*STANISŁAW ROSZKOWSKI*

# METABOLIZM MIEDZI W USTROJU LUDZKIM W WARUNKACH FIZJOLOGICZNYCH I PATOLOGICZNYCH

Z Pracowni Analityki Klinicznej Instytutu Hematologii w Warszawie
Kierownik Pracowni: dr med. *S. Roszkowski*
Dyrektor Instytutu: prof. dr med. *W. Rudowski*

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się badaniom nad metabolizmem i rolą miedzi w warunkach fizjologicznych i patologicznych. Wzrasta również zainteresowanie tym problemem ze strony lekarzy klinicystów. Oznaczanie miedzi w płynach biologicznych coraz w większym stopniu staje się rutynową metodą w laboratorium diagnostycznym. Dlatego też koniecznym jest zaznajomienie się pracowników laboratoryjnych z problematyką dotyczącą roli biologicznej i metod oznaczania tego pierwiastka.

## I. METABOLIZM I ROLA MIEDZI W USTROJU W WARUNKACH FIZJOLOGICZNYCH

Ustrój dorosłego człowieka zawiera 100—150 mg miedzi (3), z czego większość znajduje się w wątrobie, mózgu, płucach, układzie mięśniowym, kościach i śledzionie (35).

Dzienne zapotrzebowanie zdrowego człowieka określa się na 2—2,5 mg miedzi. Dziecko w wieku przedszkolnym wymaga nie więcej niż 0,1 mg/ /kg wagi ciała, a dziecko w okresie wzrostu 3—7 mg/24 godz. Zapotrzebowanie to jest pokrywane przeciętną dietą, która zawiera 1,7—4,2 mg miedzi (35).

Miedź wchłania się w górnej części jelita cienkiego (12). Mechanizm wchłaniania i czynniki regulujące ten mechanizm są nieznane. Wydalenie miedzi z ustroju ludzkiego odbywa się przez drogi żółciowe i jelita (12), a w minimalnym stopniu przez nerki (36). W warunkach chorobowych (w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym, w mniejszym stopniu w marskości wątroby) oraz po wysiłkach fizycznych zwiększa się wydalanie miedzi z moczem (27).

We krwi miedź jest prawie całkowicie związana z białkami oraz dość równomiernie rozmieszczona w krwinkach czerwonych i w osoczu (35). Badania *Donner'a* i *Daum'a* (8) wykazały, że stężenie miedzi w osoczu jest nieco wyższe niż w krwinkach czerwonych. Natomiast badania *Walda* i wsp. (36) wykazały, że w surowicy poziom miedzi wynosi 80—120 µg/100 ml, zaś w krwinkach czerwonych 98—160 µg/100 ml. Miedź w osoczu znajduje się w dwu różnych postaciach, jako tzw. miedź bezpośrednia i pośrednia. Miedź bezpośrednia reaguje z odczynnikami: dwu-tio-dwuetylo-dwukarbaminianem sodowym, wersenianem sodowym i żywicami jonowymiennymi (10). Miedź bezpośrednia związana jest głównie z albuminami i w niewielkim stopniu z betaglobulinami (8). Dializa osocza

w roztworze siarczanu miedzi prowadzi do wzrostu miedzi reagującej bezpośrednio. Wymiana miedzi między krwinkami i osoczem zachodzi w zasadzie tylko kosztem miedzi bezpośredniej i tą drogą odbywa się również cały transport miedzi w ustroju (37). Miedź bezpośrednia stanowi znikomą część (5—19%) miedzi całkowitej osocza (37).

Poziom miedzi pośredniej w osoczu ludzkim wynosi 100±11 μg/100 ml (37). Reaguje ona z błękitem alizaryny, a dopiero po zakwaszeniu kwasem solnym lub kwasem trójchlorooctowym z dwu-tio-dwu-etylo-karbaminianem sodowym, werseniąnem lub kationitami. Większość autorów uważa, że cała miedź reagująca pośrednio wchodzi w skład ceruloplazminy (12, 33, 36, 37).

Ceruloplazmina jest globuliną, wyodrębnioną po raz pierwszy w 1948 r. przez *Holmberga* i *Laurella*, o c. cz. 151 000 i zawiera 8 atomów miedzi w cząsteczce, która decyduje o jej aktywności enzymatycznej. Zawiera ona 0,33% miedzi. Ceruroplazmina jest enzymem należącym do oksydaz, które mają zdolność utleniania polifenoli i dwuamin (37).

Poza surowicą stwierdzono obecność enzymu o podobnych własnościach również w nerkach, wątrobie (37) oraz w krwinkach białych. Z ogólnej ilości białek osocza 0,03% przypada na ceruloplazminę (17). Zawartość ceruloplazminy w osoczu dorosłego, zdrowego człowieka wynosi 27—38 mg/100 ml. *Humoller* i wsp. (11) badali stosunek zawartości miedzi w ceruloplazminie do jej enzymatycznej aktywności. Stwierdzili, że aktywność ta jest np. zależna od rodzaju i stężenia buforu i że w buforze EDTA, w którym następuje odłączenie czterech z ośmiu atomów miedzi aktywność aminooksydazowa ceruloplazminy obniża się o 50%. W tych warunkach znika również aktywność oksydazy kwasu askorbinowego, ponieważ zależna jest ona od obecności labilnych atomów miedzi.

*Morell* i *Scheinberg* (20) wykazali, że można wyodrębnić co najmniej cztery rodzaje ceruloplazminy, z których dwa różnią się od siebie zawartością histydyny. W/w autorzy sądzą, że różnice te są prawdopodobnie pochodzenia genetycznego.

W surowicy ludzkiej ceruloplazmina znajduje się we frakcji alfa$_2$-globulinowej (37). Przy pomocy elektroforezy na żelu skrobiowym wykazano, że ceruloplazmina wędruje z szybkością frakcji alfa$_2$-globulinowych, razem z haptoglobiną-1. *Kościelak, Murawski* i *Niebrój-Dobosz* (19) stwierdzili, że ruchliwość elektroforetyczna oksydazy p-fenylo-dwuaminowej surowicy człowieka i zwierząt jest różna, co może być wynikiem różnicy w ciężarach cząsteczkowych białka enzymatycznego. W surowicy psa aktywność enzymu jest raczej związana z alfa$_1$-globuliną, niż z alfa$_2$-globuliną, podczas gdy u królików enzym wędruje z beta$_1$-globuliną. Podczas frakcjonowania osocza metodą Cohna ceruloplazmina znajduje się w frakcjach III-1 i IV (6, 12). *Björling* (1) opracował dokładną metodę otrzymywania i oczyszczania ceruloplazminy z ludzkiego osocza.

Do najczulszych metod oznaczania ceruloplazminy, a jednocześnie najbardziej swoistych należą metody immunochemiczne (12). Najbardziej jednak rozpowszechnione są metody oparte na oznaczaniu aktywności enzymatycznej ceruloplazminy. Substratem, wobec którego ceruloplazmina wykazuje szczególną aktywność jest p-fenylo-dwuamina.

Ceruloplazminę można również oznaczać na podstawie zawartości miedzi całkowitej w osoczu, ale metoda ta nie może być stosowana u pacjentów z chorobą *Wilsona*.

Przyjmuje się, że synteza ceruloplazminy odbywa się w wątrobie. Natomiast miejsce jej rozpadu nie jest dokładnie znane, chociaż przypu-

szcza się, że wątroba i w tym procesie odgrywa zasadniczą rolę, ponieważ jak stwierdzono, większość miedzi wydala się z żółcią (12, 35).

Oprócz miedzi pośredniej i bezpośredniej osocza istnieje jeszcze związek miedziowo-białkowy w krwinkach czerwonych. Białko to zostało wykryte w roku 1938 przez *Manna* i *Keilina* (21) i nazwane hemokupreiną, a potem erytrokupreiną. Ostatnie badania (12, 25, 30) przyniosły nowe dane o własnościach tego białka. Zawartość miedzi wynosi 0,34%, a jego c. cz. 35 000. Cząsteczka omawianego białka zawiera więc 2 atomy miedzi. Pod względem immunologicznym erytrokupreina różni się od ceruloplazminy. Jej funkcja biologiczna nie jest jeszcze poznana. Przypuszcza się, że odgrywa rolę katalizatora w procesie powstawania oksydazy cytochromowej. Z krwi ludzkiej można otrzymać erytrokupreinę metodą opracowaną przez *Nyman'a* (25).

## II. ROLA BIOLOGICZNA MIEDZI I CERULOPLAZMINY

Od czasów badań *Elvehjema* i jego wsp. (26) wiadomo, że żelazo może być użyte do syntezy hemoglobiny tylko w obecności odpowiedniej ilości miedzi. W następnych latach na podstawie prac doświadczalnych, jak również licznych obserwacji przypadków niedokrwistości występującej u zwierząt domowych, ustalono ścisły związek między powstawaniem niedokrwistości a niedoborem miedzi w pożywieniu. Stąd też wyciągnięto wniosek o istotnej roli miedzi w biosyntezie hemoglobiny u wszystkich zwierząt, mających czerwoną krew (26, 35).

*Guggenheim* i *Ickowicz* (9, 10) w badaniach nad „meat anaemia" stwierdzili, że przewaga ilościowa cynku nad miedzią w pokarmach utrudnia wchłanianie tej ostatniej w jelicie, co w następstwie doprowadza do niedokrwistości. W tych wypadkach obecność wapnia zapobiega powstawaniu niedokrwistości.

Miedź poza udziałem w metabolizmie żelaza i w czynności krwiotwórczej pełni ponadto bardzo złożone funkcje w ustroju. Wywiera ona wpływ na biosyntezę wielu enzymów, takich jak katalaza, peroksydazy i cytochromy oraz stanowi czynną grupę w cząsteczkach niektórych enzymów z grupy oksydaz (5, 6)*.

Wydaje się również, że miedź odgrywa pewną rolę w przebiegu prawidłowej ciąży. Zawartość jej w surowicy w ostatnim trymestrze ciąży wzrasta 2—3-krotnie, ulegając dalszemu podwyższeniu w czasie porodu. Podczas połogu poziom miedzi w surowicy obniża się, osiągając prawidłowe wartości po upływie 8 tygodni od porodu.

We krwi płodów poziom miedzi w tym samym czasie jest bardzo niski, co prawdopodobnie wynika z faktu, że stosunkowo duże wymiary cząsteczki ceruloplazminy uniemożliwiają jej przechodzenie przez barierę łożyskową. Ustrój płodu nie syntetyzuje ceruloplazminy, względnie synteza ta jest bardzo ograniczona (13, 31, 38).

W tkankach noworodka zawartość miedzi jest natomiast większa niż w ustroju ludzi dorosłych.

Niski poziom miedzi w surowicy noworodka wzrasta szybko w ciągu pierwszego roku życia, tak, że w IV kwartale poziom miedzi w surowicy

* M. inn. miedź ma szczególne znaczenie w metabolizmie cyklicznego adenozynomonofosforanu cykliczny AMP), jako aktywator cyklazy adenylowej i fosfodwuestemorazy. Cykliczny AMP odgrywa istotną rolę w mechanizmie działania wielu hormonów. (Red.)

i w krwinkach czerwonych osiąga wartości charakterystyczne dla osobnika dorosłego (17, 18, 29).

*Heilmeyer* i wsp. (14) uważają, że miedź odgrywa też istotną rolę w procesach obronnych ustroju. Niska zawartość miedzi w osoczu i krwinkach noworodka we wczesnym okresie niemowlęctwa ma prawdopodobnie związek ze zmniejszoną obronnością ustroju w tym okresie życia. Produkcja przeciwciał, w której ważną rolę ma odgrywać miedź zostaje w pełni uruchomiona w późniejszym czasie. Wyższa zawartość miedzi w krwinkach czerwonych w okresie późnego niemowlęctwa stanowi konieczną do życia rezerwę biokatalizatorów.

Wg poglądów *Scheinberga* (37) ceruloplazmina odgrywać może zasadniczą rolę jako regulator wchłaniania miedzi z przewodu pokarmowego. Autor ten posługując się izotopem miedzi $Cu^{64}$ stwierdził możliwość wymiany 4 atomów miedzi ceruloplazminy z jonami miedzi znajdującymi się w środowisku. Różnica stężeń miedzi w treści jelitowej i we krwi sprzyja dyfundowaniu jonów miedzi ze światła jelita do krwi. Podobne mechanizmy powodują przechodzenie miedzi z osocza do tkanek.

## III. ZABURZENIA GOSPODARKI MIEDZI W STANACH PATOLOGICZNYCH U CZŁOWIEKA

W patologii ludzkiej nie opisano dotychczas zespołu objawów zależnych wyłącznie od niedoboru miedzi. Wynika to z faktu, że przy mieszanej diecie ilość miedzi dostarczanej do ustroju jest wystarczająca, ma pokrycie zapotrzebowania tego pierwiastka. O niedostatecznym pokryciu zapotrzebowania na miedź można mówić jedynie w odniesieniu do niemowląt karmionych wyłącznie mlekiem krowim, które jest niezwykle ubogie w miedź i żelazo. Tym niemniej nie opisano dotychczas niedokrwistości wywołanej wyłącznie niedoborem miedzi u człowieka (6), jak również nie udało się wywołać doświadczalnie niedokrwistości u niemowląt przez ograniczenie miedzi w diecie (35). U dzieci z niedokrwistością na tle niedożywienia stwierdzono jednak niższą zawartość miedzi w wątrobie, niż w grupie kontrolnej (26).

W różnych zespołach chorobowych może wystąpić obniżenie lub podwyższenie poziomu miedzi we krwi. Jednym z najwcześniej poznanych stanów chorobowych, charakteryzujących się wyraźnym obniżeniem poziomu ceruloplazminy, a niekiedy i miedzi całkowitej jest opisane po raz pierwszy przez *Westphala* w r. 1883 i Wilsona w roku 1912 zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe.

Wg współczesnych poglądów (23, 34, 39) choroba Wilsona polega na uwarunkowanym genetycznie i dziedziczącym się jako cecha ustępująca zaburzeniu metabolizmu miedzi, które charakteryzuje się:

1. obniżonym poziomem ceruloplazminy i miedzi całkowitej w osoczu, przy podwyższonym niekiedy poziomie miedzi bezpośredniej związanej z albuminą,
2. zwiększonym wydalaniem miedzi z moczem,
3. odkładaniem miedzi w centralnym układzie nerwowym, w wątrobie, nerkach, a także w rogówce,
4. zwiększoną resorbcją miedzi z jelit,
5. hyperaminoacidurią pochodzenia nerkowego, a więc przy prawidłowym poziomie aminokwasów we krwi.

Uważa się, że nie całkowite związanie miedzi z białkiem jest wynikiem niedostatecznej biosyntezy ceruloplazminy (22, 34). Wolna miedź, jako

metal ciężki uszkadza ośrodkowy układ nerwowy, wątrobę oraz kanaliki nerkowe. Wg niektórych autorów (12) u chorych z chorobą Wilsona, w wielu tkankach ustroju, a szczególnie w wątrobie i mózgu mogą występować nieprawidłowe białka o zmiennej zdolności wiązania miedzi.

Z obniżeniem poziomu miedzi w osoczu można spotkać się w nerczycy lipoidowej. Obniżenie to związane jest ze zwiększonym wydalaniem ceruloplazminy z moczem (46—75 mg/24 godz.) (12, 18).

Obniżenie poziomu miedzi w surowicy zaobserwowano także w niedoczynności tarczycy (23).

W niektórych przypadkach neurologicznych i w niektórych chorobach psychicznych zaobserwowano obniżenie poziomu miedzi w osoczu (37). Również niektóre postacie atrofii niemowlęcych mogą przebiegać z obniżonym poziomem białka i miedzi w osoczu.

Kleinbaum (17) na 200 przebadanych przypadków niedokrwistości u niemowląt, w 5 przypadkach stwierdził niedokrwistość sideropeniczną, która dotyczyła niemowląt dystroficznych i przebiegała z obniżeniem w surowicy poziomu miedzi i ceruloplazminy, a także z obniżeniem zawartości miedzi w krwinkach czerwonych.

W warunkach patologicznych znacznie częściej spotyka się podwyższenie poziomu miedzi we krwi. *Kleinbaum* (18) w niedokrwistościach niemowląt (niedokrwistość z niedoboru żelaza, poinfekcyjna, nabyta niedokrwistość hemolityczna) wykazał wyraźne podwyższenie poziomu miedzi w krwinkach czerwonych i w surowicy. Podobne zachowanie się miedzi w krwinkach czerwonych i w surowicy stwierdzono i w analogicznych niedokrwistościach u osób dorosłych (26, 35).

*Dębski* (7) w roku 1961 podał wyniki badań nad zachowaniem się miedzi i żelaza w surowicy w niedokrwistościach. Autor ten stwierdził wysoki poziom miedzi przy niskim poziomie żelaza w niedokrwistościach objawów (w przebiegu nowotworów, białaczek, przewlekłych chorób zakaźnych), w niedokrwistościach hemolitycznych i w niedokrwistości Addisona-Biermera. W niedokrwistościach z niedoboru żelaza, niezależnie od etiologii obserwował prawidłowy, albo nieco obniżony poziom miedzi w surowicy.

Podwyższenie poziomu miedzi w osoczu spostrzegano również w nadtarczyczności, w ostrych i przewlekłych chorobach zakaźnych w zimnicy, w chorobie nowotorowej w czerwienicy, w talassemi, w kolagenozach, w zawałach mięśnia serca, w hemochromatozie, w chorobie gośćcowej i w stanach uczulenia (2, 3, 4, 23).

Na uwagę zasługuje zachowanie się poziomu miedzi w surowicy w chorobach wątroby. W żółtaczkach zakaźnych poziom miedzi w surowicy jest tylko nieznacznie podwyższony, a współczynnik żelazo/miedź jest większy od jedności. W żółtaczkach mechanicznych poziom żelaza w surowicy jest stosunkowo niższy, zaś poziom miedzi znacznie podwyższony. Współczynnik żelazo/miedź przyjmuje więc wartość mniejszą od 1. W marskości wątroby poziom miedzi w surowicy jest wyraźnie podwyższony, a poziom żelaza pozostaje w normie lub ulega nieznacznie obniżeniu, względnie, w niektórych przypadkach może być podwyższony.

Zachowanie się miedzi w surowicy i w krwinkach czerwonych w procesach rozrostowych układu krwiotwórczego nie jest jeszcze w pełni poznane. *Cartweight* i *Wintrobe* (5) stwierdzili wysoki poziom miedzi w przewlekłych białaczkach szpikowych i to zarówno w osoczu, jak i w krwinkach czerwonych. Jeszcze wyższe wartości zaobserwowano w ostrych białaczkach. Pod wpływem leczenia ostrych białaczek szpiko-

wych kortykoidami obserwuje się spadek poziomu miedzi w osoczu do wartości prawidłowych, a przejściowo nawet poniżej normy (17, 32). Prawidłowy poziom miedzi w osoczu otrzymuje się przede wszystkim w tych przypadkach, w których kortykoidy wywierają dodatni efekt kliniczny i cytohematologiczny. Jednocześnie z zaostrzeniem się procesu chorobowego obserwuje się wzrost poziomu miedzi i ceruloplazminy i w osoczu do bardzo wysokich wartości (17, 32).

*Kleinbaum* (17, 18) wykazał, iż u dzieci z ostrą i przewlekłą białaczką szpikową bilans miedzi jest dodatni, podczas gdy u dzieci zdrowych i z innymi zespołami chorobowymi — ujemny. Wynika więc stąd, że resorbcja miedzi z przewodu pokarmowego dzieci białaczkowych może być zwiększona. Przemawia za tym także zwiększony poziom ceruloplazminy w surowicy.

Badania *Dębskiego* (7) wykazały, że chorzy z procesem rozrostowym układu krwiotwórczego wykazywali wyraźny wzrost poziomu miedzi w osoczu z jednoczesnym obniżeniem poziomu żelaza. Wyjątek stanowiły białaczki mieloblastyczne, w których wysokiemu poziomowi miedzi z reguły towarzyszył podwyższony poziom żelaza. Po leczeniu środkami antymitotycznymi w większości przypadków przewlekłej białaczki limfatycznej i ziarnicy złośliwej poziom żelaza zwiększał się, zaś poziom miedzi obniżał do wartości prawidłowych równolegle z uzyskaniem pełnej lub prawie pełnej remisji klinicznej. W białaczkach mieloblastycznych, w szpiczaku mnogim oraz białaczkach opornych na leczenie środkami antymiotycznymi i antymetabolicznymi zawartość miedzi utrzymywała się na wysokim poziomie.

Na oddzielne omówienie zasługuje zjawisko wzrostu poziomu miedzi w surowicy w ziarnicy złośliwej. W schorzeniu tym zaobserwowano równoległość między objawami klinicznymi a poziomem miedzi w surowicy. W większości przypadków polepszenie kliniczne szło w parze ze spadkiem poziomu miedzi, podczas gdy zaostrzenie procesu chorobowego było zawsze związane ze wzrostem poziomu miedzi w surowicy (16, 28, 32). Zachowanie się miedzi w krwinkach czerwonych w ziarnicy złośliwej jest mniej charakterystyczne niż zmiany poziomu miedzi w osoczu. Na ogół jednak zawartość miedzi w krwinkach czerwonych jest również podwyższona w tym schorzeniu i wzrasta równolegle do poziomu miedzi w surowicy (28, 32).

## IV. ZNACZENIE DIAGNOSTYCZNE OZNACZANIA MIEDZI I CERULOPLAZMINY W SUROWICY

Oznaczanie miedzi i ceruloplazminy w surowicy ma zasadnicze znaczenie w chorobie Wilsona, gdzie warunkiem rozpoznania jest stwierdzenie niskiego poziomu ceruloplazminy w surowicy lub jej braku, oraz obniżenia poziomu miedzi całkowitej, czemu może towarzyszyć odpowiednio wyższy poziom miedzi bezpośredniej wiązanej z albuminami. Rozpoznanie potwierdza zwiększone wydalanie miedzi z moczem oraz hyperaminoaciduria pochodzenia nerkowego, tj. przy prawidłowym poziomie aminokwasów we krwi (22, 34, 39).

Diagnostyczne znaczenie większonego poziomu miedzi i ceruloplazminy w surowicy nie jest wielkie. Zjawisko to nie jest bowiem swoiste dla określonej choroby, a występuje w wielu różnych stanach patologicznych, przede wszystkim zaś w procesach infekcyjnych i w chorobie nowotworowej (5, 11, 24).

Wzrost poziomu miedzi w surowicy jest obok wzrostu poziomu seromukoidu, glikoprotein, mukopolisacharydów oraz tzw. białka odczynowego typowym objawem w tzw. ostrej fazie procesów zapalnych (11, 24).

Oznaczanie poziomu miedzi i ceruloplazminy w surowicy może mieć pewną wartość diagnostyczną w ziarnicy złośliwej. Najwyższe wartości poziomu miedzi w tej grupie chorych przekraczały 400 μg/100 ml (32), czego nie stwierdzono w żadnej innej grupie chorych. Jest to o tyle ważne, że we wczesnych okresach ziarnicy złośliwej rozpoznanie tego schorzenia na podstawie badania mikroskopowego może natrafiać na duże trudności, ponieważ obraz histologiczny węzła chłonnego jest często nietypowy. Stwierdzenie wyjątkowo wysokich wartości miedzi w surowicy może wówczas w znacznym stopniu potwierdzić rozpoznanie kliniczne. Wysoki poziom miedzi w surowicy zaobserwowano u chorych w okresie największej aktywności procesu chorobowego. Dotyczy to zarówno chorych z nowotworami złośliwymi, wywodzącymi się z różnych narządów (4, 16, 24). jak i procesów rozrostowych układu krwiotwórczego (32). Natomiast we wczesnych okresach choroby nowotworowej, jak i procesów rozrostowych układu krwiotwórczego lub też w czasie remisji klinicznej można było zaobserwować prawidłowy poziom miedzi w surowicy lub tylko niewielki jego wzrost (15, 16, 24, 32).

Wg niektórych autorów trudno jest ocenić wpływ leczenia radiologicznego jak również leczenia przy pomocy środków cytostatycznych na poziom miedzi i ceruloplazminy w osoczu (24). Wpływ ten ma raczej charakter pośredni. Tam gdzie przejściowo udaje się zahamować postęp procesu chorobowego dochodzi do spadku poziomu miedzi i ceruloplazminy. W pewnych przypadkach może to mieć nawet znaczenie rokownicze.

Stałe utrzymywanie się wysokiego poziomu miedzi mimo leczenia może sugerować wytworzenie się oporności na dany lek, co z kolei stanowiłoby sygnał do jego zmiany względnie też do zwiększenia dawki terapeutycznej (32).

Z biochemicznego punktu widzenia mechanizmy prowadzące do wzrostu poziomu miedzi we krwi, jak również znaczenie biologiczne tego zjawiska pozostają dotychczas niewyjaśnione (8). Winno to być bodźcem do prowadzenia dalszych i coraz bardziej intensywnych badań nad metabolizmem miedzi w ustroju człowieka.

## PIŚMIENNICTWO

1. *Björling H.*: Vox Sanquinins 1963, 6, 641. — 2. *Brücknerova O.*: Vnitřni Lekařstvi 1964, 3, 216. — 3. *Brzozowski R.*: Rozprawy Wydziału Nauk Medycznych 1963, 16, 147. — 4. *Bariety M., Gajdos A.*: La Presse Medicale 1964, 54, 3259. — 5. *Cartwright G. E.*: Copper metabolism in human subjects. W „Copper Metabolism A symposium on Animal, Plaut, and Soil Relationship edited. *W. D. Mac Elroy* and *B. Glass*, Baltimore, The Johus Hopkins Press, 1950. — 6. *Carol P.*: Erythrocytes et erythropathies. Masson, Paris 1957. — 7. *Dąbski H.*: Pol. Tyg. Lek., 1961, 52, 2027. — 8. *Donner L., Daum S.*: Cas. Lek. Ces., 1952, 31, 393. — 9. *Guggenheim K., Ickowicz M.*: M. Brit. J. Haemat., 1963, 1, 25. — 10. *Guggenheim K.*: Blood 1964, 6, 786.

11. *Gault M. H., Stein J., Arnoff A.*: Gastrology, 1966, 50, 1. — 12. *Hořejši J.* i wsp.: Zaklady Klinicke Biochemie vevnitřnim lekařstvi. Praha 1970. — 13. *Hejduk J.*: Ginekol. Polska 1963, 2, 165. — 14. *Heilmeyer L.*: Das Kupfer Handuck der allpemeinen Pathologie. Der Stoffwechsel II. Springer-Verlag, Berlin 1957. — 15. *Holmberg C. G., Laurell C. B.*: Scand. Jour. Lab. and Clin. Inves 1951, 3, 103. —

16. *Jensen K., Bjorn Thoring E. B., Andersen C. J.*: Scand. J. of Haemat., 1964, 1, 63. — 17. *Kleinbaum H.*: Proc. of the VIII Congress Eur. Soc. Haem. Vien 1961, Basel 1962. — 18. *Kleinbaum H.*: Folia Haematologica 1963, 1, 73. — 19. *Kościelak J., Murawski K., Niebrój-Dobosz I.*: Acta Physiol. Polon., 1959, 10, 685. — 20. *Morel A. G., Scheinberg I. H.*: Science 1960, 131, 930.

21. *Mann T., Keilin D.*: Proc. Roy. Soc., London 1938, Series B., 126, 303. — 22, *Matthews W.B.*: J. Neurolog. Neurosurg. Psyciat., 1954, 4, 242. — 23. *Mannet P., Saint-Pierre A.*: Pediatrie 1959, 3, 227. — 24.*Marecek Z., Hoenigova J.*: Čas. Lek. Čes., 1969, 108, 121. — 25. *Nyman P. O.*: Biochim. Biophys. Acta, 1960, 2, 387. — 26. *Netoušek M.*: Klinicka Hematologia S. Z. N. Praha 1962, 131. — 27. *Poortmans J., Kerchove E., van Jourgers J. J.*: Clin. Chim. Acta 1963, 8, 485. — 28. *Pagliardi E., Giangrandi E.*: Acta Haemat., 1960, 24, 201. — 29. *Pajerova A., Tarazek J.*: Acta Pediat., 1960 2, 113, — 30. *Pagliardi E., Proto V., Giangrandi E., Fiorina L.*: J. Haemat., 1959, 5, 217.

31. *Poczekaj J., Hejduk J., Chodera A.*: Ginekol. Polska 1963, 34, 2. — 32. *Roszkowski S.*: Problemy krwiodawstwa 1966, 6, 77. — 33. *Scheinberg I. H., Harris R. S., Morell A. G., Dubin D.*: Neurology 1958, Suppl. 1, 44. — 34. *Sass-Kortsak A., Cherniak H., Geiger D. W., Slater R. J.*: J. Clin. Invest., 1959, 38, 172. — 35. *Wintrobe M. M.*: Clin. Haematology edit. Philadelphia 1967. — 36. *Wald I., Murawski K., Szajbel W.*: Pol. Arch. Med. Wewn., 1962, 10, 32. — 37. *Wald I., Murawski K., Szajbel W.*: Post. Hig. i Med. Doświad., 1959, 13, 697. — 38. *Wójcicka J., Zapałowski Z.*: Ginekologia Polska 1963, 2,165. — 39. *Walske J. M., Briggs J.*: Lancet 1962, 11, 263.

Wpłynęło dnia 8. V. 1970

Adres autora: Pracownia Analityki Klinicznej Instytutu Hematologii Warszawa, ul. Chocimska 5.