

KUPFER

STOFFWECHSEL, BIOMEDIZINISCHE BEDEUTUNG, DIAGNOSTIK

November 2003

Dr. rer. nat. Wolfgang Bayer/ Wolfgang Gerz, Arzt

ABSTRACT

Zum 01.07.2003 sind die arzneimittelrechtlichen Zulassungen für Monopräparate mit dem Spurenelement Kupfer in Deutschland ausgelaufen, obwohl es als wichtiges Spurenelement für verschiedenste Enzymfunktionen immer mehr in den Vordergrund rücken müßte. Zur Kupfersubstitution stehen jedoch auch künftig entweder Kombinationspräparate mit Kupfer oder Produkte mit dem rechtlichen Status von Nahrungsergänzungsmitteln zur Verfügung. Stoffwechsel, Interaktionen, klinische Applikationen und Labordiagnostik des Kupfers sind schwierig, weshalb im nachfolgenden Artikel die wichtigsten Aspekte zusammengefaßt werden. Häufigste ätiologische Faktoren eines Kupfermangels sind:

- verminderte Aufnahme und Malabsorption, so daß zahlreiche gastro-intestinale Erkrankungen zu entsprechenden Defiziten führen können.
- verstärkte Mobilisierung aus dem Hauptspeicherorgan Leber und nachfolgend erhöhte Ausscheidung über den Urin. Diese Freisetzung aus der Leber ist bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen zu beobachten, wobei zu Beginn immer erhöhte Blutwerte anzutreffen sind: akute Infekte, Entzündungen, rheumatische Erkrankungen, Tumorerkrankungen. Hinzu kommt die regelmäßige Erhöhung des Kupfers bei Östrogentherapie (Pille, HRT).

Was vielerorts mißverstanden wird, ist der so entstehende intrahepatische Kupfermangel mit der Folge einer ganzen Reihe eingeschränkter Enzymfunktionen.

Erst relativ spät – meist erst nach jahrelang erhöhten Blutkonzentrationen – kommt es dann auch zu verminderten Blutwerten für Kupfer. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass Kupfer nicht nur bei erniedrigten, sondern auch bei erhöhten oder gar normalen Laborwerten indiziert sein kann!

Key words: Kupfer - Laboranalytik - Enzymfunktionen - Leber - Östrogentherapie

ABSTRACT

All pharmaceutical preparations with the trace element copper as single ingredient have been withdrawn from the German market per July 1st, 2003, although it should be regarded as increasingly important for a variety of enzyme functions. However, copper supplementation is still possible with broad spectrum mineral combinations containing copper or products which are classified as "nutritional".

Metabolism, interactions, clinical applications and laboratory diagnostic of copper are difficult. This paper will summarize the most important aspects. The most common etiological factors for a copper deficiency are

- decreased uptake and malabsorption, which is why many gastrointestinal diseases can cause deficiencies.
- increased mobilisation from the main storage organ - the liver - with a following increased urinary excretion.

This mobilisation from the liver can be seen in a broad variety of diseases, at first characterised by increased blood copper levels: acute infections, inflammations, rheumatoid diseases, malignancies. Another common reason for increased blood copper levels is estrogen therapy (contraception or HRT).

What many people - doctors and patients alike - misunderstand is the copper deficiency in the liver caused by this increased mobilisation - with the consequence of a whole variety of decreased enzyme functions.

Only after months or often years of increased blood levels - but an ever increasing deficiency in the liver - will we finally find decreased blood levels for copper.

In clinical practice this means that copper may not only be indicated when laboratory tests show decreased copper levels, but also in many cases with elevated or even normal values!

Key words: Copper - laboratory analysis - enzyme functions - liver - estrogen therapy

1. BIOKINETIK – AUFNAHME, TRANSPORT, ORGANVERTEILUNG, AUSSCHIEDUNG

Die Resorption des Kupfers findet im Magen und oberen Dünndarm statt. Sie beruht nicht nur auf einfacher Diffusion, sondern auch auf einem aktiven, energieabhängigen Transportmechanismus. In der Mukosa kann Kupfer an Metallothionein gebunden werden. Das Metallothionein dürfte dabei zwei Aufgaben haben. Einerseits stellt es Bindungsstellen zur Resorption von Kupfer und anderen Mineralstoffen zur Verfügung, andererseits könnte es einen „Mukosablock“ als Schutz gegen die übermäßige Aufnahme von Schwermetallen darstellen.

Nach Übertritt in das Plasma wird Kupfer zunächst an Albumin gebunden und dann relativ rasch in die Leber eingelagert. Die Leber ist das Schlüsselorgan des Kupferstoffwechsels, da sie folgende Funktionen übernimmt:

- a) Hauptspeicherorgan
- b) Synthese von kupferhaltigen Metalloenzymen wie z. B. Coeruloplasmin
- c) Ausscheidung von Kupfer

Im Plasma kommt Kupfer zu ca. 95 % als Coeruloplasmin vor. Das restliche Kupfer ist locker gebunden an Albumin und Aminosäuren. In den Erythrozyten liegt Kupfer zu ca. 60 % in Form des Enzyms Superoxiddismutase (SOD) vor.

Die Ausscheidung von Kupfer erfolgt zu über 90 % über die Galle. Eine Einschränkung der biliären Kupferexkretion intra- oder extrahepatischer Genese kann daher zu hohen Kupferwerten führen und stellt eine Kontraindikation für die Kupfergabe dar. Die Kupferausscheidung über den Harn liegt in der Regel unter 50 µg/d. Der Gesamtkörperbestand von Kupfer beträgt ca. 100 – 150 mg.

Eine wichtige genetisch bedingte Störung des Kupferstoffwechsels liegt bei Morbus Wilson vor. Infolge einer Beeinträchtigung der Coeruloplasminsynthese kommt es zu einer gesteigerten Einlagerung von Kupfer in die Leber (Leberzirrhose), Gehirn und Hornhaut (Fleischer-Kayser-Kornealring). Trotz niedriger Coeruloplasmin- und Kupferkonzentrationen im Blut ist eine Kupfertherapie bei dieser Erkrankung natürlich streng kontraindiziert.

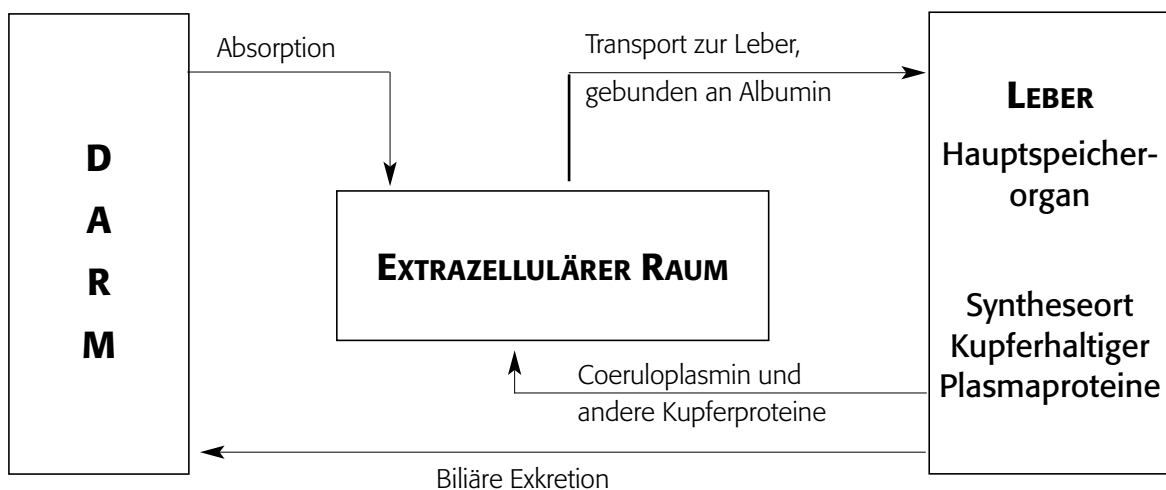


Abbildung 1

2. BEDARF

Nach den aktuellen Empfehlungen der gemeinsamen Kommission der deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaft für Ernährung (D.A.CH., 2000) wird der Kupferbedarf für Erwachsene und Kinder über 7 Jahre mit 1,0 bis 1,5 mg/d angegeben. Unter normalen Ernährungsgewohnheiten wird die durchschnittliche Kupferaufnahme in Deutschland mit 1,1 mg bei Frauen und 1,2 mg bei Männern angenommen. Bei Vorliegen von Absorptionsstörungen kann diese Aufnahme geringer sein. Spezifische Krankheitsbedingungen können eine höhere Bedarfssituation nach sich ziehen.

Gute Kupferlieferanten sind Getreideprodukte, Innereien wie Leber, Fische, Schalentiere, Nüsse, Kakao und Schokolade.

3. TOXIZITÄT

Verschiedene Fälle von Kupfervergiftungen mit letalem Ausgang haben das Augenmerk auf toxische Kupferwirkungen gerichtet. Derartige Fälle sind bei Säuglingen aufgetreten, die mit Flaschennahrung ernährt wurden, welche mit stark kupferhaltigem Trinkwasser zubereitet wurde. In einigen Fällen handelte es sich um relativ saures Wasser aus eigenen Brunnen, das durch Kupferleitungen geleitet wurde. Dabei wurden Kupferkonzentrationen im Wasser bis zu 15 mg/l gemessen. Da ein Säugling seinen kalorischen Bedarf praktisch ausschließlich durch Milch deckt, nimmt er unter diesen Bedingungen weit aus höhere relative Kupferdosierungen auf, als dies bei Erwachsenen möglich wäre. Zudem wurden entsprechende Erkrankungen mit Leberzirrhose bei solchen Kindern nicht beobachtet, die erst nach dem neunten Lebensmonat stark kupfer-

ferhaltiges Trinkwasser erhielten. Dies weist darauf hin, dass Säuglinge besonders empfindlich auf Kupferbelastungen reagieren, da hier möglicherweise auch verschiedene Bindungsproteine noch nicht in ausreichender Menge vorliegen. Auch die Ausscheidungsmöglichkeiten über die Galle sind in diesem Alter wahrscheinlich noch nicht voll funktionsfähig.

Für den erwachsenen Menschen ist Kupfer verhältnismäßig ungiftig, so dass auch bei Arbeitern in kupferhaltigen Bergwerken Kupferintoxikationen selten sind. Akut toxisch sind z. B. 1 g Kupfersulfat, was sich zunächst in Reizwirkungen im Gastrointestinal-Trakt mit Erbrechen äußert. Dies bietet einen gewissen Schutz vor resorptiver Vergiftung. Früher wurde im übrigen Kupfersulfat als Emetikum benutzt. Die in der Therapie üblichen Kupferdosierungen liegen im unteren Milligrammbereich und damit um Größenordnungen unterhalb toxischer Wirkungen.

4. MANGELZUSTÄNDE

Erste Berichte über Kupfermangelerscheinungen beim Menschen gehen zurück in die sechziger und siebziger Jahre des 19. Jahrhunderts und betrafen das Auftreten solcher Mangelerscheinungen bei schlecht ernährten Kindern.

Neuere klinische Beobachtungen weisen darauf hin, dass auch beim Erwachsenen ein Kupfermangel häufiger auftreten kann, als dies bisher angenommen wurde:

a) Kupfer ist ein Schlüsselement vieler Enzymsysteme und so kann es im Prinzip bei all denjenigen Krankheitszuständen hilfreich und indiziert sein, die mit einem erhöhten Bedarf an diesen Enzymen einhergehen (s. 5.) – und das sind praktisch alle entzündlichen Erkrankungen! (6)

In diesem Zusammenhang ist auch interessant, dass Kupfer entscheidend notwendig ist für die optimale Wirksamkeit von Aspirin und anderen NSAR (Kupfersalicylat (6) und Ibuprofen (8))

b) Viele Erkrankungen der Leber selbst und oder mit Beteiligung der Leber sollten ebenfalls an Kupfer denken lassen: immerhin ist sie das Hauptspeicherorgan für Kupfer! Ausnahmen sind u.a.: biliäre Ausscheidungsstörungen, M. Wilson, fortgeschrittene Zirrhose.

Ein zu wenig bekannter Spruch aus der deutschen Erfahrungsheilkunde lautet: **Müdigkeit ist der Schmerz der Leber!** Wieviele PatientInnen sehen wir in der Praxis, die in mehr oder weniger starker Ausprägung darüber klagen?

c) Ein weiterer Aspekt des Kupfers wird in jüngerer Zeit immer wichtiger: es ist eine Schutzsubstanz gegen kardiovaskuläre Erkrankungen, wobei neben der unter a) beschriebenen Bedeutung für die antientzündlichen Enzyme auch der Antagonismus zu Eisen eine Rolle spielt: erhöhte Ferritinwerte stellen einen eigenständigen Risikofaktor da – und Kupfer ist der direkteste Antagonist von Eisen! (8)

Das große Problem in der Praxis ist die Diagnostik: entscheidend ist nämlich die Tatsache, dass die Blutspiegel alleine keine sichere Aussage über den Bedarf oder die Überladung der verschiedenen Körperkompartimente – und insbesondere der Leber – geben können (1).

5. KUPFERHALTIGE ENZYME

a) Superoxiddismutase (SOD): sie enthält 0,34 % Kupfer und kann aus Erythrozyten und Leberzellen isoliert werden.

Neben zwei Atomen Kupfer enthält sie auch zwei Atome Zink und spielt eine wichtige Rolle im Bereich antioxidativer Schutzmechanismen: Katalyse der Disproportionierung von Superoxidradikalanionen. Aufgrund der Anreicherung dieses Enzyms in den Erythrozyten dürfte es eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der Zellintegrität spielen.

b) Coeruloplasmin: es enthält acht Atome Kupfer pro Molekül und hat die Funktion einer Oxidase. Es oxidiert metabolisch so wichtige Substanzen wie Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin und Melatonin, so dass angenommen wird, dass Coeruloplasmin auch in die Kontrolle der Plasmaspiegel dieser Substanzen einbezogen ist. Gleichzeitig stellt es ein wichtiges Akut-Phasen-Protein dar und hat eine wesentliche Rolle im Bereich humoraler Immunreaktionen.

c) Zytochromoxidase: sie ist die terminale Oxidase der Atmungskette, also das Enzym, das mit dem Atmungssauerstoff reagiert. Der Zytochromoxidase kommt damit eine Schlüsselrolle bei der oxidativen Phosphorylierung und damit im Energiestoffwechsel zu. Kupfermangel führt über eine Abnahme der Zytochromoxidaseaktivität zu einer verminderten Bereitstellung energiereicher Phosphate und damit letztendlich zur Beeinträchtigung wesentlicher Zellfunktionen.

d) Diaminoxidase (DAO): Jarisch (5) und andere haben zu Recht darauf hingewiesen, dass auch die Aktivität der Histamin abbauenden Enzyme - v. a. DAO – durch Kupfermangel reduziert wird.

Angesichts der ständig zunehmenden Allergien ist dies von besonderer Signifikanz!

Neben diesen vier sind noch eine Reihe weiterer kupferhaltiger Metalloenzyme bekannt:

- Tyrosinase → Pigmentierung Haut, Haare
- Dopamin-β-Hydroxylase → Synthese der Katecholamine
- Lysyloxidase → Bindegewebe, Knochen (Osteoporose!)
- Monoaminoxidase (MAO) und Histaminase → Abbau von Histamin und anderen biogenen Aminen
- Urikase → Harnsäure-Oxidation
- Katalase → Entgiftung reaktiver Sauerstoffspezies

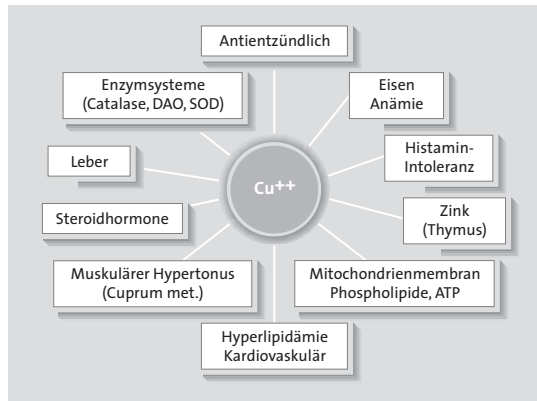


Abbildung 2:
Die wichtigsten metabolischen
Querbeziehungen von
Kupfer

6. KUPFER UND HORMONE

Schon seit vielen Jahren ist bekannt, dass verschiedene Hormone den Kupferstoffwechsel beeinflussen können, wobei umfangreiche Daten v.a. zu den Östrogenen vorliegen. (1, 7)

Bereits seit den fünfziger Jahren weiß man, dass es während der Schwangerschaft zu einem Anstieg der Kupferkonzentrationen im Blut kommt, vor allem im zweiten und dritten Trimester. Dieser Erhöhung der Kupferkonzentration liegt eine gesteigerte Synthese von Coeruloplasmin zugrunde.

In der weiteren Folge wurde der Einfluß verschiedener oraler Kontrazeptiva auf den Kupferstoffwechsel untersucht. Östrogenhaltige orale Kontrazeptiva führen zu einem signifikanten Anstieg der Coeruloplasmin- und Kupferkonzentrationen im Blut, wobei die Höhe des Anstiegs in Abhängigkeit zur Östrogendosis steht. Es wurden Erhöhungen der Kupferkonzentration auf bis zum doppelten der Ausgangswerte beobachtet. (7)

Die alleinige Gabe von Progesteron hat hingegen keinen signifikanten Einfluß auf die Kupferkonzentrationen im Blut! Für die Praxis stellt sich natürlich die Frage, ob diese Kupfermobilisierung aus der Leber und eventuell anderen Depots im Zusammenhang steht oder gar mitverantwortlich ist für die (Neben)wirkungen insbesondere des stärksten Östrogens: Östradiol!

Beim Mammacarcinom, wie auch bei anderen Tumoren, wurde das Kupfer auch als Marker für die Krankheitsaktivität beschrieben. (3) Erst in den letzten Jahren sind erste Arbeiten über den Einfluß von Anti-Östrogenen (z.B. Tamoxifen) auf den Kupferstoffwechsel erschienen.

Tamoxifen, das seit den siebziger Jahren in der Behandlung des Mammacarcinoms eingesetzt wird, kann auf manche Zielorgane wahrscheinlich auch Östrogenwirkungen ausüben. Seine Auswirkungen auf den Kupferstoffwechsel wurden erst in den letzten Jahren untersucht, wobei die Ergebnisse dieser Studien in Anbetracht der geringen Patientenzahlen als vorläufig angesehen werden müssen. (2)

Bei 72 postmenopausalen Frauen, die wegen eines Mammacarcinoms der Stadien I und II operiert wurden und postoperativ adjuvant 20 mg Tamoxifen/d erhielten, erhöhten sich die Kupferkonzentrationen im Serum nach dreißig Tagen Tamoxifengabe von durchschnittlich 1,20 auf durchschnittlich 1,58 mg/l auf der Basis eines gleichzeitig feststellbaren Coeruloplasminanstieges. Diese Arbeit legt die Annahme nahe, dass Tamoxifen einen stimulierenden Einfluß auf die Synthese des kupferhaltigen Plasmoproteins Coeruloplasmin ausübt.

7. KUPFER UNTER PATHOPHYSIOLOGISCHEN BEDINGUNGEN

Bei einer Vielzahl von Grunderkrankungen, die mit Reaktionen des Immunsystems einhergehen, kommt es zu einer erhöhten Kupferkonzentration im Blut infolge einer gesteigerten Coeruloplasminsynthese (siehe Abb. 3). Eine auf diesem Mechanismus beruhende Erhöhung der Kupferkonzentrationen im Blut darf damit keinesfalls im Sinne einer Kupferintoxikation interpretiert werden. Vielmehr ist es so, dass unter den Bedingungen einer über längere Zeit gesteigerten Coeruloplasminsynthese die Kupferkonzentrationen in den Geweben verarmen können, was z. B. bei Patienten mit akuter rheumatoider Arthritis gezeigt wurde, die um bis zu 50 % verminderte Kupferkonzentrationen im Knochen aufwiesen. Entsprechende Veränderungen werden nicht nur bei rheumatischen Erkrankungen, sondern z. B. auch bei akuten Infekten und malignen Tumoren nachgewiesen. (1, 4, 6, 8)

Beim akuten Infekt finden sich enge Korrelationen zwischen der Höhe der Kupferkonzentrationen im Blut sowie der BSG und dem Anstieg des C-reaktiven Proteins, und die Höhe der Kupferkonzentrationen korreliert mit der Schwere des Krankheitsbildes.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wird neben der erhöhten Kupferkonzentration im Blut auch eine gesteigerte Harnausscheidung von Kupfer nachgewiesen, was einen erhöhten Kupferumsatz mit gesteigerten renalen Verlusten signalisiert. Auch hier bestehen enge Zusammenhänge mit der Aktivität des rheumatischen Prozesses.

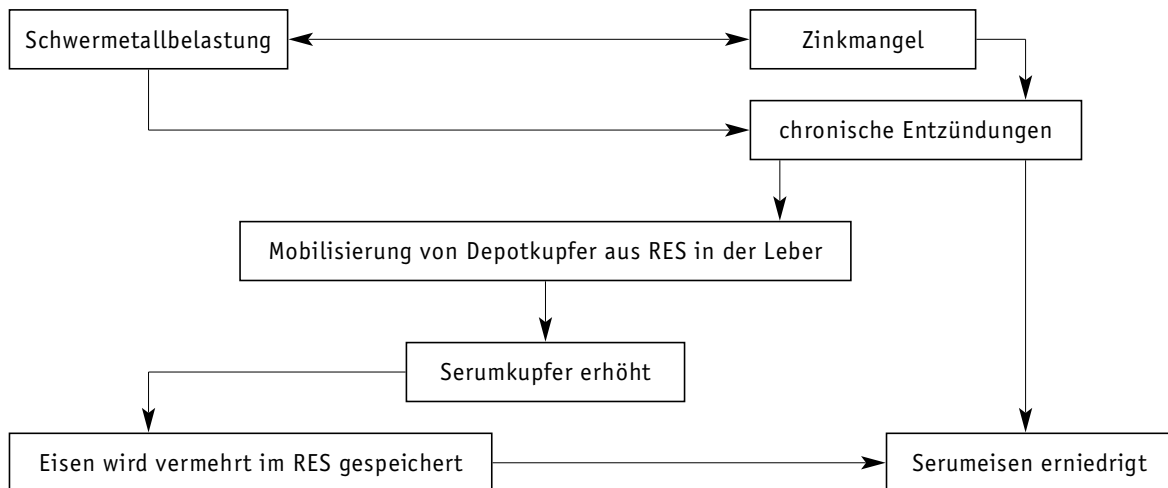


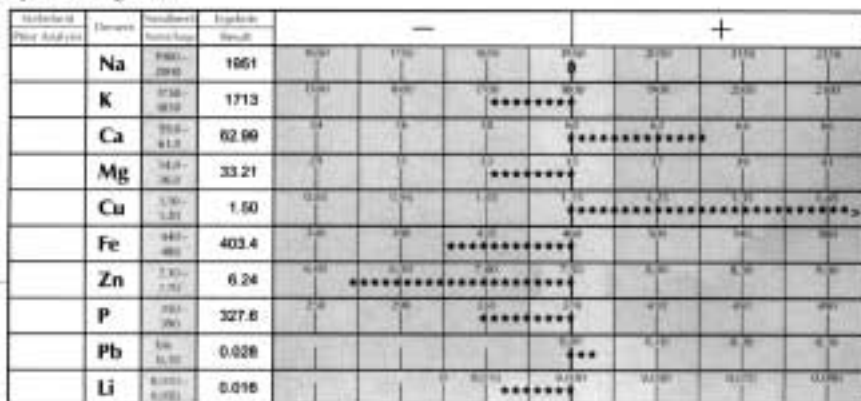
Abbildung 3: Interaktion zwischen Kupfer, Eisen und Zink mit Schwermetallen und Entzündungen

Bei einer Vielzahl von Tumorerkrankungen wie Non-Hodgkin-Lymphom, Morbus Hodgkin, Blasen-, gynäkologischen – und Mammacarcinomen sind ebenfalls stadienabhängige Erhöhungen der Kupferkonzentrationen nachgewiesen worden, so dass der Kupferspiegel im Blut ein wertvoller Parameter im Hinblick auf Prognose und Verlaufskontrolle ist. So wurden z. B. bei Morbus Hodgkin Erhöhungen der Kupferkonzentrationen z. T. bereits ein bis sechs Monate vor dem Auftreten eines Rezidivs gefunden. Untersuchungen an Patientinnen mit Mammacarcinom haben gezeigt, dass die höchsten Kupferkonzentrationen bei fortgeschrittener Erkrankung nachgewiesen werden und die Erhöhung des Kupfers dabei mit einer ungünstigen Prognose nach der initialen TNM-Klassifikation korreliert. (3)

8. ZUSAMMENFASSUNG UND KONSEQUENZEN FÜR DIE PRAXIS

Bei einer Vielzahl von Krankheitsbildern, die man in der Allgemeinpraxis täglich sieht, ist es wichtig, an Kupfer als möglicherweise therapeutische Substanz zu denken. Die Bestimmung der Kupferkonzentrationen im Blut hat sich auch als wichtiger diagnostischer Parameter erwiesen, da bei verschiedenen Krankheitsbildern enge Korrelationen zur Krankheitsaktivität bestehen. Die Werte im Serum oder Vollblut bzw. auch das Coeruloplasmin haben hierbei ähnliche Aussagekraft. Erhöhte Werte können durchaus auch als mögliche Indikation für Kupfer gesehen werden und sollten in diesem Zusammenhang im Sinne gesteigerter Abwehrversuche des Wirtsorganismus, z. B. im Rahmen eines akuten Infektes oder aber auch einer Tumorerkrankung, interpretiert werden. Zu beachten und hiervon abzugrenzen sind hormonelle Einflüsse auf den Kupferstoffwechsel, wie sie während der Schwangerschaft, aber auch unter Einnahme von Östrogenen und wahrscheinlich auch Anti-Östrogenen beobachtet werden können.

Spektrodiagramm



Rotes Blutbild (Red blood cell differential)

Parameter	Ergebnis	Normalbereich
Hb	12.2	12.3-15.3
Ery	4.3	4.1-5.1
Ht	40	38-48

Abbildung 4: Dieses Bild ist sehr häufig in der Praxis: erhöhtes Kupfer als Zeichen der Mobilisierung aus der Leber, gleichzeitig erniedrigte Werte für Eisen und vor allem Zink. Vergleiche hierzu Abb. 3. Die zusätzlich leicht erniedrigten Werte für Kalium und Magnesium bei reaktiv erhöhtem Calcium sind als Zeichen der chronischen Übersäuerung und Mobilisierung aus dem Knochen zu sehen.

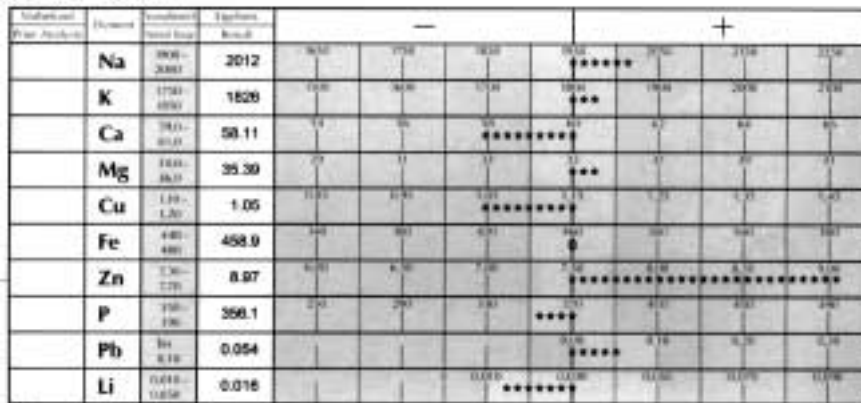
Besonders schwierig ist die Beurteilung von Befunden, bei denen der Kupferwert praktisch normal ist – die Klinik aber eindeutig auf Kupfer hinweist.

Denn: logischerweise kommt es bei lange anhaltender Mobilisierung von Kupfer aus der Leber und dann ständiger erhöhter Urinausscheidung nicht schlagartig zu einem Umschlag von erhöhten zu eindeutig erniedrigten Blutwerten, wie wenn dies von einem Tag auf den anderen geschehen würde.

Vielmehr werden die ursprünglich erhöhten Werte langsam zurückgehen und dann – bei immer weiter gehendem Verlust – letztlich in den Negativbereich absinken!

Bedenke: Jedem erniedrigtem Kupferwert im Blut geht vorher ein lange Zeit erhöhter Wert voraus – und er bedeutet immer einen massiven intrahepatischen Kupfermangel!

Spektrodiagramm



Alle Werte hier ohne Na, K und mg/l! – NE values enter in mg/l!

Rotes Blutbild (Red blood cell differential)

Parameter	Ergebnis (mg/l)	Normalbereich (Normal Range)
Hb	14.7	14.0-17.0
Ery	4.6	4.5-5.9
Ht	44	41-51

Abbildung 5: Eindeutig erniedrigte Blutspiegel an Kupfer weisen meist (Ausnahme M. Wilson!) auf einen Kupfermangel hin – und zwar nicht nur im Blut, sondern eben v.a. auch in den Depotorganen (Leber, Knochen...)

Befunde wie in Abbildung 5 sind relativ häufig und deutet fast immer auf eine Kuhmilchunverträglichkeit hin!

Inwieweit das erniedrigte Calcium auf Zusammenhänge mit Osteoporose hinweist, wäre noch genauer zu untersuchen.

Entscheidend ist also in der Beurteilung der Verlauf der Laborwerte im Zusammenhang mit dem klinischen Bild.

Über andere Methoden – z.B. bio-logische Testverfahren wie Applied Kinesiology (AK) bei der Testung von Kupfer – wurde an anderer Stelle bereits berichtet. (1, 4)

Stehen solche Methoden nicht zur Verfügung, empfiehlt sich in der Praxis ein Therapieversuch mit Kupfer bei den entsprechenden Indikationen.

Zur Verfügung stehen verschiedene Präparate, die als Nahrungsergänzungsmittel - mit meist 0,5 - 2 mg elementarem Kupfer pro Kapsel - geführt werden und mit einer Dosierung von 1 – 4 mal einer Kapsel täglich gegeben werden können. (4, 8)

Darüberhinaus gibt es zur i.v.-Therapie „Cupric sulfate®“ aus USA und als sehr gutes deutsches Kombinationspräparat mit hohem Kupfergehalt „Inzolen®“ von Köhler.

Bei oraler Therapie mit Kupfer sind die PatientInnen darauf hinzuweisen, dass Kupfer niemals nüchtern, sondern idealerweise in der Mitte der Mahlzeit zu nehmen ist und bei trotzdem auftretenden leichten Magenbeschwerden niedriger dosiert nur prisenweise in Säften o.ä. zu nehmen ist.

Als Motto für die Praxis sollte – genau im Gegensatz zur Entfernung aus dem offiziellen Arzneimittelschatz – gelten:

Denke nicht immer an Kupfer, aber immer öfter!

LITERATUR

- (1) Bayer W und Gerz W: Spurenelement- und Vitaminreport, 9. Jahrgang Heft 1/1994
- (2) Bertolissi A et al.: Copper and iron metabolism during tamoxifen therapy. Tumori 1997; 83, Supp 1:105
- (3) Boinet T et al.: The potential role of serum copper in the prognosis and surveillance of breast carcinoma. A preliminary report on 154 cases. Tu mor-Diagnostic & Therapy 1982; 3: 156-160
- (4) Gerz W: Bio-logische Präparate in der AK-Praxis, 3. Auflage, AKSE Verlag, 2002
- (5) Jarisch R: Histamin-Intoleranz. Thieme, Stuttgart 1999
- (6) Schmidt K und Bayer W: Mineralstoffe und rheumatischer Formenkreis. Verlag für Medizin, Heidelberg 1986
- (7) Smith JC and Brown ED: Effects of oral contraceptive agents on trace element metabolism – a review. In: Trace elements in human health and disease. Volume II. Academic Press, New York, 1976: 315-345
- (8) Wright JV: Nutrition + Healing. Agora South, L.L.C., 819 N.Charles St., Baltimore, MD 21201/USA

Labor Dr. Bayer
Bopserwaldstr. 26
D-70184 Stuttgart

Wolfgang Gerz
Sonnenlängstr. 2
81369 München