glykoprotein, das in der Leber synthetisiert wird, 132 kD schwer ist und 6 bis 8 Kupferionen trägt. Es transportiert 90 bis 95 Prozent des Plasmakupfers, und man nimmt an, dass es an der Oxidation von Eisen (Fe[II] transferrin zu Fe[III]-transferrin) beteiligt ist. Caeruloplasmin ist aber auch ein Akutphasenprotein. Ausserdem verändert sich seine Plasmakonzentration unter dem Einfluss von Hormonen: Während der Schwangerschaft, unter Einfluss von Östrogenen oder Kontrazeptiva steigen seine Konzentrationen an. Bei Kupfermangel ist die Konzentration von Caeruloplasmin vermindert. Bei erhöhter Kupfereinnahme bleibt ein normales Caeruloplasmin hingegen unverändert. Genauso wenig wie Caeruloplasmin eignet sich das nicht an Caeruloplasmin gebundene Kupfer als Biomarker. Das nicht an Caeruloplasmin gebundene Kupfer kann nicht gemessen, sondern nur ausgehend vom totalen Serumkupfer und unter Abzug eines geschätzten Caeruloplasminkupfers berechnet werden.

Die erythrozytäre Cu,Zn-Dismutase (SOD-1) ist als Kupferbiomarker ebenfalls nicht genug sensitiv und spezifisch. Seine Konzentration ist nur bei moderatem bis schwerem Kupfermangel erniedrigt. Dasselbe gilt für andere Kuproenzyme wie die Plasmadiaminoxidase (DAO) und die Peptidylglycin-alpha-amidierende Mono-

oxygenase (PAM). Ein vielversprechender, sensitiver Biomarker scheint das intrazelluläre Kupferchaperon für SOD1, das CCS (copper chaperone for SOD1), zu sein: bei Kupfermangel steigt die Konzentration an, bei Kupferüberschuss nimmt sie ab. Gemessen wird die Proteinkonzentration in Monozyten des peripheren Bluts (47, 48).

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Denise Herzog
Service de Gastroentérologie Pédiatrique
Hôpital Sainte Justine
3175, Chemin de la Côte Sainte Catherine
Montréal H3T 1C5, Qc Canada
Fax 001-(514) 345 4999
E-Mail: denise.herzog.hsj@ssss.gouv.qc.ca

Literatur:

1. Verordnung des EDI über Fremd- und Inhaltsstoffe in Lebensmitteln (Fremd- und Inhaltsstoffverordnung, FIV) 817.021.23, Stand vom 1. Oktober 2009, www.admin.ch/ch/d/sr/8/817.021.23.de.pdf.
2. Andreini C. Occurrence of copper proteins through the three domains of life: a bioinformatic approach. J Proteome Res 2008; 7: 209–216.
3. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. Curr Med Chem 2005; 12: 1161–1208.
4. www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc200.htm, FDA, 1978 und Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, 1981.
5. Referenzwerte für Nährstoffzufuhr, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 3. Auflage, 2008, Frankfurt Umschau/Braus. ISBN 978-3-86528-128-9.
6. Stern B, Solioz M, Krewski D, et al. Copper and Human Health: Biochemistry, Genetics, and Strategies for Modeling Dose-response Relationships. J Toxicol Environ Health 2007; 10: 157–222.
7. Krewski D, Chambers A, Stern B, et al. Development of a copper database for exposure-response analysis. J Toxicol Environ Health A 2010; 73: 208–216.
8. Ohgami R, Campagna D, McDonald A, et al. The steap proteins are metalloreductases. Blood 2006; 106: 3625–3694.
9. Aller S, Unger V. Projection structure of the human copper transporter ctr1 at A-6 resolution reveals a compact trimer with a novel channel-like architecture. PNAS 2006; 103: 3627–3632.
10. Nose Y, Kim B, Thiele D. Ctr1 drives intestinal copper absorption and is essential for growth, iron metabolism, and neonatal cardiac function. Cell Metab 2006; 4: 235–244.
11. Nyasae L, Bustos R, Braiterman L, et al. Dynamics of endogenous ATP7A (Menkes protein) in intestinal epithelial cells: copper dependent redistribution between two intracellular sites. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2007; 292: G1181–1194.
12. Linder M, Hazegh Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. Am J Clin Nutr 1996; 63: 797S–811S.
13. Tao T, Liu F, Klomp L, et al. The copper toxicosis gene product Murr1 directly interacts with the Wilson disease protein. J Biol Chem 2003; 278: 41: 593–596.
14. Gambling L, Andersen H, McArdle H. Iron and copper, and their interaction during development. Biochem Soc Trans 2008; 36: 1258–1261.
15. Gregus Z, Klaassen C. Disposition of metals in rats: A comparative study of fecal, urinary, and biliary excretion and tissue distribution of eighteen metals. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1986; 85: 24–38.
16. Kim B. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. Nature Chem Biol 2008; 4: 176–185.
17. Meyer L, Durley A, Prohaska J, et al. Copper transport and metabolism are normal in aceruloplasminemic mice. J Biol Chem 2001; 276: 36857–36861.
18. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilsons disease: impact on genetic testing. Hum Genet 2006; 120: 151–159.
19. Ala A, Walker A, Ashkan K, et al. Wilson's disease. Lancet 2007; 369: 397–408.
20. DeBie P, Muller P, Wijmenga C, et al. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. J Med Genet 2007; 44: 673–688.
21. Møller L, Mogensen M, Horn N. Molecular diagnosis of Menkes disease: genotype-phenotype correlation. Biochimie 2009; 91: 1273–1277.
22. Prodan C, Bottomley S, Vincent A, et al. Copper deficiency after gastric surgery: a reason for caution. Am J Med Sci 2009; 337: 256–258.
23. Harless W, Crowell E, Abraham J. Anemia and neutropenia associated with copper deficiency of unclear etiology. Am J Hematol 2006; 81: 546–549.
24. Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). Mayo Clin Proc 2006; 81: 1371–1384.
25. Prodan C, Bottomley S, Vincent A, et al. Hypocupremia associated with prior vitamin B(12) deficiency. Am J Hematol 2007; 82: 288–290.
26. Liusuwan R, Palmieri T, Warden N, et al. Impaired healing because of copper deficiency in a pediatric burn patient: a case report. J Trauma 2008; 65: 464–466.
27. Angotti L, Post G, Robinson N, et al. Pancytopenia with myelodysplasia due to copper deficiency. Pediatr Blood Cancer 2008; 51: 693–695.
28. Harless W, Crowell E, Abraham J. Anemia and neutropenia associated with copper deficiency of unclear etiology. Am J Hematol 2006; 81: 546–549.
29. Schneider J, Fujii M, Lamp C, et al. The prevalence of low serum zinc and copper levels and dietary habits associated with serum zinc and copper in 12- to 36-month-old children from low-income families at risk for iron deficiency. J Am Diet Assoc 2007; 107: 1924–1999.
30. L'Abbé M, Friel J. Copper status of very low birth weight infants during the first 12 months of infancy. Pediatr Res 1992; 32: 183–188.
31. Manser J, Crawford C, Tyrala E et al. Serum copper concentrations in sick and well preterm infants. J Pediatr 1980; 97: 795–799.
32. Salim S, Farquharson J, Arneil G et al. Dietary copper intake in artificially fed infants. Arch Dis Child 1986; 61: 1068–1075.
33. Lönnerdal B. Copper nutrition during infancy and childhood. Am J Clin Nutr 1998; 67: 1046S–1053S.
34. Marriott L, Foote K, Kimber A, et al. Zinc, copper, selenium and manganese blood levels in preterm infants. Arch Dis Child 2007; 92: F494–497.
35. Mueller T, Mueller W, Feichtinger H. Idiopathic copper toxicosis. Am J Clin Nutr 1998; 67: 1082S–1086S.
36. Shike M. Copper in parenteral Nutrition. Gastroenterology 2009; 137: S13–S17.
37. Hawk S, Uriu-Hare J, Daston G, et al. Rat embryos cultured under copper-deficient conditions develop abnormally and are characterized by an impaired oxidant defense system. Teratology 1998; 57: 310–320.
38. Keen C, Hanna L, Lanoue L, et al. Developmental consequences of trace mineral deficiencies in rodents: acute and long-term effects. J Nutr 2003; 133: 1477S–1480S.
39. Cetin I. Role of micronutrients in the periconceptional period. Human Reproduction Update 2010; 16: 80–95.
40. Pathak P. Prevalence of multiple micronutrient deficiencies amongst pregnant women in a rural area of Haryana. Indian J Pediatr 2004; 71: 1007–1014.
41. Keen C, Uriu-Hare J, Daston G, et al. Effect of copper deficiency on prenatal development and pregnancy outcome. Am J Clin Nutr 1998; 67: 1003S–1011S.
42. Ishida S, Lee J, Thiele D, et al. Uptake of anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. PNAS USA 2002; 99: 14298–14302.
43. Lin X, Okuda T, Holzer A, et al. The copper transporter CTR1 regulates cisplatin uptake in Saccharomyces cerevisiae. Mol Pharmacol 2002; 62: 1154–1159.
44. Turski M, Thiele D. New Roles for Copper Metabolism in Cell Proliferation, Signaling, and Disease. J Biol Chem 2009; 284: 717–721.
45. Chatterjee S, Mookerjee A, Basu J, et al. A novel copper chelate modulates tumor associated macrophages to promot anti-tumor response of T-cells. PlosOne 2009; 4: e7048.
46. Kagatani S. Oxidation of cell surface thiol groups by contact sensitizers triggers maturation of dendritic cells. J invest Derm 2010; 130: 175–183.
47. Danzeisen R. How reliable and robust are current biomarkers for copper status. Br J Nutr 2007; 98: 676–683.
48. Harvey L, McArdle H. Biomarkers of copper status: a brief update. Br J Nutr 2008; 99: S10–S13.