



Der Kupfer-Stoffwechsel und Herzkrankheiten

Bisher wurde die Bedeutung von Kupfer für die Entstehung von Herzkrankheiten wenig beachtet. Doch es gibt immer mehr Nachweise, dass ein gestörter Kupferstoffwechsel zu Herzkrankheiten beitragen kann. In einem Review werden die aktuellen Kenntnisse dazu vorgestellt.

Kupfer ist ein essentielles Spurenelement, das die menschliche Physiologie und Pathologie erheblich beeinflusst, indem es wichtige biologische Prozesse reguliert. Dazu gehören die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien, die Eisenmobilisierung, die Vernetzung des Bindegewebes, der antioxidative Schutz, die Melaninsynthese, die Blutgerinnung und die Reifung von neuronalen Peptiden. Immer mehr Nachweise aus Zellkultur-, Tier- und Humangenetik-Studien zeigen, dass ein dysregulierter Kupferstoffwechsel zu Herzkrankheiten führen kann, die zu den häufigsten Todesursachen gehören. Defekte in der Kupferhomöostase können durch eine gestörte Regulierung von Kupfer-Chaperonen (Begleiter-Proteine) oder -Transportern oder Kupfermangel verursacht werden. Sie führen zu verschiedenen Arten von Herzerkrankungen, darunter Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz, ischämische Herzkrankheit und Diabetes-mellitus-Kardiomyopathie. Zwei US-amerikanische Forscherinnen stellen in einem Review die Auswirkungen einer gestörten Kupferhomöostase auf Herzkrankheiten vor und erörtern dabei auch mögliche zugrundeliegende molekulare Mechanismen.

Die Bedeutung von Kupfer, vor allem für die Entstehung von Herzkrankheiten, wurde bisher häufig übersehen, gewinnt nun aber mehr Aufmerksamkeit. Obwohl seltener als andere Metalle wie etwa Eisen und Zink, wird Kupfer in großem Umfang als katalytischer oder struktureller Cofaktor von Enzymen und Proteinen genutzt, die für die Physiologie und Pathologie des Herzens von großer Bedeutung sind. Zu diesen kupferbindenden Proteinen gehören Cytochrom-c-Oxidase (CCO), Superoxiddismutase (SOD), Metallothionein (MT), Ceruloplasmin (CP) und Lysyloxidase (LOX). Sie regulieren die mitochondriale Atmung, die antioxidative Abwehr, den Eisenstoffwechsel und die Vernetzung des Bindegewebes. Kupfer kommt im Körper in zwei ionischen Formen vor, als Kupfer(II)- Cu^+ , das in der intrazellulären reduktiven Umgebung vorherrscht, und als Kupfer(II)- Cu^{2+} , das in der extrazellulären oxidativen Umgebung vorherrscht. Bei Säugetieren wird Kupfer ausschließlich durch Enterozyten im Dünndarm über den Cu^+ -spezifischen Kupfertransporter 1 (CTR1) aus der Nahrung und dem Wasser aufgenommen. Die Reduktion von Cu^{2+} zu Cu^+ ist für seinen Eintritt in die Zellen notwendig und wird durch Kupferreduktasen vermittelt. Nach dem Eintritt in die interstitielle Flüssigkeit bindet Kupfer zunächst an Albumin oder Transcuprein (Transportprotein), durchläuft den portalen Kreislauf und wird über das hepatische CTR1 in die Leber aufgenommen. Dort wird Kupfer dann in Ceruloplasmin eingebaut, ein wichtiges kupferbindendes Plasmaprotein, das für den

Transport von mehr als 90 % des Kupfers im Kreislauf verantwortlich ist. Das mit Kupfer beladene Ceruloplasmin transportiert Kupfer zu den extrahepatischen Geweben. Überschüssiges Kupfer kehrt zur Ausscheidung in die Galle durch die hepatische kupfertransportierende ATPase 2 (ATP7B) in die Leber zurück.

Kupfer ist für die zellulären Funktionen lebenswichtig, doch ein Kupfer-Überschuss ist toxisch. Daher müssen die Verteilung und die Menge des bioverfügbaren Kupfers genau kontrolliert werden, um den Stoffwechsel-Bedarf zu decken und gleichzeitig die potenzielle Toxizität von überschüssigem Kupfer zu minimieren. Beeinträchtigte Funktionen von Kupfer-Transportern, Defekte in kupferabhängigen Enzymen und chronischer Kupfermangel verursachen Herzerkrankungen. Während die empfohlene Tagesdosis für Kupfer 0,9 mg/Tag (in Deutschland DGE-Empfehlung 1,0-1,5 mg/Tag für alle ab 7 Jahren) beträgt, liegt die optimale Zufuhr bei 2,6 mg/Tag. Der Kupferbedarf variiert von Person zu Person und hängt von Alter, Schwangerschaft, Geschlecht, Gesundheitszustand und anderen Faktoren ab. Eine übermäßige tägliche Zinkaufnahme konkurriert mit Kupfer um die Absorption durch Enterozyten im Dünndarm und verringert daher die Kupferaufnahme. Krankheiten wie Bluthochdruck, ischämische Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, nephrotisches Syndrom und Zöliakie verursachen häufig einen Kupfermangel, der den Bedarf an der täglichen Kupferaufnahme erhöht. Kupferdefizite sind recht weit verbreitet, da in der modernen Ernährung der letzten Jahrzehnte der Kupfergehalt zurückgegangen ist. Die westliche Ernährungsweise, mit reichlich gesättigten Fetten und Einfachzuckern, besonders Fruktose, hemmt die Kupferabsorption im Dünndarm und trägt nur wenig zur Deckung des täglichen Kupferbedarfs bei. Darüber hinaus haben veränderte Anbaumethoden den Kupfergehalt im Boden und damit auch in den Erzeugnissen verringert. Die große US-Bevölkerungsstudie „National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES III, 2003) ergab, dass mehr als 80 % der über 100.000 Teilnehmer in den USA mit der Nahrung eine geringere Menge an Kupfer aufnahmen als es die täglichen Bedarfsmengen (RDA) empfehlen.

In den letzten Jahrzehnten zeigten Studien aus Dutzenden von Laboren in aller Welt, dass Kupfer eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung einer normalen Herzmorphologie und -funktion spielt. Untersucht wurden die Beziehungen zwischen Kupfer-Chaperonen und Herzprozessen, mit dem speziellen Blick auf die Cytochrom-c-Oxidase (CCO), Superoxiddismutase, Metallothionein, Ceruloplasmin und Lysy-

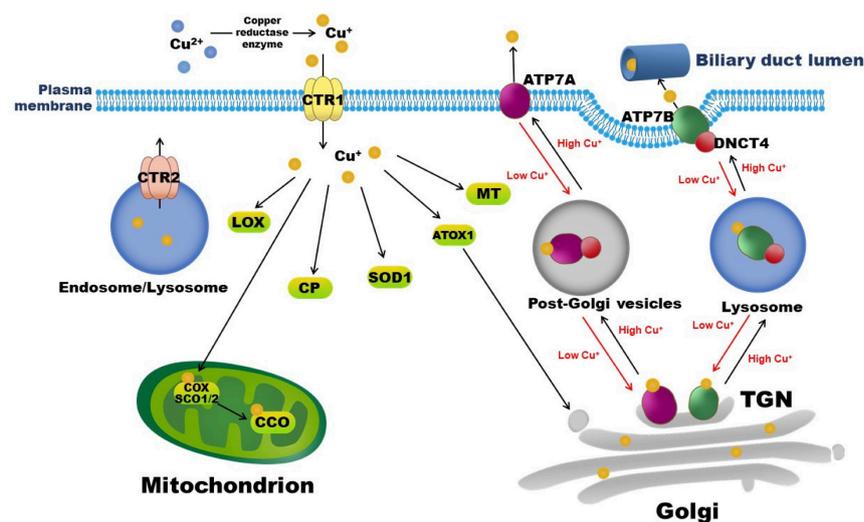
loxidase. Die Ergebnisse zeigen die Schlüsselrolle des CCO-Komplexes, seiner Kupfer-Chaperone und der Regulatoren dieser Chaperone für die mitochondriale Funktion des Herzens und die Entwicklung der vom Kupfermangel abhängigen Kardiomyopathie. Die Beeinflussung dieser Faktoren könnte ein vielversprechender Ansatz zur Therapie von Herzhypertrophie und -insuffizienz sein. Speziell vorgestellt werden weiter die Kupferdefizienz in Beziehung zu ischämischen Herzkrankheiten und zur vom Diabetes mellitus abhängigen Kardiomyopathie.

Die Forscher ziehen das Fazit: Herzkrankheiten führen weltweit zu immensen gesundheitlichen und wirtschaftlichen Belastungen, und ihre Ursache und die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen müssen dringend aufgeklärt werden. Obwohl der Kupfermangel viele Gewebe betrifft, darunter Leber, Darm, Gefäße, Gehirn und Fettgewebe, ist das Herz eines der Gewebe, die am empfindlichsten auf einen Kupfermangel reagieren. Kupfer spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Aktivitäten kupferabhängiger Herzproteine, einschließlich CCO, SOD1/3, MT, CP und LOX. Sie sind für die Regulierung der oxidativen Phosphorylierung, der Eisenmobilisierung, des

antioxidativen Schutzes und der Bindegewebsvernetzung im Herzen von wesentlicher Bedeutung. Zahlreiche präklinische und klinische Studien belegen die entscheidende Rolle der Kupferhomöostase für die Aufrechterhaltung der Herzfunktion. Ein gestörter Kupferstoffwechsel, einschließlich Kupfermangel oder Defekte in Kupfer-Chaperonen, -Transportern oder kupferbindenden Proteinen, führt zu Herzfunktionsstörungen und Myopathie und erhöht das Sterberisiko. Kupferpräparate und Kupferchelate werden eingesetzt, um die schädlichen Auswirkungen des Kupfermangels abzumildern und überschüssiges extra-myozelluläres Kupfer zu normalisieren, um Herzkrankungen zu behandeln. Es sind künftig weitere Anstrengungen erforderlich, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Kupferergänzungen und Kupfer-Chelatbildern und die ihnen zugrunde liegenden Mechanismen zu ermitteln.

Quelle

Nun Liu und Ji Miao, An Emerging Role of Defective Copper Metabolism in Heart Disease. In: *Nutrients*, online 7.2.2022, doi: 10.3390/nu14030700.



Kupferbindende Proteine und intrazellulärer Kupfertransport. Kupfer wird ausschließlich von Enterozyten im Dünndarm über CTR1 aufgenommen. CTR2 ist ein Kupferimporteur mit geringer Affinität, der in Endosomen und Lysosomen lokalisiert ist. Zu den intrazellulären kupferbindenden Proteinen gehören COX, SCO, SOD, MT, CP und LOX. ATP7A und ATP7B sind Kupferexporteure. Unter normalen Bedingungen sind ATP7A und ATP7B im TGN (trans-Golgi-Netzwerk) lokalisiert, wo sie Kupfer an kupferabhängige Enzyme des sekretorischen Weges liefern. Wenn der zytosolische Kupferspiegel ansteigt, interagieren ATP7A oder ATP7B mit DNCT4 und wandern zu endosomenähnlichen Vesikeln und dann zur Plasmamembran, wobei sie überschüssiges Kupfer in den extrazellulären Raum oder im Fall der Leber in die Galle pumpen, um den intrazellulären Kupferspiegel zu senken. Wenn der intrazelluläre Kupferspiegel hingegen niedrig ist, wird ATP7A oder ATP7B zum TGN recycelt und transportiert Kupfer aus dem Zytoplasma in den Golgi.

ATOX1: Antioxidans 1-Kupfer-Chaperon; ATP7A: kupfertransportierende ATPase 1; ATP7B: kupfertransportierende ATPase 2; CTR1: Kupfer-Transporter 1; CTR2: Kupfer-Transporter 2; CCO: Cytochrom-c-Oxidase; COX: Cytochrom-c-Oxidase-Kupfer-Chaperon; CP: Ceruloplasmin, DNCT4: p62-Untereinheit von Dynactin; LOX: Lysyloxidase; MT: Metallothionein; SCO: Synthese von Cytochrom-c-Oxidase; SOD: Superoxiddismutase; TGN: trans-Golgi-Netzwerk.

Ernährung und Mikronährstoffe bei Parkinson

Die Ernährungstherapie, einschließlich der Ergänzung von Mikronährstoffen, könnte bei Parkinson die übliche Therapie mit Levodopa, die häufig mit Nebenwirkungen verbunden ist, verbessern. Dies ist ein Therapieansatz, der noch im Entstehen ist.

Das Parkinson-Syndrom ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die in erster Linie durch Dopaminmangel und den daraus resultierenden Bewegungsstörungen, wie Bradykinesie, Gleichgewichtsstörungen, Tremor und Steifheit, gekennzeichnet ist. Nach Schätzungen ist 1 % der Bevölkerung über 65 Jahren von Morbus Parkinson betroffen. Die symptomatische Behandlung der motorischen Symptome erfolgt in der Regel mit Levodopa. Diese Dopaminvorstufe wird aus dem Darm durch aktive Transporter für große neutrale Aminosäuren (LNAA) aufgenommen. Im Gegensatz zum peripheren Dopamin kann Levodopa das Gehirn über ähnliche LNAA-Transporter in der Blut-Hirn-Schranke erreichen. Im Gehirn wird es zu Dopamin umgewandelt, dazu wird meist ein Decarboxylase-Hemmer wie Carbidopa verabreicht. Dieses Adjuvans verhindert den peripheren Levodopa-Abbau und erhöht die Bioverfügbarkeit und die Absorptionsrate durch die Blut-Hirn-Schranke.

Nach anfänglichen Verbesserungen der motorischen Leistung in den Frühstadien verengt sich das therapeutische Fenster für Levodopa beim Fortschreiten der Krankheit. Es können Komplikationen auftreten, u.a. eine Folge der Desensibilisierung von Dopaminrezeptoren und des dopaminergen Zelltods. Die Reaktionen sind in der Regel durch Schwankungen der motorischen Leistung und längere Abnutzungserscheinungen (d.h. Off-Phasen) gekennzeichnet, die mit Steifheit, Unbeweglichkeit und Tremor vor der nächsten Dosis einhergehen. Nach Schätzungen treten bei rund 40 % der Parkinson-Patienten innerhalb von fünf Jahren (oder früher) mit Levodopa solche Komplikationen auf. Außerdem können sich unerwünschte Nebenwirkungen verstärken. Die Patienten entwickeln häufig eine Levodopa-induzierte Dyskinesie, eine neurologische Störung, die durch unwillkürliche choreatische und dystonische Bewegungen der Extremitäten gekennzeichnet ist. Weitere Nebenwirkungen sind vor allem auf den durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) vermittelten Levodopa-Stoffwechsel zurückzuführen. Bei mit Levodopa behandelten Patienten wird über erhöhte Homocysteinkonzentrationen berichtet, die schwere Fälle von peripherer Neuropathie begünstigen und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, kognitiven Abbau und Osteoporose erhöhen. Um die Wirksamkeit von Levodopa zu optimieren und Komplikationen entgegenzuwirken, werden ergänzende Medikamente vorgeschlagen (z. B. Entacapon, MAO-Hemmer, Amantadin). Trotz Wirksamkeit dieser Therapien kann die gezielte Behandlung medikamentöser Nebenwirkungen mit anderen pharmakologischen Wirkstoffen zu einem Teufelskreis aus Komplikationen und Nebenwirkungen führen.

Hier könnte die Ernährungstherapie ein großes Potenzial haben. Das Wissen über die Rolle der Ernährung bei Morbus Parkinson ist im

Entstehen begriffen. In mehreren Studien wurde die Ernährungsunterstützung speziell im Hinblick auf die Levodopa-Therapie untersucht. In einem Review gibt eine Gruppe niederländischer Forscher einen Überblick über die diätetischen Ansätze zur Optimierung der Levodopa-Therapie bei Parkinson.

Ziel war es, eine nicht-pharmakologische Optimierungsstrategie vorzuschlagen, um die pharmakologische Parkinson-Therapie zu verbessern. Ausgewertet wurden dazu Studien aus der Zeit von 1985 bis 2020. Nach einer Qualitäts-Prüfung wurden 22 Studien in die Analyse einbezogen, die sich mit den Wirkungen von Nahrungsproteinen (n = 10), Vitaminen (n = 7), Ballaststoffen (n = 2), Sojabohnen (n = 1), Koffein (n = 1) und ketogenen Diäten (n = 1) auf die Levodopa-Therapie befassten. Es gab Nachweise für den inversen Zusammenhang zwischen Nahrungsprotein und motorischer Leistung bei Patienten mit schwankenden klinischen Reaktionen. Eine Proteinreduktion tagsüber, die während des Abendessens ausgeglichen wird, ist ein erfolgreicher diätetischer Ansatz, um motorische Fluktuationen anzugehen. Während einer Proteinreduktionsdiät besteht die Gefahr von Levodopa-induzierten Dyskinesien, und bei einigen Patienten ist eine Dosisreduzierung zulässig und erforderlich, um deren Auftreten zu verhindern. Die untersuchten Vitamin-Studien brachten vielversprechende Ergebnisse und bieten einen potenziellen diätetischen Ansatz zur Verringerung oder sogar Verhinderung einer Levodopa-induzierten Hyperhomocysteinämie unter Verwendung von B-Vitaminen, einschließlich Vitamin B12, Vitamin B6 und Folsäure. In weiteren Interventionsstudien sollte geprüft werden, ob sie auch den mit Parkinson verbundenen Komplikationen, einschließlich peripherer Neuropathie, Osteoporose und kardiovaskulären Problemen, entgegenwirken können. Weiter kann Vitamin C die Pharmakokinetik von Levodopa bei Patienten, die anfangs nur schwach auf das Medikament ansprechen, positiv beeinflussen.

Interessant ist, dass Vitamin C Lösungen von Levodopa plus Carbidopa häufig als Stabilisator zugesetzt wird. Diese flüssige Levodopa-Formel wird manchmal gegenüber der festen Verbindung bevorzugt, da sie eine kontinuierlichere Abgabe ermöglicht. Hier sind ebenfalls weitere Untersuchungen nötig, um Rückschlüsse auf die positive Wirkung von Vitamin C auf die Pharmakokinetik von Levodopa zu ziehen. In Bezug auf andere Ernährungs-Interventionen verbessern vor allem Ballaststoffe allgemein die Probleme der Konstipation und die Stuhlfrequenz bei Parkinson-Patienten. Intuitiv könnte man argumentieren, dass die Potenz von Ballaststoffen zur Steigerung der Levodopa-Wirksamkeit auf ihren abführenden Eigenschaften beruht und daher bei Patienten mit Verstopfung stärker ausgeprägt ist.

Die Forscher ziehen das Fazit: Die Wirksamkeit der Levodopa-Therapie bei Morbus Parkinson ist nicht immer optimal und wird häufig von Nebenwirkungen begleitet. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diätetische Maßnahmen das Potenzial haben, die Levodopa-Wirksamkeit zu optimieren und die Nebenwirkungen zu kontrollieren. Eine Ernährung, die die Levodopa-Resorption verbessert, einschließlich Proteinreduktionsdiät, Ballaststoffen, Vitamin C und Koffein, wird besonders empfohlen, wenn fluktuierende klinische Reaktionen auftreten. Darüber hinaus könnten die Vitamine B12 und B6 sowie

Folsäure allen Patienten mit Parkinson als Zusatz zu Levodopa verabreicht werden. Generell wird dabei eine strenge Überwachung der metabolischen Stoffwechsel-Komponenten dringend empfohlen.

Quelle

Jikke T. Boelens Keun et al., Dietary Approaches to Improve Efficacy and Control Side Effects of Levodopa Therapy in Parkinson's Disease: A Systematic Review. In: Advances in Nutrition Vol. 12, Nr. 6, 2021, S. 2265-2287, doi: 10.1093/advances/nmab060.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Copper Bisglycinate mit 2 mg Kupfer, Buffered C Powder mit gut verträglichem Vitamin C, Methyl Guard mit den aktiven B-Vitaminen Folsäure, B6, B12 u.a. von Thorne Research).