

UMWELTFORSCHUNGSPLAN DES
BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT,
NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT

Forschungsbericht 296 61 116 (alt 216 06 116)
UBA-FB 000364



**Epidemiologische Untersuchung
zum Risiko frühkindlicher
Lebererkrankungen durch
Aufnahme kupferhaltigen
Trinkwassers mit der
Säuglingsnahrung**

von

**Dr. med. Björn P. Zietz und
Prof. Dr. med. Hartmut Dunkelberg**

Unter Mitarbeit von

**Dr. med. J. Dassel de Vergara
Dr. med. H. Schneider
Dr. med. A. Heutelbeck
C. Steinbüchel
Dr. med. G. Gahnz
Cand. med. B. Keßler-Gaedtke**

sowie technischer Assistenz von

C. Behinke, H. Fröhlich, S. Irmer, M. Jordan, K. Kleinschmidt.

Abteilung Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin,
Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Diese TEXTE-Veröffentlichung kann bezogen werden bei

Vorauszahlung von 10,00 €

durch Post- bzw. Banküberweisung,
Verrechnungsscheck oder Zahlkarte auf das

Konto Nummer 4327 65 - 104 bei der
Postbank Berlin (BLZ 10010010)
Fa. Werbung und Vertrieb,
Ahornstraße 1-2,
10787 Berlin

Parallel zur Überweisung richten Sie bitte
eine schriftliche Bestellung mit Nennung
der **Texte-Nummer** sowie des **Namens**
und der **Anschrift des Bestellers** an die
Firma Werbung und Vertrieb.

Der Herausgeber übernimmt keine Gewähr
für die Richtigkeit, die Genauigkeit und
Vollständigkeit der Angaben sowie für
die Beachtung privater Rechte Dritter.
Die in der Studie geäußerten Ansichten
und Meinungen müssen nicht mit denen des
Herausgebers übereinstimmen.

Herausgeber: Umweltbundesamt
Postfach 33 00 22
14191 Berlin
Tel.: 030/8903-0
Telex: 183 756
Telefax: 030/8903 2285
Internet: <http://www.umweltbundesamt.de>

Redaktion: Fachgebiet II 4.7
Dr. Hermann H. Dieter

Berlin, Februar 2003

Berichts-Kennblatt

1. Berichtsnummer UBA-FB 296 61 116	2.	3. Umweltchemikalien/ Schadstoffwirkungen
4. Titel des Berichtes Epidemiologische Untersuchung zum Risiko frühkindlicher Lebererkrankungen durch Aufnahme kupferhaltigen Trinkwassers mit der Säuglingsnahrung.		
5. Autor(en), Name(n), Vorname(n) • Zietz, Björn P. • Dunkelberg, Hartmut		8. Abschlussdatum 17.12.2001
6. Durchführende Institution (Name, Anschrift) Abt. für Allg. Hygiene und Umweltmedizin, Medizinische Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen, Windausweg 2, D-37073 Göttingen		9. Veröffentlichungsdatum
		10. UFOPLAN-Nr.
		11. Seitenzahl 184
		12. Literaturangaben 116
7. Fördernde Institution (Name, Anschrift) Umweltbundesamt Postfach 33 00 22 D-14191 Berlin		13. Tabellen und Diagramme 40
		14. Abbildungen 1
15. Zusätzliche Angaben		
16. Kurzfassung Die Rolle von Kupfer im Zusammenhang mit einer frühkindlichen Leberzirrhose, der Non-Indian Childhood Cirrhosis (NICC) ist viel diskutiert worden. Eine Kupferexposition über das Trinkwasser wurde dabei mit der Erkrankung in Zusammenhang gebracht. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, im Rahmen einer epidemiologischen Erhebung eine Prävalenzschätzung zum Vorkommen erhöhter Kupferkonzentrationen im Trinkwasser von Haushalten mit Kupferleitungen durchzuführen und den Gesundheitszustand von überdurchschnittlich exponierten Säuglingen zu kontrollieren. Das Studiengebiet lag einerseits im südlichen Niedersachsen (Deutschland) und im Stadtgebiet von Berlin (Deutschland). Insgesamt wurden im Studiengebiet im südlichen Niedersachsen (Göttingen und Umgebung) Wasserproben aus 1674 Haushalten mit Säuglingen untersucht. Die durchschnittliche Kupferkonzentration lag dabei bei 0,18 mg/l in den 1619 gesammelten Stagnationsproben und bei 0,11 mg/l in den 1660 gesammelten Spontanproben.		

Es ergaben sich dabei erhebliche regionale Unterschiede. Bei 10,3 % aller Haushalte wurden Kupferkonzentrationen von 0,5 mg/l oder darüber gefunden. Diese Familien wurden gebeten, zusätzlich zwei Tagesprofilproben zu sammeln. Ergab sich dabei ein Kupferwert von 0,8 mg/l oder mehr im Trinkwasser und der Säugling hatte eine definierte Mindestmenge davon aufgenommen, wurde den Eltern zu einer pädiatrischen Untersuchung ihres Kindes geraten. Insgesamt wurden vierzehn Säuglinge kinderärztlich untersucht, elf davon auch mittels einer Blutentnahme. Keines dieser Kinder zeigte dabei Zeichen einer Leberfunktionsstörung.

Im Studienteil Berlin wurde bei insgesamt 2944 Haushalten mit Säuglingen das Trinkwasser auf Kupfer hin untersucht. Unabhängig von Screening-Tagesprofilen wurden 2619 Haushalte mit Tagesprofil 1 und 2 untersucht. Der gemessene Mittelwert für Kupfer lag in diesen bei 0,44 mg/l bzw. 0,56 mg/l im Tagesprofil 1 bzw. 2. Eine kinderärztliche Untersuchung wurde bei Säuglingen aus Haushalten mit Kupferkonzentrationen über 0,8 mg/l in einem oder beiden Tagesprofilen (traf bei 29,9 % der beprobten Haushalte zu) und einer definierten Minimumaufnahme des Wassers empfohlen. Bei fast allen dieser insgesamt 541 Säuglingen, für die eine kinderärztliche Untersuchung empfohlen worden war, wurde diese auch durchgeführt, davon bei 183 auch mittels einer Blutentnahme. Keines der Kinder zeigte hierbei Zeichen einer Leberschädigung oder Lebererkrankung, auch wenn einige Serumparameter ausserhalb des Referenzbereiches lagen und die abdominale Sonographie in fünf Fällen auffällige Befunde ergab. Weiterhin konnten auch keine Hinweise auf einen negativen gesundheitlichen Effekt von Kupfer in der statistischen Auswertung der Parameter Serumkupfer, GOT, GPT, GGT, Bilirubin gesamt oder Coeruloplasmin im Zusammenhang mit verschiedenen täglichen Kupferaufnahmen und Gesamtkupferaufnahmen gefunden werden. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung von Serumparameter und Kupferexposition konnte nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich in dieser Studie kein Hinweis auf eine gesundheitliche Gefährdung durch an die öffentliche Wasserversorgung angeschlossene Hausinstallationen aus Kupfer ergab.

17. Schlagwörter

Kupfer, öffentliche Wasserversorgung, Trinkwasser, Non-Indian Childhood Cirrhosis.

18. Preis

19.

20.

Report Cover Sheet

1. Report No. UBA-FB 296 61 116	2.	3.
4. Report Title Epidemiological investigation on chronic copper toxicity to children exposed via the public drinking water supply.		
5. Author(s), Family Name(s), First Name(s) • Zietz, Björn P. • Dunkelberg, Hartmut		8. Report Date Dec. 17th, 2001
6. Performing Organisation (Name, Address) Abt. für Allg. Hygiene und Umweltmedizin, Medizinische Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen, Windausweg 2, D-37073 Göttingen		9. Publication Date
		10. UFOPLAN-Ref. No.
		11. No. Of Pages 184
		12. No. of Reference 116
7. Funding Agency (Name, Address) Umweltbundesamt Postfach 33 00 22 D-14191 Berlin		13. No. of Tables, Diagramms 40
		14. No. of Figures 1
15. Supplementary Notes		
16. Abstract The role of copper in connection with a form of early childhood liver cirrhosis, Non-Indian Childhood Cirrhosis (NICC), has been the topic of much discussion. Copper in drinking water has been associated with this disease. This epidemiological study examines the exposition of infants to increased copper concentrations through drinking water from public water supplies and if this dietary copper intake can cause liver damage in early childhood. The area investigated was located in southern Lower Saxony, Germany, and in the city of Berlin, Germany. In total water samples from 1674 households with infants were tested for copper in the study part performed in southern Lower Saxony (Göttingen and area). The mean copper concentration was 0.18 mg/l in the 1619 collected stagnation samples and 0.11 mg/l in the 1660 random daytime samples.		

There were notable regional differences in copper values. In 10.3 % of all sampled households a copper value of 0.5 mg Cu/l or more was found. These families were requested to additionally collect two composite samples. An increased level of copper in the drinking water with copper concentrations at or above 0.8 mg/l in the composite samples and an a defined minimum ingestion of tap water was followed by a recommendation of a paediatric examination. Fourteen infants were examined by a paediatrician and of these eleven received a blood serum analysis. None of the examined infants showed any signs of liver malfunction.

In the study part performed in Berlin in total water samples from 2944 households with infants were tested for copper. In the 2619 collected composite samples taken independently of screening samples the mean copper concentration was 0.44 mg/l in the composite samples type 1 and 0.56 mg/l in type 2. Families having a copper concentration at or above 0.8 mg/l in one or both of the composite samples (29.9 % of all sampled households) and a defined minimum ingestion of tap water of their infant were recommended to undergo a paediatric examination. Nearly every of the 541 recommended infants were examined by a local paediatrician and of these 183 received a blood serum analysis, too. None of the infants had clear signs of a liver disease although a few serum parameters lay outside the accompanying reference range and abdominal ultrasound imaging gave slightly unusual results in five cases. Additionally no signs of a negative health effect could be found in the statistical analysis of the serum parameters GOT, GPT, GGT, total bilirubin, serum copper, or ceruloplasmin in relation to estimated daily and total copper intakes of the infants from tap water. No dose relation of serum parameters and estimated copper intakes could be established.

From the results of this study, no indication of a hazard due to copper pipes connected to public water supplies could be found.

17. Keywords

Copper, tap water, public water supply, , Non-Indian Childhood Cirrhosis.

18. Price

19.

20.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	13
1.1. Thema und Ziel der vorliegenden Studie.....	13
1.2. Kupfer - Allgemeine Substanzbeschreibung	14
1.3. Geschichtliche Aspekte von Kupfer	15
1.4. Vorkommen und Verbreitung von Kupfer in der Umwelt	15
1.5. Kupfergehalte in Lebensmitteln.....	23
1.6. Kupfer - Bioverfügbarkeit und Resorption.....	26
1.7. Transport und Speicherung.....	30
1.8. Metabolisierung und Ausscheidung.....	33
1.9. Biologische Funktionen von Kupfer.....	35
1.10. Akute und chronische Toxizität von Kupfer.....	38
1.11. Wichtige kupferassoziierte Erkrankungen.....	40
1.12. Indian Childhood Cirrhosis (ICC) und Non-Indian Childhood Cirrhosis – und Differentialdiagnosen.....	42
1.13. Empfehlungen und Grenzwerte für Kupfer	47
 2. Studententeil Göttingen.....	 49
2.1. Untersuchungskollektiv, Material und Methoden.....	49
2.2. Ergebnisse der Trinkwasseranalysen	54
2.3. Kupferkonzentrationen in Tagesprofilproben und gesundheitlicher Status von exponierten Säuglingen.....	62
 3. Studententeil Berlin	 68
3.1. Untersuchungskollektiv, Material und Methoden.....	68
3.2. Ergebnisse der Trinkwasseranalysen	74
3.3. Gesundheitszustand von über das Trinkwasser mit Kupfer exponierten Kindern	80
3.4. Statistische Analyse der Serumwerte der exponierten Kinder.....	98

3.5. Erläuterung und Vergleich der Ergebnisse aus dem Studienteil Berlin.....	104
4. Pilotstudie Thüringen.....	113
5. Zusammenfassung: deutsch - englisch	115
6. Danksagung.....	122
7. Publikation der Studienergebnisse	123
8. Literatur	127
9. Anhang- Anschreiben, Fragebögen, Antwortschreiben, Ergebnisse der Blutentnahmen im Studienteil Berlin.	140
9.1. Studienteil Göttingen – Anschreiben, Fragebögen, Antwortschreiben (Blatt G1 – G8)	140
9.2. Studienteil Berlin – Anschreiben, Fragebögen, Antwortschreiben (Blatt B1 – B10)	156
9.3. Studienteil Thüringen – Anschreiben, Antwortschreiben (Blatt T1 – T3)	171
9.4. Messergebnisse der Blutproben im Studienteil Berlin	175
9.5 Detaillierte Daten zur Kupferexposition von laborchemisch untersuchten Kindern im Studienteil Berlin	183

Abbildungs- und Diagrammverzeichnis

Einleitung

Abb. 1.1. Anteil verschiedener Länder an der Kupferminen-Produktion 1998.....	16
---	----

Studienteil Göttingen

Abb. 2.1.a: Kupfermesswerte im Studienteil Göttingen (alle gemessenen Haushalte und unabhängig vom Installationsmaterial).....	55
Abb. 2.1.b: Kupfermesswerte in Trinkwasser aller gemessenen Haushalte im Studienteil Göttingen. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden Kupferwerte $< 0,1$ eliminiert.	56
Abb. 2.2.: Kupfermesswerte in Haushalten mit Kupferleitungen (lt. Erstbefragung).	59
Abb. 2.3.: Mittelwerte und Mediane der Kupferkonzentrationen in gesammelten Stagnationsproben in verschiedenen Altersklassen (Bau oder Renovierung) der Hausinstallation im Studienteil Göttingen.	60

Studienteil Berlin

Foto 3.1. Im Studienteil Berlin für die Tagesprofilsammlung verwendete Kunststoffprobefläschchen (Vierkant-Polyethylen-Flaschen mit Schraubverschluss, Typ 2007, Firma Nalgene).	69
Abb. 3.1. Durchschnittliche Kupferkonzentrationen in verschiedenen Klassen des Installationsalters in Tagesprofil 1 und 2 (gesammelt unabhängig von Screening-Proben; Zahl der Proben je Klasse mindestens 29 und maximal 765 in der jüngsten Klasse).	78
Abb. 3.2. Durchschnittliche Kupferkonzentrationen bei Haushalten, die explizit angaben Kupferrohre zu haben, in verschiedenen Klassen des Installationsalters in Tagesprofil 1 und 2.	79
Abb. 3.3. GOT-, GPT- und GGT-Werte im Plasma von exponierten Säuglingen.	81
Abb. 3.4. a. Serum GOT und geschätzte Gesamtkupferaufnahme über das Trinkwasser (errechnet mit Kupferkonzentrationen aus Tagesprofil 1) mit linearer Trendlinie.	82
Abb. 3.4. b. Serum GOT und geschätzte mittlere Tageskupferaufnahme über das Trinkwasser (errechnet mit Kupferkonzentrationen aus Tagesprofil 1) mit linearer Trendlinie.	83

Abb. 3.4. c. Serumkupferkonzentrationen und geschätzte Gesamtkupferaufnahme über das Trinkwasser (errechnet mit Kupferkonzentrationen aus Tagesprofil 1) mit linearer Trendlinie.....	84
Abb. 3.4. d. Coeruloplasmin-Konzentrationen und geschätzte Gesamtkupferaufnahme über das Trinkwasser (errechnet mit Kupferkonzentrationen aus Tagesprofil 1) mit linearer Trendlinie.....	85
Abb. 3.4. e. GPT im Serum und geschätzte Gesamtkupferaufnahme über das Trinkwasser (errechnet mit Kupferkonzentrationen aus Tagesprofil 1) mit linearer Trendlinie.....	86
Abb. 3.4. f. Bilirubin gesamt im Serum und geschätzte Gesamtkupferaufnahme über das Trinkwasser (errechnet mit Kupferkonzentrationen aus Tagesprofil 1) mit linearer Trendlinie.....	87
Abb. 3.4. g. Errechnetes „Freies Kupfer“ im Serum und geschätzte Gesamtkupferaufnahme über das Trinkwasser (errechnet mit Kupferkonzentrationen aus Tagesprofil 1) mit linearer Trendlinie	88

Tabellenverzeichnis

Einleitung

Tabelle 1a: Aufstellung kupferhaltiger Pflanzenschutzmittel (sämtliche mit Wirkung als Fungizid).....	18
Tabelle 1b: Hintergrundwerte für Kupfer in Oberböden der Bundesrepublik Deutschland.	20
Tabelle 1c: Kupfergehalte von pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln nach den Nährwerttabellen von Souci et. al., 1994.	24
Tabelle 1d: Einfluss verschiedener Nahrungsbestandteile auf die Kupferresorption im Darm.	27
Tabelle 1e: Kupfergehalte in menschlichen Organen (bezogen auf das Frischgewicht) und Körperflüssigkeiten.....	31
Tabelle 1f: Wichtige bekannte kupferhaltige Proteine bei Säugern.	33
Tabelle 1g: Kupferkonzentration und ungefähre Tagesausscheidung durch Körperflüssigkeiten bei erwachsenen Menschen.....	34
Tabelle 1h: Manifestationsmöglichkeiten der ICC.....	42
Tabelle 1i: Ätiologische Übersicht frühkindlicher Leberzirrhosen.	45
Tabelle 1j: Ätiologischer Überblick über kindliche (juvenile) Leberzirrhosen.....	46
Tabelle 1k: Internationale Grenzwerte, Richtwerte und Empfehlungen.	48

Studienteil Göttingen

Tabelle 2a: Übersicht über die Probenahmeverfahren im Studienteil Göttingen.	50
Tabelle 2b: Details zum Analyseverfahren der Serumparameter im Universitätsklinikum Göttingen.	53
Tabelle 2c: Kupferkonzentrationen, Messwerte von physikalischen und chemischen Parametern, sowie signifikante Rangkorrelationen von Kupferwerten und der wasserchemischen Parameter.	58
Tabelle 2d: Angaben zu den untersuchten Tagesprofilen im Studienteil Göttingen.	62
Tabelle 2e: Ergebnisse der Blutentnahmen bei exponierten Säuglingen Teil 1.	64
Tabelle 2f: Ergebnisse der Blutentnahmen bei exponierten Säuglingen Teil 2.....	65

Studienteil Berlin

Tabelle 3a: Methoden der Probeentnahme (Zweitagesbeprobung).	71
Tabelle 3b: Kriterien für die Mitglieder der Risikogruppe.	72
Tabelle 3c: Statistische Übersicht über Tagesprofilproben aus Berlin, die unabhängig von Screeningproben gesammelt wurden.	75
Tabelle 3d: Ergebnisse von den acht Berliner Haushalten, die zusätzlich zu den Kupfer- und Bleiwerten im Trinkwasser auf chemisch physikalische Parameter untersucht wurden.	76
Tabelle 3e: Ergebnisse der Serumanalysen bei Kindern mit Ausreißern bei den Parametern Serum-Kupfer, GOT, GPT und GGT; Kindern mit Kontrollblutentnahmen oder Kinder mit Auffälligkeiten in den abdominalen Sonographien.	91
Tabelle 3g: Mittelwerte von Serumparametern in drei unterschiedlichen Expositionsgruppen.	101

Studienteil Thüringen

Tabelle 4a: Einzeldaten des kinderärztlich untersuchten Säuglings der Risikogruppe in Thüringen.	114
--	-----

Anhang

Tabelle 9a: Messergebnissen der Blutproben der untersuchten Kinder und ihre Kupfer- Exposition im Studienteil Berlin.	176
Tabelle 9b: Detaillierte Expositionsdaten der laborchemisch untersuchten Kinder im Studienteil Berlin, deren Haushalt Kupferkonzentrationen von 1,5 mg/l oder mehr in einem der Tagesprofilproben aufwiesen.	183

1. Einleitung

1.1. Thema und Ziel der vorliegenden Studie

Das Ziel der Arbeit war es, im Rahmen einer in einer prospektiven epidemiologischen Erhebung einen möglicher Zusammenhang zwischen dem Kupfergehalt des Trinkwassers für die Säuglingsernährung und dem Risiko einer frühkindlichen Leberschädigung zu untersuchen. Hierzu sollte der Gesundheitszustand von überdurchschnittlich mit Kupfer exponierten Säuglingen kontrolliert werden, mit der gezielten Fragestellung, ob bei exponierten Säuglingen klinische, klinisch-chemische oder sonographische Veränderungen bestehen, die frühe Hinweise auf die Genese einer kupferassoziierten frühkindlichen Leberzirrhose (Leberzirrhosen im Alter bis zum sechsten Lebensjahr) liefern können. Es sollte damit abgeschätzt werden, ob ein gesundheitliches Risiko für Säuglinge besteht, die früh kupferhaltiges Trinkwasser aus dem öffentlichen Versorgungsnetz in Berlin erhalten.

Die gesamte Studie wurde von dem Ethikkomitee der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität in Göttingen, mit der Antragsnummer 12/7/96 genehmigt.

1.2. Kupfer - Allgemeine Substanzbeschreibung

Kupfer ist ein metallisches Element mit dem chemischen Symbol Cu und der Ordnungszahl 29. Das reine Element ist rötlich-glänzend und hat eine Dichte von $8,94 \text{ g/cm}^3$. Der Schmelzpunkt liegt bei 1083 °C und der Siedepunkt bei 2595 °C . Die Härte nach Mohs beträgt 2,5–3 und die Zugfestigkeit $20\text{--}45 \text{ kg/mm}^2$. Der Name leitet sich ab vom lateinischen Wort cuprum, entstanden durch Abwandlung von lat.: aes cyprium nach dem alten Fundort Cypern. Das Atomgewicht beträgt 63,546 Dalton. Natürliche Isotope sind ^{63}Cu (Häufigkeit: 69,17 %) und ^{65}Cu (Häufigkeit: 30,83 %); daneben sind künstliche Kupfer-Isotope mit Halbwertszeiten zwischen 3,2 Sekunden und 61,88 Stunden bekannt.

Kupfer steht in der ersten Nebengruppe des Periodensystems zusammen mit Silber und Gold, und wird wie diese gelegentlich zu den Übergangsmetallen gezählt. Es zeigt als Halbedelmetall mit diesen Edelmetallen einige Ähnlichkeiten. So sind z. B. Silber und Kupfer die besten Leiter für Wärme und Elektrizität. Von den physikalischen Eigenschaften her ist Kupfer ein ziemlich hartes, dabei gleichzeitig sehr zähes und dehnbares Metall [Römpp, 1995; Breuer, 1983].

Die Härte von Kupfer kann durch Beimengungen von anderen Metallen (insbesondere Arsen und Antimon) noch beträchtlich gesteigert werden. Wichtige Legierungen von Kupfer sind mit Zink (Messing), Zinn (Bronzen), Nickel (Konstantan, Monelmetall), Nickel und Zink (Neusilber) sowie mit Quecksilber (Kupferamalgam) [Breuer, 1983].

Kupfer tritt in den Oxidierungs-Stufen 0, +1, +2 und +3 (selten +4) auf, wobei die Kupfer(II)-Salze (meist blaue oder grüne Verbindungen) am stabilsten sind. [Römpp, 1995].

1.3. Geschichtliche Aspekte von Kupfer

Archäologisch Funde von Kunstgegenständen aus gehämmertem Kupfer gehen zurück bis in das 6. bis 5. Jahrtausend vor Christus. Sie wurden in Anatolien, Irak, Iran und Syrien gefunden. Nach 3800 v. Chr. wurde Kupfer und seine Legierung Bronze zu einem häufig genutzten Material, aus dem Waffen, Schmuckstücke und verschiedene Geräte hergestellt wurden (Kupfer-, Bronzezeit) [Zumkley, 1990]. Der eigentliche Bergbau begann vor ca. 3000 Jahren in der heutigen Negev-Wüste. Während der Römerzeit lagen die ergiebigsten Kupferminen auf Cypem [Römpf, 1995]. Das erste Kupfer-Monopol wurde um 1500 von den Fuggern errichtet [Breuer, 1983].

Im Altertum wurde Kupfer therapeutisch verwendet; so wird im Papyrus Ebers (1553 und 1550 v. Chr.) Kupfer als Behandlungsmittel für Kopfschmerzen, Krämpfe, Brandwunden, Hautjucken, Halstumoren und Augenerkrankungen genannt. Auch bekannte Ärzte wie Hippokrates, Dioskorides und im Mittelalter Paracelsus nutzen es zur Behandlung von verschiedenen Erkrankungen [Zumkley, 1990].

1.4. Vorkommen und Verbreitung von Kupfer in der Umwelt

Kupferabbau und Verwendung von Kupfer und seinen Verbindungen

Kupfer steht bei Betrachtung der obersten 16 Kilometer der festen Erdkruste in der Häufigkeitsliste der Elemente an 25. Stelle. So bestehen ca. 0,007% des obersten Anteils der Erdkruste aus diesem Metall. Kupfer kommt als Halbbedelmetall gelegentlich gediegen oder auch mit anderen Elementen vergesellschaftet vor, doch überwiegen die Kupfer-Mineralen [Römpf, 1995].

Alle heutzutage wirtschaftlich wichtigen Kupferminerale sind Sulfide, wie Kupferkies (Chalkopyrit, CuFeS_2), Kupferglanz (Chalkosin, Cu_2S) und Buntkupfererz (Bornit, Cu_5FeS_4). Historisch waren im Kupferbergbau auch gediegenes Kupfer, die beiden

Karbonate Kupferlasur (Azurit, $\text{Cu}(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$) und Malachit ($\text{Cu}_2(\text{OH})_2\text{CO}_3$), sowie die beiden Kupferoxide Tenorit (CuO) und Rotkupfererz (Cuprit, Cu_2O) von großer Bedeutung. Kupferoxid- und Kupferkarbonat-Vorkommen sind das Ergebnis von Verwitterungsvorgängen zwischen Atmosphäre, Grundwasser und den Kupfersulfiderzen [Breuer, 1983; Craig et al., 1996].

Mitte der 90iger Jahre des 20. Jahrhunderts waren Chile, die USA, die GUS-Staaten und Polen die größten Kupfererzproduzenten von 60 Staaten, die Kupferförderung betrieben haben. Die Weltjahresproduktion betrug etwa 9,3 Mio. t Kupfer. Insgesamt sind auf der Welt bis zu diesem Zeitpunkt geschätzte 280 Mio. t Kupfer gefördert worden. Die größten bekannten Lagerstätten befinden sich in Chile, den USA, den GUS-Staaten, in Kanada und in etwa gleichem Umfang in Sambia, Polen, China und Peru [Craig et al., 1996].

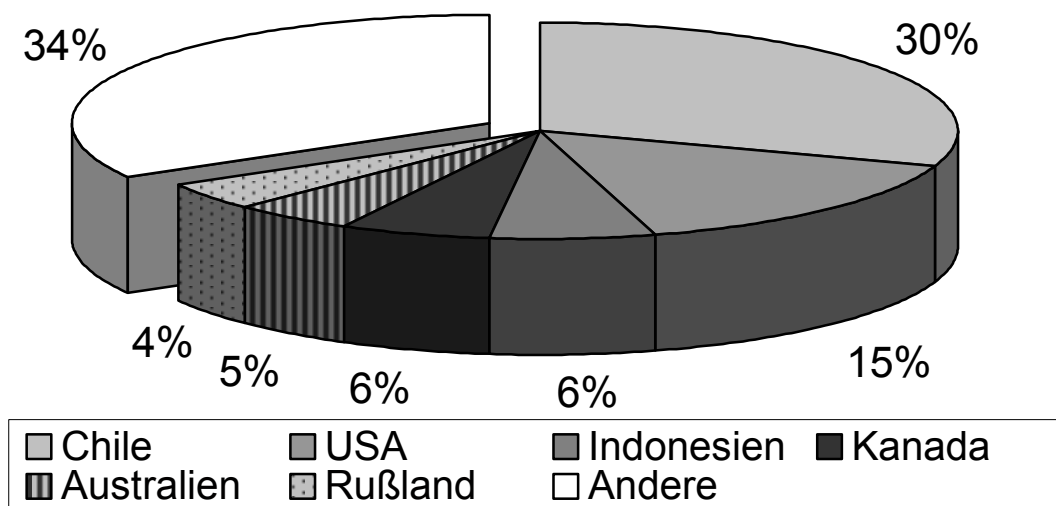


Abb. 1.1. Anteil verschiedener Länder an der Kupferminen-Produktion 1998.
Datenquelle: Edelstein, Minerals Yearbook 1999.

Die westeuropäischen Kupfervorräte sind unbedeutend. Die früher sehr ergiebigen Mansfelder Kupferschiefer-Lager sind nahezu erschöpft; die seit 1199 betriebene Erzförderung wurde Mitte 1990 eingestellt. Nicht wirtschaftlich ist zur Zeit die Ausbeutung von marinen Mangan-Knollen, deren durchschnittlicher Kupfergehalt bis zu 2 % beträgt [Römpp, 1995; Craig et al., 1996].

Die meisten, der heute verarbeiteten Erze enthalten im Durchschnitt nur 1 % Cu und werden daher zuerst, meist durch Flotation, anreichert. In der weiteren Verarbeitung spielen Röstung und Schmelzmetallurgie eine Rolle [Breuer, 1983]. Ein erheblicher Teil des produzierten Kupfers entfällt bereits auf die Rückgewinnung aus Altkupfer und Abfällen. Rohkupfer enthält 94 - 97 % Kupfer, das in zwei Stufen, erst durch Raffinationsschmelzen und eine daran anschließende elektrolytische Raffination gereinigt wird [Breuer, 1983].

Kupfer wird als eines der wenigen Elemente zu großen Anteilen in seiner Reinform verwendet. Etwa die Hälfte der Kupferproduktion wird in der Elektrotechnischen Industrie verbraucht, insbesondere als Draht für Elektromotoren, Generatoren und als Stromleiter für Haus- und Erdleitungen. Seine technischen Eigenschaften machen Kupfer auch als Werkstoff für Hauswasserleitungen, Dachbau und Kleinteile im Automobilbau interessant. Die gute thermische Leitfähigkeit macht Kupfer auch für den Einsatz in Heizkörpern, Klimaanlage und Solarkollektoren attraktiv. Ein kleinerer Teil der Produktion wird für Münzen, Schmuck, Kochgeschirr und dekorative Kleinteile verwendet [Cox, 1989].

Nur wenige Prozent der Weltproduktion werden für die Herstellung von Kupferverbindungen eingesetzt. Kupfer(II)-sulfat (CuSO_4) ist in seiner Pentahydratform (Kupfervitriol, $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$) das technisch wichtigste Kupfersalz. Kupfer(I)-oxid (Cu_2O) wird u. a. als Pigment für Antibewuchsanstriche bei Schiffen und als Katalysator verwendet [Breuer, 1983].

In der Landwirtschaft werden Kupferverbindungen als Fungizid eingesetzt (Tabelle 1a).

Tabelle 1a: Aufstellung kupferhaltiger Pflanzenschutzmittel (sämtliche mit Wirkung als Fungizid) mit Zulassung im Herbst 2000.

Handelsname	Wirkstoff	Zulassungsnummer
BASF-Günekupfer	756 g/kg Kupferoxychlorid (Grundkörper)	030723-60
Cuprasol	852 g/kg Kupferoxychlorid (Grundkörper)	030133-00
Cupravit OB 21	756 g/kg Kupferoxychlorid (Grundkörper)	030723-63
Cuproxat Flowable	345 g/l Kupfersulfat , basisch (Grundkörper)	023775-00
Cuproxat Flüssig	345 g/l Kupfersulfat , basisch (Grundkörper)	023775-60
Cuprozin WP	691 g/kg Kupferhydroxid (Grundkörper)	023840-60
Funguran	756 g/kg Kupferoxychlorid (Grundkörper)	030723-00
Funguran-OH	691 g/kg Kupferhydroxid (Grundkörper)	023840-00
Jockey	167 g/l Fluquinconazol (Grundkörper) 31.2 g/l Prochloraz (34 g/l Kupferchlorid-Komplex)	004586-00
Kupfer 83 V	424 g/kg Kupferoxychlorid (Grundkörper) 153 g/kg Schwefel (Grundkörper)	030681-00
Kupfer Konzentrat 45	756 g/kg Kupferoxychlorid (Grundkörper)	030723-61
Kupfer-flüssig 450 FW	757 g/l Kupferoxychlorid (450 g/l Kupfer (wirksamer Bestandteil))	003891-00
Kupferkalk Atempo	756 g/kg Kupferoxychlorid (Grundkörper)	030723-62
Kupferkalk Bayer	284 g/kg Kupferoxychlorid (Grundkörper)	030677-61
Kupferkalk Ciba-Geigy	284 g/kg Kupferoxychlorid (Grundkörper)	030677-62
Kupferkalk Hoechst	284 g/kg Kupferoxychlorid (Grundkörper)	030677-60
Kupferkalk Spiess-Urania	261.3 g/kg Kupferoxychlorid (Grundkörper)	023268-00
Kupferkalk Urania	284 g/kg Kupferoxychlorid (Grundkörper)	030677-00
Kupferspritzmittel Funguran	756 g/kg Kupferoxychlorid (Grundkörper)	030723-65
Kupferspritzmittel Schacht	756 g/kg Kupferoxychlorid (Grundkörper)	030723-64
Prelude FS	200 g/l Prochloraz (218 g/l Kupferchlorid-Komplex)	004405-00
Prelude UW	335 g/l Carboxin (Grundkörper), 64 g/l Prochloraz (69.6 g/l Kupferchlorid-Komplex)	004113-00
Rubin	42 g/l Pyrimethanil (Grundkörper), 38.5 g/l Prochloraz (42 g/l Kupferchlorid-Komplex) 16.7 g/l Flutriafol (Grundkörper)	004614-00

(Quelle: Datenbank der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft [BBL], Braunschweig, Stand: Aug. 2000. Anmerkung: Die BBA ist Eigentümerin der Daten. Für die Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten übernimmt die BBA keine Gewähr

Vorkommen in Böden

In Ausgangsgesteinen von Böden finden sich stark wechselnde Kupfergehalte; in Granit als magmatischem Gestein z. B. im Bereich von 20 mg/kg. Bei sedimentären Gesteinen finden sich in tonigen Gesteinen (ca. 60 mg/kg) deutlich höhere Werte als in Kalksteinen (ca. 4 mg/kg). Natürliche Zonen mit stark überhöhten Kupfergehalten gibt es in Böden mit nennenswerten Anteilen von Buntmetallerzen [Fiedler u. Rösler, 1993, S. 76-77, 96; Cox, 1979; Thornton, 1979].

Spurenelemente treten in allen Böden auf; manche Böden sind allerdings mit Kupfer über- oder unterversorgt. In Schweden gibt es beispielsweise ausgedehnte Kupfer-Mangel-Böden (< 6-8 mg/kg) mit einer Ausdehnung von 140000 ha [Nilsson, 1984, Fiedler u. Rösler, 1993, S. 82]. Auch im Norden der Neuen Bundesländer treten große Kupfer-Mangelflächen auf [Fiedler u. Rösler, 1993, S. 92]. Im Falle eines Kupfermangels im Boden besteht die Möglichkeit einer spezifischen Düngung mit Cu-Superphosphat (1 % Cu).

Die Kupfergehalte in Böden sind einerseits abhängig vom Ausgangsgestein und den Bodenbildungsprozessen, andererseits sind sie z. T. auch stark anthropogen beeinflusst. Bei landwirtschaftlich genutzten Flächen spielt auf der einen Seite ein Entzug des Mikronährstoffes Kupfer durch Entnahme von Kulturpflanzen oder Weidegras eine Rolle, auf der anderen Seite ein Eintrag durch Düngung insbesondere mit Klärschlamm oder durch Verwendung kupferhaltiger Fungizide. Der mittlere Gehalt an Kupfer in Klärschlamm aus verschiedenen westlichen Ländern liegt bei 790-1024 mg/kg Trockenmasse und in Kompost bei 270-800 mg/kg Trockenmasse [Häni, 1991]. Durch häufige Anwendung kupferhaltiger Pflanzenschutzmittel bei Sonderkulturen wie Hopfen, Wein und Obst kann sich der Kupfergehalt im Boden z. T. vervielfachen [Schwertmann, 1973]. Dies hat nicht selten eine Störung des ökologischen Gleichgewichtes zur Folge, sogar mit Auswirkungen auf die Kulturen selbst, wie die

Kräuselkrankheit als induzierter Zn-Mangel bei sehr hohen Kupfer-Bogengehalten im Hopfenanbau [Fiedler u. Rösler, 1993, S. 332].

Eine atmosphärische Deposition von kupferhaltigem Staub kann insbesondere in der Umgebung von Buntmetallhütten die Bodenwerte erheblich beeinflussen. [Fiedler u. Rösler, 1993, S.178].

Hintergrundwerte für Kupfergehalte von Böden in der Bundesrepublik Deutschland werden in Tabelle 1b dargestellt. Sie liegen in der Regel im Bereich von etwa 5 bis 60 mg/kg.

Tabelle 1b: Hintergrundwerte für Kupfer in Oberböden der Bundesrepublik Deutschland.

Bodenart	Nutzungsart, genaue Spezifizierung	mg/kg, 50. Perzentil	mg/kg, 90. Perzentil
Sande	Acker Oberboden	3	13
	Wald Oberboden	<3	<3
Löß	Acker Oberboden	20	25
	Wald Oberboden	10	16
Geschiebelehm	Acker Oberboden	10	14
	Wald Oberboden	7	18
Marsch	Grünland Oberboden	15	30
Tonstein	Acker Oberboden	21	27
	Grünland Oberboden	18	24
	Wald Oberboden	16	24
Sandstein	Acker Oberboden	12	15
	Grünland Oberboden	9	15
	Wald Oberboden	6	12
Kalkstein	Wald Oberboden	15	22
Basalt	Acker Oberboden	49	71
	Grünland Oberboden	44	67
	Wald Oberboden	40	61
Hochmoortorf	Ohne Nutzungsbezug	4	18
Niedermoortorf	Ohne Nutzungsbezug	8	34
Mergelstein	Ohne Nutzungsbezug	28	45
Pikrit	Ohne	82	140

	Nutzungsbezug		
--	---------------	--	--

Datenquelle: Umweltbundesamt. Daten zur Umwelt. Der Zustand der Umwelt in Deutschland. Ausgabe 1997. Berlin E. Schmidt Verlag, 1997, S. 199-200

Eine Reihe von Prozessen, wie Adsorption und Desorption, Komplexierung und Sulfidbildung spielt für die Bodenchemie von Spurenelementen eine Rolle. Bei Kupfer ist die Komplexierung an höhermolekulare, gering lösliche Huminsäuren und relativ gut lösliche Fulvosäuren am bedeutsamsten [Stevenson, 1976; Fiedler u. Rösler, 1993, S. 88]. Die Freisetzung von Kupfer ist insbesondere abhängig vom Abbau organischer Substanz, dem pH-Wert und Redoxpotential des Bodens. Verglichen mit anderen Spurenelementen, wie Zn, Ni, Fe und Pb ist Kupfer weniger mobil [Förstner und Salomons, 1991; Fiedler u. Rösler, 1993, S. 85-89]. Rahmenwerte zum Kupfergehalt an austauschbarem bzw. pflanzenverfügbarem Kupfer in Mineralböden liegen ohne eine Bodenkontamination bei 2-6 mg/kg und bei kontaminierten Böden bei 6-47 mg/kg. In Bodensickerwasser finden sich Kupferkonzentrationen von 0,002-0,03 mg/l und in Gleichgewichtsbodenlösungen 0,020-0,940 mg/l [Fiedler u. Rösler, 1993, S. 93-95].

Die Kupferaufnahme von Pflanzen hängt ab von Gesamtgehalt im Boden, dem Gesamtanteil, der den Wurzel zugänglich ist, und der Fähigkeit der Pflanze das Element über die Boden-Wurzel-Schranke zu transportieren. Diese Fähigkeit kann von Art zu Art variieren. Faktoren, wie Azidität und Menge an organischer Grundsubstanz spielen neben anderen eine Rolle für die Verfügbarkeit von Kupfer für die Pflanzen. Anders als bei anderen Spurenelementen, spielt bei Kupfer der Wassergehalt des Bodens eine eher untergeordnete Rolle. Wasserlösliche Kupfersalze können von vielen Pflanzen auch über Blätter aufgenommen werden [Berrow und Burridge, 1991].

Vorkommen in Wasser und Luft

Ein Eintrag von Kupfer in die Luft erfolgt einerseits durch anthropogene Aktivitäten, insbesondere durch Buntmetall-Verhüttung und –Verarbeitung und verschiedene Verbrennungsprozesse, und andererseits durch natürliche Prozesse wie Staubverwehung

und Vulkanismus. An Schwebstaub gebundenes Kupfer tritt in abgelegenen Gebieten in Mengen von $>20 \text{ ng/m}^3$ auf und in urbanen Gegenden bis zu mehreren hundert bis tausend ng/m^3 [Puxbaum, 1991].

In Niederschlägen (Regen und Schnee), die für die nasse Deposition gelöster Schwermetalle verantwortlich sind, liegen die Kupferkonzentrationen in den entlegenen Polarregionen bei unter $0,1 \text{ } \mu\text{g/dm}^3$. Bei gering belasteten ländlichen Regionen in den USA und Europa finden sich Konzentrationen von einigen $\mu\text{g/dm}^3$ und in belasteten, urbanisierten Gebieten 10 und mehr $\mu\text{g/dm}^3$. Extremwerte können in der Nähe von Buntmetallhütten, -gießereien und -verarbeitungsbetrieben gemessen werden [Fiedler u. Rösler, 1993, S. 98-100].

Anthropogen wenig beeinflusste Gewässer in Deutschland weisen je nach geochemischen Verhältnissen im Wassereinzugsgebiet Hintergrundwerte von $0,5\text{-}2 \text{ } \mu\text{g Cu/l}$ auf [Umweltbundesamt, 1997, S. 245]. Einträge von Kupferverbindungen in Oberflächengewässern werden relativ schnell im Rahmen eines Immobilisierungsprozesses in / an Schwebstoffe überführt, so dass Kupfer zu ca. 50-90 % in Suspension vorliegt. In gelöster Form tritt Kupfer im Wasser hauptsächlich gebunden an organische Liganden, als ökotoxikologisch bedeutsames Aquo-Ion (Cu^{2+}) und in Form von CuCO_3 und $\text{Cu}_2\text{CO}_3(\text{OH})_2$ auf. In partikulärer Form kommt es überwiegend als CuS und $\text{Cu}(\text{OH})_2$ vor [Fiedler u. Rösler, 1993, S. 102-105].

Aquatische Sedimente weisen insbesondere in Hafenbecken (u. a. durch Verwendung kupferhaltiger algizider Schiffsanstriche) und unterhalb industrieller Einleiter hohe Kupfergehalte auf. Durch Baggararbeiten und Verklappung des Schlickes (z. B. im Meer) werden die Schwermetalle verlagert bzw. mobilisiert [Förstner, 1991].

1.5. Kupfergehalte in Lebensmitteln

Wie bei anderen Spurenelementen ist der Kupfergehalt in Pflanzen auch abhängig von den lokalen Bodenkonzentrationen des Metalls [Pennington und Calloway, 1973] und bei Tieren teilweise vom Kupfergehalt der Nahrung [Wieser, 1979]. Daher gibt es deutliche Variationen der Kupferwerte in den gleichen pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln (über das verwendete Futter), abhängig von räumlichen und z. T. auch zeitlichen Faktoren, wie Erntezeitpunkt. Aus diesem Grunde müssen Kupfergehalte in Nährwerttabellen, obwohl von großem Wert, mit gewisser Vorsicht betrachtet werden. Eine ausführliche Darstellung dieser Angaben für einzelne Lebensmittel findet sich in Tabelle 1c.

Einige Lebensmittel weisen immer einen hohen Kupfergehalt auf, wie Leber und Nieren, Nüsse und in geringerem Umfang viele Getreidearten (vergl. Tabelle 1c). Einen geringen Gehalt haben Milch und Milchprodukte.

Tabelle 1c: Kupfergehalte von pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln nach den Nährwerttabellen von Souci et. al., 1994.

Lebensmittel	Kupfergehalt in µg / 100 g essbarem Anteil			Wassergehalt des Lebensmittels in %
	Min	Max	Mittelwert	
Milch und Milchprodukte				
Vollmilch (Kuh)	2	30	10	87,5
Kuhmilch fettarm min 1,5 % Fett	2	30	10	89,6
Ziegenmilch	13	75	18	86,6
Vollmilchpulver	140	300	165	3,5
Butter	2	15		15,3
Joghurt min 3,5 % Fett	0	55	10	87
Camembertkäse 30 % Fett in Tr.	70	90	80	58,2
Edamerkäse 40 % Fett in Tr.	30	70	49	44,8
Fleisch und Tierprodukte				
Rindfleisch (reines Muskelfleisch)	50	120	87,56	75,1
Rinderherz			410	75,5
Rinderleber	2020	7940	3150	69,9
Rinderniere	180	920	434	76,1
Schweinefleisch (reines Muskelfleisch)	40	70	50	74,7
Schweineherz			410	78,57
Schweineleber	1120	8380	1330	71,89
Brathuhn (Durchschnitt)			300	69,6
Hühnerleber	300	410	406	70,3
Truthahn (Jungtier, Durchschnitt, mit Haut)	40	180	110	69,07
Hühnerei (Gesamtei-Inhalt)	50	230		74,1
Fisch				
Aal	30	170	89,09	59,3
Heilbutt (Weißer Heilbutt)	160	230	200	76,1
Hering	250	440	320	65,3
Kabeljau (Dorsch)	42	470	230	80,8
Scholle	140	550	350	80,7
Getreide				
Haferflocken	230	740	530	10
Mais (ganzes Korn)	70	250		12,5
Reis (unpoliert)			240	13,1
Roggen (ganzes Korn)	380	600	463	13,7
Weizen (ganzes Korn)	370	780	459	13,2
Weizenmehl Typ 405	130	430	170	13,9
Weizenbrot (Weißbrot)	100	340	220	37,39

Gemüse				
Blumenkohl	33	140	41,92	91,6
Feldsalat	40	190	110	93,4
Grünkohl	47	90	55,6	86,3
Gurke	41	90	50,8	96,8
Karotte	47	280	51,61	88,2
Kartoffel	86	130	90,43	77,8
Rosenkohl	46	100	64,86	85
Spinat	70	200	96,57	91,6
Tomate	54	90	60,44	94,2
Zwiebel	41	80	46,44	87,6
Hülsenfrüchte / Samen / Pilze				
Erbse (Schote und Samen, grün)	200	590	326	75,22
Linsen (Samen, trocken)	660	770	715	11,8
Sojabohnen (Samen, trocken)	110	1400	1200	8,5
Sonnenblume (Samen, trocken)	1900	3100	2800	6,6
Champignon (Zucht-)	140	640	390	90,7
Obst				
Apfel	34	160	53,39	85,3
Pfirsich	31	100	72,63	87,5
Erdbeere	28	170	46,36	89,5
Weintraube	35	110	82,78	81,1
Banane	70	210	105	73,9
Zitrone	74	400	129	90,2
Nüsse				
Erdnüsse	270	3150	764	5,21
Haselnuss	1200	1350	1280	5,24
Kokosnuss	300	7000		44,8
Walnuss	310	1400	880	4,38
Sonstiges				
Rotwein, schwere Qualität	10	80	40	88
Vollbier, hell	20	50	40	90,6
Kakaopulver, schwach entölt	3760	3900	3810	5,6
Milchschokolade	270	4000	1300	1,4
Muttermilch	24	77	72,23	87,5
Vortransitorische Frauenmilch (2.-3. Tag post partum)	28	64	46	89,3
Transitorische Frauenmilch (6.-10. Tag post partum)	40	70	50	84,7

Datenquelle: SW Souci, W Fachmann, H Kraut. (founded) Food composition and nutrition tables. 5th edd., Stuttgart, medpharm, 1994.

1.6. Kupfer - Bioverfügbarkeit und Resorption

Die Resorptionsquote von Kupfer im Rahmen einer typischen Ernährung in entwickelten Staaten wird auf 30 % bis 40 % geschätzt. Als theoretisch mögliches Maximum ergibt sich ein Wert von 63 % bis 67 % [Wapnir, 1998].

Proteinart und -quelle, Aminosäuren, Kohlenhydrate und Ascorbinsäure sind als Einflussgrößen für die Kupferaufnahme bekannt. Dagegen scheinen Phytat, andere Ballaststoffe, Zink und Eisen in physiologischen Konzentrationen einen weniger großen Einfluss zu haben [Lönnerdal, 1996]. Bei den Aminosäuren ist Histidin, durch seine Eigenschaft Chelate mit Kupfer zu bilden, als resorptionsfördernder Stoff beschrieben worden [Wapnir et al., 1991]. In Gegensatz dazu hemmt Cystein die Kupferaufnahme [Robbins and Baker, 1980, Baker und Czarnecki-Maulden, 1987]. Ascorbinsäure hat bei Labortieren einen hemmenden Einfluss auf die Kupferresorption, vermutlich durch die Reduktion von zweiwertigen Kupfer-Ionen zu einwertigen Ionen, die schlechter resorbiert werden können [Hill and Starcher, 1965]. Zusätzlich hat L-Ascorbinsäure noch weitere Auswirkungen auf den Kupferstoffwechsel [DiSilvestro and Harris, 1981]. Beim Menschen scheint Ascorbinsäure einen weniger ausgeprägten Effekt zu haben als bei Labortieren [Lönnerdal, 1996]. Zink und Eisen können bei hohen Konzentrationen in der Nahrung, insbesondere bei Supplementierung, eine Hemmung der Kupferaufnahme bewirken [Lönnerdal, 1996].

Kupfersalze, wie Kupferchlorid, -acetat, -sulfat und -carbonat, als Zusatz im Tierfutter haben eine hohe Bioverfügbarkeit. Die Ausnahme bildet Kupferoxid, das je nach Art wenig oder gar nicht resorbiert wird [Wapnir, 1998].

Tabelle 1d: Einfluss verschiedener Nahrungsbestandteile auf die Kupferresorption im Darm (verändert nach Wapnir 1998).

	Mensch	Labortiere
Balaststoffe		
Phytat	-	+/-
Hemicellulose	↓	k. D.
Kohlenhydrate		
Fructose	↓	↓ ¹
Glucose-Polymere	k. D.	↑
Fette		
Triacylglyceride	-	-
Langkettige Fettsäuren	k. D.	↓
Mittellangkettige Fettsäuren	k. D.	-
Proteine		
Sehr eiweißhaltige Nahrung	↑	↑
Überschüssige Aminosäuren	+/-	↓
Organische Säuren		
Ascorbinsäure	+/-	↓ ²
Natürliche polybasische Aminosäuren	↑	k. D.
Divalente Kationen (Zink, Eisen, Zinn, Molybdän)	↓	↓

Abkürzungen: - kein Effekt; +/- unsicherer oder variabler Effekt; ↑ erhöhte Absorption; ↓ erniedrigte Absorption; k. D. keine Daten vorhanden

¹ Effekt eventuell nur systemisch

² Bei Labortieren könnte die systemische Gabe von Ascorbinsäure stimulierenden Effekt auf die Resorption haben; bei lokaler Gabe ist es hemmend

Resorptionsstudien mit Radioisotopen an Labortieren zeigten, dass Kupfer bei diesen zu einem gewissen Teil im Magen, zum größten Teil aber in den folgenden Darmabschnitten aufgenommen wird. Es tragen auch distale Darmabschnitte zu einer Resorption bei, so dass ein gewisser Entero-Hepatischer-Kreislauf von Kupfer möglich ist [van Campen und Mitchell, 1965, Lönnerdal et al., 1985].

Bei der Untersuchung von Ratten zeigte sich eine deutlich altersabhängige Veränderung der Kupferaufnahme. Nach der Geburt hatten diese eine hohe Aufnahme, die dann zur Zeit der Entwöhnung abfiel. Radiomarkiertes Kupfer verblieb noch 24 Stunden nach der Gabe der markierten Nahrung in der Darmmukosa oder in durchbluteten Darmanteilen. Mit zunehmendem Alter verbleibt weniger aufgenommenes Kupfer im Darm, zugunsten eines Transportes in die Leber. Zur Zeit der Entwöhnung (ca. 21. Tag) hält weder der Darm noch die Leber wichtige Teile des Kupfers zurück, dafür findet sich der Hauptteil des ^{64}Cu nicht-resorbiert in distalen Darmabschnitten [Lönnerdal et al., 1985]. Bei jungen Ratten zeigte die Kupferresorption keine Sättigungsgrenze, wohl aber bei erwachsenen Tieren [Varada et al., 1993].

Beim Menschen ergab sich bei der Untersuchung von Kindern, die vor dem Termin geboren wurden, für die ersten Lebensmonaten eine negative Kupferbilanz und ein Großteil des Kupfers fand sich unresorbiert im Stuhl [Dauncey et al., 1977; Tyralla, 1986].

Bei Erwachsenen zeigte sich eine Resorptionsquote, die von niedrigem zu hohem Kupferangebot mit der Nahrung deutlich abfiel. Dies weist auf eine Sättigungsgrenze bei Erwachsenen hin. Die Gesamtaufnahme nahm aber mit dem höheren Angebot zu [Turnlund et al., 1989]. Diese Beobachtungen sprechen für eine Kupferaufnahme bei neugeborenen Säugern bis um die Zeit der Entwöhnung vornehmlich durch Diffusion und passiven Flüssigkeitstransport. Später tritt dann ein sättigbarer Transportmechanismus an diese Stelle [Wapnir, 1998].

Es gibt Hinweise darauf, dass Natrium- und Natrium-Calcium-Transportkanäle bei der Kupferresorption aus dem Darm eine wichtige Rolle spielen [Wapnir und Stiel, 1987; Wapnir, 1991].

Im allgemeinen beträgt die Kupferaufnahme bei Erwachsenen 1 bis 2 mg pro Tag [WHO, 1998a]. Aufgrund von Daten, die im Rahmen einer Ernährungsstudie in den Jahren 1982 bis 1986 gesammelt wurden, betrug die durchschnittliche Kupferaufnahme mit der Nahrung bei US-amerikanischen Männern 1,2 mg/Tag und bei Frauen 0,9 mg/Tag. Die durchschnittliche Aufnahme von 6 Monate bis 1 Jahr alten Kindern lag bei 0,45 mg/Tag und die von zweijährigen bei 0,57 mg/Tag [Pennington et al., 1989].

1.7. Transport und Speicherung

Verfolgt man den Transportweg von radioaktivem Kupfer im Tiermodell, zeigt sich, dass Kupfer nach Übertritt aus dem Darm in das Blut in zwei Wellen transportiert wird. In der ersten Welle, bis einige Stunden nach intraperitonealer Injektion, wird das Kupfer fast vollständig in die Leber und die Niere aufgenommen. In der zweiten Phase, bis mehrere Tage nach Gabe, erscheint das Kupfer wieder im Blut und wird jetzt von anderen Organen und Geweben, wie Herz, Gehirn und Muskeln, aufgenommen [Weiss und Lindner, 1985; Owen, 1965 und 1971].

In der ersten Phase ist das Kupfer an Albumin, Transcuprein und in geringerem Umfang an Coeruloplasmin gebunden. Nur wenig Kupfer ist an niedermolekulare Blutkomponenten gebunden und diese fungieren wahrscheinlich auch nicht als kurzzeitiges Durchgangskompartiment [Lindner et al., 1998].

In der zweiten Phase tritt Kupfer überwiegend an Coeruloplasmin gebunden auf. Neben der Leber wird Coeruloplasmin wahrscheinlich auch in der Niere synthetisiert und sekretiert. In den anderen Organen und Geweben des Körpers wird Kupfer wahrscheinlich überwiegend, je nach Art des Gewebes, vom Coeruloplasmin im Serum übernommen. Allerdings besteht auch die Möglichkeit, dass die Zellen Kupfer auf anderen Wegen (überwiegend Transportproteinen) aufnehmen [Lindner et al., 1998].

Für den Rücktransport aus den anderen Organen und Geweben in die Leber, die die Hauptausscheidungsaktivität hat, werden wahrscheinlich ebenfalls die Proteine Coeruloplasmin, Albumin und Transcuprein benutzt. Es gibt Hinweise, dass Coeruloplasmin eine strukturelle Änderung aufweisen muss, um in der Leber aufgenommen werden zu können [Lindner und Hazegh-Azam, 1996; Tavassoli et al., 1986; Chowrimootoo und Seymour, 1994].

Coeruloplasmin kommt auch in der Milch von Säugern vor, und sein Konzentrationsverlauf ist ähnlich wie der von Kupfer, mit nach der Geburt abfallender Tendenz. Obwohl Coeruloplasmin nach Schätzungen nur für 20-25 % des Kupfers der Träger ist, spielt es durch die gute Resorbierbarkeit des Coeruloplasmin-Kupfers wahrscheinlich eine wichtige Rolle im Stoffwechsel von Säuglingen [Lindner et al., 1998].

Verschiedene Organe und Gewebe weisen erheblich unterschiedliche Gehalte an Kupfer auf. Hohe Gehalte haben verschiedene innere Organe, wie z. B. Leber. Eine Übersicht über die Kupfergehalte beim Menschen bietet Tabelle 1e.

Tabelle 1e: Kupfergehalte in menschlichen Organen (bezogen auf das Frischgewicht) und Körperflüssigkeiten.

Organ/Gewebe	Spanne	Gewichteter Mittelwert
Blase	1,62-3,4 µg/g	
Darm (Ileum)	4,3 µg/g	
Gehirn	5,1-5,6 µg/g	
Haut	6,9 µg/g	
Herz	1,9-44 µg/g	
Hoden	1,2 µg/g	
Leber	3,2-14,7 µg/g	7,37 µg/g
Lunge	1,1-4,8 µg/g	3,1 µg/g
Magen	2,36- 3,70 µg/g	
Milz	3,12 µg/g	
Muskel	0,7-3,9 µg/g	2,22 µg/g
Niere	1,7-4,15 µg/g	2,95 µg/g
Plazenta	0,95-1,2 µg/g	
Schilddrüse	1,54-3,5 µg/g	
Thymus	3,85 µg/g	
Zunge	1,24-4,64 µg/g	
Haar	12-22,8 µg/g	
Nägel	11,2-53,0 µg/g	23,4 µg/g
Blut (gesamt)	0,64-1,28 mg/l	1,01 mg/l
Blut (Erythrozyten)	0,75-1,31 mg/l	0,98 mg/l
Blut (Plasma)	0,61-1,41 mg/l	1,12 mg/l
Blut (Serum)	0,97-164 mg/l	1,19 mg/l
Schweiß	0,058-1,48 µg/g	

Anmerkungen: wenn unter Spanne nur ein Wert genannt ist, ist in der Quelle nur ein Wert angegeben. Quelle: modifiziert nach Iyengar GV, Kollmer WE, Bowen HJM. The elemental composition of human tissues and body fluids. A compilation of values for adults. Weinheim, Verlag Chemie, 1978.

Der Mechanismus des Kupfertransportes in die Zelle hinein ist zur Zeit noch wenig aufgeklärt. Es gibt Hinweise darauf, dass die Membranproteine Ctr1 und Ctr3 bei Säugern Kupfer in Form von Cu(I) in die Zelle transportieren (sowohl vom Darm in Mukosazellen, wie auch aus dem Blut in Körperzellen) [Pena et al., 1999].

Intrazellulär wurden eine Reihe von Polypeptiden / kleinen cytosolischen Proteinen nachgewiesen, sogenannte Kupfer Chaperone, die Kupfer nach der Aufnahme in die Zelle sehr spezifisch weiterleiten. So wird vom Chaperon hCCS Kupfer im Cytosol des Menschen zur Cu/Zn-haltigen Superoxiddismutase transportiert [Pena et al., 1999].

Zur Kupferspeicherung ergaben kinetische Studien, dass diese stark organspezifisch ist. So benötigen einige Organe wie Leber und eventuell Niere einen erheblichen Abfall ihrer Kupferkonzentration bis Retentionsmechanismen einsetzen (in der Rattenleber bei einem Abfall des Organ-Kupfergehaltes auf 55 % bis 65 % des Normalwertes). Einmal aktiv, sind diese dann hoch effektiv. Bei anderen Organen, wie Gehirn und Herz, setzten diese Mechanismen schon bei geringem Abfall der Kupfergehalte ein. Im Gegensatz dazu sind die Retentionsprozesse bei der Skelettmuskulatur viel geringer; diese könnte bei anhaltendem Kupfermangel sogar Kupferquelle für andere Organe sein. Über die biochemisch-molekularbiologische Grundlage des Retentionsmechanismus an sich, oder dessen mögliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Organsystemen, ist bisher nichts näheres bekannt [Levenson, 1998].

1.8. Metabolisierung und Ausscheidung

Kupferaufnahme in die Zellen ist nach heutigem Wissensstand über Oberflächenrezeptoren vermittelt. Endocytose von Coeruloplasmin spielt wahrscheinlich keine Rolle.

Nach der Aufnahme in die Zellen findet Kupfers relativ schnell seinen Weg zu den kupferabhängigen und -haltigen Proteinen [Lindner und Hazegh-Azam, 1996]. Tabelle 1f zeigt eine Aufstellung von wichtigen Enzymen und anderen Proteinen, die Kupfer enthalten.

Tabelle 1f: Wichtige bekannte kupferhaltige Proteine bei Säugern.

Intrazelluläre Proteine	Extrazelluläre Proteine
Cytochrome-c-Oxidase	Coeruloplasmin
Superoxiddismutase	Lysyloxidase
Metallothionein	Albumin
Dopamine- β -monooxygenase	Transcuprein
Tyrosinase	Aminoxidase
Peptidylglycin-Monooxygenase	Extrazelluläre Superoxiddismutase
Phenylalaninhydroxylase	Extrazelluläres Metallothionein
Diaminoxidase	Blutgerinnungsfaktoren V und VIII
Knorpelmatrix-Glykoprotein	Ferroxidase II
Prion-Protein (PrP ^c) [Membran]	Angiogenin

Quelle: Lindner und Hazegh-Azam 1996, Uaury et al. 1998, Pena et al. 1999

Neben Coeruloplasmin (Transportprotein und wichtiges Akute-Phase-Protein der Infektabwehr) sind drei weitere Proteine ubiquitär in der Natur verbreitet: Cytochrom-c-oxidase (letztes Enzym der Atmungskette), Superoxiddismutase (SOD; Abwehr von Sauerstoffradikalen) und Metallothionein (u. a. Kupferüberschuss-speicherung).

Die Kupferabgabe über den Gastrointestinaltrakt übersteigt den Kupfergehalt der Nahrung, bei einem geschätzten Kupfergehalt westlicher Ernährung von 0,6-1,6 mg/Tag, in der Regel um ein Mehrfaches. Dies bedeutet, dass zur Aufrechterhaltung der Homöostase ein Großteil wieder rückresorbiert werden muss [Lindner und Hazegh-Azam, 1996]. Tabelle 1g stellt den Beitrag der verschiedenen Körperflüssigkeiten zu dieser Ausscheidung bei Erwachsenen dar.

Tabelle 1g: Kupferkonzentration und ungefähre Tagesausscheidung durch Körperflüssigkeiten bei erwachsenen Menschen.

Körperflüssigkeit	Kupferkonzentration µg/g	Ungefähre Tages- ausscheidung in µg
Speichel	0,22	330-450
Magensaft	0,39	1000
Galle	4,0	2500
Pankreassekret	0,3-0,9	400-1300
Duodenalsekret	0,17	400-2200
Urin	0,02-0,05	30-75

Quelle: Lindner und Hazegh-Azam, 1996

Neben der Galle mit 2500 µg pro Tag tragen die anderen Verdauungssekrete täglich etwa 2000 µg zur Sekretion bei. Der Leber kommt wahrscheinlich die Hauptausscheidungsfunktion für den Körper zu, da das Kupfer aus der Gallenflüssigkeit am schlechtesten rückresorbiert wird. Dem Urin und den Haaren und Nägeln kommt nur geringe Bedeutung bei der Kupferausscheidung zu [Lindner und Hazegh-Azam, 1996].

1.9. Biologische Funktionen von Kupfer

Kupfer hat im Rahmen von verschiedenen Proteinfunktionen insbesondere folgende Aufgaben:

- Cytochrome-c-Oxidase (EC 1.9.3.1) ist das letzte Enzym der Elektronentransportkette in Mitochondrien und bakteriellen Zellmembranen. Es katalysiert die Reduktion von O_2 zu zwei H_2O . Die vier erforderlichen Elektronen kommen aus der Elektronentransportkette und dem Krebs-Zyklus vermittelt über Cytochrom c. Die Protonen stammen aus der Matrix zwischen den mitochondrialen Membranen. Bei Säugern besteht das Enzym aus 12 oder mehr Untereinheiten und hat ein Molekulargewicht von etwa 200 kDa. Kupfermangel führt zu einem Aktivitätsabfall des Enzyms und einer Reduktion der respiratorischen Kapazität der Mitochondrien. Da die meisten Zellen einen Überschuss an Atmungsenzymen haben tritt eine Funktionsstörung erst bei schwerem Kupfermangel auf [Lindner und Hazegh-Azam, 1996]. Die Mitochondrien von Herz und Leber sollen hierbei empfindlicher sein als die von z. B. Nierenrinde [Bode et al., 1992].
- Superoxiddismutase (SOD; EC 1.15.1.1) enthält meistens Kupfer und Zink, obwohl auch besonders bei Bakterien Formen mit Mangan und Eisen vorkommen. SOD mit Kupfer und Zink ist im Cytosol von Eukaryonten weit verbreitet und katalysiert die Dismutation von zwei O_2^- zu O_2 und H_2O_2 . Das Enzym ist ein Homodimer mit einem Molekulargewicht von ca. 32 kDa. Jede Untereinheit enthält ein Kupfer und ein Zink Atom am Boden eines engen Kanals, durch den Superoxid diffundiert. Extrazellulär kommt eine nicht verwandte Form vor. SOD ist wichtig in der antioxidativen Abwehr und ein Anstieg von Sauerstoff erhöht seine Aktivität und Expression [Lindner und Hazegh-Azam, 1996]. Beim Menschen wurden genetisch bedingte Störungen

der SOD-Funktion mit der Amyotropen Lateralsklerose in Verbindung gebracht [Rosen et al., 1993].

- Metallothionein besteht aus kleinen Polypeptiden, die als Antwort auf eine Fracht von divalenten Übergangsmetall-Ionen (besonders Zn(II), Cd(II) und Cu(II), nicht aber Fe(II)) gebildet werden. Man nimmt an, dass sie zur intrazellulären Speicherung von Kupfer und zur Detoxifizierung durch Bindung der Cu-Ionen, die im Überschuss metabolische Störungen verursachen würden, existieren. Unter normalen Umständen ist in vivo nur die Bindung von Kupfer, Zink und Cadmium relevant. Bei Säugern ist das Polypeptid meist 61 Aminosäuren lang (Molekulargewicht ca. 6 kDa) und enthält 20 Cystein-Bausteine in der Sequenz Cys-Cys oder Cys-X-Cys. Bei Säugern wird die Expression durch die Metall-Ionen selbst, durch Stress (Glucocortikosteroide), Entzündungsmediatoren und in der Leber auch durch Glukagon reguliert. Metallothionein hat auch Hydroxyl- und Superoxid-Radikal fangende (Scavenger-) Aktivität, was seine Aktivierung bei Entzündungen, die mit Freisetzung von Sauerstoffradikalen verbunden sind, erklären kann. Schließlich kann das Polypeptid auch als Donator von Kupfer und Zink für Apo-Formen von Enzymen dienen. [Lindner und Hazegh-Azam, 1996].
- Coeruloplasmin (extrazelluläres Protein) hat neben der oben beschriebenen Transportfunktion eine Rolle als Akute-Phase-Protein und als Scavenger von Sauerstoffradikalen um Zellen vor oxidativem Schaden zu bewahren. Weiter hat es eine Aktivität als Ferrooxidase (EC 1.16.3.1) und reduziert wahrscheinlich Fe(II) zu Fe(III), das dann extrazellulär an Transferrin binden kann. Menschliches Coeruloplasmin ist ein 132 kDa schweres α_2 -Glykoprotein aus 1046 Aminosäuren mit etwa 10 %igem Anteil an Kohlenhydraten, und es kann 6 Kupferatome binden [Lindner und Hazegh-Azam, 1996].
- Lysyloxidase (EC 1.4.3.13) ist ein anderes kupferhaltiges extrazelluläres Enzym (Molekulargewicht ca. 32 kDa) und hat eine wichtige Bedeutung in der Bildung

und Funktion von Bindegewebe im ganzen Körper. Seine Funktion ist es, die Quervernetzung von neugebildeten Collagen- und Tropoelastin-Strängen durch oxidative Desaminierung von Lysin-Seitenketten dieser Proteine zu katalysieren. Dieses Quervernetzen ist insbesondere notwendig, um die Fasern widerstandsfähig gegen die Proteolyse durch verschiedene unspezifische Proteasen aus der Blutgerinnung zu machen. Ein schwerer Kupfermangel führt zu mangelnder Collagen-Reifung und Elastin-Defekten in den Blutgefäßwänden mit häufiger Bildung von Aneurismen [Rucker et al., 1998; Lindner und Hazegh-Azam, 1996].

- Tyrosinase (Monophenol-Monooxygenase; EC 1.14.18.1) ist verantwortlich für die Synthese von dem Pigment Melanin, das eine entscheidende Bedeutung im Schutz der Haut vor UV-Strahlen und in der allgemeinen Färbung von Haar, Haut und der Iris hat. Tyrosinasen sind in der Natur weit verbreitet und umfassen auch die Katecholoxidasen, die bei Pflanzen mit der Wundheilung in Zusammenhang gebracht werden. Bei Säugern besteht das Enzym der Melanozyten aus einem 67 kDa-Monomer [Lindner und Hazegh-Azam, 1996].
- Dopamine- β -monooxygenase (EC 1.14.17.1) ist ein Schlüsselenzym in der Produktion von Katecholaminen, die als Neurotransmitter fungieren und als Stress-Mediatoren vom Nebennierenmark ausgeschüttet werden. Das Enzym kommt in hoher Konzentration in Norepinephrin Speichergranula nahe den Synapsen und in den Epinephrin enthaltenden chromaffinen Granula des Nebennierenmarkes vor. Es katalysiert die Hydroxylierung von Dopamin zu Norepinephrin mit Hilfe von Ascorbat und molekularem Sauerstoff. Norepinephrin kann dann durch eine Methylierung zu Epinephrin umgewandelt werden. Das Enzym besteht aus 4 Untereinheiten. Schwerer Kupfermangel führt zu einer Produktionsstörung von Norepinephrin und einer Akkumulation von Dopamin in verschiedenen Teilen des Zentralen Nervensystems und daraus folgend zu dessen Funktionsstörung [Lindner und Hazegh-Azam, 1996].

1.10. Akute und chronische Toxizität von Kupfer

Symptome der akuten Toxizität von oral aufgenommenem Kupfersulfat sind nach der klassischen Untersuchung von Chuttant et al. [1965] wie folgt: Alle Patienten zeigten Übelkeit und Erbrechen, hatten metallischen Geschmack im Mund und empfanden ein Brennen im epigastrischem Bereich. Seltener traten Durchfall, Leberzellzerfall mit Gelbsucht, Hämoglobin-/Hämaturie und Anurie/Oligourie auf. Einige Patienten wurden hypertonisch öder komatös. Bedingt durch die Schleimhautreizung, die ein Erbrechen zur Folge hat, ist häufig die toxische Wirkung von oral verabreichten Kupfersalzen begrenzt. Trotzdem sind tödliche Verläufe beschrieben worden [Cohen, 1979]. In einer experimentellen Studie in Chile, bei der 60 gesunden Frauen bis zu 5 mg Kupfer (als Kupfersulfat) pro Liter Trinkwasser pro Tag aufgenommen haben, traten bei 3 mg Kupfer und mehr Übelkeit, abdominelle Schmerzen und Erbrechen auf [Pizarro et al., 1999]. Bei einer systemischen Kupfervergiftung können schwere hämolytische Krisen (mit Blutzellzerfall) und dadurch bedingten Schäden an anderen Organen auftreten. Als direkte und indirekte Folge der Kupfertoizität gibt es auch Auswirkungen auf die Niere, das Nervensystem und das Herzkreislaufsystem [Cohen, 1979]. Dieser Abschnitt konzentriert sich im weiteren auf die Beschreibung ausgewählter Schlüsselstudien; eine umfassende Darstellung der Untersuchungen zur Toxizität, Teratogenität und Kanzerogenität von Kupfer findet sich in einer Monographie der WHO von 1998 [1998a].

Teratogenität und Reproduktionstoxizität: Teratogene (fruchtschädigende) Effekte von Kupfer (-verbindungen) wurden in einigen Fällen bei Fischen, Vögeln, Amphibien und Säugetieren beschrieben [Birge und Black, 1979; Rest, 1976; Hardy, 1964; Ferm und Hanlon, 1974; DiCarlo, 1980]. Bei einem Inzuchtstamm von Schweizer Mäusen konnten ab einer Gesamtdosis von 5 mg CuSO_4 /kg Körpergewicht verschiedene Formen von strukturellen Spermien-Fehlbildungen beobachtet werden [Bhunya und Pati, 1987]. Andererseits kann auch ein Kupfermangel während der Embryonal- und Fetalentwicklung zu zahlreichen strukturellen und biochemischen Anormalitäten führen. Schäden sind dabei insbesondere an Gehirn und Nervensystem beschrieben worden

[Keen et al., 1998]. Epidemiologische Studien lieferten bisher keine hinreichenden Hinweise auf eine Teratogenität und Reproduktionstoxizität von Kupfer [WHO, 1998a].

Kanzerogenität und Mutagenität: Die krebserzeugende Potenz von Kupferverbindungen wurde mit einer Reihe von verschiedenen Testsystemen und Testprinzipien untersucht. Vorliegende Studien an Mäusen und Ratten, die z. T. allerdings methodische Probleme aufwiesen, ergaben keine Hinweise auf eine Kanzerogenität von Kupfer [WHO, 1998]. Mutationstests mit anorganischen Kupfersalzen an verschiedenen Bakterien/Pilzen hatten positive [Demerec et al., 1951; Codina et al., 1995], sowie negative [Codina et al., 1995; Wong, 1988; Singh, 1983] Testresultate. In vitro induzierten Kupfersalze ab einer gewissen Konzentration Fehler in der DNS-Synthese [Sirover und Loeb, 1976; Sina et al., 1983]. Bei der Interpretation muss insbesondere bedacht werden, dass sich die in vitro Situation nicht direkt auf die in vivo Situation über tragen lässt, da Kupfer im Organismus weitestgehend an Proteine gebunden ist [WHO, 1998a].

Kupfersulfat wurde in verschieden Darreichungsformen an einem Inzuchtstamm von Schweizer Mäusen getestet [Bhunya und Pati, 1987]. Effekte konnten ab einer Dosis von 5 mg CuSO₄/kg Körpergewicht an allen drei untersuchten Endpunkten festgestellt werden, wobei die relative Empfindlichkeit wie folgt war: Spermien-Fehlbildungen > Chromosomen-Aberrationen > Mikronukleus-Bildung. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch in anderen Untersuchungen gefunden (bei Mäusen [Agarwal et al. 1990] und bei Hühnern [Bhunya und Jena, 1996]).

Epidemiologische Studien beim Menschen liefern wenig überzeugende Hinweise, dass Kupfer eine ursächliche Rolle bei der Krebsentstehung spielt [WHO, 1998a]. Bei diesen Studien, in denen die Kupferspiegel von Krebspatienten mit denen von Kontrollpersonen verglichen worden sind, ist die Ursache-Wirkungs-Beziehung unklar. Kupfer ist von der IARC (International Agency for Research on Cancer) nicht bewertet worden [Boffetta, 1993].

1.11. Wichtige kupferassoziierte Erkrankungen

Als relative häufige Kupferstoffwechselkrankheiten gibt es Morbus Wilson und das Menkes-Syndrom.

Morbus Wilson

Morbus Wilson ist eine autosomal rezessiv erbliche Störung des Kupferstoffwechsels. Gestört ist die Kupferausscheidung von der Leber in die Gallenflüssigkeit, verursacht durch eine von mehr als 30 bekannten Mutationen in einem Gen auf Chromosom 13, das für eine ATP-abhängige Kupferpumpe (ATP7B) codiert. Dadurch kommt es zu einer Ansammlung von Kupfer insbesondere in der Leber und im Gehirn [Brewer, 1998, Bingham et al., 1998]. Klinisch gibt es drei Hauptformen mit einem ungefähren Anteil von jeweils einem Drittel der Betroffenen. Bei der ersten Form entwickeln die Patienten zum Ende des zweiten oder Anfang des dritten Lebensjahrzehnts eine Erkrankung der Leber, wie Hepatitis, chronische Leberzirrhose oder Leberversagen. Bei der zweiten Form treten überwiegend neurologische Symptome, wie Bewegungs- und Sprechstörungen (Dysarthrie) auf. Psychiatrische Symptome, wie Verhaltens- und Schlafstörungen und emotionale Störungen sind führend bei der letzten Form [Brewer, 1998, Stremmel, 1992]. Als Screening-Test gut geeignet ist die Messung von Kupfer im 24h-Sammelurin, der bei symptomatischen Patienten fast immer erhöht ist. Bei 90 % der Betroffenen ist der Serum-Coeruloplasmin-Spiegel erniedrigt. Erhöht im Serum ist das freie Kupfer. Diagnostisch wichtig ist, besonders bei den neurologischen und psychiatrischen Formen, der Kayser-Fleischer-Kornealring, einer Kupfereinlagerung in die Hornhaut der Augen. Als diagnostischer Goldstandard gelten deutlich erhöhte Kupfergehalte in biopsiertem Lebergewebe. ($>200 \mu\text{g/g}$ Trockengewicht) [Brewer, 1998]. Nach der Diagnose eines Morbus Wilsons ist ein Screening der Familie angezeigt, da diese behandelbare Erkrankung in der Familie des Betroffenen sehr viel häufiger als in der Normalbevölkerung ist.

Menkes-Syndrom

Eine genetisch bedingte Form des Kupfermangels ist das Menkes-Syndrom. Es ist bedingt durch einen Defekt an einem Gen auf dem X-Chromosom (Xq 13.3), das normalerweise für eine kupfertransportierende ATPase codiert. Dieses Gen wurde als ATP7A benannt [Mercer, 1998]. Durch einen Mangel, ein Fehlen oder einer Funktionsstörung dieses Enzyms kann Kupfer von diesen Patienten nicht in für den Körper ausreichenden Mengen über den Darm aufgenommen werden. Der Mangel ist besonders einschneidend in den ersten 12 Lebensmonaten, wenn die Entwicklungsgeschwindigkeit des Gehirns und des Nervensystems, die Kupfer benötigen, am höchsten ist. Daher treten nach einer symptomfreien Zeit von 8-10 Wochen beim unbehandelten Menkes-Syndrom insbesondere neurologische Auffälligkeiten auf (Verlust von bereits entwickelten motorischen Fähigkeiten, Auftreten von muskulärer Hypotonie, Gedeihstörungen), und die betroffenen Kinder sterben in den ersten Lebensjahren. Weitere wichtige Symptome sind Auftreten von kurzen, gewundenen Kopfharen (Pili torti, z. T. verfärbt) und eine typische Gesichterscheinung. Das Syndrom wurde erstmals in den 60igern Jahren des 20. Jahrhunderts von Menke und seinen Kollegen an der Columbia Universität in New York beschrieben. Die relativ seltene Erkrankung hat eine geschätzte Inzidenz von 1 zu 100000 bis 1 zu 250000 lebendgeborenen Kindern. [Mercer, 1998; Kaler, 1998; Harris und Gitlin, 1996]. Als weniger schwere Form des Menkes-Syndrom, mit vorhandener Restfunktion der betroffenen ATPase, tritt das Occipital Horn Syndrom, mit überwiegend bindegewebigen Veränderungen, auf [Mercer, 1998; Kaler, 1998]. Biochemische Veränderungen sind niedrige Kupferkonzentrationen in Plasma, Leber und Gehirn, reduzierte Aktivität von zahlreichen kupferabhängigen Enzymen und eine paradoxe Ansammlung von Kupfer in verschiedenen Geweben (Duodenum, Niere, Milz, Pankreas, Skelettmuskulatur und Plazenta). Wichtig dabei zu wissen, ist, dass die krankheitsverursachende ATPase sehr wahrscheinlich eine bedeutende Funktion im Kupfertransport aus der Zelle hinaus hat, ausgenommen in der Leber [Mercer, 1998].

1.12. Indian Childhood Cirrhosis (ICC) und Non-Indian Childhood Cirrhosis – und Differentialdiagnosen

Als weitere kupferassoziierte Erkrankungen beim Menschen sind die Indian Childhood Cirrhosis (ICC) in Indien und die sogenannte Non-Indian Childhood Cirrhosis (NICC, oder auch Idiopathic Copper Toxicosis genannt [Müller et al., 1998]) u. a. mit Fällen in den Vereinigten Staaten [Lefkowitz et al., 1982], Deutschland [Dieter et al., 1999; Müller et al., 1999] und Tirol [Müller et al., 1996] bekannt. Es handelt sich hierbei um frühkindliche, feinknotige Leberzirrhosen bei Säuglingen und kleineren Kindern, die von einem aussergewöhnlich hohen Kupfergehalt in der Leber begleitet werden. Die Erkrankungen sind sich klinisch und histologisch jeweils sehr ähnlich und haben beide trotz Therapieversuchen einen häufig tödlichen Verlauf. Histologisch umfasst das Erkrankungsbild u. a. eine mikronoduläre Zirrhose, Ballonzellen, Einlagerung von Mallorykörperchen, diffuse Speicherung von Kupferpigment und fibröse Okklusion der Zentralvenen [Müller-Höcker et al., 1988 u. 1998].

Eine Manifestation der Indian Childhood Cirrhosis (ICC) kann über drei verschiedene Symptomkomplexe erfolgen. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick dieser Symptome.

Tabelle 1h: Manifestationsmöglichkeiten der ICC.

Häufigkeit	Manifestation
Mehrzahl der Fälle	<u>Unspezifische abdominelle Beschwerden</u> (aufgetriebenes Abdomen, Blähungen) gefolgt von Fieber, Unwohlsein und Ikterus
12 % der Fälle	<u>Intermittierender Beginn</u> (zwei bis drei Wochen vor dem eigentlichen Ausbruch kommt es zu kurzzeitig auftretenden abdominellen Beschwerden)
8 % der Fälle	<u>Ikterus als erstes Symptom</u> (zwei bis neun Monate vor eigentlichem Ausbruch)

nach Bhawe et al. [1982]

Weitere Symptome sind Hepatomegalie (100% der Fälle), Splenomegalie (97% der Fälle) und Ascites (63% der Fälle).

Eine Reihe von Untersuchungen bringt eine gesteigerte alimentäre Kupferaufnahme durch frühes (Zu-)Füttern von in Messinggefäßen aufgekochter und gelagerter tierischer Milch in ursächlichen Zusammenhang mit der Indian Childhood Cirrhosis (ICC) [Neill u. Tanner, 1989; Tanner, 1998] und den Tiroler Fällen von NICC [Müller et al., 1996]. Als weitere Ursachen bzw. Mitursachen werden genetische Faktoren und Hepatotoxine (wie Pyrrolizidin-Alkaloide, Aflatoxine) diskutiert, bisher allerdings ohne eindeutigen Nachweis [Kumar, 1984; Lefkowitch et al., 1982; Tanner u. Mattocks, 1987]. Verschiede Studien sprechen insbesondere für einen autosomal rezessiv vererbaren Faktor bei der NICC [Müller et al., 1996; Müller et al., 1999], der allerdings nicht mit dem beim Morbus Wilson mutierten Gen übereinstimmt [Wijmenga et al., 1998].

Bei den Fällen aus Deutschland (NICC) ergab sich die erhöhte alimentäre Kupferaufnahme über eine früh begonnene Versorgung mit Babynahrung, die jeweils mit Wasser mit korrosiven Eigenschaften aus hauseigenen Brunnen zubereitet worden war ($\text{pH} < 6,5$) [Eife et al., 1991; Schimmelpfennig et al., 1997]. Untersuchungen zu Kupferkonzentrationen bei Haushalten, die an die öffentliche Wasserversorgung angeschlossen sind, zeigen, dass es auch hier zu erhöhten Messwerten kommen kann [Wagner, 1988].

Weitere Daten zur Bewertung der Toxizität von Kupfer lieferte eine experimentelle Arbeit in Chile [Olivares et al., 1998]. In der Studie wurde die Nahrung von zwei Gruppen von Säuglingen ($n = 80$), vom 3. bis 12. Lebensmonat, mit Wasser zubereitet, welches eine Kupferkonzentration von 2 mg Cu/l enthielt. Die Nahrungszubereitung der Kontrollgruppe ($n = 48$) erfolgte mit Wasser, dessen Kupferkonzentration unter 0,1 mg Cu/l lag. Im 6., 9. und 12. Lebensmonat erfolgte eine Blutentnahme bei den Säuglingen. Die erfassten serologischen Parameter differierten nur unwesentlich zwischen den beiden Gruppen. Auch die körperliche Untersuchung und die Anamnese ergaben keine Hinweise auf eine unterschiedliche Morbidität. Ergänzend muss hinzugefügt werden,

dass bei dieser Untersuchung jeweils zwischen dem 4. und nach dem 6. Monat abgestellt wurde. Die Säuglinge, bei denen eine Erkrankung an Frühkindlicher Leberzirrhose mit Kupfer in Verbindung gebracht worden ist, sind laut Bericht überwiegend nie vollgestillt worden.

Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kommt auch eine Untersuchung von 3 Städten des US-Bundesstaates Massachusetts. Dort wurden trotz hoher Kupferwerte im Trinkwasser (8,5 bis 8,8 mg/l) keine Todesfälle infolge Lebererkrankung bei Kindern unter 6 Jahren beschrieben [Scheinberg u. Sternlieb, 1994].

Diese vorliegenden Studien sprechen in ihrer Gesamtheit für einen weiteren pathogenetischen Faktor neben Kupfer bei der NICC, da es z. T. trotz einer hohen Kupfer-Exposition der Kinder über ihr Trinkwasser zu keinen relevanten Leberveränderungen kam.

Therapeutisch wird bei diesen Erkrankungen die Exposition ausgeschaltet; medikamentös wird insbesondere Penicillamin eingesetzt. In schweren Fällen wurden Lebertransplantationen eingesetzt [Tanner, 1998].

Differentialdiagnostischer Überblick

Unter frühkindlichen Leberzirrhosen werden Zirrhosen verstanden, die sich vor dem sechsten Lebensjahr manifestieren und die aus verschiedenen pathomorphologischen Vorstadien hervorgehen können.

Da frühkindliche Leberzirrhosen eine Vielzahl von Ursachen haben können, ist es ausserordentlich wichtig, eine genaue Ausschluss- und Differentialdiagnostik zu betreiben, bevor man die Diagnose einer kupferbedingten Frühkindlichen Leberzirrhose stellt. Bei jeder Diagnosestellung muss stets zuerst an die häufigsten Formen frühkindlicher Leberzirrhosen gedacht werden, etwa verursacht durch Virushepatitiden, angeborene Gallenwegsanomalien und angeborene Stoffwechselstörungen.

Tabelle 1i: Ätiologische Übersicht frühkindlicher Leberzirrhosen.

Ätiologie	Manifestationsalter
Virushepatitis B, C	Innerhalb des 1./2. Lebensjahres posthepatitische Zirrhose möglich
Angeborene Gallenwegsanomalien	
-Extrahepatische Gallengangsatresie -Choledochuszyste -Intrahepatische Gallenwegsatresie	Innerhalb des 1. Lebensjahres biliäre Zirrhose möglich
Angeborene Stoffwechselstörungen	
-Galaktosämie (nur die autosomal rezessiv vererbte, klassische Form = Galaktose-1-Phosphat-Uridinyltransferase-Mangel bewirkt eine progressive Lebererkrankung)	Unbehandelt nach 6 Wochen Zirrhose möglich, längste Überlebenszeit: 16 Wochen
-Fruktoseintoleranz (autosomal-rezessiv vererbter Fruktose-1-Phosphat-Aldolase-Mangel)	Manifestationsalter später und Lebenserwartung länger als bei Galaktosämie
-Glykogenose Typ IV (Amylopektinose = Amylo-1,4-1,6-Transglukosidase-Mangel)	innerhalb der ersten Lebensjahre Zirrhose möglich
-Alpha1-Antitrypsin-Mangel (homozygote Träger)	Innerhalb des 1. Lebensjahres Zirrhose möglich aber sehr selten, Manifestation bis ins Erwachsenenalter möglich.
Unklare intrahepatische Cholestasen	
-Progressive intrahep. Cholestase = Morbus Byler	Innerhalb des 1./2. Lebensjahres Tod durch Leberzirrhose
-Zellwegers Syndrom -Aagenaes-Syndrom -THCA-Syndrom	Zirrhose sehr selten, meist mit Fehlbildungen
Erkrankungen mit unklarer Ätiologie	
-Indian Childhood Cirrhosis (ICC)	Zirrhose meist innerhalb des ersten

-Idiopathische Kupferto­xi­kose (ICT): Tyrolian Infantile Cirrhosis (TIC) German Childhood Cirrhosis (GCC)	Lebensjahres
--	--------------

nach Schimmelpfennig und Dieter [1995], abgewandelt

Von den oben beschriebenen frühkindlichen Leberzirrhosen sind jene zu differenzieren, deren Manifestation sich frühestens ab dem sechsten Lebensjahr vollzieht. Diese kindlichen (juvenilen) Leberzirrhosen werden in der folgenden Tabelle näher definiert

Tabelle 1j: Ätiologischer Überblick über kindliche (juvenile) Leberzirrhosen.

Ätiologie	Manifestationsalter
Morbus Wilson (Kupfertransportstörung)	Frühestens ab dem sechsten Lebensjahr kommt es zur Manifestation
Autoimmunerkrankungen (Primär biliäre Zirrhose)	Fast ausschließlich junge Mädchen bzw. junge Frauen
Alkoholabusus	Manifestation der Zirrhose auch im Jugendalter möglich
Mukoviszidose = Zystische Fibrose	Zirrhosen treten entweder gar nicht oder erst im Schulalter auf

nach Schimmelpfennig und Dieter [1995], abgewandelt

1.13. Empfehlungen und Grenzwerte für Kupfer

Kupfer muss, als für Mensch und Tier essentielles Spurenelement, sowohl unter Mangelgesichtspunkten, wie auch im Rahmen toxischer Zufuhr beurteilt werden. Empfehlungen zur täglichen Kupferaufnahme (Tabelle 1h) wurden auf vorläufiger Basis erstellt, da zahlreiche Fragen zur Wirkung und zur nahrungsabhängigen Kupferaufnahme noch offen sind bzw. sich schwer abschätzen lassen.

Die Tabelle 1h gibt auch gleichzeitig wichtige Grenz- und Richtwerte für Kupfer im Trinkwasser wieder.

Tabelle 1k: Internationale Grenzwerte, Richtwerte und Empfehlungen.

	Kupfer	Bemerkungen
Trinkwasser		
TrinkwV Deutschland	3 mg/l	Richtwert / Stagnationsproben [TrinkwV, 1990; Dieter, 1991]
Novelle TrinkwV Deutschland	2 mg/l	Entwurf Grenzwert / Tagesmischproben [Müller, 2000; Mehlhorn, 2000]
EG-Trinkwasserrichtlinie 1998	2 mg/l	Parameterwert / Tagesmischproben [EG, 1998; Anonym, 1999]
WHO-Leitwert	2 mg/l	Vorläufige Empfehlung [WHO, 1993]
Lebensmittel - DGE		DGE / Schätzwerte für angemessene Zufuhr [DGE, 2000]
Säuglinge	0,2-0,6 mg/d	Alter 0 bis unter 4 Monate
	0,6-0,7 mg/d	4 bis unter 12 Monate
Kinder	0,5-1,0 mg/d	1 bis unter 7 Jahren
	1,0-1,5 mg/d	7 bis unter 15 Jahren
Jugendliche/Erwachsene	1,0-1,5 mg/d	
Lebensmittel - National Academy of Sciences		ESADDI - Vorläufige Empfehlungswerte für die tägliche Zufuhr [Olivares und Uauy, 1996, NRC, 1989]
Säuglinge	0,4-0,6 mg/d	Alter 0 bis 5 Monate
	0,6-0,7 mg/d	6 Monate bis 12 Monate
Kinder	0,7-1,0 mg/d	1 bis 3 Jahre
	1,0-1,5 mg/d	4 bis 6 Jahre
	1,0-2,0 mg/d	7 bis 10 Jahre
	1,5-2,5 mg/d	11 bis 14 Jahre
Jugendliche / Erwachsene	1,5-2,5 mg/d	15 bis 17 Jahre
	1,5-3,0 mg/d	ab 18 Jahren

Abkürzungen: DGE Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.; ESADDI = estimated safe and adequate daily dietary intake; Vorläufige Empfehlungswerte für die tägliche Zufuhr [Olivares und Uauy, 1996, NRC, 1989]

2. Studienteil Göttingen

2.1. Untersuchungskollektiv, Material und Methoden

Bei dem hier dargestellten Studienteil wurden Wöchnerinnen auf geburtshilflich / gynäkologischen Abteilungen im Stadtgebiet und Umkreis von Göttingen entweder durch ärztliche Mitarbeiter angesprochen oder durch ausliegendes Informationsmaterial gebeten an der Studie teilzunehmen.

Im einzelnen waren dies die folgenden Abteilungen bzw. Ansprechpartner:

- Dr. med. Robrecht, Chefarzt der Frauenklinik des Krankenhauses Neu - Mariahilf, Göttingen,
- Dr. med. Lühje, Chefarzt der Frauenklinik des Krankenhauses Neu - Bethlehem, Göttingen,
- Prof. Dr. med. Kuhn, Chefarzt der Universitäts - Frauenklinik Göttingen.
- Dr. med. Rauskolt, Chefarzt der Gynäkologischen Abteilung des Albert – Schweizer - Krankenhauses Northeim,
- Dr. med. Sycz, Chefarzt der Gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses St. Martini, Duderstadt,
- Dr. med. Albrecht, Chefarzt der Gynäkologischen Abteilung des Vereins - Krankenhauses Hann. Münden,
- Dr. med. Schlieper, Belegarzt der Gynäkologischen Abteilung der Hessenklinik Helmarshausen,
- Dres. Bauer und Legrand, Belegärzte der Gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Hofgeismar.

Bei Vorliegen der schriftlichen Einwilligung der Eltern und ab einem Alter der Säuglinge von 3 Monaten wurden bei den Familien Proben aus der Trinkwasserkaltleitung nach nächtlicher Stagnation, eine Spontanprobe und eine Frischwasserprobe in gespülten 500 ml PE-Flaschen entnommen (Tabelle 2a).

Tabelle 2a: Übersicht über die Probenahmeverfahren im Studienteil Göttingen.

	Ablauf der Probenahme (Abfüllung erfolgt stets in Glas oder Plastikgefäßen)
Stagnationsprobe	morgens werden direkt, von über Nacht in der Leitung gestandenem, Trinkwasser 500 ml abgefüllt
Spontanprobe	zu einem beliebigen Zeitpunkt des Tages werden 500 ml Trinkwasser abgezapft
Frischwasserprobe	Ablaufenlassen des Wassers bis sich eine merkliche Temperaturverminderung ergibt, dann 500 ml Trinkwasser abzapfen
Tagesprofilprobe 1 * (Tag 1)	Trinkwassermischprobe mit Entnahme von 100 ml bei jeder Entnahme zur Nahrungszubereitung
Tagesprofilprobe 2 * (Tag 2)	Trinkwassermischprobe mit Entnahme von jeweils 250 ml morgens, mittags, abends sowie vor dem zu Bett gehen

* Komplementäre Probenahme zur differenzierteren Bewertung der Kupferkonzentrationen.

Tag 1: annähernde Exposition des Säuglings; Tag 2: allg. Tagesverlauf

Spontan- und Frischwasserproben wurden in der Regel von einem Mitarbeiter des Institutes gewonnen, welcher auch das Material der Hausinstallation (Kupfer, Blei, Eisen, etc.) prüfte. Parallel wurden, anhand eines Fragebogens Daten zum Gebäude, der Hausinstallation und zum Gesundheitszustand des Säuglings einschließlich Stillverhalten und etwaiger Zufütterung von Nahrung erfasst. Die Proben im Studienteil Göttingen wurden zwischen Januar 1997 und November 1999 gesammelt.

Nach der Entnahme wurden die Proben im Institut mit Salpetersäure auf einen pH-Wert von unter 2 angesäuert. Die Analyse der Trinkwasserproben auf Kupfer erfolgte mittels Atomabsorptionsspektrometrie (AAS Graphitrohrtechnik; SIMAA 6000, Firma Perkin Elmer, Überlingen unter Einhaltung von DIN 38 406 E7. Die Wellenlänge: 324.8 nm,

Nachweisgrenze: 0.005 mg Cu / l). Als Standard wurde die Eichlösung von Perkin Elmer „Quality Control Standard - 21 elements PE pure“ verwendet. Ergab sich in der Stagnations- oder Spontanprobe ein Kupferwert $\geq 0,5$ mg Cu/l so wurden die Familien gebeten, zwei Tagesmischproben (Tagesprofil 1 und 2) aufzufangen und einzusenden (Tabelle 2a).

Für alle Haushalte wurde zusätzlich mittels der Frischwasserprobe die Parameter pH-Wert, Leitfähigkeit, Gesamthärte und SO_4^{2-} -Konzentration bestimmt. Der pH-Wert wurde mit der Elektrode pH 196 der Firma WTW, Weilheim, Deutschland nach der Methode DIN 38 404-C5 bestimmt. Die Elektrode L 196 (WTW) wurde benutzt, um die Leitfähigkeit in Übereinstimmung mit der Norm DIN EN 27 888 zu messen. Die Gesamthärte wurde durch Titration mit 0.02 M Merck Titriplex III-Lösung (enthält $\text{Na}_2\text{EDTA} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ und NaOH) entsprechend der Norm DIN 38 409 mit Geräten der Firma Radiometer, Willich, Deutschland bestimmt. Ionenchromatographie wurde zur Messung der SO_4^{2-} -Konzentration in Wasser mit Hilfe des Ionenchromatographen DX 120 der Firma Dionex, Idstein, Deutschland, der Vorsäule Dionex IonPac AG 14 und der Säule Dionex IonPac AS 14 benutzt. Eluiert wurde mit einer Lösung aus 3.5 mM Na_2CO_3 and 1 mM NaHCO_3 . Diese Methode entspricht der Norm EN ISO 10304-1. Der pHc-Wert wurde mit dem Programm KKS G A.11 (Firma VFTV, Braunschweig / Wolfenbüttel, Deutschland) berechnet basierend auf der Vorschrift in Deutsches Einheitsverfahren Teil D8. Das Labor nahm regelmäßig mit Erfolg an Ringversuchen zur Trinkwasseranalytik teil und führt im Auftrage zahlreiche Untersuchungen entsprechend der Trinkwasserverordnung durch. Die Statistische Analyse der Messwerte wurde mit Hilfe der Software WinStat durchgeführt. Kupferwerte in den Wasserproben unterhalb des Vertrauenswertes von 0,01 mg/l wurden als 0,009 mg/l berücksichtigt.

Lag in einer der Tagesmischproben die Kupferkonzentration bei $\geq 0,8$ mg Cu/l (dieser liegt über dem physiologisch durch die Muttermilch aufgenommenen Wert), so erfolgte je nach Trinkwasserexposition der Säuglinge die Einteilung in zwei Gruppen:

Waren die Säuglinge maximal bis zur 12. Woche voll gestillt worden oder hatten mehr als 200 ml Trinkwasser in den ersten 12 Monaten erhalten, so wurde eine kinderärztliche Untersuchung empfohlen, um mögliche Leberfunktionsstörungen auszuschließen.

Keine Untersuchung wurde bei Familien empfohlen, deren Säuglinge mit Mineralwasser ernährt, oder bis zur 12. Woche und länger voll gestillt worden waren sowie weniger als 200 ml Trinkwasser in den ersten 12 Monaten erhalten hatten.

Die jeweiligen behandelnden Kinderärzte der Familien wurden über die Hintergründe und Ziele der Untersuchung informiert. Die empfohlene pädiatrische Untersuchung umfasste eine allgemeine Untersuchung mit Leberpalpation, eine Blutentnahme und eine Leberultraschalluntersuchung. Bei der Serumanalyse wurde empfohlen folgende Parameter zu bestimmen: Kupfer im Serum, Coeruloplasmin, Immunglobuline (IgG, IgM, IgA), Transaminasen (GOT, GPT), GGT, Gesamtbilirubin und C-reaktives Protein (CRP). Zu diesem Zweck konnten die Ärzte Serum an das Labor der Kinderklinik einsenden, das dort mittels folgender Methoden untersucht wurde:

Kupfer im Serum: Kolorimetrisches Nachweisverfahren mit PAESA, Firma Nobis, Endingen, Deutschland; Coeruloplasmin: mittels Nephelometrie mit Kaninchen Antiserum, Firma Behring, Marburg, Deutschland; Immunglobuline (IgG, IgM, IgA): durch Turbidimetrie mit Kaninchen Antiserum, Firma Behring, Deutschland; GOT, GPT, GGT: Enzymaktivitätsmessung mittels Photometrie, Firma Beckman Coulter, Galway, Irland; Bilirubin gesamt: durch Kolorimetrisches Verfahren mit einem Diazo-Reagenz, Firma Beckman Coulter und CRP: mittels Turbidimetrie, Firma Beckman Coulter.

Tabelle 2b: Details zum Analyseverfahren der Serumparameter im Universitätsklinikum Göttingen.

Laborparameter	Analyseverfahren
Serum-Kupfer	Kolorimetisches Nachweisverfahren mit PAESA, Firma Nobis, Endingen
Coeruloplasmin	Analyse mit Behring Nephelometer II mittels N-Antiserum gegen Human-Coeruloplasmin
Immunglobuline (IgM, IgG, IgA)	Analyse mit Turbitimer (Turbiquant der Behring Diagnostics GmbH) mittels serumhaltiger Reagenzien zur qualitativen Bestimmung
Transaminasen (GPT, GOT, GGT)	<u>GPT</u> : Analyse mit Beckmann Synchron CX Alanin-Aminotransferase-Reagenz (ALT) (Anleitung 015-248699-A)* <u>GOT</u> : Analyse mit Beckmann Synchron CX Aspartat Aminotransferase-Reagenz (AST) (Anleitung 015-248701-A)* <u>GGT</u> : Analyse mit Beckmann Synchron CX GGT-Reagenz (Anleitung 015-248717-A)*
Bilirubin	Analyse mit Beckmann Synchron CX Gesamtbilirubin-Reagenz (TBIL) (Anleitung 015-248739-A)*
C-reaktives Protein (CRP)	Analyse mit Beckmann Synchron CX CRP-Reagenz (Anleitung 015-249040-A)*

*Angaben des Herstellers

2.2. Ergebnisse der Trinkwasseranalysen

Insgesamt wurden Proben aus 1674 Haushalten gesammelt und untersucht. Fast alle dieser Haushalte waren an die öffentliche Trinkwasserversorgung angeschlossen. Bei 76 Haushalten konnten keine Proben entnommen werden, weil die Eltern entweder nicht mehr erreichbar waren oder auf eine Teilnahme verzichteten.

Die höchsten Kupferwerte von an die öffentliche Trinkwasserversorgung angeschlossenen Haushalten betrug 3,7 mg/l in einer Stagnationsprobe und 2,8 mg/l in einer Spontanprobe. Bei beiden Haushalten war die Hausinstallation jüngerer Datums (6 Monate bzw. 5 Jahre alt). Proben nach nächtlicher Stagnation wurden in 1619 Haushalten gesammelt. Dabei wurde in 160 Haushalten (9.88 %) eine Kupferkonzentration von 0,5 mg/l oder mehr und in 71 (4.4 %) Haushalten eine von 0,8 mg/l oder mehr gefunden.

Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der Kupferkonzentrationen aus dem Datensatz aller im Studienteil Göttingen gemessenen Haushalte (unabhängig von dem Installationsmaterial).

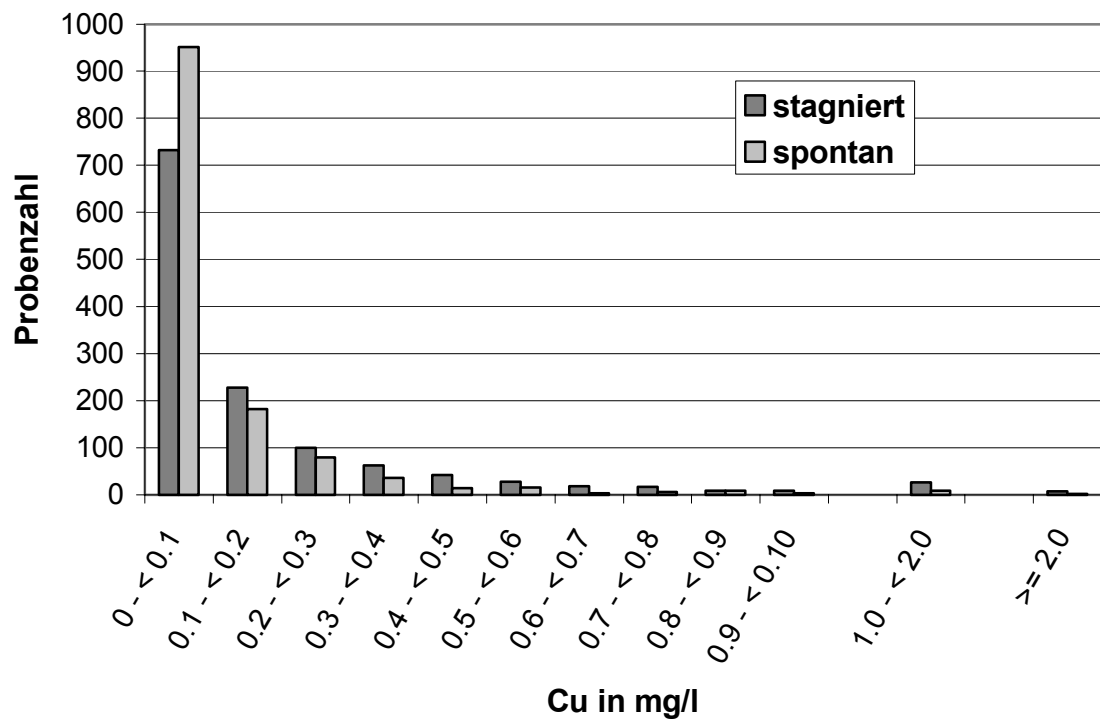


Abb. 2.1.a: Kupfermesswerte im Studienteil Göttingen (alle gemessenen Haushalte und unabhängig vom Installationsmaterial).

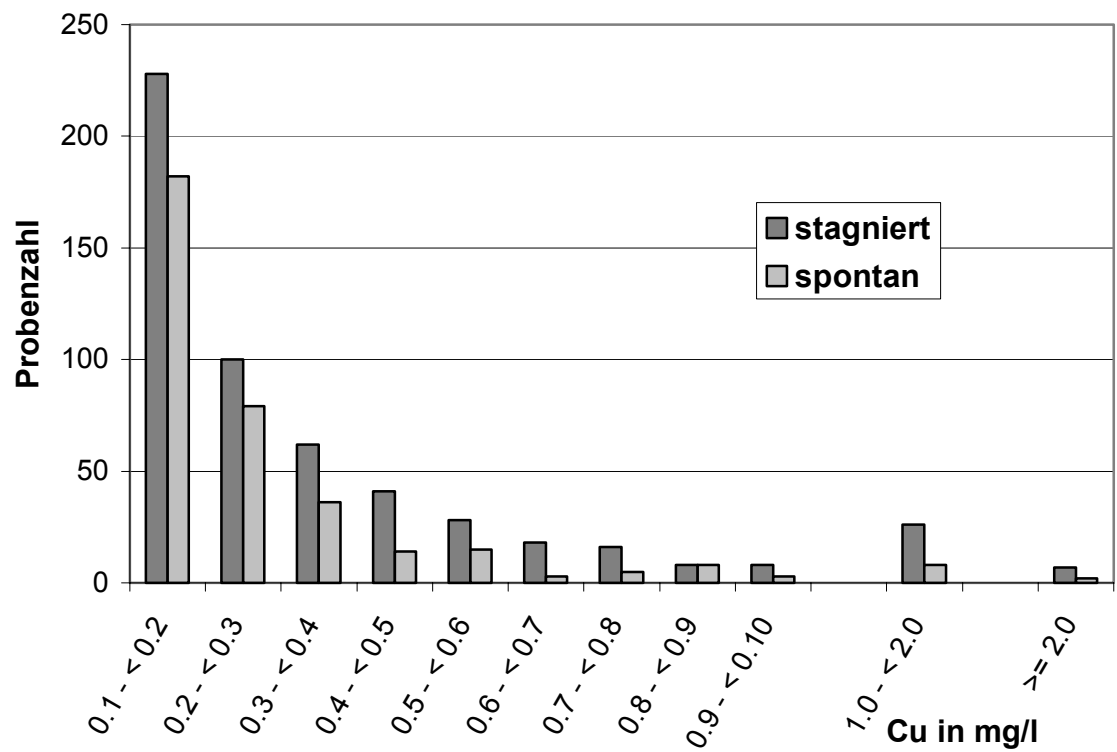


Abb. 2.1.b: Kupfermesswerte in Trinkwasser aller gemessenen Haushalte im Studienteil Göttingen. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden Kupferwerte < 0,1 eliminiert.

Die höchste gemessene Kupferkonzentration in den Stagnationsproben lag bei 6,4 mg/l (bei einem Haushalt, der aus einem eigenen Brunnen versorgt wurde).

Die Spontanproben von 1591 Haushalten (95,84 %) hatten eine Kupferkonzentration von unter 0,5 mg/l. 69 Spontanproben lagen bei $\geq 0,5$ mg/l. Wichtige deskriptive statistische Daten zu Kupfermesswerten und physikalisch/chemischen Parametern können der nachstehenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 2c: Kupferkonzentrationen, Messwerte von physikalischen und chemischen Parametern, sowie signifikante Rangkorrelationen von Kupferwerten und der wasserchemischen Parameter.

	Stagnations- proben (mg Cu /l)	Spontan- proben (mg Cu/l)	pH-Wert	Leitfähi- gkeit (μ S / cm)	Gesamt- härte (°dH)	SO ₄ ²⁻ - Konzentr- ation (mg / l)	pHc- Wert
Mittelwert	0.183	0.106	7.83	461.1	11.76	57.01	7.91
Standard- abweichung	0.334	0.217	0.34	246.4	7.23	63.19	0.42
Probenzahl	1619	1660	1655	1660	1658	1660	1645
25. Perzentil	0.02	0.01	7.6	277.0	6.6	28.0	7.5
Median	0.07	0.03	7.9	324.0	7.45	32.0	8.0
75. Perzentil	0.20	0.11	8.0	657.8	17.8	74.0	8.2
90. Perzentil	0.48	0.26	8.2	780.0	22.5	125.9	8.3
Geometrischer Mittelwert	0.066	0.0385	7.83	402.9	9.85	39.76	7.90
Minimum	>0.01	>0.01	6.6	31	0.3	2.0	7.1
Maximum	6.40	3.00	10.9	1516	49.7	514.0	9.5

	Kupferkon- zentration in Stagnations- proben	Kupferkon- zentration in Spontan- proben	pH- Wert	Leitfähig- keit	Gesamt- härte	SO ₄ ²⁻ - Konzentr- ation	pHc- Wert
Rang- Korrelation mit Kupferkonzentr- ationen in Stagnations- proben *	1	0.84	-0.47	0.44	0.42	0.29	-0.45
Rang- Korrelation mit Kupferkonzentr- ation in Spontanproben *	0.84	1	-0.42	0.37	0.33	0.24	-0.37

* Rang-Korrelation (Spearman), $p < 0.05$

Die Kupferkonzentrationen in den Proben und die physikalisch/chemischen Parameter waren nicht normalverteilt (bestimmt mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test) und ließen

sich auch nicht dazu transformieren. Daher wurde die Rang-Korrelation nach Spearman berechnet. Zwischen den Kupferkonzentrationen und den physikalisch/chemischen Parametern ergab sich in allen Fällen eine signifikante ($p < 0.05$) Korrelation. Die Korrelationswerte lassen sich der obenstehenden Tabelle entnehmen. Die Korrelation zwischen den Kupferkonzentrationen in den beiden Probenahmetypen lag bei 0,84.

Bezüglich der Hausinstallation konnte in 1205 Haushalten (72,0 %) die Verwendung von Kupferrohren mittels Besichtigung durch einen Mitarbeiter des Institutes bestätigt werden. Bei 448 Haushalten (26,8 %) konnte das Installationsmaterial nicht überprüft werden, da dieses z. B. ganz unter Putz lag oder der Keller nicht zugänglich war. In 98 Haushalten (5,9 %) wurde das Vorhandensein von anderen Hausinstallationsmaterialien als Kupfer bestätigt.

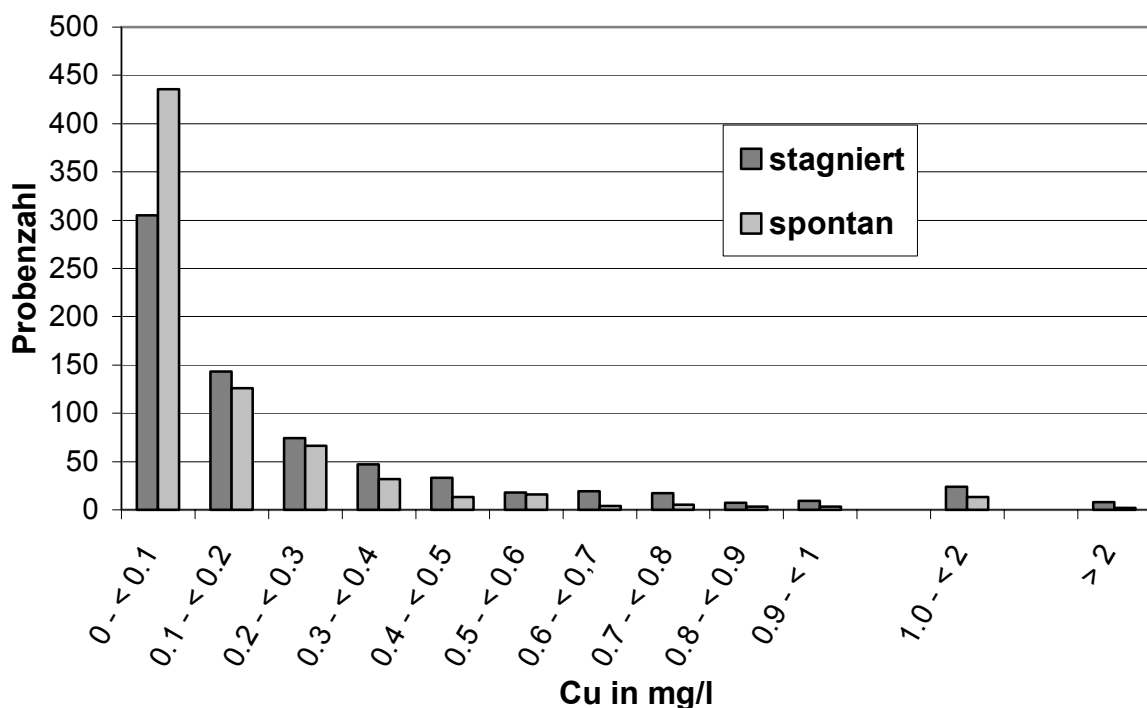


Abb. 2.2.: Kupfermesswerte in Haushalten mit Kupferleitungen (lt. Erstbefragung).

Wurden für verschiedene Altersklassen der Hausinstallation (angegeben durch die Bewohner) Mittelwerte oder Mediane der Kupferkonzentrationen errechnet, zeigt sich für die ersten 5-Jahresschritte ein deutlicher Abfall sowohl bei den Stagnationsproben wie auch bei den Spontanproben. Dies lässt sich gut an der nachstehenden Grafik erkennen.

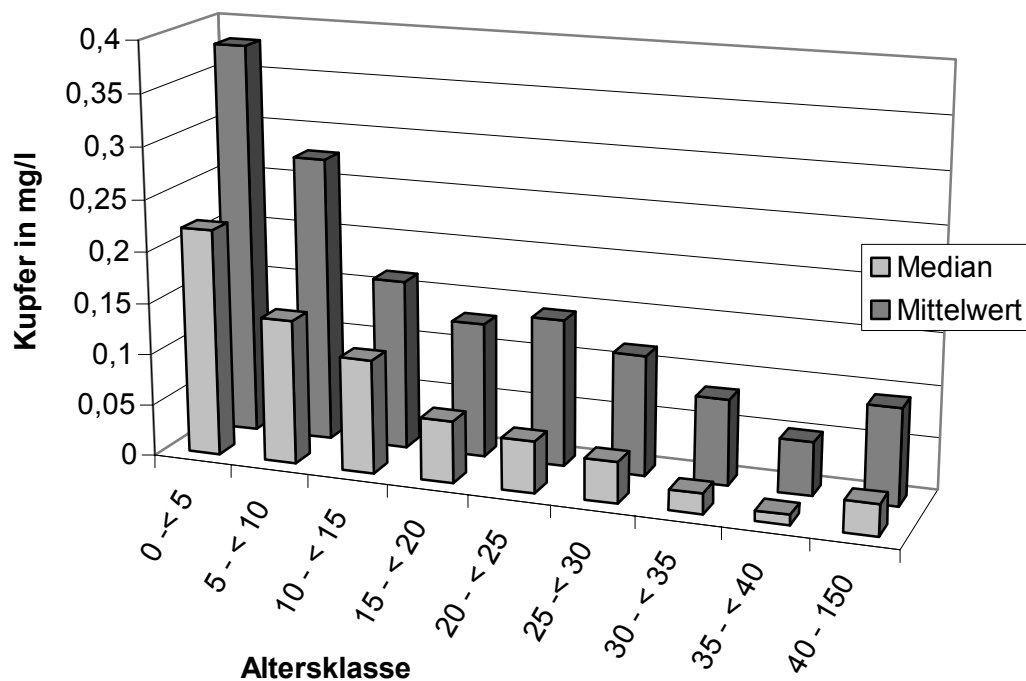


Abb. 2.3.: Mittelwerte und Mediane der Kupferkonzentrationen in gesammelten Stagnationsproben in verschiedenen Altersklassen (Bau oder Renovierung) der Hausinstallation im Studienteil Göttingen.

Bei regionaler Betrachtung der Kupferwerte entsprechend den Postleitzahlenregionen wiesen die Gebiete Duderstadt, Katlenburg-Lindau, Northeim, Rhumspringe / Krebeck und Waake / Ebergötzen die höchsten Kupferkonzentrationen in den Stagnationsproben auf (Mittlere Kupferkonzentration $> 0,30$ mg/l).

Die niedrigsten mittleren Konzentrationen (0.062 mg/l) wurden im Stadtgebiet von Göttingen gefunden. Die Stadtwerke gaben und geben hier zur gesamten Trinkwasserproduktion antikorrosive Substanzen hinzu, während dies in den anderen Trinkwasserversorgungsbereichen nur vereinzelt geschieht.

2.3. Kupferkonzentrationen in Tagesprofilproben und gesundheitlicher Status von exponierten Säuglingen

Insgesamt erfüllten 172 Haushalte (10,3 % aller untersuchten Haushalte) die Voraussetzungen zur Entnahme von Tagesprofilproben. Von 153 Haushalten erhielten wir diese auch zurück.

Bei 33 dieser 153 Haushalte lag die Kupferkonzentration bei einer oder beiden der Tagesprofilproben über 0,8 mg/l. Weitere Daten finden sich in der nachstehenden Tabelle.

Tabelle 2d: Angaben zu den untersuchten Tagesprofilen im Studienteil Göttingen.

	Tagesprofil 1	Tagesprofil 2
Mittelwert	0,55 mg/l	0,59 mg/l
Median	0,50 mg/l	0,54 mg/l
Maximum	2,2 mg/l	2,8 mg/l

Die Rangkorrelation (Spearman) zwischen den Kupferkonzentrationen der beiden Tagesprofiltypen lag bei 0.79 ($p < 0.05$). Die Rangkorrelation zwischen den Konzentrationen in den Tagesprofilen und den Stagnations- und Spontanproben lag zwischen 0.37 und 0.45 ($p < 0.05$).

Waren die Säuglinge maximal bis zur 12. Woche voll gestillt worden oder hatten mehr als 200 ml Trinkwasser pro Tag in den ersten 12 Monaten erhalten, so wurde eine kinderärztliche Untersuchung auf mögliche Leberfunktionsstörungen empfohlen (siehe oben). Insgesamt wurde entsprechend diesen Kriterien sechzehn Familien geraten ihr Kind kinderärztlich untersuchen zu lassen. Eine weitere Familie konnte nicht mehr kontaktiert werden, um ausreichend Expositionsdaten zu ermitteln.

Elf der sechzehn Kinder wurden kinderärztlich untersucht, inklusive einer Blutentnahme. Bei drei weiteren stimmten die Eltern nur einer kinderärztlichen Untersuchung ohne Blutentnahme zu. Nur eine Familie lehnte die kinderärztliche Untersuchung komplett ab. Eine Familie mit exponiertem Kind war unbekannt verzogen war (und konnte nicht mehr zur ärztlichen Untersuchung empfohlen werden).

In keinem Fall dieser untersuchten Kinder überschritten die Trinkwasserkonzentrationen den zur Zeit in Deutschland gültigen Richtwert der TrinkwV von 3 mg/l (gilt für stagniertes Wasser).

Die in diesen Fällen durchgeführten körperlichen Untersuchungen und Sonographien ergaben keine Hinweise auf eine Leberfunktionsstörung. Die Ergebnisse der Blutentnahmen finden sich in der nachfolgenden Tabelle:

Tabelle 2e: Ergebnisse der Blutentnahmen bei exponierten Säuglingen Teil 1.

ID-Nr.	Serum Kupfer (µg/dl)	Bilirubin gesamt (mg/dl)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	GGT (mU/ml)	Coerulo- plasmin (mg/dl)
66	120	0.8	16	12	9	31
318	220	0.5	19	14	8	27
318 Kontrolle	146	0.5	24	13	7	32
319	110	0.7	18	11	6	28
346	82	0.6	24	17	7	24.5
421	140	0.4	22	11	6	25.6
526	160	0.4	17	19	6	30
812	180	0.3	20	12	7	42
863	87	0.5	22	18	6	nicht unt.
1063	112 *	0.8	23	10	5	nicht unt.
1085	152	0.4	20	13	7	27
1290	118	0.5	16	12	6	nicht unt.

Abkürzungen: nicht unt. = nicht untersucht; * hämolysiert.

Tabelle 2f: Ergebnisse der Blutentnahmen bei exponierten Säuglingen Teil 2.

ID-Nr.	IgM (g/l)	IgG (g/l)	IgA (g/l)	CRP (mg/dl)	Alter bei Blutent- nahme in Monaten	Kupfer in Tages- profilen (mg/l)	Exposition mit Trinkwasser / Bemerkungen
66	0.77 6	5.04	<0.4	0.7	16	1.4 / 0.5	100-500 ml für 11 Monate, beginnend mit der 8. Woche
318	1.3	2.66	<0.4	1.2	8	0.5 / 0.8	1000 ml für 4 Monate, beginnend mit der 2. Woche
318 Kontrol- le	1.42	3.31	<0.4	1.2	11	0.5 / 0.8	Kontroll-Untersuchung
319	1.0	6.01	<0.4	nicht unt.	8	0.85 / 0.8	1000 ml für 6 Monate, beginnend ab Geburt
346	1.19	4.61	nicht unt.	<0.5	11	1.05 / 1.15	1000-1200 ml für 5 Monate, beginnend mit der 6. Woche
421	0.92 1	3.04	<0.4	<0.5	11	0.8 / 1.1	400-800 ml für 7 Monate, beginnend ab Geburt
526	1.17	5.63	<0.4	0.6	8	0.75 / 1.0	500-1000 ml für 4 Monate, beginnend ab Geburt
812	0.75	5.91	0.39	nicht unt.	12	0.74 / 0.8	720-1000 ml für 10 Monate, beginnend ab Geburt
863	1.55	7.78	0.65	<0.5	9	2.6 / 1.75	300-800 ml für 3 ½ Monate, beginnend mit der 11. Woche
1063	0.75	3.87	<0.3 3	<0.5	12	0.7 / 0.95	800-1000 ml für 8 Monate, beginnend mit der 2. Woche
1085	0.86	2.1	<0.4	1.3	7	1,0 / 0.9	700 ml für 3 Monate, beginnend mit der 10. Woche

1290	1.24	4.16	<0.3 3	1.6	7	0.6 / 0.8	800-1000 ml für 4 ½ Monate, beginnend mit der 4. Woche
------	------	------	-----------	-----	---	-----------	--

Abkürzungen: nicht unt. = nicht untersucht

Benutzte Referenzwerte: GOT – 2. bis 12. Monat <28 mU/ml, über 12 Monate <23 mU/ml (Witt and Trendelenburg, 1982); GPT - 2. bis 12. Monat <31 mU/ml, über 12 Monate <25 mU/ml (Witt and Trendelenburg, 1982); GGT - 2. bis 12. Monat maximal 100 mU/ml, über 12 Monate <21 mU/ml (Witt and Trendelenburg, 1982); Bilirubin gesamt – 2 Monate und älter: bis zu 1 mg/dl (Witt and Trendelenburg, 1982); Coeruloplasmin – 15-60 mg/dl (Thomas, 1984); IgM – 7. bis 12. Monat 0.36-1.04 g/l, 2 Jahre 0.72-1.60 g/l (Uffelmann et al., 1970); IgG - 7. bis 12. Monat 3.5-11.8 g/l, 2 Jahre 5.2-10.8 g/l (Uffelmann et al., 1970); IgA - 7. bis 12. Monat und 2 Jahre 0.36-1.65 g/l (Uffelmann et al., 1970); CRP – bis zu 1 mg/dl (Sabel et al. 1979). Serumkupfer: 6. bis 12. Monat Mittelwerte 136 – 161 µg/dl, Standardabweichung 24 – 32 µg/dl (Kirsten et al. ,1985).

Nur in einem Fall wurde bei einem (unter Umständen auf eine Leberfunktionsstörung hindeutenden) Laborparameter ein Wert ausserhalb des Erwartungsbereiches gefunden. Es handelte sich um ein 8 Monate altes Kind (ID-Nr. 318) mit einem Serum-Kupferwert von 220µg/dl. Der Bereich Mittelwert +/- eine Standardabweichung für dieses Alter liegt nach Kirsten et al. [1985] zwischen 103 und 168 µg/dl. Die Blutentnahme fand 3 Monate nach Benachrichtigung der Eltern über die erhöhten Kupferkonzentrationen im Trinkwasser statt. Im ersten Tagesprofil waren dabei 0,5 mg Kupfer pro Liter gefunden worden und im zweiten Tagesprofil 0,8 mg pro Liter. Zum Zeitpunkt der Benachrichtigung war das Kind ca. 4 ½ Monate alt. Nach der Benachrichtigung haben die Eltern ihrem Kind kein Trinkwasser mehr gegeben, ausser gelegentlich nicht stagniertes Wasser. Der Säugling war nur für eine Woche vollgestillt und erhielt dann mit der Milchersatznahrung während vier Monaten eine Trinkwassermenge von täglich ca. 1000 ml mit der Nahrung aus dem Fläschchen.

Von den anderen Serumparametern war lediglich der CRP mit einem Wert von 1,2 mg/dl (Referenzwert <1,0 mg/dl; Sabel und Wadsworth, 1979) und IgM leicht erhöht. Alle anderen Werte dieses Kindes lagen innerhalb des Normbereichs. Es ist bekannt, dass der Kupferwert im Serum im Rahmen von Entzündungen ansteigen kann, die durch

erhöhte Werte von CRP und IgM angezeigt werden. Dies könnte den erhöhten Serum-Kupferwert bei diesem Säugling zumindest teilweise erklären [Beshgetoor und Hambidge, 1998].

Im Alter von elf Monaten erfolgte dann eine Kontrolle seiner Serumparameter. Jetzt fand sich ein unauffälliger Kupferserumwert in Höhe von 146 µg/dl (altersentsprechender Bereich Mittelwert +/- eine Standardabweichung: 133–179 µg/dl nach Kirsten et al. [1985]). Alle anderen Serumparameter lagen zu diesem Zeitpunkt innerhalb der Norm, mit Ausnahme wiederum von CRP und IgM, die wieder leicht erhöht waren. Eine Leberfunktionsbeeinträchtigung bei diesem Säugling ließ sich nicht verifizieren, da auch anamnestisch während der gesamten Expositionszeit weder Diarrhöe noch Erbrechen noch eine Nahrungsverweigerung zu beobachten gewesen war.

Die Ergebnisse dieser (Teil-) Studie für den Raum Göttingen lieferten somit keinen Hinweis auf kupferbedingte Lebererkrankungen bei Säuglingen, die mit Trinkwasser zubereitete Säuglingsnahrung erhalten haben.

3. Studienteil Berlin

3.1. Untersuchungskollektiv, Material und Methoden

Für die vorliegende Studie stellte das Landeseinwohneramt Berlin freundlicherweise mehrfach Namen und Adressen von Familien mit neugeborenen Kinder zur Verfügung (zum Studienbeginn wurden 4000 Familien angeschrieben, dann in etwa halbjährlichen Abständen je 2000). Insgesamt wurden 12000 Berliner Familien angeschrieben. Die Familien wurden über die Studie informiert und erhielten die Möglichkeit, eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme zu geben. Nach erfolgter Einwilligung wurde je ein gespültes Kunststoffprobefläschchen (Vierkant-Polyethylen-highdiameter-Flaschen mit Polypropylen-Schraubverschluss, Typ 2007, Firma Nalgene) mit Probeentnahmeanleitung und ein Fragebogen an die Haushalte verschickt (Fragebogen im Anhang).



Foto 3.1. Im Studienteil Berlin für die Tagesprofilsammlung verwendete Kunststoffprobefläschchen (Vierkant-Polyethylen-Flaschen mit Schraubverschluss, Typ 2007, Firma Nalgene).

Mit dem Fragebogen wurden Daten zum Stillverhalten, zur Menge und Art des für die Babynahrung verwendeten Trinkwassers und zum Material und Alter der hausinternen Wasserleitungen erhoben. Die rückgesendeten Wasserproben wurden mittels Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) auf Kupfer und Blei untersucht (Methodendetails siehe Studienteil Göttingen).

Zu Anfang der Studie wurde in allen untersuchten Haushalten ein Screening-Tagesprofil untersucht. Die Probenahme erfolgte dabei auf nachstehende Weise: Bei jeder Wassernutzung in Verbindung mit Nahrungs-Zubereitung, sollte anteilmäßig eine

Wasserprobe in die Probeflasche (Volumen: 125 ml) gegeben werden, so dass am Ende des Tages eine Mischwasserprobe entstanden war.

Nach Beginn der Studie stellte sich dann heraus, dass im Vergleich zu anderen Probeentnahmeorten innerhalb der Gesamtstudie, wie Süd-Niedersachsen (Göttingen) und Thüringen, relativ höhere Kupferkonzentrationen in den Berliner Wasserproben gemessen wurden. Aus diesem Grunde wurde dann entschieden, gleich eine differenziertere Probeentnahme (Tabelle 3a), über zwei Tage durchzuführen. Zu diesem Zeitpunkt war bereits aus 440 Haushalten mit der ursprünglichen Probeentnahmemethode (Screening-Tagesprofile) Wasser angefordert worden. Diese Erstproben gingen somit als Screeningproben in die Untersuchung ein. Die Haushalte, bei welchen in der Screeningprobe ein Wert von größer gleich 0,5 mg Cu/l gemessen wurde (Warnwert), erhielten daraufhin zwei Kunststoffprobefläschchen zur wiederholten, differenzierteren Wasserentnahme (siehe nächste Tabelle), die später von vorneherein bei allen Haushalten durchgeführt wurde. Bei der Screeningprobe galt der Warnwert von größer gleich 0,5 mg Cu/l (Differenziertere Zweitagesbeprobung = Warnwert 0,8 mg Cu/l), da diese Entnahmemethode möglicherweise weniger repräsentativ sein könnte.

Somit wurden alle übrigen Probeentnahmen und die Kontrollen der Initial entnommenen Proben, die größer gleich 0,5 mg Cu/l gemessen wurden, nach der Zweitagesprobenmethode durchgeführt.

Tabelle 3a: Methoden der Probeentnahme (Zweitagesbeprobung).

1. Tag der Probeentnahme Tagesprofil 1 (TP 1)	Im Anschluss an jede Wassernutzung werden ca. 100 ml Wasser in ein Haushaltsgefäß (nicht aus Metall) gegeben, zwischen den Befüllungen wird das Gefäß abgedeckt. Abends wird diese Sammelprobe in die Probeflasche abgefüllt und mit Entnahmedatum versehen.
2. Tag der Probeentnahme Tagesprofil 2 (TP 2)	Jeweils morgens, mittags, abends und vor dem Zubettgehen werden ca. 125 ml in ein Haushaltsgefäß (nicht aus Metall) gegeben und zwischen den Befüllungen abgedeckt. Am Tagesende wird diese Sammelprobe in die Probeflasche 2 abgefüllt und mit Entnahmedatum versehen.

Die Probeentnahmemethode am ersten Tag (TP1) sollte repräsentativ für Nutzwasser sein, deshalb sollte jeweils nach erfolgter Wassernutzung entnommen werden. Die Probeentnahmemethode am zweiten Tag (TP2) hingegen sollte auch Wasser mit einbeziehen, welches in der Leitung stagnierte, deshalb sollte hier jeweils zu vier Zeitpunkten, unabhängig von einer Nutzung, Wasser entnommen werden. Dabei sollte festgestellt werden, ob ein Einfluss von erhöhtem Kupferübergang während der Stagnation des Wassers zu beobachten war.

Mit diesen beiden Methoden sollte ein möglichst authentische Profil der alltäglichen Verwendung des Trinkwassers in Hinsicht auf seine Zusammensetzung gegeben sein. Bei beiden Tagesprofilentnahmen sollte die Menge des in mehreren Schritten entnommenen Wassers jeweils mindestens 100 ml betragen und in einem Sammelgefäß über den Tag hinweg gesammelt werden, um zu verhindern, dass zu kleine Mengen abgezapft werden und die Proben durch möglicherweise aus der Armatur herausgelöste Stoffe verfälscht werden könnten. Zusätzlich zu den beschriebenen Tagesprofilen

wurden bei einigen Haushalten, die über verschiedene Bezirke verteilt waren, Frischwasserproben gesammelt und mit Hilfe der im Studienteil Göttingen beschriebenen Methoden auf verschiedene chemisch/physikalische Parameter hin untersucht. In die Statistik gingen Wasserproben unter der Grenze von 0,001 mg Cu/l als 0,0009 mg Cu/l ein.

Die Risikogruppe setzte sich aus Säuglingen zusammen, die definierte Kriterien erfüllen mussten (siehe folgende Tabelle).

Tabelle 3b: Kriterien für die Mitglieder der Risikogruppe.

Kriterien
Kupfergehalt im Trinkwasser (TP1 und/oder TP2) größer gleich 0,8 mg Cu/L
Säugling wurde für mindestens 6 Wochen nicht voll oder gar nicht gestillt und erhielt täglich mehr als 200 ml des Trinkwassers
Leitwert der WHO von 2,0 mg Cu/l wurde erreicht bzw. überschritten und Säugling wurde teil- bzw. nicht gestillt (hier auch bei einer Menge unter 200 ml Trinkwasser pro Tag)

Den Eltern, deren Kinder diese Risikokriterien erfüllten, wurde auf telefonischem und schriftlichem Wege eine kinderärztliche Untersuchung empfohlen und die Adresse des behandelnden Kinderarztes erfragt. Dieser wurde schriftlich und gegebenenfalls zusätzlich telefonisch informiert und gebeten, eine detaillierte Anamnese zu erheben, eine körperliche Untersuchung mit Palpation der Leber, eine Sonographie der Leber und eine Blutentnahme durchzuführen. Bei der Blutentnahme sollten folgende Parameter bestimmt werden:

Serum-Kupfer, Coeruloplasmin (Cp), Immunglobuline (IgG, IgM, IgA), Glutamatoxalazetattransaminase (GOT), Glutamatpyruvattransaminase (GPT), Gammaglutamyltranspeptidase (GGT), Gesamtbilirubin und das Akute-Phase-Protein C-reaktives Protein (CRP). Die Blutproben wurden in abzentrifugiertem Zustand und gekühlt nach Göttingen versandt und bis auf eine Reihe von Ausnahmen im Stoffwechsellabor der Universitätskinderklinik in Göttingen bestimmt (Methodische Details siehe Studienteil Göttingen). Nach Ende der Untersuchung wurden dem Arzt und durch diesen den Eltern die Ergebnisse mitgeteilt.

Die Familien der Risikogruppe, von deren Säuglingen nach Verstreichen eines definierten Zeitraumes von ca. vier bis acht Wochen nach telefonischer Kontaktaufnahme kein Blutserum im Labor eingegangen war, wurden erneut telefonisch kontaktiert, und in einem Gespräch wurde nochmals eine kinderärztliche Untersuchung empfohlen.

Für die statistische Auswertung wurden die Programme WinStat 2000.1, Winstat 3.1 und SPSS 10.0.7 verwendet.

3.2. Ergebnisse der Trinkwasseranalysen

Auf dem Postweg wurden insgesamt 12000 Berliner Familien angeschrieben. Hiervon erklärten sich insgesamt 4404 Familien zur Teilnahme bereit. Bei insgesamt 2944 Haushalten wurde die Wasseruntersuchungen auf Kupfer im Zeitraum zwischen Juni 1998 und März 2001 durchgeführt. Screening-Tagesprofile wurden von 325 Haushalten untersucht. In dieser Studienphase schickten 115 Haushalte keine Wasserproben zurück. In 145 dieser Screening-Tagesprofile lag die Kupferkonzentration bei 0,5 mg/l oder höher. Alle Familien mit Kindern, die nicht vollgestillt waren (102 Familien), wurden gebeten die Tagesprofile 1 und 2 zu sammeln und an uns zu schicken. Von den 68 Haushalten, die uns Proben zurück sandten, hatten 37 Kupferkonzentrationen von 0,8 mg/l oder mehr. Die mittlere Kupferkonzentration aller Screening-Tagesprofile lag bei 0,58 mg/l und der Median bei 0,42 mg/l.

Unabhängig von Screening-Tagesprofilen wurden 2619 Haushalte mit Tagesprofil 1 und 2 untersucht. Der gemessene Mittelwert für Kupfer lag in diesen bei 0,44 mg/l bzw. 0,56 mg/l im Tagesprofil 1 bzw. 2. Weitere statistische Angaben zu diesen finden sich in der folgenden Tabelle. Es ist deutlich sichtbar, dass Tagesprofil 2 mit dem gemessenen Tagesverlauf tendenziell höhere Kupferwerte aufweist.

Tabelle 3c: Statistische Übersicht über Tagesprofilproben aus Berlin, die unabhängig von Screeningproben gesammelt wurden.

	Tagesprofil 1	Tagesprofil 2
Probenzahl	2619	2619
Mittelwert	0,436 mg/l	0,561 mg/l
Maximum	3,5 mg/l	4,2 mg/l
Standardabweichung	0,419	0,487
5. Perzentil	0,02 mg/l	0,02 mg/l
10. Perzentil	0,04 mg/l	0,05 mg/l
25. Perzentil	0,12 mg/l	0,19 mg/l
Median	0,32 mg/l	0,45 mg/l
75. Perzentil	0,65 mg/l	0,80 mg/l
90. Perzentil	0,96 mg/l	1,20 mg/l
95. Perzentil	1,25 mg/l	1,42 mg/l
99. Perzentil	1,90 mg/l	2,18 mg/l

Die Kupferkonzentrationen in den Proben des Tagesprofils 1 und 2 waren im Kolmogorov-Smirnov-Test nicht normalverteilt und konnten auch nicht dahingehend transformiert werden. Die aufgrund dessen mit der Methode nach Spearman zwischen Tagesprofil 1 und 2 errechnete (Rang-) Korrelation lag bei 0,85.

Bei einer regionalbezogenen Auswertung wurden die niedrigsten Kupferkonzentrationen im Bezirk Tiergarten gefunden, mit einem Mittelwert von 0,32 mg/l im Tagesprofil 1 und 0,40 mg/l im Tagesprofil 2. Die höchsten Konzentrationen wurden im Bezirk Treptow mit mittleren Werten von 0,75 mg/l und 0,92 mg/l gemessen.

Exemplarisch wurden in verschiedenen Bezirken bei einigen Haushalten weitere chemische und physikalische Parameter, entsprechend der im Abschnitt des Studienteils Göttingen beschriebenen Methodik, gemessen. Die PO_4^{3-} - Konzentrationen lagen dabei in allen Fällen unter 0,1 mg/l. Die höchste NO_3^{1-} - Konzentration war 3 mg/l. Die Ergebnisse der weiteren Parameter finden sich in der folgenden Tabelle.

Tabelle 3d: Ergebnisse von den acht Berliner Haushalten, die zusätzlich zu den Kupfer- und Bleiwerten im Trinkwasser auf chemisch physikalische Parameter untersucht wurden.

ID-Nr.	Bezirk	pH-Wert	Leitfähigkeit $\mu\text{S/cm}$	Gesamt-härte $^\circ\text{dH}$	pHc-Wert	SO_4^{2-} mg/l	Cl^{1-}	F^{1-} mg/l
B-3341	Charlottenburg	7.68	862	19.2	7.5	145	75	0.18
B-3342	Hellersdorf	7.41	768	17.6	7.5	139	56	0.19
B-3344	Köpenick	7.45	770	17.2	7.6	137	60	0.19
B-3346	Prenzlauer Berg	7.43	644	15.5	7.6	77	33	0.20
B-3498	Prenzlauer Berg	6.8	665	15.4	7.1	87	35	0.18
B-3343	Schöneberg	7.65	793	18.2	7.5	117	62	0.17
B-3340	Spandau	7.40	667	15.1	7.5	73	44	0.12
B-3345	Weißensee	7.63	794	19.4	7.5	148	74	0.19
Mittelwert		7.4	745	17.2	7.5	115	55	0.18

Anmerkungen: Die Haushalte wurden aufgrund ihrer unterschiedlichen Lage in Berlin ausgewählt und nicht aufgrund ihrer Kupferkonzentrationen (ID-Nr. B-3340, B-3343, B-3344 und B-3346 hatten Kupferkonzentrationen von 0,8 mg/l oder mehr in einem oder beiden Tagesprofilproben).

In der Gesamtstudie hatten 468 (17,4 %) der Proben aus Tagesprofil 1 und 738 (27,5 %) aus Tagesprofil 2 eine Kupferkonzentration von mindestens 0,8 mg/l, jeweils einschließlich der Tagesprofilproben, die aufgrund erhöhter Screening-Tagesprofile gefunden wurden. Zusammengekommen hatten 804 Haushalte (29,9 %) Kupferkonzentrationen über der genannten Grenze im Tagesprofil 1 und / oder 2.

Der höchste erreichte Konzentrationswert lag bei 4,2 mg/l in Tagesprofil 2 und bei 3,5 mg/l im Tagesprofil 1.

Bezüglich des Materials der Hausinstallation gaben 1509 Familien an Kupferrohre zu haben und 861 an, explizit keine zu haben (63,7 % aller definierten Aussagen nannten Kupferrohre). Die verbliebenen Haushalte waren sich nicht sicher oder machten überhaupt keine Angaben zu diesem Punkt.

Weiterhin machten viele Familien Angaben zum Alter ihrer Hausinstallation (Bau oder Renovierung). Bei Bildung von Altersklassen aus allen Messwerte- und Altersangabepaaren zeigte sich in den mittleren oder medianen Kupferkonzentrationen eine eindeutige Tendenz. Die gemessenen Konzentrationen fielen mit zunehmendem Alter der Installation bis zur Altersklasse von 35-40 Jahren und stiegen dann wieder an. Dieser Effekt umfasst, eine veränderte Kupferabgabe in unterschiedlichem Materialalter der Installation, allerdings auch eine eventuell unterschiedliche Kupfereinsatzhäufigkeit in den verschiedenen Altersklassen. Eine graphische Darstellung der Kupferkonzentrationen in verschiedenen Altersklassen findet sich in der folgenden Abbildung.

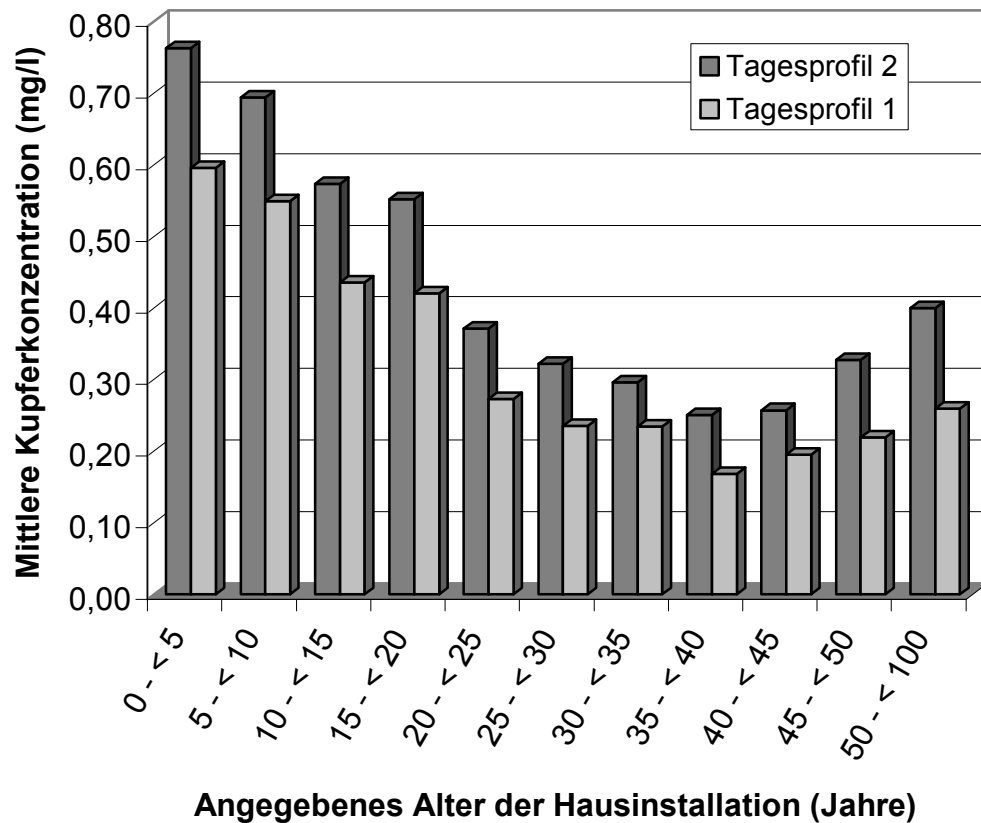


Abb. 3.1. Durchschnittliche Kupferkonzentrationen in verschiedenen Klassen des Installationsalters in Tagesprofil 1 und 2 (gesammelt unabhängig von Screening-Proben; Zahl der Proben je Klasse mindestens 29 und maximal 765 in der jüngsten Klasse).

Bei Anwendung dieses Schemas auf mittlere Kupferkonzentrationen nur bei Haushalten, die explizit angaben Kupferinstallationen zu haben, ergab sich eine sehr ähnliche (wenn auch etwas unregelmäßigere) Verteilung. In dieser Untergruppe fand der Abfall bis zur Alterklasse 40-45 Jahren statt. Die nachstehende Abbildung illustriert dieses.

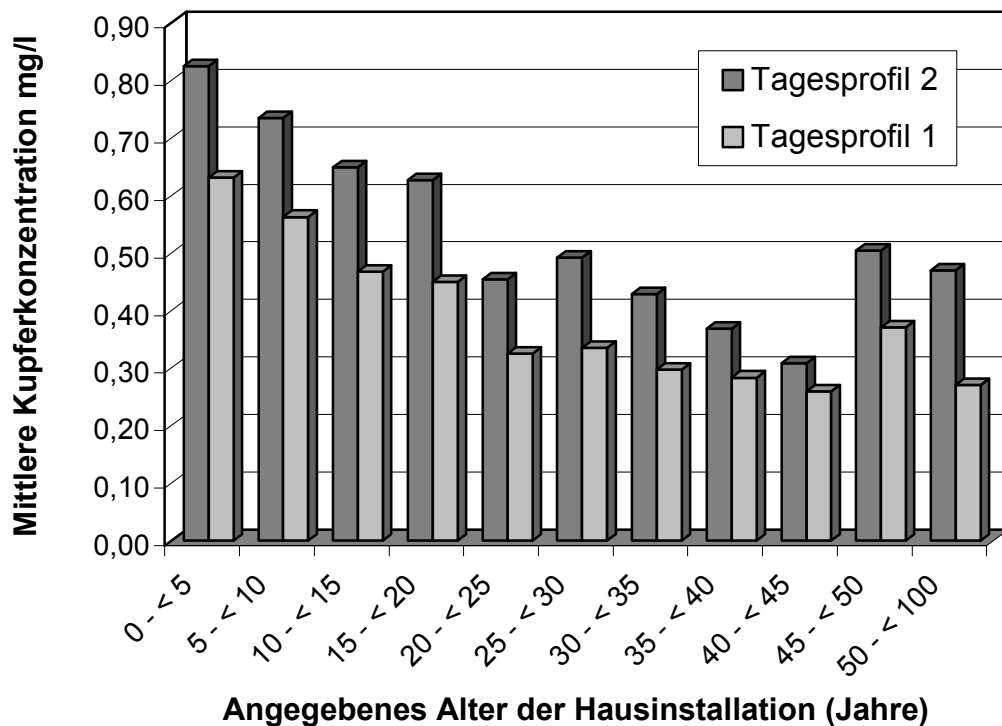


Abb. 3.2. Durchschnittliche Kupferkonzentrationen bei Haushalten, die explizit angaben Kupferrohre zu haben, in verschiedenen Klassen des Installationsalters in Tagesprofil 1 und 2 (gesammelt unabhängig von Screening-Proben; Zahl der Proben je Klasse mindestens 10 und maximal 515 in der jüngsten Klasse).

Das Geschlechterverhältnis der letztgeborenen Säuglinge lag nahe bei 1 zu 1 (ohne Zwillinge und Mehrlinge). Dies weist darauf hin, dass es zumindest in Bezug auf diesen Faktor keinen wesentlichen Unterschied in der Teilnahmebereitschaft der Eltern gab.

3.3. Gesundheitszustand von über das Trinkwasser mit Kupfer exponierten Kindern

Eine kinderärztliche Untersuchung wurde bei 541 Säuglingen aus Haushalten mit Kupferkonzentrationen über 0,8 mg/l in einem oder beiden Tagesprofilen empfohlen. Eine Untersuchung wurde nur empfohlen, wenn die Säuglinge täglich mindestens 200 ml Trinkwasser über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen erhalten hatten. Bei einer Kupferkonzentration über 2 mg/l in einer Tagesprofilprobe wurde sie auch bei einer Tagesaufnahme von weniger als 200 ml Trinkwasser empfohlen. Neun Familien, die die Bedingungen für die Empfehlung einer kinderärztlichen Untersuchung erfüllten, konnten nicht mehr erfolgreich kontaktiert werden.

Nahezu alle Kinder, für eine Untersuchung empfohlen wurde, wurden auch von einem Arzt gesehen und untersucht. Sehr häufig geschah dieses im Rahmen der in Deutschland empfohlenen regelmäßigen kinderärztlichen Untersuchungen. Nur in sechs Fällen wurde eine Untersuchung ganz abgelehnt. In einem Fall wurde keine Untersuchung durchgeführt, da der Kinderarzt zu der Überzeugung gekommen war, dass doch keine Exposition vorgelegen hätte.

Bei acht weiteren konnte das Ergebnis, einer möglicherweise stattgefundenen kinderärztlichen Untersuchung, nicht ermittelt werden.

Keines der untersuchten Kinder zeigte Symptome einer Leberschädigung, wie Erbrechen, Bauchumfangsvergrößerung, Aszites oder Gelbsucht.

Insgesamt wurden 183 Säuglinge und Kinder auch mittels einer Blutserumsanalyse untersucht. Von diesen Blutproben wurden 124 im Labor der Universität Göttingen untersucht.

Die folgende Abbildung zeigt die Ergebnishäufigkeit in verschiedenen Messergebnisklassen der Parameter GOT, GPT und GGT im gesamten Datensatz (einschließlich Fremdlabormessungen).

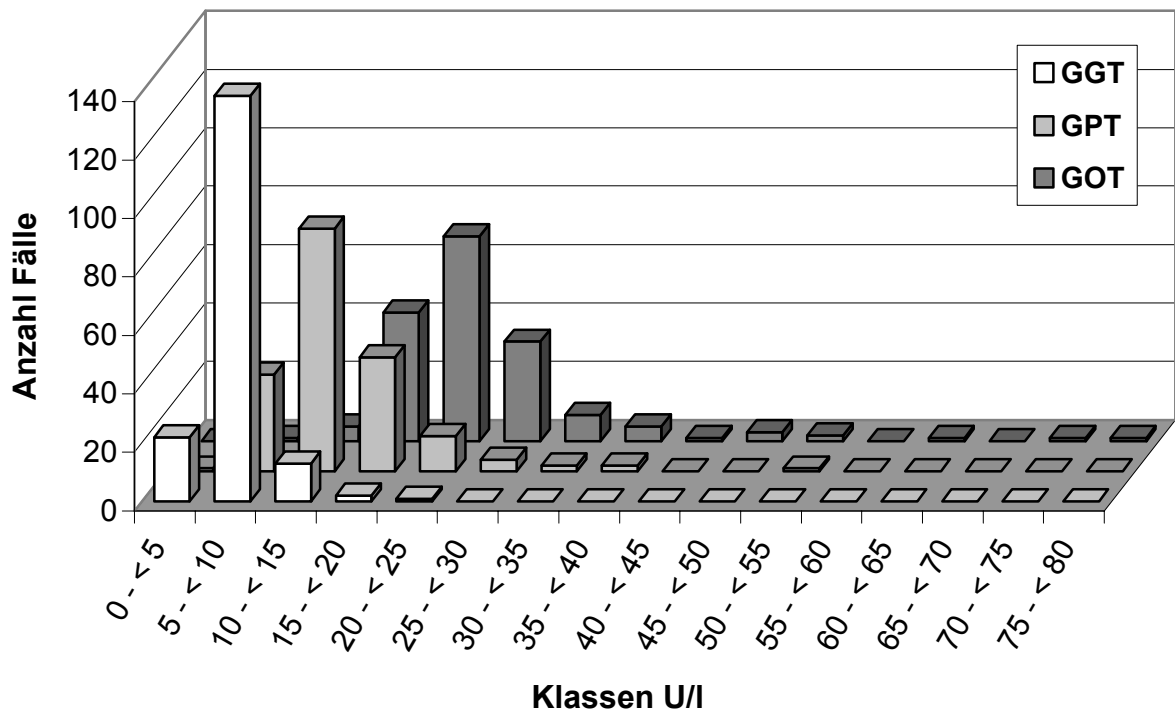


Abb. 3.3. GOT-, GPT- und GGT-Werte im Plasma von exponierten Säuglingen.

Bei einem dieser mittels Blutabnahme untersuchten Kinder überstieg die Kupferkonzentration in einem Tagesprofil dieses Haushaltes 3 mg/l und in einem weiteren Fall war sie gleich 3 mg/l.

Von den 183 Fällen mit Serumanalyse waren 8 nie gestillt worden, und 34 hatten Trinkwasser seit ihrer Geburt bekommen (einschließlich der nie gestillten Fälle).

Die folgenden Abbildungen zeigen verschiedene Serumparameter im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von der Exposition (errechnet mit Kupferkonzentrationen aus Tagesprofil 1)

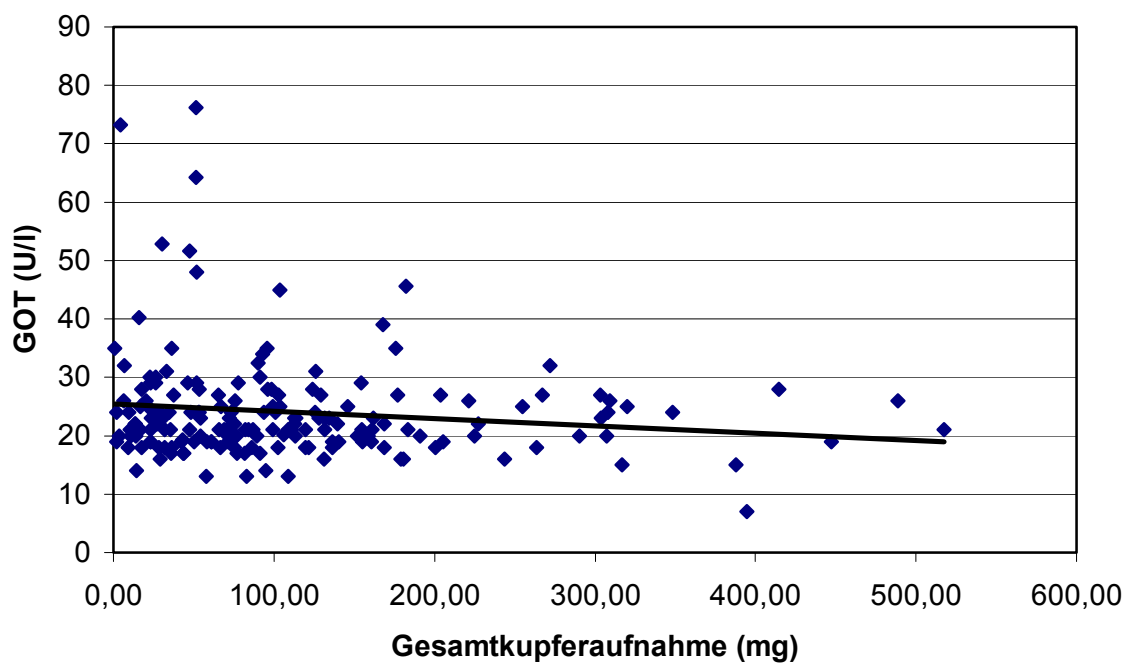


Abb. 3.4. a. Serum GOT und geschätzte Gesamtkupferaufnahme über das Trinkwasser (errechnet mit Kupferkonzentrationen aus Tagesprofil 1) mit linearer Trendlinie (Excel[®]). Spearman-Rangkorrelation $-0,090$ bei $p = 0,228$ (zweiseitig).

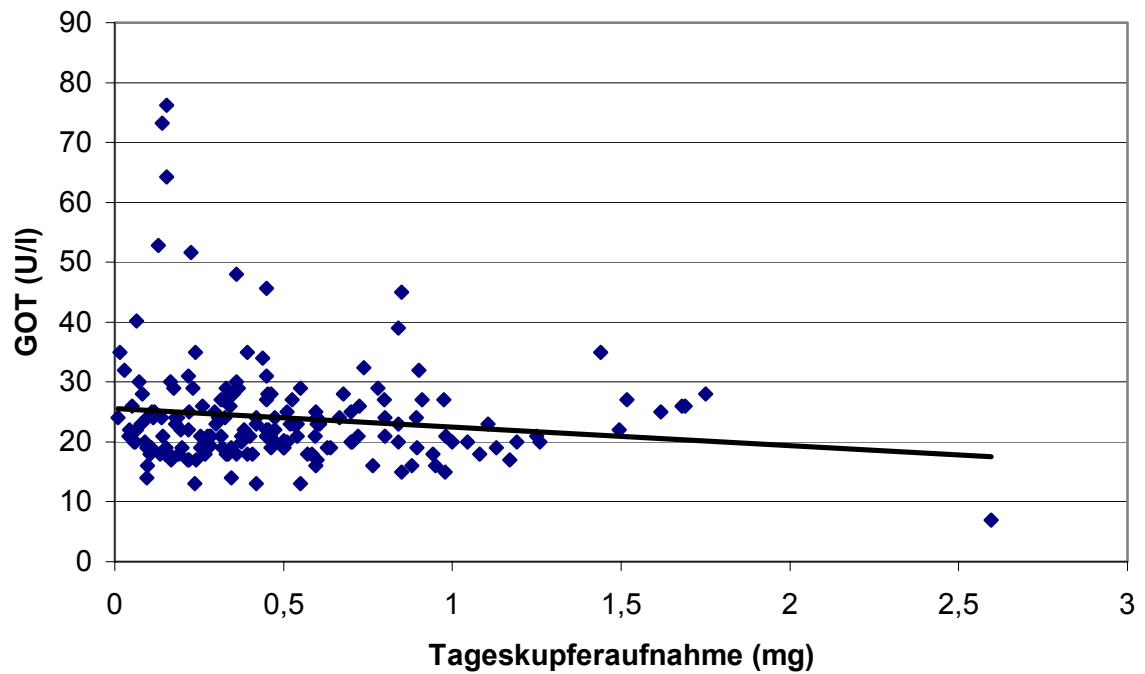


Abb. 3.4. b. Serum GOT und geschätzte mittlere Tageskupferaufnahme über das Trinkwasser (errechnet mit Kupferkonzentrationen aus Tagesprofil 1) mit linearer Trendlinie (Excel ®). Spearman-Rangkorrelation $-0,060$ bei $p = 0,422$ (zweiseitig).

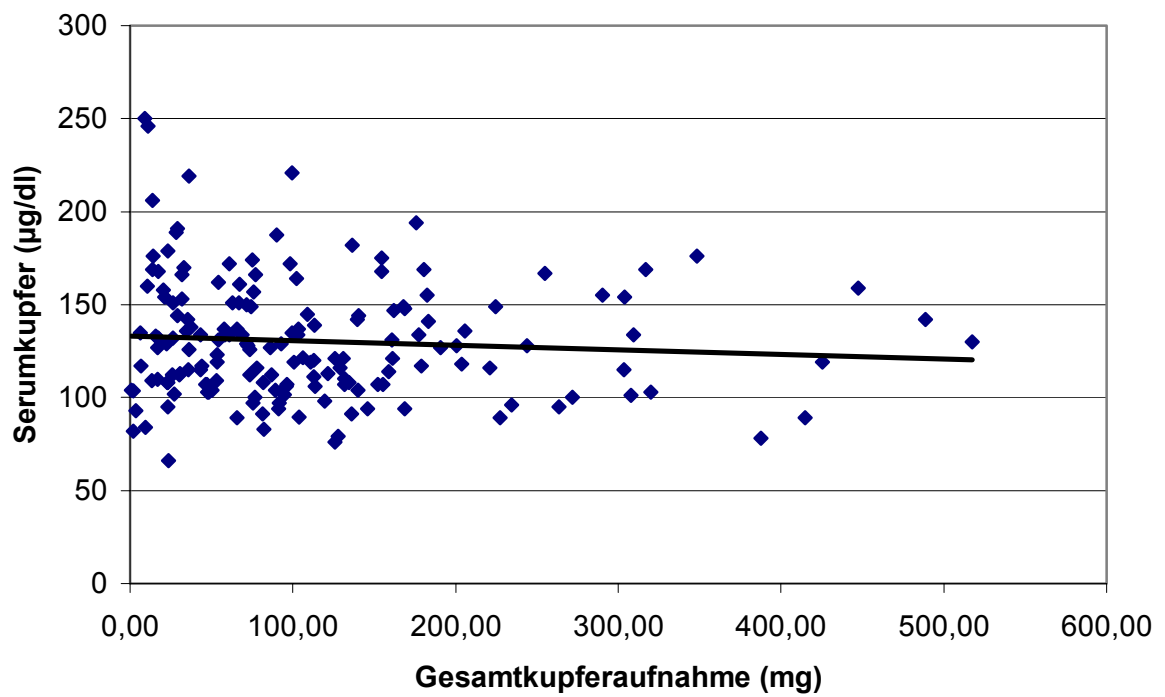


Abb. 3.4. c. Serumkupferkonzentrationen und geschätzte Gesamtkupferaufnahme über das Trinkwasser (errechnet mit Kupferkonzentrationen aus Tagesprofil 1) mit linearer Trendlinie (Excel ®). Spearman-Rangkorrelation $-0,071$ bei $p = 0,357$ (zweiseitig).

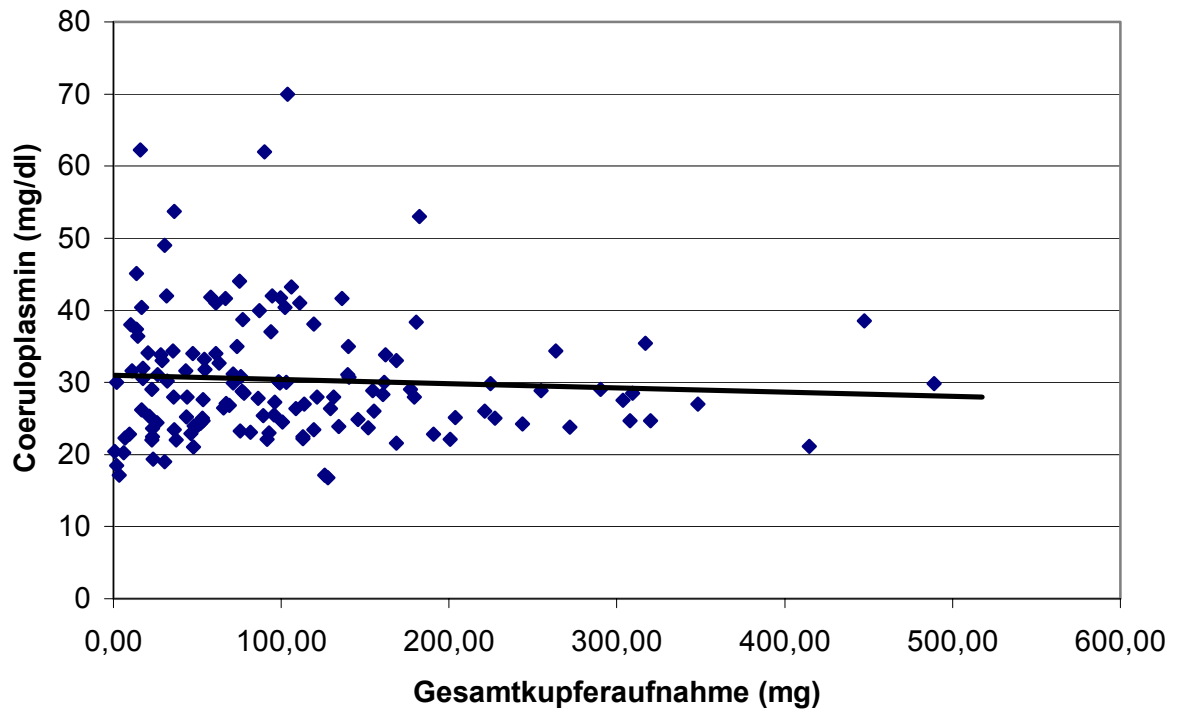


Abb. 3.4. d. Coeruloplasmin-Konzentrationen und geschätzte Gesamtkupferaufnahme über das Trinkwasser (errechnet mit Kupferkonzentrationen aus Tagesprofil 1) mit linearer Trendlinie (Excel ®). Spearman-Rangkorrelation $-0,008$ bei $p = 0,921$ (zweiseitig).

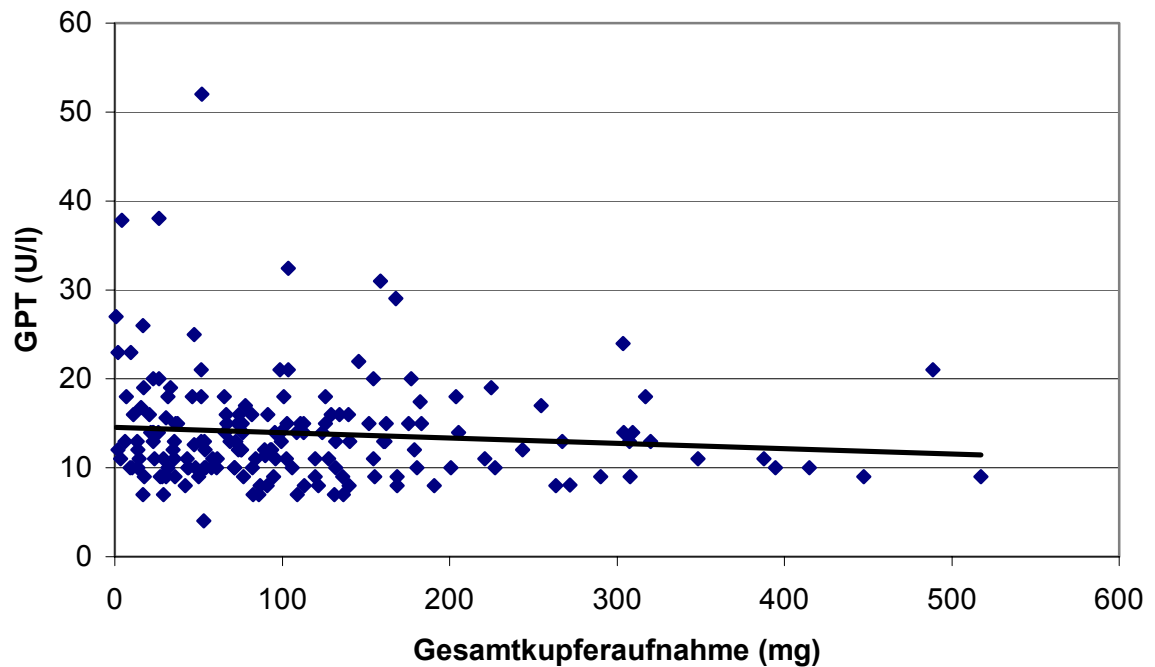


Abb. 3.4. e. GPT im Serum und geschätzte Gesamtkupferaufnahme über das Trinkwasser (errechnet mit Kupferkonzentrationen aus Tagesprofil 1) mit linearer Trendlinie (Excel ®). Spearman-Rangkorrelation $-0,096$ bei $p = 0,206$ (zweiseitig).

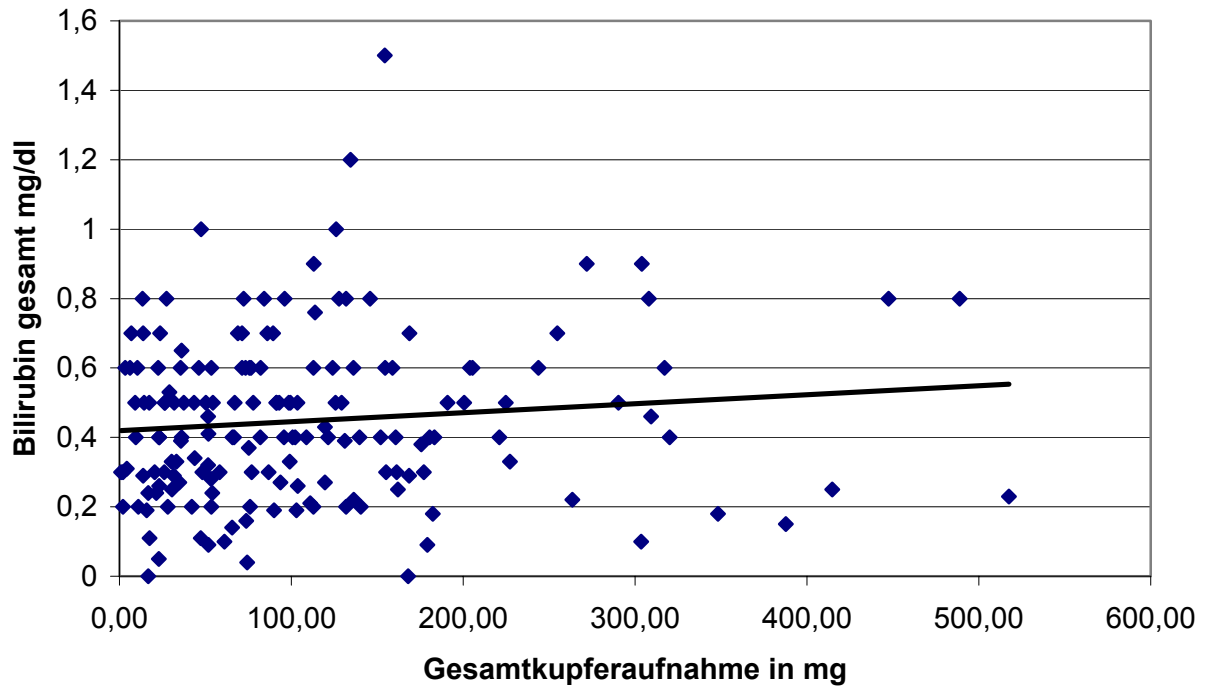


Abb. 3.4. f. Bilirubin gesamt im Serum und geschätzte Gesamtkupferaufnahme über das Trinkwasser (errechnet mit Kupferkonzentrationen aus Tagesprofil 1) mit linearer Trendlinie (Excel ®). Spearman-Rangkorrelation 0,101 bei $p = 0,201$ (zweiseitig).

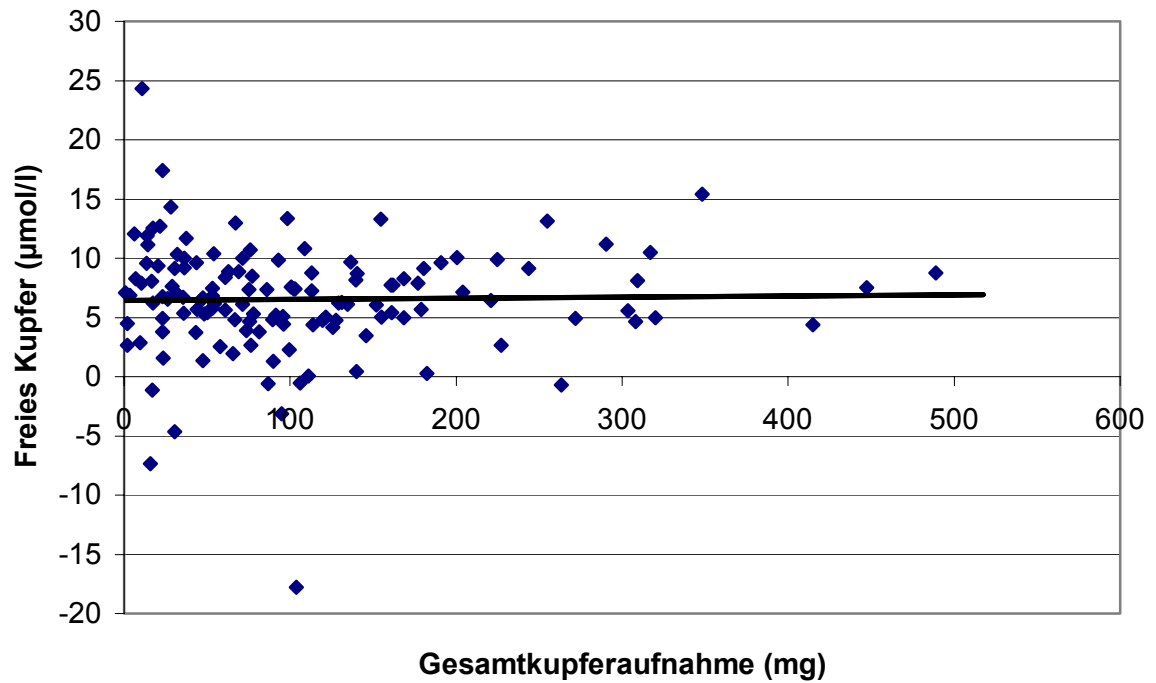


Abb. 3.4. g. Errechnetes „Freies Kupfer“ im Serum und geschätzte Gesamtkupferaufnahme über das Trinkwasser (errechnet mit Kupferkonzentrationen aus Tagesprofil 1) mit linearer Trendlinie (Excel ®).

In der Auswertung wurde die Serumanalyse eines Säuglings (Identifikationsnummer B-4804) nicht in der Statistik und den Ergebnisdarstellungen berücksichtigt, weil irrtümlicherweise eine Vollblutprobe statt einer Serumprobe an unser Labor geschickt wurde, die daraufhin eine schwere Hämolyse zeigte. Eine erneute Blutentnahme wurde von der Mutter abgelehnt. Die klinische Untersuchung und die Ultraschallbildgebung ergaben keinerlei Krankheitszeichen. Der Säugling hatte eine geschätzte Menge von 800 ml Trinkwasser pro Tag aufgenommen, beginnend mit der 35. Woche. Die Kupferkonzentrationen lagen im Tagesprofil 1 bei 0,85 mg/l und im Tagesprofil 2 bei 1,05 mg/l.

Zusätzlich wurde ein weiterer Fall aus der Statistik und den Ergebnisdarstellungen ausgeschlossen. Es handelt sich hierbei um einen Säugling mit einer bekannten konnatalen Infektion mit *Toxoplasma gondii*, einschließlich einer Leberbeteiligung. Es fand eine langfristige Behandlung mit Chemotherapeutika statt. In den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen waren die Transaminasen und die Cholinesterase häufig leicht oder moderat erhöht. Es zeigte sich auch ein erhöhtes Lebervolumen. Die Kupferkonzentrationen lagen im Tagesprofil 1 bei 1,15 mg/l und im Tagesprofil 2 bei 1,6 mg/l. Der Säugling hatte eine geschätzte Menge von 1000 ml Trinkwasser pro Tag aufgenommen, beginnend mit der 19. Woche.

Bei den gesamten initialen Blutproben gab es 8 Ausreißer bei den Parametern GOT, GPT, GGT, Serum-Kupfer. Keinen Ausreißer gab es beim Gesamtbilirubin. Ein Wert wurde als Ausreißer gewertet, wenn der Mittelwert um vier Standardabweichungen überschritten wurde oder sein Abstand zum Mittelwert eine Auftrittswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ hatte.

Details dieser Kinder lassen sich Tabelle 3e entnehmen.

Tabelle 3e: Ergebnisse der Serumanalysen bei Kindern mit Ausreißern bei den Parametern Serum-Kupfer, GOT, GPT und GGT; Kindern mit Kontrollblutentnahmen oder Kinder mit Auffälligkeiten in den abdominalen Sonographien.

ID-Nr.	Serum-Kupfer (µg/dl)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	GGT (mU/ml)	Bilirubin gesamt (mg/dl)	Coeruloplasmin (mg/dl)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	IgA (g/l)	CRP (mg/dl)	Alter bei Blutentnahme	Kupferkonz. in Tagesprofilen (mg/l)	Tägliche Leitungs- wasserentnahme bis Blutentnahme / Bemerkungen
B213	250	18	10	9	0.5	n. U.	1.16	4.66	0.43	6.8	10	0.75 / 0.95	Ausreißer Serum-Kupfer, 200 ml für 2 Monate, Beginn 34. Woche; Klinik: Otitis media
B799	103	21	25	5	1.0	21.0	1.08	5.46	<0.33	0.5	11	1.05 / 1.2	300 ml für 6 Monate, Beginn 25. Woche, Sonographie: leichte Echogenitätserhöhung in der Leber und leichte Rarifizierung der Gallengänge
B802	79	23	11	11	0.8	16.8	0.60	2.46	<0.33	<0.5	11	1.5 / 2.0	200 - 600 ml für 7 Monate, Beginn 20. Woche, Sonographie: leichte Hepatomegalie
B937	246	20	16	6	0.2	31.6	1.67	2.58	<0.33	2.4	12	0.65 / 0.95	Ausreißer Serum-Kupfer, 50 - 200 ml für 6 Monate, Beginn 25. Woche (Kontroll-Blutentnahme hämolytisch)
B990	132	29	38	10	0.5	31.1	1.07	6.55	0.37	0.8	12	0.28 / 1.0	Ausreißer GPT; 750 - 1000 ml für 5 Monate,

B990		115	49																Beginn 22. Woche; Klinik: Infektion
				24	12														Kontroll-Blutentnahme; normales Sonogramm; Klinik: zweite Infektion
B2085		n. U.	73.2	37.8	18.6	0.31	n. U.	0.29	3.46	0.36	0.1	7 #		0.7 / 1.1					Ausreißer GOT+GGT+GGT, 200 ml für 1 ½ Monate, Beginn 21. Woche; Kontroll-Blutentnahme von Mutter abgelehnt; Klinik: leichte Lymphadenitis
B2219		166	18	18	7	0.29	42	3.7	5.8	0.26	n. U.	11 #		0.21 / 0.8					250 - 900 ml für 9 Monate (Mittel 500 ml/Tag), Beginn 5. Woche; Sonographie: leichte Splenomegalie; Klinik: abklingende Pneumonie
B2219		157	16	8	7	0.24	36	0.93	7.2	0.48	0.21	24 #							Kontroll-Blutentnahme; zweites Sonogramm o. p. B.
B2219		108	15	8	6	0.34	26	0.96	8.0	0.52	<0.1	36 #							Zweite Kontroll-Blutentnahme; drittes Sonogramm o. p. B.
B2371		174	18	12	7	0.37	44	1.04	6.4	0.88	n. U.	6 #		0.95 / 1.05					200 ml für 1 Monat, Beginn 22. Woche; Hepatitis B Immunisation, Hepatitis A+C negativ; Klinik: gastrointestinale Infektion
B2371		130	n.	n. U.	n. U.	n. U.	n. U.	n. U.	n. U.	n. U.	n. U.	12 #							Kontroll-Blutentnahme; Sonogramm o. p. B.
B2437		n. U.	64.2	21	10.2	0.46	n. U.	n. U.	n. U.	n. U.	n. U.	10 #		0.24 / 1.0					Ausreißer GOT; 300 - 750 ml für 10 Monate (fortgesetzt), Beginn ab Geburt; Klinik:

B4841	170	31	19	17	0.33	n. U.	n. U.	n. U.	n. U.	>0.5	14	0.66 / 1.15	Ausreißer GGT, 300 - 350 ml für 5 Monate, Beginn ab 38. Woche; Klinik Leberhämangiom, Ureterobstruktion und Hydronephrose
-------	-----	----	----	----	------	-------	-------	-------	-------	------	----	-------------	---

n. U. = nicht untersucht; * hämolysiert; B2437a und B2437b sind Zwillinge; # Untersuchung aus Fremdlabor; neg = Negativ

Benutzte Referenzwerte: GOT – 2. bis 12. Monat <28 mU/ml, über 12 Monate <23 mU/ml (Witt and Trendelenburg, 1982); GPT - 2. bis 12. Monat <31 mU/ml, über 12 Monate <25 mU/ml (Witt and Trendelenburg, 1982); GGT - 2. bis 12. Monat maximal 100 mU/ml, über 12 Monate <21 mU/ml (Witt and Trendelenburg, 1982); Bilirubin gesamt – 2 Monate und älter: bis zu 1 mg/dl (Witt and Trendelenburg, 1982); Coeruloplasmin – 15-60 mg/dl (Thomas, 1984); IgM – 7. bis 12. Monat 0.36-1.04 g/l, 2 Jahre 0.72-1.60 g/l (Uffelman et al., 1970); IgG - 7. bis 12. Monat 3.5-11.8 g/l, 2 Jahre 5.2-10.8 g/l (Uffelman et al., 1970); IgA - 7. bis 12. Monat und 2 Jahre 0.36-1.65 g/l (Uffelman et al., 1970); CRP – bis zu 1 mg/dl (Sabel et al. 1979). Serunkupfer: 6. bis 12. Monat Mittelwerte 136 – 161 µg/dl, Standardabweichung 24 – 32 µg/dl (Kirsten et al., 1985).

Sechs der Kinder mit Ausreißern in den Blutwerten hatten klinisch nachgewiesene Infektionen zum Zeitpunkt der Blutentnahme und eines hatte ein bekanntes Leberhämangiom und zusätzlich eine Ureterobstruktion einschließlich einer Hydronephrose. Nur in einem Fall gab es bei einem Kind (B937) mit einem Ausreißer in den Blutwerten keinen Hinweis auf eine Erkrankung. Obwohl die Parameter GOT, GPT, GGT Indikatoren für Leber- oder Muskelerkrankungen sind, erscheint es als wahrscheinlich, dass die Infektionen zu diesen noch mäßigen Erhöhungen beigetragen haben. Bei einer Infektion können Leber und Muskeln mitbeteiligt werden und auch eine eventuell verwendete antiinfektive Medikation kann zu solchen Erhöhungen beitragen (Pratt und Kaplan, 2000). Plasma- oder Serumpkupfer sind bei Infektionserkrankungen typischerweise erhöht (Beshgetoor und Hambidge, 1998).

Keiner der Ausreißer war stark erhöht gegenüber den verwendeten Referenzwerten (vergleiche Tabelle 3e). Drei der Kinder mit Ausreißern in den Serumparametern wurden durch erneute Blutentnahme kontrolliert (B990, B2437a, B2437b). Diese Kinder hatten in allen Fällen eine Infektion zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme. Zwei davon hatten in der Kontrollblutprobe deutlich niedrigere Werte (Die Zwillinge B2437a und B2437b). Ein Kind (B990) hatte in der Kontrolle erhöhte GOT-Werte, allerdings hatte es zum Zeitpunkt der Serumkontrolluntersuchung erneut eine Infektion. Ergebnisse der weiteren mittels Blutentnahme kontrollierten Kinder findet sich ebenfalls in der Tabelle 3e.

In fünf Fällen ergaben sich Ultraschalluntersuchungen des Abdomens mit auffälligen Befunden. Die zu diesen Fällen gehörenden Serumuntersuchungen sind wieder in Tabelle 3e dargestellt. In der folgenden Beschreibung werden nur Erhöhungen von Serumkupfer (keine definitiven Referenzwerte vorhanden, Vergleichswerte bei Kirsten et al., 1985), Bilirubin gesamt, GOT, GPT, GGT und Coeruloplasmin erwähnt. Keines der untersuchten Kinder zeigte Symptome einer Leberschädigung.

Im ersten Fall hatte ein elf Monate altes Mädchen eine leichte Hepatomegalie (B802) mit einer Lebergröße von 9,5 cm, was 0,5 cm über dem Referenzwert dieser Körpergrößenklasse liegt. Serumkupfer, Bilirubin gesamt, GOT, GPT, GGT, und Coeruloplasmin waren im Normbereich. Die Kupferkonzentrationen lagen bei 1,5 mg/l im Tagesprofil 1 und bei 2,0 mg/l im Tagesprofil 2. Der Säugling bekam zwischen 200 und 600 ml Trinkwasser pro Tag mit Beginn in der 20. Lebenswoche.

In einem weiteren Fall ergab sich im Ultraschall eine leicht erhöhte Echogenität in der gesamten Leber bei einem elf Monate altem Mädchen (B799). Weiterhin erschienen die Gallengänge leicht rarifiziert. Serumkupfer, GOT, GPT, GGT, und Coeruloplasmin waren im Normbereich. Bilirubin gesamt lag mit 1,0 mg/dl an der oberen Grenze des Referenzbereiches (Witt und Trendelenburg, 1982). Die Kupferkonzentrationen in diesem Haushalt lagen bei 1,05 mg/l im Tagesprofil 1 und bei 1,2 mg/l im Tagesprofil 2. Der Säugling bekam 300 ml Trinkwasser pro Tag mit Beginn in der 25. Lebenswoche.

Bei drei anderen Kindern wurde im Ultraschall eine leichte Splenomegalie festgestellt. Im ersten Fall eines elf Monate alten Jungen (B2698) hatte eine Milzgröße von 6,6 cm und überschritt damit die Referenz um 1 cm. Klinisch ergab sich eine beginnende Infektion der oberen Luftwege. Das Kind erhielt ab Geburt täglich 200 ml Trinkwasser mit Kupferkonzentrationen von 1,1 mg/l und 1,8 mg/l in Tagesprofil 1 und 2.

Beim zweiten Fall mit einer leichten Splenomegalie von 0,8 cm über dem Referenzwert (Größe insgesamt 6 cm) handelte es sich um einen zehn Monate alten Jungen (B2838), der ab der 17. Lebenswoche zwischen 150 und 400 ml Trinkwasser erhalten hatte. Die Kupferkonzentrationen im Trinkwasser des Haushaltes lagen bei 1,35 mg/l und 1,25 mg/l in Tagesprofil 1 und 2. Klinisch ergab sich keine Auffälligkeit. Serumkupfer, GPT,

GGT, Bilirubin gesamt und Coeruloplasmin waren im Normbereich. GOT, lag mit 28 mU/ml an der oberen Grenze des Referenzbereiches (Witt und Trendelenburg, 1982).

Das dritte Kind (B2219, Alter: 10 Monate) hatte mit 66 ml ein leicht erhöhtes Milzorganvolumen. Klinisch war bekannt, dass das Kind etwa 6 Wochen vor der Ultraschalluntersuchung eine Virusinfektion hatte mit Ausbildung eines Exanthems. Nach 11 Wochen wurde eine Kontrollsonographie durchgeführt, bei der dann keine Splenomegalie oder andere Auffälligkeiten mehr gefunden wurden. Eine spätere dritte Sonographie war ebenfalls unauffällig. Die Ergebnisse der dreifach durchgeführten Blutuntersuchung sind in Tabelle 3e zu finden. Der Junge erhielt täglich 250 - 900 ml Trinkwasser für 9 Monate (Mittel 500 ml/Tag) mit Beginn ab der 5. Lebenswoche.

Bei zwei der drei Fälle ist wahrscheinlich das Infektionsgeschehen für die leichte Milzvergrößerung verantwortlich. Bei dem dritten Fall bleibt sie ohne erkennbare Ursache, die geringfügige Vergrößerung ist aber wahrscheinlich ohne klinische Relevanz (z. B. Normvariante oder Referenzwertproblematik s. o.).

Zusammenfassend können wir feststellen, dass keines der Kinder mit auffälligen Ultraschallbefunden Symptome einer Leberschädigung, wie Ikterus oder häufiges Erbrechen, hatte. In keinem dieser Fälle ergaben sich nennenswert erhöhte Serumparameter. Aus diesen Tatsachen schließen wir, dass die erfundenen sonographischen Auffälligkeiten mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Ausdruck einer Lebererkrankung sind. Eine ausführliche Diskussion der Bewertung von den gefundenen klinisch-chemischen Parametern, sowie den beschriebenen auffälligen sonographischen Befunden, findet sich in Abschnitt 3.5 „Erläuterung und Vergleich der Ergebnisse aus dem Studienteil Berlin“.

3.4. Statistische Analyse der Serumwerte der exponierten Kinder

Basierend auf einer Analyse mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test waren nur die Serumparameter Serumkupfer und IgG normalverteilt. In der Auswertung wurden für jedes Kind verschiedene tägliche Kupferaufnahmen und Gesamtkupferaufnahmen auf der Basis der Kupferkonzentrationen im Tagesprofil 1 und 2 und dem Mittelwert aus diesen errechnet, jeweils multipliziert mit der von den Eltern angegebenen täglichen Trinkwassertrinkmenge bzw. auch mit der Expositionsdauer bis zur Blutentnahme in Tagen.

Auch die verschiedenen täglichen Kupferaufnahmen und Gesamtkupferaufnahmen waren nicht normalverteilt.

Deshalb wurden Rangkorrelationen nach Spearman zwischen den geschätzten Kupferaufnahmen und den Serumparametern errechnet. Es ergaben sich keine Korrelationen für die Parameter Serumkupfer, GOT, GPT, GGT, Bilirubin gesamt oder Coeruloplasmin mit den Expositionswerten mit Ausnahme von einem Fall. Bei Annahme einer einseitigen Signifikanz ($p < 0,05$; Voraussetzung Richtung eines Effektes ist bekannt) ergab sich eine Rangkorrelation von $-0,133$ zwischen Serumkupfer und der täglichen Kupferaufnahme errechnet aus Kupferkonzentrationen im Tagesprofil 1. Mit allen anderen täglichen Kupferaufnahmen und Gesamtkupferaufnahmen ergab sich aber keine signifikante Korrelation auf diesem Niveau. Bei Verwendung einer zweiseitigen Signifikanz (errechnet durch das Statistik-Programm SPSS) ergab sich hierbei keine signifikante Rangkorrelation mit $p < 0,05$.

Im nächsten Auswertungsschritt wurden diese Berechnungen angestellt, nachdem alle Laborparameter von Kindern mit Ausreißern in den Serumwerten entfernt worden waren. Als Ausreißer galten dabei Werte den jeweiligen Mittelwert um mindestens vier Standardabweichungen überschritten oder die Auftrittswahrscheinlichkeit des Abstandes vom Mittelwert kleiner als $p = 0,05$ war. Nach dem Ausschluss dieser Ausreißer ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den verschiedenen Expositionen und den Parametern Serumkupfer, GOT, GPT, GGT, Bilirubin gesamt oder Coeruloplasmin.

Als weitere Analyse wurden männliche (n=102) und weibliche (n=81) Kinder getrennt untersucht. Weiterhin wurden Subgruppen untersucht, die nur Kinder enthielten, die spätestens 14 Tage (n=53) bzw. 21 Tage (n=81) nach der Benachrichtigung der Eltern über die erhöhten Trinkwasserkupferwerte per Blutentnahme untersucht wurden. Dies wurde gemacht unter Betrachtung der Möglichkeit, dass der gesundheitliche Effekt von aufgenommen Kupfer begrenzt sein könnte und Eltern nach der Benachrichtigung über die erhöhten Trinkwasserkupferwerte kein oder wenig Trinkwasser mehr ihren Kindern gegeben haben. In diesen Untergruppen wurden einige signifikante Rangkorrelationen (Spearman; $p < 0,05$) zwischen Serumkupfer, GOT, GPT, GGT, Bilirubin gesamt und verschiedenen täglichen Kupferaufnahmen und Gesamtkupferaufnahmen gefunden. In allen Fällen waren die Korrelationen schwach ($> 0,30$) und meistens hatten sie ein negatives Vorzeichen. Dies würde heißen, eine steigende Kupferaufnahme wurde zu fallenden Serumparametern führen, was gerade das Gegenteil des erwarteten Effektes wäre. Nur bei der Untergruppe der männlichen Kinder korrelierte Bilirubin gesamt in zwei Fällen signifikant und mit positivem Vorzeichen (Rangkorrelation nach Spearman; $p < 0,05$) mit der täglichen Kupferaufnahme bzw. der Gesamtkupferaufnahme, jeweils errechnet mit einem Mittelwert aus den beiden Tagesprofilen. Diese Korrelation war ebenfalls sehr schwach ($> 0,20$).

In einem weiteren Auswertungsansatz wurden die Kinder mit Blutuntersuchungen in drei Expositionsgruppen, entsprechend ihrer täglichen Kupferaufnahme sowie auch entsprechend ihrer Gesamtkupferaufnahme, eingeteilt. Zur Expositionsberechnung wurden dabei die Kupferkonzentrationen im Tagesprofil 1 verwendet. Zu diesem Zweck wurde die Quantil-Funktion (Parameter: 0,33 und 0,66) von MS Excel verwendet. Diese Quantil-Bildung geschah jeweils nur mit Datensätzen, in denen der interessierende Parameter auch vorlag. Die jeweiligen Expositionsgrenzen variieren daher leicht. Die Quantil-Grenzen bei der Gesamtexposition lagen bei etwa 53 mg und bei 120 mg Kupfer. Bei der Tagesexposition lagen sie bei 0,28 mg/Tag und bei 0,54 mg Kupfer/Tag.

Dies wurde separat auch für die Untergruppe der ausschließlich im Labor der Universitätsklinik Göttingen gemessenen Serumwerte, sowie eine Untergruppe unter

Ausschluss von Ausreißern. Als Ausreißer wurden gegebenenfalls alle Probandendaten mit Ausreißern in den Parametern Serumkupfer, GOT, GPT, GGT und Coeruloplasmin entfernt (Bilirubin gesamt hatte keine Ausreißer), entsprechend der oben angegebenen Definition.

Anschließend wurden jeweils die Gruppen mit der höchsten und der niedrigsten Exposition mit Hilfe des U-Testes nach Mann-Whitney verglichen. Es gab keinen Fall, bei dem die Parameter Serumkupfer, GOT; GPT, GGT, Bilirubin gesamt, IgM oder Coeruloplasmin in der hohen Expositionsgruppe signifikant ($p < 0,05$) größer waren als in der niedrig exponierten Gruppe. Dieser Trend lässt sich auch anhand der Mittelwerte der jeweiligen Gruppe erkennen, die sich in der nachstehenden Tabelle wiederfinden.

Tabelle 3g: Mittelwerte von Serumparametern in drei unterschiedlichen Expositionsgruppen (Kupfergesamtaufnahme über das Trinkwasser; Quantile mit den Parametern 0,33 und 0,66), errechnet für alle gemessenen Serumparameter (n=183), nur die im Göttinger Labor gemessene Serumparameter (n=124) und für alle Serumparameter ohne Ausreißer (n=175).

Alle gemessenen Serumparameter			
	Niedrigste Expositionsgruppe	Mittlere Expositionsgruppe	Höchste Expositionsgruppe
Serumkupfer (µg/dl)	135.17	129.52	126.76
GOT (U/l)	27.07	22.27	22.69
GPT (U/l)	15.24	12.82	13.48
GGT (U/l)	7.17	6.15	6.23
Bilirubin gesamt (mg/dl)	0.41	0.45	0.50
IgM (g/l)	0.89	0.73	0.75
IgG (g/l)	4.58	4.82	4.34
Coeruloplasmin (mg/dl)	29.56	32.98	28.50
Freies Kupfer (µmol/l)	7.24	5.37	6.97
Nur im Göttinger Labor gemessene Serumparameter			
	Niedrigste Expositionsgruppe	Mittlere Expositionsgruppe	Höchste Expositionsgruppe
Serumkupfer (µg/dl)	139.18	125.57	130.58
GOT (U/l)	24.27	22.82	23.02
GPT (U/l)	15.15	13.36	14.55
GGT (U/l)	6.54	6.00	6.38
Bilirubin gesamt (mg/dl)	0.47	0.50	0.56
IgM (g/l)	0.82	0.70	0.79

IgG (g/l)	4.35	4.24	4.43
Coeruloplasmin (mg/dl)	27.48	28.16	27.85
Freies Kupfer (µmol/l)	9.00	7.14	7.87
Alle Serumparameter ohne Ausreißer			
	Niedrigste Expositionsgruppe	Mittlere Expositionsgruppe	Höchste Expositionsgruppe
Serumkupfer (µg/dl)	130.70	128.48	128.04
GOT (U/l)	23.98	22.53	22.50
GPT (U/l)	13.29	12.96	13.46
GGT (U/l)	6.24	6.23	6.23
Bilirubin gesamt (mg/dl)	0.42	0.46	0.49
IgM (g/l)	0.85	0.73	0.76
IgG (g/l)	4.53	4.84	4.40
Coeruloplasmin (mg/dl)	29.75	32.87	28.79

Anmerkungen: Die Kupfergesamtaufnahme wurde mit der Kupferkonzentration im Tagesprofil 1 geschätzt; als Ausreißer wurden gegebenenfalls alle Probandendaten mit Ausreißern in den Parametern Serumkupfer, GOT, GPT, GGT und Coeruloplasmin entfernt (Bilirubin gesamt hatte keine Ausreißer); die Berechnungsmethode für das Freie Kupfer wird im Text dargestellt.

Als weiterer Schritt in der Auswertung wurde auch die Konzentration des „Freien Kupfers“ berechnet, d. h. dem nicht an Coeruloplasmin gebundenen Serumkupfers. Hierzu wurde vom Serumkupferwert (umgerechnet in $\mu\text{mol/l}$) die sechsfache Menge des gemessenen Coeruloplasmins (ebenfalls in $\mu\text{mol/l}$) abgezogen (Eife et al., 1999). Diese Berechnung basiert auf der Annahme, dass ein Molekül Coeruloplasmin sechs Atome Kupfer binden kann, und das Molekulargewicht von Coeruloplasmin 132.000 Dalton beträgt. Das errechnete Freie Kupfer kann sowohl als Absolutwert in $\mu\text{mol/l}$, wie auch als Prozentwert vom gesamten Serumkupfer angegeben werden. Insgesamt konnten aus den Blutwerten von exponierten Kindern 133 Werte von Freiem Kupfer errechnet werden. Es ergab sich hieraus ein mittlerer Absolutwert von 6,53 $\mu\text{mol/l}$ (Median 6,62 $\mu\text{mol/l}$). Als Prozentwert des gesamten Serumkupfers ergab sich ein Mittelwert von 30,6 % (Median 33,7 %). Das 90. Perzentil lag bei 11,49 $\mu\text{mol/l}$ beim Absolutwert und bei 48,4 % beim Relativwert. Rangkorrelationen nach Spearman wurden zwischen dem Freien Kupfer-Werten und den täglichen Kupferaufnahmen und den Gesamtkupferaufnahmen. Es konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden. Bei Untersuchung von Korrelationen mit anderen Serumparametern ergab sich neben den zu erwartenden signifikanten Korrelationen mit Serumkupfer und Coeruloplasmin (aus denen es ja errechnet wird) auch schwache Korrelationen ($>0,22$) mit GPT und Bilirubin gesamt ($p>0,025$). Bei Vergleich der Gruppen mit der höchsten und der niedrigsten Exposition unter Einschluss, der oben beschriebenen Untergruppen, mit Hilfe des U-Testes nach Mann-Whitney ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Werte von GOT, GPT, GGT, Serumkupfer, Coeruloplasmin, täglicher Trinkmenge, Expositionsdauer in Tagen und errechnete Kupferaufnahme durch Trinkwasser (tägliche Kupferaufnahme und Gesamtkupferaufnahme, jeweils mit Kupferkonzentrationen von Tagesprofil 1 errechnet) wurden mittels dem U-Testes nach Mann-Whitney auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern getestet. Es ergaben sich signifikante Unterschiede ($p<0,05$) für Serumkupfer (männlich $>$ weiblich), GPT (männlich $<$ weiblich) und Bilirubin gesamt (männlich $>$ weiblich).

3.5. Erläuterung und Vergleich der Ergebnisse aus dem Studienteil

Berlin

Die im Studienteil Berlin im Trinkwasser gefundenen Kupferkonzentrationen sind verglichen mit anderen Regionen relativ hoch. Dies gilt auch für den Vergleich mit Ergebnissen aus dem Studienteil Göttingen, wo die mittlere Kupferkonzentration in den 1619 gesammelten Stagnationsproben bei 0,18 mg/l und in den 1660 gesammelten Spontanproben bei 0,11 mg/l lagen. Es gab im Studienteil Göttingen deutliche regionale Unterschiede bei den mittleren Kupferwerten.

Bei Stagnationsproben aus West-Deutschland lag in den Jahren 1985/86 die mittlere Kupferkonzentration bei 0,284 mg/l (Median 0,067). Die Proben wurden in 2577 Haushalten aus dem ganzen Land gesammelt (Krause et al., 1991). Bei Spontanproben ergab sich ein Mittelwert von 0,154 mg/l und ein Median von 0,04 mg/l. Es zeigte sich auch der Trend, dass ländliche Gebiete niedrigere Kupferkonzentrationen im Trinkwasser aufwiesen, als städtische Gebiete (>100.000 Einwohner). In Wasserwerksproben (n=97), vor Eintritt in das Verteilungsnetz, fand sich ein Mittelwert von 0,013 mg/l und ein Median von 0,005 mg/l. Vergleichbare Ergebnisse ergeben sich auch für eine ähnliche Untersuchung im Gebiet der alten und neuen Bundesländer in den Jahren 1990 bis 1992 (Becker et al., 1997).

In Uppsala und Malmö, Schweden, wurden für 1178 Kinder Wasserproben (jeweils ohne Ablaufenlassen des Wassers – daher meist Stagnationsproben entsprechend) von Pettersson und Rasmussen (1999) untersucht. Die mediane Kupferkonzentration lag dort bei 0,72 mg/l und das 90. Perzentil bei 2,11 mg/l. In Malmö lag der Median bei 0,81 mg/l und in Uppsala bei 0,54 mg/l. Bei den, in diesem Untersuchungsabschnitt teilnehmenden, 430 Kindern lag die mittlere tägliche Trinkmenge bei 620 +/- 200 ml. Ein weiterer Studienabschnitt untersuchte die Auswirkung von Ablaufenlassen auf die Kupferkonzentrationen. In diesem Untersuchungsabschnitt lag der Median der Kupferkonzentrationen bei 0,93 mg/l vor Ablaufenlassen des Wassers, bei 0,19 mg/l nach 30 Sekunden Ablaufenlassen und bei 0,08 mg/l nach Ablaufen bis eine

Temperaturkonstanz eintrat. Es zeigte sich auch, dass die mittleren Kupferkonzentrationen mit zunehmendem Alter der Installationen geringer wurden.

In dem in dieser Studie untersuchten Gebiet von Berlin ergab sich bei Berücksichtigung aller Messergebnisse ebenfalls ein Abfall mittleren Kupferkonzentrationen mit zunehmendem Alter der Installationen, allerdings nur bis zur Altersklasse von 35 bis 40 Jahren, um dann wieder zu steigen. Die ansteigenden Konzentrationen in den größeren Altersklassen sind möglicherweise bedingt durch zunehmend häufigere Reparaturen und Teilaustausche des Leitungsnetzes (oder dem Bewohner unbekannte Komplettaustausche).

Der Vergleich dieser ausgewählten Untersuchungen zeigt, dass Kupferwerte im häuslichen Trinkwasser in einem breiten Rahmen variieren können.

Wichtig ist noch der Hinweis, dass die, das gesamte Studiengebiet versorgenden, Berliner Wasserbetriebe keine antikorrosiven Substanzen (z. B. auf Phosphat- oder Silikat-Basis) ihrer Wasserproduktion hinzufügen (persönliche Mitteilung Berliner Wasserbetriebe, 2001).

Bei den anderen in Deutschland und weltweit publizierten Fällen von NICC [Dieter et al., 1999; Eife et al., 1999; von Mühlendahl und Lange, 1994 ;Schäfer und Schümann, 1991; Schimmelpfennig et al., 1997; Walker-Smith und Blomfield, 1973], welche allerdings ausnahmslos nur in Verbindung mit Kupfer in Hausbrunnenwasser aufgetreten sind, waren nachträglich (Monate bis Jahre später) meist zwischen 1 und 3 mg/l Cu als expositionsrelevant erachtet worden. In den wenigen, genau reproduzierten Expositionssituationen lagen solche Werte dagegen immer bei 10 und mehr mg/l Cu. In dieser Untersuchung wurden im Studienteil Berlin in einer Reihe von Fällen Kupferkonzentrationen im Trinkwasser von 2 oder mehr mg/l erreicht.

Werte der Aminotransferasen GOT und GPT sind sensible Indikatoren einer Leberzellschädigung und hilfreich bei der Erkennung von hepatozellulären

Erkrankungen, wie z. B. Hepatitis. Beide Enzyme sind im Normalzustand in niedrigen Werten vorhanden [Pratt und Kaplan, 2000]. Dadurch, dass Blutwertuntersuchungen von Kindern aus unserer Studie auch in einer Reihe von anderen Labors in Deutschland durchgeführt worden sind, wissen wir, dass die Referenzwerte für identische Parameter in den einzelnen Labors deutlich variieren können ($> 25\%$). Dieses wird auch in der Literatur beschrieben [Pratt und Kaplan, 2000].

Der Referenzbereich für einen im Blut gemessenen Parameter wird definiert als der Mittelwert $\pm$ zwei Standardabweichungen, bestimmt bei einem Kollektiv von Gesunden. Erwartungsgemäß sind daher bei einem Kollektiv von Gesunden 5% der Werte ausserhalb des Referenzbereiches und $2,5\%$ oberhalb des Referenzbereiches [Pratt und Kaplan, 2000].

Daten zu Messwerte bei Kindern sind häufig begrenzt, bedingt durch die geringe Anzahl durchgeführter Studien, als auch durch die oft geringe Probandenzahl der Studien. Zum Beispiel basieren die Referenzwerte von GOT, GPT und GGT, die in dieser Studie benutzt wurden, auf Messwerten von 210 bis 254 Kindern, gemessen in 15 verschiedenen Kinderkrankenhäusern [Witt und Trendelenburg, 1982]. Diese Gruppe wurde wiederum in drei Altersklassen unterteilt. Man sieht, dass diese Studie ein Kollektiv untersucht hat, welches fast ebenso groß ist ($n = 183$). Das Gesagte gilt ebenfalls für die Parameter C-reaktives Protein (CRP), Immunglobuline [Sabel und Wadsworth, 1979; Uffelman et al., 1970] und Serumkupfer (keine definitiven Referenzwerte vorhanden) [Kirsten et al., 1985]. Diese Umstände werden dadurch verschärft, dass diese Messwerte bei Säuglingen und Kindern stark altersabhängig sind [Kirsten et al., 1985]. Aus diesen Gründen werden nicht alle Referenzwertüberschreitungen in dieser Studie einzeln diskutiert. Fast alle dieser Überschreitungen waren nur geringfügig. Ausreißer (entsprechend der oben gegebenen Definition), Kinder mit Kontroll-Blutuntersuchungen und Serumwerte von Kindern mit auffälligen Sonographien werden im vorigen Abschnitt erläutert.

Wir schließen hieraus, dass die etwas über den Erwartungen liegende Zahl von leicht erhöhten Aminotransferase-Werten bezogen auf die Literaturreferenz, keinen Krankheitszustand widerspiegelt. Diese Bewertung wird dadurch unterstützt, dass im

Gesamtkollektiv keine positiven Korrelationen zwischen den Enzymwerten und der Kupferaufnahme durch das Trinkwasser oder den Kupferkonzentrationen im Trinkwasser gefunden werden konnten.

Bei einer asymptomatischen Erhöhung von Leberenzymwerten wird empfohlen, die Bestimmung zu wiederholen [Pratt und Kaplan, 2000]. Ist das Ergebnis erneut erhöht, sollte der Grad der Erhöhung bewertet werden. Eine geringgradige Erhöhung (kleiner als das Doppelte des Grenzwertes) kann ohne klinische Relevanz, bzw. sogar „normal“ sein, wenn übliche Erkrankungen ausgeschlossen wurden [Pratt und Kaplan, 2000]. Im Verlauf dieser Studie benutzten wir Referenzwerte, die auf verschiedenen Studien basieren [Witt und Trendelenburg, 1982; Sabel und Wadsworth, 1979; Uffelman et al., 1970; Thomas, 1984].

Eine Wiederholung der Blutuntersuchung wurde den teilnehmenden Kinderärzten empfohlen, wenn gleichzeitig zwei möglicherweise leberrelevante Parameter (GOT, GPT, GGT, Bilirubin gesamt, Serumkupfer, Coeruloplasmin) ausserhalb des Referenzbereiches waren, oder ein Parameter mehr als 20 % über dem Referenzbereich lag. In vielen Fällen wurde die Empfehlung von den teilnehmenden Kinderärzten, die natürlich mehr Informationen über die Kinder hatten, nicht bestätigt und umgesetzt.

Allgemein sind die folgenden hepatischen Ursachen von chronisch erhöhten Aminotransferase-Werten (GOT, GPT) bei erwachsenen Personen bekannt: Alkoholmissbrauch, Medikamenteneinnahme, Chronische Hepatitis B und C, Steatosis und nicht alkoholbedingte Steatohepatitis, Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, Morbus Wilson (bei Patienten ≤ 40 Jahren), sowie Alpha₁-Antitrypsinmangel [Pratt und Kaplan, 2000]. Nicht-hepatische Ursachen sind Sprue, erbliche Muskelerkrankungen, erworbene Muskelerkrankungen und körperliche Anstrengungen [Pratt und Kaplan, 2000]. Bei Kindern müssen einige Erkrankungen aus dieser Aufzählung entfernt werden, und andere mögliche Erkrankungen, wie die Non-Indian-Childhood-Cirrosis, hinzugefügt werden.

In zwei Fällen gab es leicht auffällige sonographische Befunde der Leber und bei drei anderen Fällen fand sich eine leichte Splenomegalie. Im ersten Fall hatte ein 11 monatiges Mädchen eine leichte Hepatomegalie. In einem anderen Fall ergab sich bei einem ebenfalls 11 monatigem Mädchen eine leicht erhöhte Echogenität der Leber bei der sonographischen Untersuchung. Weiterhin zeigten sich auch die Gallengänge in der Leber leicht rarifiziert.

Die Ultraschalluntersuchung der Leber wird als Screening-Untersuchungsmethode beim Verdacht auf eine diffuse Lebererkrankung eingesetzt, sowie in der Verlaufsbeurteilung bei bekannten Erkrankungen [Hammerstingl et al, 2001]. Im Fall einer Leberzirrhose zeigen sich im sonographischen Bild sehr variable Echogenitäts- und Homogenitätsveränderungen. Eine Hepatomegalie oder Echogenitätserhöhung können Zeichen eines Vorstadiums oder eines Frühstadiums einer Leberzirrhose sein. Auf der anderen Seite sind Echogenitätserhöhungen unspezifisch und können durch verschiedene andere Erkrankungen oder Noxen verursacht sein [Hammerstingl et al, 2001]. Im Falle der NICC erwartet man das pathologische Bild einer mikro-nodulären Zirrhose. In frühen Stadien der Erkrankung sind möglicherweise nur subtile und unspezifische Veränderungen der Leberhistologie vorhanden [Müller et al., 1998]. Bei allen Fällen von NICC, für die Daten bekannt sind, waren biochemische Marker eines Leberschadens, wie Aminotransferasen, alkalische Phosphatase, Albumin und die Protrombinzeit ausserhalb der Norm [Müller et al., 1998]. Bei beiden in dieser Studie gefundenen Fällen mit Auffälligkeiten in der Leberultraschalluntersuchung, zeigten sich keine relevanten Erhöhungen in den Serumwerten und es zeigten sich auch klinisch keine Symptome einer Leberschädigung. In drei anderen Fällen wurde eine leichte Splenomegalie festgestellt. Bei zwei dieser Fälle ist diese leichte Splenomegalie sehr wahrscheinlich durch eine klinisch diagnostizierte Infektionserkrankung bedingt. Es ist bekannt, dass eine Splenomegalie ein begleitendes Symptom der Leberzirrhose sein kann; als alleinstehendes Symptom liefert es aber keinen Hinweis auf eine Lebererkrankung, da eine Reihe anderer Systemerkrankungen aus dem hämatologischen, infektiologischen, gastroenterologischen oder inflammatorischen Bereich ebenfalls bekannte Ursachen sind [O'Reilly, 1998].

Weiterhin basieren die Ultraschallreferenzwerte bei Säuglingen und Kindern nur auf Studien mit relativ kleinen Probandengrößen, ähnlich wie im Bereich der Labormedizin. Schließlich sind die erhobenen Befunde auch abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und zu einem gewissen Maß von der persönlichen Bewertung [Konus et al, 1998; Rosenberg et al, 1991; Bowie JD. 2000]. Keines der Kinder mit auffälligen Ultraschallbefunden hatte Symptome einer Leberschädigung, wie Ikterus oder häufiges Erbrechen. In keinem dieser Fälle ergaben sich nennenswert erhöhte Serumparameter. Aus diesen Tatsachen schließen wir, dass die erfundenen sonographischen Auffälligkeiten mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Ausdruck einer Lebererkrankung sind.

Bei Auswertung der Untergruppen von Kindern, die innerhalb von 14 Tagen bzw. 21 Tagen nach Benachrichtigung über die erhöhten Trinkwasserwerte mittels Blutabnahme untersucht wurden, ergab sich jeweils keine Korrelation (Spearman Rangkorrelation) zwischen Tages- und Gesamt-Kupferaufnahmen der Kinder und den einzelnen Serumparametern.

Diese Beobachtung liefert daher keine Bestätigung der Hypothese, dass möglicherweise ein aufgetretener gesundheitlicher Schaden bei den Kindern, durch Weglassen des kupferbelasteten Trinkwassers durch die Eltern, zum Untersuchungszeitpunkt nicht mehr nachzuweisen war. Diese Hypothese würde die Annahme beinhalten, dass der leberschädigende Effekt nur zeitlich begrenzt wäre, und nach Weglassen der Exposition der gesundheitliche Effekt verschwinden würde.

In allen Fällen in denen ein Kind mittels Blutentnahme untersucht worden war, versuchten wir die Familie erneut zu kontaktieren, um Informationen über die Exposition des Kindes nach der Benachrichtigung der Eltern über die erhöhten Kupferkonzentrationen im Trinkwasser zu bekommen. Die meisten der antwortenden Eltern gaben an, ihrem Kind weiterhin Trinkwasser zu geben. Allerdings sagten viele der Eltern, dass sie das Trinkwasser erst nach Ablaufenlassen für ihr Kind verwenden würden. Es ist bekannt, dass das Ablaufenlassen des Trinkwassers zu einer Reduzierung der Kupferkonzentration führt [Pettersson und Rasmussen, 1999]. Es kann daher angenommen werden, dass die Kupferaufnahme der Kinder nach Benachrichtigung der

Eltern tendenziell niedriger war als vorher; die genaue Kupferaufnahme über das Trinkwasser bleibt aber unklar. Es verbleibt daher der Kupfer-Expositionsschätzung eine gewisse Unsicherheit; die Auswertung der Untergruppen liefert aber keinen Hinweis auf einen Einfluss diesbezüglich auf das Studienergebnis.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich in den kinderärztlichen Untersuchungen (körperliche Untersuchungen und Serumanalysen) von Säuglingen und Kindern, deren Nahrung mit Trinkwasser mit einer Kupferkonzentration von 0,8 mg/l oder mehr zubereitet worden war, kein bestätigter Hinweis auf eine Leberschädigung gefunden werden konnte. Auch zeigte keines der Kinder Symptome einer Leberschädigung, wie häufiges Erbrechen, Bauchumfangsvergrößerung oder Gelbverfärbung der Haut. In der statistischen Analyse der Serumuntersuchungen, konnte ebenfalls kein Hinweis auf einen negativen gesundheitlichen Einfluss einer steigenden Kupferexposition über das Trinkwasser auf die Serumparameter GOT, GPT, GGT, Serumkupfer, Bilirubin gesamt oder Coeruloplasmin gefunden werden.

In einer experimentellen Studie von Olivares et al. [1998] in Chile konnte kein Hinweis auf einen Leberschaden bei Säuglingen gefunden werden, die mit Kupfer auf 2 mg/l supplementiertes Trinkwasser erhalten hatten. In der Studie wurde die Nahrung von zwei Gruppen von Säuglingen (n = 80), vom 3. bis 12. Lebensmonat, mit Wasser zubereitet, welches eine Kupferkonzentration von 2 mg Cu/l enthielt. Die Nahrungszubereitung der Kontrollgruppe (n = 48) erfolgte mit Wasser, dessen Kupferkonzentration unter 0,1 mg Cu/l lag. Im 6., 9. und 12. Lebensmonat erfolgte eine Blutentnahme bei den Säuglingen. Die erfassten serologischen Parameter differierten nur unwesentlich zwischen den beiden Gruppen. Auch die körperliche Untersuchung und die Anamnese ergaben keine Hinweise auf eine unterschiedliche Morbidität. Ergänzend muss hinzugefügt werden, dass bei dieser Untersuchung jeweils zwischen dem 4. und nach dem 6. Monat abgestillt wurde. Die Säuglinge, bei denen eine Erkrankung an Frühkindlicher Leberzirrhose mit Kupfer in Verbindung gebracht worden ist, sind laut Bericht überwiegend nie vollgestillt worden [Dieter et al., 1999].

Im Studienteil Berlin haben von 183 Kindern mit Serumanalyse 34 seit Geburt Trinkwasser erhalten.

Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kommt auch eine Untersuchung von 3 Städten des US-Bundesstaates Massachusetts. Dort wurden trotz hoher Kupferwerte im Trinkwasser (8,5 bis 8,8 mg/l) keine Todesfälle infolge Lebererkrankung bei Kindern unter 6 Jahren beschrieben [Scheinberg u. Sternlieb, 1994].

Die WHO empfahl 1998 einen vorläufigen gesundheitlichen Leitwert für Kupfer im Trinkwasser in Höhe von 2 mg/l [WHO, 1998]. Die zur Zeit noch gültige deutsche Trinkwasserverordnung (TrinkwV) von 1990 enthält für Kupfer einen 12h-Stagnationsrichtwert in Höhe von 3 mg/l. Innerhalb der ersten 2 Jahre nach Einbau der Leitungen gilt er ohne Berücksichtigung der Stagnation [Trinkw V, 1990]. Die novellierte europäische Trinkwasserrichtlinie 98/83/EG enthält dagegen einen Grenzwert für Kupfer in Höhe von 2 mg/l für eine verbrauchsnahe Wochenmischprobe. Ebenso wie die gesamte Richtlinie 98/83/EG musste er spätestens zum Ende des 1. Quartals 2001 in nationales Recht umgesetzt werden [European Union. Guideline 98/83/EG]. Im Mai 2001 wurde dann auch die neue Trinkwasserverordnung 2001 im Bundesgesetzblatt veröffentlicht, die den geforderten Grenzwert (als Ersatz für den Richtwert) für Kupfer auch umgesetzt hat [TrinkwV, 2001]. Die neue Trinkwasserverordnung tritt (größtenteils) am 1.1.2003 in Kraft.

So wird auch von dieser Seite versucht, den noch bestehenden Unsicherheiten bezüglich gesundheitlicher Beeinträchtigungen durch Kupfer im Trinkwasser, mit einer Vorsichtsmaßnahme zu begegnen.

Da die Stagnationsproben meist einen etwas höheren Kupferwert im Trinkwasser aufweisen, kann insbesondere bei Neuinstallationen von Kupferleitungen die Exposition der Säuglinge gesenkt werden, indem stagniertes Wasser nicht zur Zubereitung von Säuglingsnahrung verwendet wird.

Auch die Zugabe von Antikorrosiva auf Basis von Silikaten und Phosphaten durch Wasserwerke kann, insbesondere in Versorgungsgebieten mit korrosiven Wässern, ein effektives Mittel sein, um Kupferkonzentrationen im Trinkwasser des Endverbrauchers niedrig zu halten.

4. Pilotstudie Thüringen

Eine Testweise Ausweitung der Studie auf das benachbarte Bundesland Thüringen wurde zwischen Spätsommer 1997 und Frühjahr 1999 von uns durchgeführt. Diesbezüglich haben wir über die zuständigen Wasserversorgungswerke und Gesundheitsämter die dortigen Wasserqualitäten recherchiert. In Gebieten mit Wasserqualitäten, die eine höhere Korrosionsgefahr vermuten lassen, wurde nun per Post über die Einwohnermeldeämter / Standesämter mit interessierten Familien mit Neugeborenen der Kontakt gesucht. Die Wasserproben gelangen aufgrund der teils großen Entfernung aus Praktikabilitätsgründen per Post zu uns.

Die Methodik der Untersuchung in Thüringen war der Durchführung im Studienteil Göttingen weitestgehend angepasst. Als Screening für Familien mit auffälligen Kupferwerten wurde allerdings aus Praktikabilitätsgründen keine Stagnations- oder Spontanprobe, sondern eine Mischprobe gewählt, die uns die Familien mit der Post zusandten. Die Rekrutierung fand über mehrere Einwohnermeldeämter / Standesämter in Thüringen statt.

Aus dem Raum Thüringen sind insgesamt Wasserproben aus 155 Familien untersucht worden., von denen 4 Familien Kupferwerte größer 0,5 mg/l zeigten. in 4 Haushalten wurde ein Tagesprofil erstellt. Eine Familie mit nicht gestilltem Säugling zeigte Kupferwerte über 0,8 mg/l im Tagesprofil. Die kinderärztliche Untersuchung blieb klinisch und serologisch unauffällig.

Tabelle 4a: Einzeldaten des kinderärztlich untersuchten Säuglings der Risikogruppe in Thüringen.

Initialen/ Geburtsta- g/ Geschlecht	Alter der Kupfer- leitungen (in Jahren)	PLZ-Gebiet/ Wasserver- sorgungsgebie- t	pH-Wert/ pHc-Wert	Leitfä- higkeit µS/cm	Gesamt- härte °dH	Sulfat (mg/l)
S.H. 08.09.1997 weiblich	5	99819	7,35/ 7,22	919	25,1	188

Screening- probe: Datum und Cu- Konz.(mg/l)	Tagesprofil 1: Entnahme- datum und Cu- Konz.(mg/l)	Tagesprofil 2: Entnahme- datum und Cu-Konz. (mg/l)	Ernährung des Säuglings	Kinderärztliche Untersuchung
18.01.1998: 0,66	09.02.1998: 0,9	10.02.1998: 0,9	gestillt bis 6. Woche, danach tgl. 5 x 90 - 180 ml mit Wasser zubereitete Nahrung	24.03.1998: Leberpalpation o.B., altersentsprechend unauffällige Laborparameter

ID- Nr.	Serum - Cu in µg/dl	GOT in mU/ml	GPT in mU/ml	GGT in mU/ml	Tbil mg/dl	CK mU/ml	CRP mg/dl	IgM in g/l	IgG in g/l	IgA in g/l	Coeruloplas- min, mg/dl
T25	73	18	10	7	0,6	36	Nicht bestimm- t	1,29	3,45	<0,4	21

5. Zusammenfassung: deutsch - englisch

Das Ziel dieser Studie war es, im Rahmen einer epidemiologischen Erhebung eine Prävalenzschätzung zum Vorkommen erhöhter Kupferkonzentrationen im Trinkwasser von Haushalten (mit Kupferleitungen) durchzuführen. Damit sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Kupfergehalt des Trinkwassers für die Säuglingsernährung und dem Risiko einer frühkindlichen Leberschädigung präzisiert werden. Weiterhin sollte der Gesundheitszustand von überdurchschnittlich mit Kupfer exponierten Säuglingen kontrolliert werden. Ziel war es daher auch zu untersuchen, ob bei exponierten Säuglingen klinische, klinisch-chemische oder sonographische Veränderungen bestehen, die frühe Hinweise auf die Genese einer kupferassoziierten frühkindlichen Leberzirrhose (Leberzirrhosen im Alter bis zum sechsten Lebensjahr) sein können.

Die Studie wurde einerseits im Raum Göttingen, andererseits im Raum Berlin in etwas modifizierter Form durchgeführt.

Im Studienteil Göttingen wurden ab einem Alter der Säuglinge von 3 Monaten bei den Familien Proben aus der Trinkwasserkaltleitung nach nächtlicher Stagnation, eine Spontanprobe und eine Frischwasserprobe entnommen. Die Stagnations- und Spontanproben wurden auf ihre Kupfer- und Blei-Konzentrationen und die Frischwasserprobe auf verschiedene chemisch/physikalische Parameter hin untersucht. Die Haushalte, bei welchen in diesen Proben ein Wert von größer gleich 0,5 mg Cu/l gemessen wurde, erhielten daraufhin zwei Kunststoffprobefläschchen zur wiederholten, differenzierteren Wasserentnahme mittels zweier verschiedener Tagesprofile.

Lag in einer der Tagesmischproben die Kupferkonzentration bei $\geq 0,8$ mg Cu/l und waren die Säuglinge maximal bis zur 12. Woche voll gestillt worden oder hatten mehr als 200 ml Trinkwasser in den ersten 12 Monaten erhalten, so wurde eine kinderärztliche Untersuchung empfohlen, um mögliche Leberfunktionsstörungen auszuschließen.

Insgesamt wurden im Studienteil Göttingen Proben aus 1674 Haushalten gesammelt und untersucht. Fast alle dieser Haushalte waren an die öffentliche Trinkwasserversorgung angeschlossen. Bei 76 Haushalten konnten keine Proben entnommen werden, weil diese entweder nicht mehr kontaktiert werden konnten oder diese auf eine Teilnahme verzichteten. Bei 172 Haushalte (10,3 % aller untersuchten Haushalte) waren die Voraussetzungen zur Entnahme von Tagesprofilproben erfüllt. Von 153 Haushalten erhielten wir diese auch zurück. Bei 33 dieser 153 Haushalte lag die Kupferkonzentration bei einer oder beiden der Tagesprofilproben über 0,8 mg/l.

Insgesamt wurde entsprechend der oben genannten Kriterien sechzehn Familien geraten ihr Kind kinderärztlich untersuchen zu lassen. Eine weitere Familie konnte nicht mehr kontaktiert werden, um ausreichend Expositionsdaten zu ermitteln. Elf dieser sechzehn Kinder wurden kinderärztlich untersucht, inklusive einer Blutentnahme. Bei drei weiteren stimmten die Eltern nur einer kinderärztlichen Untersuchung ohne Blutentnahme zu. Nur eine Familie lehnte die kinderärztliche Untersuchung komplett ab; während eine Familie mit exponiertem Kind unbekannt verzogen war, und nicht mehr zur ärztlichen Untersuchung empfohlen werden konnte. Die in diesen Fällen durchgeführten körperlichen Untersuchungen und Sonographien ergaben keine Hinweise auf eine Leberfunktionsstörung.

Nur in einem Fall wurde bei einem, unter Umständen auf eine Leberfunktionsstörung hindeutenden, Laborparameter ein auffälliger Wert gefunden. Es handelte sich um ein 8 Monate altes Kind (ID-Nr. 318) mit einem Serum-Kupferwert von 220µg/dl. Im Alter von elf Monaten erfolgte dann eine Kontrolle seiner Serumparameter wobei sich jetzt ein erwartungsgemäßer Kupferserumwert fand. Klinisch und durch die sonstigen Untersuchungen ergab sich keinerlei Hinweis auf eine Leberfunktionsstörung.

Im Studienteil Berlin wurde eine leicht abweichende Methodik verwendet. Die Familien wurden schriftlich über die Studie informiert (die Adressen wurden vom Landeseinwohneramt Berlin zur Verfügung gestellt). Nach erfolgter Einwilligung wurden je zwei gespültes Kunststoffprobefläschchen mit Probeentnahmeanleitung und ein Fragebogen an die Haushalte verschickt. Die Probeentnahmemethode am ersten Tag (TP1) sollte repräsentativ für Nutzwasser sein, deshalb sollte diese jeweils nach einer

erfolgten Wassernutzung entnommen werden. Die Probeentnahmemethode am zweiten Tag (TP2) hingegen sollte auch Wasser mit einbeziehen, welches in der Leitung stagnierte, deshalb sollte hier jeweils zu vier Zeitpunkten, ohne vorherige Nutzung, Wasser entnommen werden.

Zu Anfang des Studienteils wurde in allen angeschriebenen Haushalten ein Screening-Tagesprofil untersucht (insgesamt Proben aus 325 Haushalten). Wenn der gemessene Kupferwert bei 0,5 mg/l oder darüber lag wurde erst die Beprobung mit den zwei Tagesprofilen vorgenommen.

Im Studienteil Berlin wurden insgesamt 12000 Berliner Familien auf dem Postweg angeschrieben. Hiervon erklärten sich in der Summe 4404 Familien zur Teilnahme bereit. Bei insgesamt 2944 Haushalten wurden die Wasseruntersuchungen auf Kupfer durchgeführt. Unabhängig von Screening-Tagesprofilen wurden 2619 Haushalte mit Tagesprofil 1 und 2 untersucht. Der gemessene Mittelwert für Kupfer lag in diesen bei 0,44 mg/l bzw. 0,56 mg/l im Tagesprofil 1 bzw. 2.

Eine kinderärztliche Untersuchung wurde bei 541 Säuglingen aus Haushalten mit Kupferkonzentrationen über 0,8 mg/l in einem oder beiden Tagesprofilen empfohlen. Eine Untersuchung wurde nur empfohlen, wenn die Säuglinge täglich mindestens 200 ml Trinkwasser über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen erhalten hatten. Bei einer Kupferkonzentration über 2 mg/l in einer Tagesprofilprobe wurde sie auch bei einer Tagesaufnahme von weniger als 200 ml Trinkwasser empfohlen. Nahe zu alle der Kinder für die es empfohlen wurde, wurden auch von einem Arzt gesehen und untersucht. Sehr häufig geschah dieses im Rahmen der in Deutschland empfohlenen regelmäßigen kinderärztlichen Untersuchungen. Nur in sechs Fällen wurde eine Untersuchung ganz abgelehnt.

Insgesamt wurden 183 Säuglinge und Kinder auch mittels einer Blutserumsanalyse auf die gleichen Parameter hin, wie im Studienteil Göttingen, untersucht. Bei den gesamten initialen Blutproben gab es 8 Ausreißer bei den Parametern GOT, GPT, GGT, Serum-Kupfer. Keinen Ausreißer gab es beim Gesamtbilirubin. Ein Wert wurde als Ausreißer gewertet, wenn der Mittelwert um vier Standardabweichungen überschritten wurde oder sein Abstand zum Mittelwert eine Auftrittswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ hatte.

Sechs der Kinder mit Ausreißern in den Blutwerten hatten klinisch nachgewiesene Infektionen zum Zeitpunkt der Blutentnahme und eines hatte ein bekanntes Leberhämangiom und zusätzlich einer Ureterobstruktion einschließlich einer Hydronephrose. Nur in einem Fall gab es bei einem Kind mit einem Ausreißer in den Blutwerten keinen Hinweis auf eine Erkrankung. Keiner der Ausreißer war stark erhöht gegenüber den verwendeten Referenzwerten. Drei der Kinder mit Ausreißern in den Serumparametern wurden durch erneute Blutentnahme kontrolliert. Diese Kinder hatten in allen Fällen eine Infektion zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme. Zwei davon hatten in der Kontrollblutprobe deutlich niedrigere Werte. Ein Kind hatte in der Kontrolle leicht erhöhte GOT-Werte, allerdings hatte es zum Zeitpunkt der Serumkontrolluntersuchung erneut eine Infektion.

In fünf Fällen ergaben sich Ultraschalluntersuchungen des Abdomens mit leicht auffälligen Befunden. Keines der untersuchten Kinder zeigte Symptome einer Leberschädigung, wie z. B. Erbrechen. Bei zwei der drei Fälle ist wahrscheinlich das Infektionsgeschehen für die leichte Milzvergrößerung verantwortlich. Bei dem dritten Fall bleibt sie ohne erkennbare Ursache, die geringfügige Vergrößerung ist aber wahrscheinlich ohne klinische Relevanz (z. B. Normvariante oder Referenzwertproblematik).

Es ergaben sich keine Korrelationen für die Parameter Serumkupfer, GOT, GPT, GGT, Bilirubin gesamt oder Coeruloplasmin mit den Expositionswerten mit Ausnahme von einem Fall. Bei Annahme einer einseitigen Signifikanz ($p < 0,05$; Voraussetzung Richtung eines Effektes ist bekannt) ergab sich eine Rangkorrelation von $-0,133$ zwischen Serumkupfer und der täglichen Kupferaufnahme, errechnet aus Kupferkonzentrationen aus Tagesprofil 1. Mit allen anderen täglichen Kupferaufnahmen und Gesamtkupferaufnahmen ergab sich aber keine signifikante Korrelation auf diesem Niveau.

In einem weiteren Auswertungsansatz wurden die Kinder mit Blutuntersuchungen in drei Expositionsgruppen, entsprechend ihrer täglichen Kupferaufnahme sowie auch entsprechen ihrer Gesamtkupferaufnahme, eingeteilt. Zur Expositionsberechnung wurden dabei die Kupferkonzentrationen im Tagesprofil 1 verwendet. Anschließend wurden jeweils die Gruppen mit der höchsten und der niedrigsten Exposition mit Hilfe

des U-Testes nach Mann-Whitney verglichen. Es gab keinen Fall, bei dem die Parameter Serumkupfer, GOT; GPT, GGT, Bilirubin gesamt, IgM oder Coeruloplasmin in der hohen Expositionsgruppe signifikant ($p < 0,05$) größer waren als in der niedrig exponierten Gruppe.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich bei den kinderärztlichen Untersuchungen (körperliche Untersuchungen und Serumanalysen) von Säuglingen und Kindern, deren Nahrung mit Trinkwasser mit einer Kupferkonzentration von 0,8 mg/l oder mehr zubereitet worden war, kein kausaler Zusammenhang mit einer Leberschädigung nachweisen ließ. Auch zeigte keines der Kinder Symptome einer Leberschädigung, wie häufiges Erbrechen, Bauchumfangsvergrößerung oder Gelbverfärbung der Haut. In der statistischen Analyse der Serumuntersuchungen, konnte ebenfalls kein Hinweis auf einen negativen gesundheitlichen Einfluss einer steigenden Kupferexposition über das Trinkwasser auf die Serumparameter GOT, GPT, GGT, Serumkupfer, Bilirubin gesamt oder Coeruloplasmin gefunden werden.

English summary

Copper is an essential trace element in the human body, and is an indispensable component of many enzyme systems. But a number of pathogenic characteristics are attributed to this element. The role of copper in connection with a form of early childhood liver cirrhosis, Non-Indian Childhood Cirrhosis (NICC), has been the topic of much discussion and was investigated in several studies. Copper in drinking water has been associated with this disease. This epidemiological study examines the exposition of infants to increased copper concentrations through drinking water from public water supplies and if this dietary copper intake can cause liver damage in early childhood. The area investigated was located in southern Lower Saxony, Germany, and in the city of Berlin, Germany.

In total water samples from 1674 households with infants were tested for copper in the study part performed in southern Lower Saxony (Göttingen and area). The mean copper concentration was 0.18 mg/l in the 1619 collected stagnation samples and 0.11 mg/l in the 1660 random daytime samples. There were notable regional differences in copper values. In 10.3 % of all sampled households a copper value of 0.5 mg Cu/l or more was found. These families were requested to additionally collect two composite samples. An increased level of copper in the drinking water with copper concentrations at or above 0.8 mg/l in the composite samples and an a defined minimum ingestion of tap water was followed by a recommendation of a paediatric examination. Fourteen infants were examined by a paediatrician and of these eleven received a blood serum analysis. None of the examined infants showed any signs of liver malfunction.

In the study part performed in Berlin in total water samples from 2944 households with infants were tested for copper. In the 2619 collected composite samples taken independently of screening samples the mean copper concentration was 0.44 mg/l in the composite samples type 1 and 0.56 mg/l in type 2. Families having a copper concentration at or above 0.8 mg/l in one or both of the composite samples (29.9 % of all sampled households) and a defined minimum ingestion of tap water of their infant

were recommended to undergo a paediatric examination. Nearly every of the 541 recommended infants were examined by a local paediatrician and of these 183 received a blood serum analysis, too. None of the infants had clear signs of a liver disease although a few serum parameters lay outside the accompanying reference range and abdominal ultrasound imaging gave slightly unusual results in five cases. Additionally no signs of a negative health effect could be found in the statistical analysis of the serum parameters GOT, GPT, GGT, total bilirubin, serum copper, or ceruloplasmin in relation to estimated daily and total copper intakes of the infants from tap water. No dose relation of serum parameters and estimated copper intakes could be established.

From the results of this study, no indication of a hazard due to copper pipes connected to public water supplies could be found.

6. Danksagung

Die Autoren danken dem Umweltbundesamt, Berlin für fachliche Beratung und die Bereitstellung eines Großteils der finanziellen Mittel für diese Studie. Weiterhin bedanken sie sich bei Prof. Dr. H. Dieter für die Beratung, bei C. Behmke, H. Fröhlich, S. Irmer, M. Jordan, K. Kleinschmidt für ihre Mithilfe in der Studiendurchführung, bei Prof. Dr. M. Lakomek und U. Richter für die Analyse der Serumproben, sowie bei Prof. Dr. Stefan Wellek (Mannheim) für die Durchsicht der statistischen Auswertung.

Für ihre Unterstützung beim Aufbau der Zusammenarbeit mit den Familien im Studienteil Göttingen bedanken sie sich weiterhin bei Dr. Albrecht, Dr. Bauer, Dr. Legrand, Prof. Dr. Kuhn, Dr. Lüthje, Dr. Rauskolt, Dr. Robrecht, Dr. Schlieper und Dr. Sycz

Schließlich bedanken sie sich bei allen Kinderärzten im Berliner Raum, die den Studie im Raum Berlin so tatkräftig unterstützt haben.



7. Publikation der Studienergebnisse

Ergebnisse und Zwischenergebnisse dieser Studie bzw. weiterer Untersuchungen am Probenmaterial wurden bisher in folgender Weise publiziert:

Zeitschriften

Dassel de Vergara J, Zietz B, Schneider H, Dunkelberg H. Determination of the Extent of Excessive Copper Concentrations in the Tap-Water of Households with Copper Pipes and an Assessment of Possible Health Hazards for Infants. *European Journal of Medical Research* 1999; 4: 475-482

Zietz B, Dassel de Vergara J, Schneider H, Keßler B, Dunkelberg H. Prevalence of elevated copper concentrations in tap water in two areas of Germany used for infant feeding and possible health implications. *European Journal of Medical Research* 1999; 4: 298

Zietz B, Dassel de Vergara J, Schneider H, Dunkelberg H. Zusammenhang zwischen dem Kupfergehalt im Trinkwasser für die Säuglingsernährung und dem Risiko einer frühkindlichen Leberschädigung: Projektskizze einer prospektiven Studie. *Umweltmedizin in Forschung und Praxis* 1999; 4: 304-305

Dassel de Vergara J, Zietz B, Dunkelberg H. Gesundheitliche Gefährdung ungestillter Säuglinge durch Kupfer in Haushalten mit kupfernen Trinkwasserleitungen. Erste Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Bundesgesundheitsblatt* 2000; 43: 272-278

Zietz B, Paufler P, Keßler-Gaedtke B, Dunkelberg H. . Bleiverunreinigung von Trinkwasser bedingt durch Leitungssysteme in Berlin. *UWSF - Zeitschrift für Umweltchemie und Ökotoxikologie* 2001; 13: 153-157

Zietz B, Dassel de Vergara J, Kevekordes S, Dunkelberg H. Lead contamination in tap water of households with children in Lower Saxony, Germany. *The Science of the Total Environment* 2001; 275: 19-26

Poster und Abstracts

Zietz B, Keßler B, Schneider H, Dassel de Vergara J, Dunkelberg H. Copper concentrations in tap water used for infant feeding and possible effects on liver function. (Abstract). *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2000; 361 (Suppl.) : R 148

Zietz B, Paufler P, Keßler-Gaedtke B, Dunkelberg H. Lead contamination of drinking water caused by the distribution network. (Abstract). *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2001; 363 (Suppl.) : R 170

Zietz B, Keßler-Gaedtke B, Schneider H, Dieter HH, Dunkelberg H. Results of an investigation on chronic copper toxicity to children exposed via the public drinking water supply. (Abstract). *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2002; 365 (Suppl.) : R 135

Dassel de Vergara J, Keßler B, Gahnz G, Behmke C, Kleinschmidt K, Zietz B, Schneider H, Heutelbeck A, Dunkelberg H. Projektskizze: prospektive Studie zum Zusammenhang zwischen Kupfergehalt des Trinkwassers für die Säuglingsernährung und dem Risiko einer frühkindlichen Leberschädigung. 7. Kongress der Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin, Leipzig, März 1999

Zietz B, Dassel de Vergara J, Behmke C, Kevekordes S, Dunkelberg H. Bleiverunreinigung von Trinkwasser in Haushalten mit Kindern in Niedersachsen. 8. Kongress der Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin, Bonn, März 2000

Schneider H, Keßler-Gaedtke B, Zietz B, Behmke C, Irmer S, Dunkelberg H. Zusammenhang zwischen Kupfergehalt des Trinkwassers für die Säuglingsernährung und dem Risiko einer frühkindlichen Leberschädigung – eine prospektive Studie im Raum Berlin. 8. Kongress der Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin, Bonn, März 2000

Zietz B, Keßler-Gaedtke B, Irmer S, Behmke C, Schneider H, Dassel de Vergara J, Dunkelberg H. Copper concentrations in tap water used for infant feeding and possible effects on liver function. 41. Frühjahrstagung der Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, Mainz, März 2000

Zietz B, Paufler P, Irmer S, Behmke C, Keßler-Gaedtke B, Dunkelberg H. Bleiverunreinigung von Trinkwasser verursacht durch das Verteilungsnetz. 42. Frühjahrstagung der Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, Mainz, März 2001

Zietz B, Keßler-Gaedtke B, Schneider H, Behmke C, Irmer S, Dieter HH, Dunkelberg H. Results of an investigation on chronic copper toxicity to children exposed via the public drinking water supply. 43. Frühjahrstagung der Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, Mainz, März 2002

Vorträge

Dunkelberg H, Dassel de Vergara J, Gahnz G, Gebel T, Heutelbeck A, Keßler B, Lakomek M, Zietz B. Zum Risiko einer Leberschädigung im Säuglingsalter durch kupferhaltiges Trinkwasser - Ergebnisse einer epidemiologischen Untersuchung über 2 Jahre. 7. Kongress der Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin, Leipzig, März 1999

Dunkelberg H, Zietz B. Epidemiologische Studien zum Thema Kupfer und Trinkwasser. Expertenpaneel, Berlin, Dezember 1999

Zietz B, Dunkelberg H. Lebererkrankungen von Säuglingen und Kupferbelastung – Ergebnisse einer epidemiologischen Studie. 10. Wasserhygienetage, Bad Elster, Februar 2002

Muskripte in Vorbereitung

Zietz B, Dassel de Vergara, Dunkelberg H. Copper concentrations in tap water and possible effects on infant's health. (Endauswertung Studienteil Göttingen).

Zietz B, Dieter HH, Schneider H, Lakomek M, Keßler-Gaedtke B, Dunkelberg H. Epidemiological investigation on chronic copper toxicity to children exposed via the public drinking water supply. (Endauswertung Studienteil Berlin).

8. Literatur

1. Agarwal K, Sharma A, Talukder G. (1990). Clastogenic effects of copper sulphate on the bone marrow chromosomes of mice *in vivo*. *Mutat Res*, Vol. 243, S. 1-6.
2. Baker DH, Czarnecki-Maulden GL. (1987). Pharmacologic role of cysteine in ameliorating or exacerbating mineral toxicities. *J Nutr*, Vol. 117: S. 1003-1010.
3. Becker K, Müssig-Zufika M, Hoffmann L, Krause C, Meyer E, Nöllke P, Schulz C, Seiwert M. (1997). Umwelt-Survey 1990/92. Vol. V. Trinkwasser. Deskription der Spurenelementgehalte im Haushalts- und Wasserwerks-Trinkwasser der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland. WaBoLu-Hefte. Umweltbundesamt, Berlin, 1997.
4. Berrow ML, Burridge JC. (1991). Uptake, distribution, and effects of metal compounds on plants. In: Merian, E. (Hrsg.). *Metals and their compounds in the environment. Occurrence, analysis, and biological relevance*. Weinheim, VCH, S. 399-410.
5. Beshgetoor D, Hambidge M. (1998). Clinical conditions altering copper metabolism in humans. *Am. J. Clin Nutr*, Vol. 67 (Suppl): S. 1017S-1021S.
6. Birge WJ, Black JA. (1979). Effects of copper on embryonic and juvenile stages of aquatic animals. In: Nriagu, J. O. (Hrsg.). *Copper in the environment. Part II: Health effects*. New York, J. Wiley & Sons, S. 373-399.
7. Bhawe SA, Pandit AN, Pradhan AM, Sidhaye DG, Kantarjian A, Williams A, Talbot IC, Tanner MS (1982): Liver disease in India. *Arch Dis Child*, Vol. 57, S. 922-928.
8. Bhunya SP, Jena GB. (1996). Clastogenic effects of copper sulfate in chick *in vivo* test system. *Mutat Res*, Vol. 367, S. 57-63.
9. Bhunya SP, Pati PC. (1987). Genotoxicity of an inorganic pesticide, copper sulphate in a mouse *in vivo* test system. *Cytologia*, Vol. 52, S. 801-808.

10. Bingham MJ, Ong TJ, Summer KH, Middleton RB, McArdle HJ. (1998). Physiologic function of the Wilson disease gene product, ATP7B. *Am J Clin Nutr*, Vol. 67 (Suppl), S. 982S-987S.
11. Bode AM, Miller LA, Faber J, Saari JT. 1992. Mitochondrial respiration in heart, liver, and Kidney of copper deficient rats. *J Nutr Biochem*, Vol. 3: S. 668-672.
12. Boffetta P. (1993). Carcinogenicity of trace elements with reference to evaluations made by the International Agency for Research on Cancer. *Scand J Work Environ Health*, Vol. 19 (Suppl. 1), S. 67-70 und Datenbank unter www.iarc.fr.
13. Bowie JD. (2000). What is the upper limit of normal for the common bile duct on ultrasound: how much do you want it to be? *Am J Gastroenterol* Vol. 95: S. 897-900.
14. Breuer H. 1983. dtv-Atlas zur Chemie. Band 1. Allgemeine und anorganische Chemie. München, dtv, S. 196-201.
15. Brewer GJ. (1998). Wilson disease and canine copper toxicosis. *Am J Clin Nutr*, Vol. 67 (Suppl), S. 1087S-1090S.
16. van Campen DR, Mitchell EA. (1965). Absorption of Cu^{64} , Zn^{65} , Mo^{99} , and Fe^{59} from ligated segments of the rat gastrointestinal tract. *J Nutr*, Vol. 86: S. 120-124.
17. Chowrimootoo GFE, Seymour CA. (1994). The role of caeruloplasmin in copper excretion. (Abstract). *Biochem Soc Trans*, Vol. 22: S. 190S.
18. Chuttant HK, Gupta PS, Gutate B, Gupta DN. (1965). Acute copper sulfate poisoning. *Am J Med*, Vol. 39, S. 849-854.
19. Codina JC, Perez-Torrente C, Perez-Garcia A, Cazorla FM, de Vicente A. (1995). Comparison of microbial tests for the detection of heavy metal genotoxicity. *Arch Environ Contam Toxicol*, Vol. 29, S. 260-265.

20. Cohen SR. (1979). Environmental and occupational exposure to copper. In: Nriagu, J. O. (Hrsg.). Copper in the environment. Part II: Health effects. New York, J. Wiley & Sons, S. 1-16.
21. Cox DP. (1979). The distribution of copper in common rocks and ore deposits. In: Nriagu, J. O. (Hrsg.). Copper in the environment. Part I: Ecological cycling. New York, J. Wiley & Sons, S. 19-42.
22. Cox DP. (1989). Copper resources. In: Carr, D. D.; Herz, N. Concise encyclopaedia of mineral resources. Oxford, Pergamon Press, S. 84-88.
23. Craig JR, Vaughan DJ, Skinner BJ. (1996). Copper. In: Resources of the earth. Origin, use, and environmental impact. 2. Aufl. Upper Saddle River, Prentice Hall Inc., S. 265-274.
24. Dauncey MJ, Shaw JCL, Urman J. (1977). The absorption and retention of magnesium, zinc, and copper by low birth weight infants fed pasteurised human breast milk. *Pediatr Res*, Vol. 11: S. 991-997.
25. Demerec M, Bertani G, Flint J. (1951). A survey of chemicals for mutagenic action on *E. coli*. *Am Naturalist*, Vol. 85: S. 119.
26. Dieter HH, Schimmelpfennig W, Meyer E, Tabert M. (1999). Early childhood cirrhoses (ECC) in Germany between 1982 and 1994 with special consideration of copper etiology. *Eur J Med Res*, Vol. 4: S. 233-242.
27. DiCarlo FJ Jr. (1980). Syndromes of cardiovascular malformations induced by copper citrate in hamsters. *Teratology*, Vol. 21, S. 89-101.
28. DiSilvestro RA, Harris ED. (1981). A postabsorption effect of L-ascorbic acid on copper metabolism in chicks. *J Nutr*, Vol. 111: S. 1964-1968.

29. Edelstein DE. (1999). Copper. U.S. Geological Survey Minerals Yearbook 1999, Vol I, Metals & Minerals. Washington, U. S. Government Printing Office. S. 22.1-22.29. Download unter <http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/myb.html>.
30. Eife R, Weiss M, Müller-Höcker J, Lang T, Barros V, Sigmund B, Thanner F, Welling P, Lange H, Wolf W, Rodeck B, Kittel J, Schramel P, Reiter K. (1999). Chronic poisoning by copper in tap water: II. Copper intoxications with predominantly systemic symptoms. Eur. J. Med Res, Vol. 4: S. 224-228.
31. Eife R, Reiter S, Sigmund B, Schramel P, Dieter HH, Müller-Höcker J. (1991). Die frühkindliche Leberzirrhose als Folge der chronischen Kupferintoxikation. Bundesgesundhbl, Vol. 7: S. 327-9.
32. European Union. Guideline 98/83/EG, 3rd November 1998. Amtsbl. L330 herausgegeben am 5. December 1998, S. 32.
33. Fiedler HJ, Rösler HJ. (Hrsg.). (1993). Spurenelemente in der Umwelt. 2. Aufl. Stuttgart, G. Fischer.
34. Ferm VH, Hanlon DP. (1974). Toxicity of copper salts in hamster embryonic development. Biol Reprod, Vol. 11, S. 97-101.
35. Förstner U, Salomons W. (1991). Mobilisation of metals from sediments. In: Merian, E. (Hrsg.). Metals and their compounds in the environment. Occurrence, analysis, and biological relevance. Weinheim, VCH, S. 379-398.
36. Hammerstingl RM, Schwarz WV, Schmitt E, Faust D, Dietrich C, Zeuzem S, Vogl TJ. (2001). Bildgebende Diagnostik der Leberzirrhose. Radiologe Vol. 41: S. 852–867.
37. Häni H. (1991). Heavy metals in sewage sludge and town waste compost. In: Merian, E. (Hrsg.). Metals and their compounds in the environment. Occurrence, analysis, and biological relevance. Weinheim, VCH, S. 357-368.

38. Hardy JD Jr. (1964). The spontaneous occurrence of scoliosis in tadpoles of the leopard frog, *Rana pipiens*. Chesapeake Sci, Vol. 5, S. 101-102.
39. Harris ZL, Gitlin JD. (1996). Genetic and molecular basis for copper toxicity. Am J Clin Nutr, Vol. 63 (Suppl), S. 836S-841S.
40. Hill CH, Starcher B. (1965). Effect of reducing agents on copper deficiency in the chick. J Nutr, Vol. 85: S. 271-274.
41. Kaler SG. (1998). Diagnosis and therapy of Menkes syndrome, a genetic form of copper deficiency. Am J Clin Nutr, Vol. 67 (Suppl), S. 1029S-1034S.
42. Keen CL, Uriu-Hare JY, Hawk SN, Jankowski MA, Daston GP, Kwik-Urbe CL, Rucker RB. (1998). Effect of copper deficiency on prenatal development and pregnancy outcome. Am J Clin Nutr, Vol. 67 (Suppl.), S. 1003S-1011S.
43. Kirsten G.F, Heese HDEV, De Villiers S, Dempster WS, Poccock F, Varkevisser H. (1985). Serum zinc and copper levels in the 1st year of life. S Afr Med J, Vol. 67: S. 414-418.
44. Konus OL, Ozdemir A, Akkaya A, Erbas G, Celik H, Isik S. (1998). Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. AJR Am J Roentgenol Vol. 171: S. 1693-1698.
45. Krause C, Chutsch M, Henke M, Leiske M, Meyer E, Schulz C, Schwarz E, Wolter R. (1991). Umwelt-Survey Vol. IIIb, Wohn-Innenraum: Trinkwasser. Deskription der Spurenelementgehalte im Haushalts- und Wasserwerks-Trinkwasser der Bundesrepublik Deutschland 1985/86. WaBoLu-Hefte, BGA, Berlin, 1991.
46. Kumar D. (1984). Genetics of Indian childhood cirrhosis. Trop Geogr Med, Vol. 36: S. 313-16.

47. Lefkowitz JH, Honig CL, King ME, Hagstrom JWC. (1982). Hepatic copper overload and features of Indian childhood cirrhosis in an american sibship. *N Engl J Med*, Vol. 307: S. 271-7.
48. Levenson CW. (1998). Mechanisms of copper conservation in organs. *Am J Clin Nutr*, Vol. 67 (Suppl): S. 978S-981S.
49. Lindner MC, Hazegh-Azam M. (1996). Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr*, Vol. 63: S. 797S-811S.
50. Lindner MC, Wooten L, Cerveza P, Cotton S, Shulze R, Lomeli N. (1998). Copper transport. *Am J Clin Nutr*, Vol. 67 (Suppl): S. 965S-971S.
51. Lönnerdal B. (1996). Bioavailability of copper. *Am J Clin Nutr*, Vol. 63: S. 821S-829S.
52. Lönnerdal, B.; Bell, J. G.; Keen, C. L. 1985. Copper absorption from human milk, cow's milk and infant formulas using a suckling rat model. *Am J Clin Nutr* 42: 836-844.
53. Mercer JFB. (1998). Menkes syndrome and animal models. *Am J Clin Nutr*, Vol. 67 (Suppl), S. 1022S-1028S.
54. Mühlendahl KE von, Lange H (1994) Copper and childhood cirrhosis. *Lancet*, Vol. 344: S. 1515-1516.
55. Müller T, Feichtinger H, Berger H, Müller W. (1996). Endemic Tyrolean infantile cirrhosis: an ecogenetic disorder. *Lancet*, Vol. 347: S. 877-80.
56. Müller T, Müller W, Feichtinger H. (1998). Idiopathic copper toxicosis. *Am J Clin Nutr*, Vol. 67 (Suppl): S. 1082S-1086S.
57. Müller T, Schäfer HJ, Rodeck B, Haupt G, Koch H, Bosse H, Welling P, Lange H, Krech R, Feist D, Mühlendahl KE, Brämwig J, Feichtinger H, Müller W. (1999).

- Familial clustering of infantile cirrhosis in Northern Germany: A clue to the etiology of idiopathic copper toxicosis. *J Pediatr*, Vol. 135: S. 189-196.
58. Müller-Höcker J, Meyer U, Wiebecke B, Hübner G. (1988). Copper storage disease of the liver and chronic dietary copper intoxication in two further German infants mimicking Indian childhood cirrhosis. *Pathol Res Pract*, Vol. 183: S. 39-45.
 59. Müller-Höcker J, Summer KH, Schramel P, Rodeck B. (1998). Different pathomorphologic patterns in exogenic infantile copper intoxication of the liver. *Pathol Res Pract*, Vol. 194: S. 377-84.
 60. Neill NCO, Tanner MS. (1989). Uptake of copper from brass vessels by bovine milk and its relevance to Indian childhood cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Vol. 9: S. 167-72.
 61. Nilsson LG. (1984). Current interest in trace-elements in Swedish agriculture. *K. Skogs-o. Lantbr. Akad. Tidskr., Suppl.* 16: S. 31-40.
 62. Olivares M, Pizarro F, Speisky H, Lönnerdal B, Uauy R. (1998). Copper in Infant Nutrition: Safety of World Health Organization Provisional Guideline Value for Copper Content of Drinking Water. *J Pediatr Gastroenterol*, Vol. 26: S. 251-257.
 63. O'Reilly RA. (1998). Splenomegaly in 2,505 patients in a large university medical center from 1913 to 1995. 1913 to 1962: 2,056 patients. *West J Med* Vol. 169: S. 78-87.
 64. Owen CA Jr. (1965). Metabolism of radiocopper (Cu^{64}) in the rat. *Am J Physiol*, Vol. 207: S. 1203-1206.
 65. Owen CA Jr. (1971). Metabolism of copper 67 by the copper deficient rat. *Am J Physiol*, Vol. 221: S. 1722-1727.
 66. Pena MMO, Lee J, Thiele DJ. (1999). A delicate balance: Homeostatic control of copper uptake and distribution. *J Nutr*, Vol. 129: S. 1251-60.

67. Pennington JT, Calloway DH. (1973). Copper content of foods. Factors affecting reported values. *J Am Diet Assoc*, Vol. 63, S. 143-153.
68. Pennington JA, Young BE, Wilson DB. (1989). Nutritional elements in U.S. diets: results from the Total Diet Study, 1982–1986. *J Am Diet Assoc*, Vol. 89: S. 659-664.
69. Pettersson R, Rasmussen F. (1999). Daily intake of copper from drinking water among young children in Sweden. *Environ Health Persp*, Vol. 107: S. 441-446.
70. Pizarro F, Olivares M, Uauy R, Contreras P, Rebelo A, Gidi V. (1999). Acute gastrointestinal effects of graded levels of copper in drinking water. *Environ Health Persp*, Vol. 107, S. 117-121.
71. Pratt DS, Kaplan MM. (2000). Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*, Vol. 342: S. 1266-1271.
72. Puxbaum H. (1991). Metal compounds in the atmosphere. In: Merian, E. (Hrsg.). *Metals and their compounds in the environment. Occurrence, analysis, and biological relevance*. Weinheim, VCH, S. 257-286.
73. Rest JR. (1976). The histological effects of copper and zinc on chick embryo skeletal tissues in organ culture. *Br J Nutr*, Vol. 36, S. 243-253.
74. Robbins KR, Baker DH. (1980). Effect of sulfur amino acid level and source on the performance of chicks fed high levels of copper. *Poult Sci*, Vol. 59: S. 1246-1253.
75. Römpp Chemie Lexikon – CD-Rom Version 1.0, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1995.
76. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng HX. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, Vol. 362: S. 59-62 und Erratum in *Nature* 1993, Vol. 364: S. 362.

77. Rosenberg HK, Markowitz RI, Kolberg H, Park C, Hubbard A, Bellah RD. (1991). Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements. *AJR Am J Roentgenol* Vol. 157: S. 119-121.
78. Rucker RB, Kosonen T, Clegg MS, Mitchell AE, Rucker BR, Uriu-Hare JY, Keen CL. (1998). Copper, lysyl oxidase, and extracellular matrix protein cross-linking. *Am J Clin Nutr*, Vol. 67 (Suppl): S. 996S-1002S.
79. Sabel KG, Wadsworth C. (1979). C-reactive protein (CRP) in early diagnosis of neonatal septicemia. *Acta Paediatr Scand*, Vol. 68: S. 825-831.
80. Schäfer SG, Schümann K (1991) Zur Toxikologie des Kupfers. *Bundesgesundhbl*, Vol. 7: S. 323 – 327.
81. Scheinberg IH, Sternlieb I (1994) Is non-Indian childhood cirrhosis caused by excess dietary copper? *Lancet*, Vol. 344: S. 1002-1004.
82. Schimmelpfennig W, Dieter HH (1995): Kupfer und frühkindliche Leberzirrhose. *Bundesgesundheitsbl*, Vol. 38, S. 2-10.
83. Schimmelpfennig W, Dieter HH, Tabert M, Meyer E. (1997). Frühkindliche Leberzirrhose (FKZ) und Kupferexposition über das Trinkwasser. *Umweltmed Forsch Prax*, Vol. 2: S. 63-70.
84. Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO. (1983). Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat Res*, Vol. 113, S. 357-391.
85. Singh I. (1983). Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res*, Vol. 117, S. 149-152.
86. Sirover MA, Loeb LA. (1976). Infidelity of DNA synthesis *in vitro*: screening for potential metal mutagens or carcinogens. *Science*, Vol. 194, S. 1434-1436.

87. Souci SW, Fachmann W, Kraut H. (founded). (1994) Food composition and nutrition tables. 5. Auflage. Stuttgart, Medpharm.
88. Stevenson FJ. (1976). Stability constants of Cu^{2+} , Pb^{2+} and Cd^{2+} complexes with humic acids. *Soil Sci Soc Am J*, Vol. 40, S. 665-672.
89. Stremmel W. (1992). Pathogenese des Morbus Wilson. *Z Gastroenterol*, Vol. 30, S. 199-201.
90. Tanner MS. (1998). Role of copper in Indian childhood cirrhosis. *Am J Clin Nutr*, Vol. 67 (Suppl): S. 1074S-1081S.
91. Tanner MS, Mattocks AR. (1987). Hypothesis: plant and fungal biocides, copper and Indian childhood liver disease. *Ann Trop Paediatr*, Vol. 7: S. 264-9.
92. Tavassoli M, Kishimoto T, Kataoka M. (1986). Liver endothelium mediates the hepatocyte's uptake of ceruloplasmin. *J Cell Biol*, Vol. 102: S. 1298-1303.
93. Thomas L. (Hrsg.). (1984). Coeruloplasmin (Cp). In: Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 2. Aufl. Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg, 1984. S. 529-532.
94. Thornton I. (1979). Copper in soils and sediments. In: Nriagu, J. O. (Hrsg.). Copper in the environment. Part I: Ecological cycling. New York, J. Wiley & Sons, S. 172-216.
95. TrinkwV 1990 – Verordnung über Trinkwasser und über Wasser für Lebensmittelbetriebe (Trinkwasserverordnung - TrinkwV) vom 5.12.1990, BGBl I, p. 2612; BGBl I, 1991, S. 227.
96. TrinkwV 2001. Verordnung über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch (Trinkwasserverordnung - TrinkwV 2001). BGBl I, Nr. 24, herausgegeben am 28. Mai 2001, S. 959.

97. Turnlund JR, Keyes WR, Anderson HL, Acord LL. (1989). Copper absorption and retention in young man at three levels of dietary copper by use of the stable isotope ⁶⁵Cu. Am J Clin Nutr, Vol. 49: S. 870-878.
98. Tyrala EE. (1986). Zinc and copper balances in preterm infants. Pediatrics, Vol. 77: S. 513-517.
99. Uaury R, Olivares M, Gonzalez M. (1998). Essentiality of copper in humans. Am J Clin Nutr, Vol. 67 (Suppl): S. 952S-959S.
100. Uffelmann JA, Engelhard WE, Jolliff CR. (1970). Quantitation of immunoglobulins in normal children. Clin Chem Acta, Vol. 28: S. 185-192.
101. Umweltbundesamt. (1997). Daten zur Umwelt. Der Zustand der Umwelt in Deutschland. Ausgabe 1997. Berlin, E. Schmidt Verlag.
102. Varada KR, Harper RG, Wapnir RA. (1993). Development of copper intestinal absorption in the rat. Biochem Med Metab Biol, Vol. 50: S. 277-283.
103. Wagner I. (1988). Kupfer im Trinkwasser von Hausinstallationen aus Kupfer, Ergebnisse einer Feldstudie. gwf Wasser/Abwasser, Vol. 129: S. 690-693.
104. Walker-Smith J, Blomfield J. (1973). Wilson's disease or chronic copper poisoning? Arch Dis Child 48: 476-479.
105. Wapnir R A. (1991). Copper-sodium linkage during intestinal absorption: inhibition by amiloride. Proc Soc Exp Biol Med, Vol. 196: S. 410-414.
106. Wapnir RA. (1998). Copper absorption and bioavailability. Am J Clin Nutr, Vol. 67 (Suppl): S. 1054S-1060S.
107. Wapnir RA, Balkman C. (1991). Inhibition of copper absorption by zinc. Effect of histidine. Biol Trace Elem Res, Vol. 29: S. 193-202.

108. Wapnir RA, Stiel L. (1987). Intestinal absorption of copper: effect of sodium. *Proc Soc Exp Biol Med*, Vol. 185: S. 277-282.
109. Weiss KC, Lindner MC. (1985). Copper transport in rats involving a new plasma protein. *Am J Physiol*, Vol. 246: S. E77-88.
110. WHO (World Health Organization). (1993). Guidelines for drinking-water quality. Volume 1 Recommendations. Second edition. WHO, Geneva, 1993, Seiten 46 und 174.
111. WHO (World Health Organization). (1998a). Copper. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria monograph, Nr. 200.
112. Wieser W. (1979). The flow of copper through a terrestrial food web. In: Nriagu, J. O. (Hrsg.). Copper in the environment. Part I: Ecological cycling. New York, J. Wiley & Sons, S. 325-355.
113. Wijmenga C, Müller T, Murli IS, Brunt T, Feichtinger H, Schönitzer D, Houwen RHJ, Müller W, Sandkuijl LA, Pearson PL. (1998). Endemic Tyrolean infantile cirrhosis is not an allelic variant of Wilson's disease. *Eur J Hum Genet*, Vol. 6: S. 624-628.
114. Witt I, Trendelenburg C. (1982). Gemeinsame Studie zur Erstellung von Richtwerten für klinisch-chemische Kenngrößen im Kindesalter. *J Clin Chem Clin Biochem*, Vol. 20: S. 235-242.
115. Wong PK. (1988). Mutagenicity of heavy metals. *Bull Environm Contam Toxicol*, Vol. 40: S. 597-603.
116. Zumkley H, Kisters K. (1990). Spurenelemente: Geschichte, Grundlagen, Physiologie, Klinik. Darmstadt, Wiss. Buchges., S. 56-57.

9. Anhang- Anschreiben, Fragebögen, Antwortschreiben, Ergebnisse der Blutentnahmen im Studienteil Berlin.

9.1. Studienteil Göttingen – Anschreiben, Fragebögen, Antwortschreiben (Blatt G1 – G8)

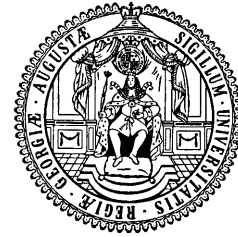
Blatt G1

Georg-August-Universität

ZENTRUM UMWELT- UND ARBEITSMEDIZIN

Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg



Informationsbogen

Die Bereitstellung von Trinkwasser in einer einwandfreien Qualität kann in unserer Region als gesichert gelten. Sie ist durch gesetzliche Bestimmungen festgelegt. Im privaten Haushalt können allerdings Installationen oder Geräte zur Veränderung der Wasserbeschaffenheit die Trinkwasserqualität negativ beeinträchtigen.

Ungeeignet sind z.B. Bleileitungen im hausinternen Installationssystem. Solche Bleileitungen wurden teilweise noch bis vor etwa 40 Jahren verlegt. Sie können zu einer erhöhten Bleibelastung im Trinkwasser führen, die besonders für Kinder ein gesundheitliches Risiko bedeutet.

Die Verwendung von Kupfer als Leitungsmaterial ist aus gesundheitlicher Sicht ganz anders zu bewerten. Kupfer ist lebenswichtig. Erwachsene, Kinder und Säuglinge haben einen täglichen Kupferbedarf, der nicht unterschritten werden sollte. Bei Säuglingen wird dieser Kupferbedarf durch Muttermilch oder auch durch die mit Trinkwasser zubereitete Säuglingsnahrung gedeckt. Aufgrund von Untersuchungsberichten besteht der Verdacht, dass Säuglingsnahrung, wenn sie in unverzinnten Kupfergefäßen zubereitet wurde, hohe und zu Leberschäden (Leberzirrhosen) führende Kupferkonzentrationen aufweisen kann. Die Verwendung unverzinnter Kupfergefäße ist deswegen nicht zu empfehlen. Ein Zusammenhang zwischen Lebererkrankungen und der Verwendung von Kupfergefäßen dieser Art wurde beispielsweise in Indien beobachtet. Es gibt keine Hinweise, dass Trinkwasser der öffentlichen Versorgung in Deutschland zu solchen Erkrankungen führen kann, auch wenn Kupferleitungen im Haushalt installiert sind. Da hierzu jedoch keine gezielten Untersuchungen vorliegen und die Sicherheit des Trinkwassers einen hohen Stellenwert hat, erscheint uns eine entsprechende Studie sinnvoll und wichtig zu sein.

Das Ziel unserer Untersuchung besteht darin, festzustellen, ob für Säuglinge die in den Haushalten vorkommenden und im Rahmen der Trinkwasser-Verordnung zulässigen Kupferkonzentrationen im Trinkwasser auch bei gezielter Untersuchung aus gesundheitlicher Sicht sicher und nicht zu beanstanden sind. Davon ist nach bisherigem Kenntnisstand auszugehen. Darüberhinaus wollen wir mit unserer Untersuchung die Häufigkeit von Bleileitungen und die dadurch bedingten Bleikonzentrationen ermitteln.

Die Studie besteht im wesentlichen:

- aus einer Fragebogenerhebung zur Säuglingsernährung und zum Vorliegen von Kupferleitungen bzw. Bleileitungen in Ihrem Haushalt.
- aus einer Bestimmung der Kupfer- bzw. Bleikonzentrationen im Trinkwasser Ihres Haushaltes, wenn entsprechende Leitungen vorliegen. Diese findet ca. 2 bis 3 Monate nach der Entbindung statt.
- Bei erhöhten Kupferwerten in der Wasseruntersuchung würden wir bei nicht gestillten Säuglingen eine kinderärztlichen Untersuchung empfehlen.
Diese Untersuchung kann mit der üblichen Vorsorgeuntersuchung durch Ihren Kinderarzt durchgeführt werden.

Die Teilnahme an der Studie ist kostenlos. Unsere Studie dient der Gesundheitssicherung. Sie ist bevölkerungsbezogen und angewiesen auf eine entsprechende Unterstützung. Wir bitten Sie daher sehr um Ihre Teilnahme an dieser Untersuchung. Ihre Angaben unterliegen dem Datenschutz. Die von uns ermittelten Daten zur Trinkwasserqualität geben wir selbstverständlich mit einer entsprechenden Bewertung an Sie weiter.

Wenn Sie teilnehmen möchten, füllen Sie bitte die beiliegende Einwilligungserklärung aus und geben Sie diese in dem Schwesternbüro Ihrer Wöchnerinnenstation ab; sie wird dann an uns weitergeleitet. Sie können die unterschriebene Einwilligungserklärung auch mit der Post an uns zurückschicken. Zur Absprache des Termins zur Wasserentnahme wenden wir uns schriftlich und telefonisch an Sie.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

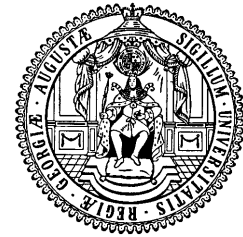
Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne unter o.g. Telefonnummer zur Verfügung.

Georg-August-Universität

ZENTRUM UMWELT- UND ARBEITSMEDIZIN

Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg



Abteilung Allg. Hygiene und
Umweltmedizin der Georg-August-Universität
Windausweg 2

37073 Göttingen

Einwilligung

Nach der schriftlichen bzw. mündlichen Aufklärung zum Ziel und zur Durchführung der Trinkwasserstudie bin ich/sind wir mit der kostenlosen Entnahme von Wasserproben aus dem häuslichen Bereich sowie der Auswertung meiner/unserer Angaben für wissenschaftliche Zwecke einverstanden.

Name: _____

Strasse : _____

Ort : _____

Ortsteil: _____

Telefon-Nr. : _____

Geburtsdatum des Kindes : _____

Krankenhaus (Entbindung) : _____

Ort, Datum

Unterschrift

Blatt G3

Dokumentationsbogen (Name des Interviewers: _____)

ID-Nr.: _____

Personalien des Kindes

Name des Kindes:

Geburtsdatum des Kindes

Länge: _____ cm

Gewicht: _____ g

Geschlecht männlich _____
weiblich _____

Krankenhaus: _____

	Nein	Ja
Mehrling?	_____	_____ : Anzahl: _____ (ID-Nr.: _____)

Sind bei der Geburt Störungen aufgefallen?

Herz/Kreislauf?	_____	_____
-----------------	-------	-------

Nervensystem?	_____	_____
---------------	-------	-------

Blut?	_____	_____
-------	-------	-------

Bewegungsapparat?	_____	_____
-------------------	-------	-------

Haut?	_____	_____
-------	-------	-------

Stoffwechsel?	_____	_____
---------------	-------	-------

auffällige Fehlbildungen?	_____	_____
---------------------------	-------	-------

Gibt es ältere Geschwister des Kindes?

Name/Geschlecht:	Geburtsdag:	Stillzeit:
------------------	-------------	------------

Name/Geschlecht:	Geburtsdag:	Stillzeit:
------------------	-------------	------------

Name/Geschlecht:	Geburtsdag:	Stillzeit:
------------------	-------------	------------

Ist bei einem der Geschwister eine wesentliche Erkrankungen bekannt?

	Nein	Ja
Herz/Kreislauf?	_____	_____
Nervensystem?	_____	_____
Blut?	_____	_____
Bewegungsapparat?	_____	_____
Haut?	_____	_____
Stoffwechsel?	_____	_____
Missbildungen?	_____	_____
Typ I - Allergien?	_____	_____
Typ IV - Allergien?	_____	_____

Wohnung

Ist ein Umzug in den nächsten Monaten geplant? Nein Ja
_____ : zum _____

zukünftige Anschrift:

	Nein	Ja
Einfamilienhaus:	___	___
Mehrfamilienhaus:	___	___: ___ Stockwerk
Baujahr:		
Alter der Wasserleitungen:		

	Nein	Ja
Anschluss an öffentliche Wasserversorgung?	_____	_____
Wasserversorgung aus eigenem Brunnen?	_____	_____
im Haus zentrale Warmwasserversorgung? (z.B. Wasserspeicher)	_____	_____
dezentrale Warmwasserversorgung (z.B. Boiler, Durchlauferhitzer)	_____	_____
Ist eine Wasserenthärtungsanlage vorhanden? (im Keller meist kurz vor Wasserzähluhr geschaltet)	_____	_____

Besteht das Wasserleitungssystem im Haus/bzw. vom Brunnen ins Haus aus:

- | | | |
|---------------------------|-------|-------|
| - verzinkten Eisenrohren: | _____ | _____ |
| - Bleileitungen: | _____ | _____ |
| - Kupferleitungen: | _____ | _____ |
| - PVC-Leitungen: | _____ | _____ |
| - andere: | _____ | _____ |
| - unbekannt: | _____ | _____ |

Schwangerschaft

	Nein	Ja
Nikotin während Schwangerschaft?	___	___
Alkohol während Schwangerschaft?	___	___
Medikamente während Schwangerschaft?	___	___
Risiken während Schwangerschaft: Familiäre Belastungen (Diabetes, Hypertonie, Missbildungen, genetische Krankheiten)?	___	___
- chronisches Müdigkeitssyndrom?	___	___
- Parkinson?	___	___
- Multiple Sklerose?	___	___
frühere eigene schwere Erkrankungen?	___	___
Blutungs/Thromboseneigung?	___	___
Allergien?	___	___
Psychische Belastungen (beruflich, familiär?)	___	___
Diabetes mellitus?	___	___
Adipositas?	___	___
Skelettanomalien?	___	___
St.n. Sterilitätsbehandlung?	___	___
St.n. Frühgeburt?	___	___ SSW
St.n. Fehlgeburt?	___	___ SSW
Rasche Schwangerschaftsfolge(<1Jahr)?	___	___

Geburt

Geburt:_____ SSW		
vorbeurteilliche Komplikationen (Eklampsie, Unfall, etc.)?	Nein	Ja
Spontangeburt?	___	___
Kaiserschnitt/ vag.OP?	___	___
Komplikationen?	___	___
Ist das Kind im Brutkasten?	___	___

Kindesernährung

	Nein	Ja
Soll das Kind gestillt werden?	___	___

Personalien der Eltern

Name der Mutter:

Geburtsdatum der Mutter:

Haben Sie einen abgeschlossenen Schulabschluss?

Nein Ja

Hauptschule?

Realschule?

Gymnasium?

Haben Sie eine abgeschlossene Berufsausbildung?

Haben Sie absolviert eine Lehre?

ein Studium?

Gibt es Vorerkrankungen in folgenden Bereichen?

Nein Ja

Herz/Kreislauf?

Nervensystem?

Blut?

Bewegungsapparat?

Haut?

Stoffwechsel?

Typ I-Allergien?

Typ IV-Allergien?

Name des Vaters:

Geburtsdatum des Vaters:

Haben Sie einen abgeschlossenen Schulabschluss?

Nein Ja

Hauptschule?

Realschule?

Gymnasium?

Haben Sie eine abgeschlossene Berufsausbildung?

Haben Sie absolviert eine Lehre?

ein Studium?

Gibt es Vorerkrankungen in folgenden Bereichen?

Nein Ja

Herz/Kreislauf?

Nervensystem?

Blut?

Bewegungsapparat?

Haut?

Stoffwechsel?

Typ I-Allergien?

Typ IV-Allergien?

Blatt G4

Nachanamnese _____ Woche:

	Nein	Ja
Entwicklung altersgerecht?	___	___
Letzte Kinderärztliche Untersuchung o.B.?	___	___
Sind zwischenzeitlich folgende Beschwerden aufgetreten?		
Herz/Kreislauf?	___	___
Nervensystem?	___	___
Blut?	___	___
Bewegungsapparat?	___	___
Haut?	___	___
Stoffwechsel?	___	___
Infekte?	___	___
Gelbfärbung der Haut oder Augen?	___	___
Müdigkeit/Schwäche?	___	___
Erbrechen?	___	___: _____ mal pro Woche
Appetitlosigkeit?	___	___
postprandiales Unwohlsein?	___	___
Stuhlnunregelmässigkeiten?	___	___
Impfungen?		
BCG (1. Lebenswoche i.c.)?	___	___
Diphtherie/Tetanus/Pertussis (ab 3. Monat i.m.)?	___	___: _____ Woche
Polio (Schluckimpfung)?	___	___: _____ Woche

Ausschliesslich gestillt bis _____ Woche

	Nein	Ja
Zufütterung ab _____ Woche: Tee?	___	___
Fruchtsaft?	___	___
Gemüsebrei mit Wasser?	___	___
Milchbrei mit Wasser?	___	___
Anderes?	___	___: _____

Abgestillt _____ Woche

	Nein	Ja
Das verwendete Wasser		
- kommt kalt aus der Leitung und wird aufgekocht?	___	___
- kommt heiß aus der Leitung?	___	___
- kommt heiß aus dem Boiler?	___	___

Georg-August-Universität

ZENTRUM UMWELT- UND ARBEITSMEDIZIN

Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin

Prof. Dr. med H. Dunkelberg



Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin

Georg-August-Universität, Windausweg 2, D-37073 Göttingen

Familie

Göttingen, den

Sehr geehrte Familie

nach der Geburt Ihres Kindes haben Sie sich mit der kostenlosen Wasseranalyse in Ihrem Haushalt einverstanden erklärt. Wir planen, am _____ in der Zeit von _____ Uhr eine Wasserprobe bei Ihnen zu entnehmen.

Für die Stagnationsprobe möchten wir Sie bitten, vom ersten Trinkwasser, das Sie morgens entnehmen, ca. ½ - 1 Liter in ein Glas- oder Plastikgefäß abzufüllen (**kein Edelstahltopf !**).

Unser Mitarbeiter wird von diesem Wasser eine Probe mitnehmen.

Wir bitten Sie um baldige telefonische Rücksprache, unter 0551/394974 täglich in der Zeit von 14 bis 17 Uhr, ob Ihnen der genannte Termin zusagt. Ausserhalb dieser Zeiten können Sie eine Nachricht auf den Anrufbeantworter sprechen.

Mit freundlichen Grüßen,

Blatt G6

Protokoll der Wasserprobenentnahme

Name: _____ Id-Nr.: _____
Strasse: _____
Ort: _____ Ortsteil: _____
Tel.-Nr. _____

angekündigte Tages- und Uhrzeit: _____

Aus welchem Material sind die Wasserleitungen?

geprüft / Aussage nach Erstbefragung

___/___ Kupfer
___/___ Blei
___/___ Eisen
___/___ Kunststoff
___/___ andere: _____ keine Prüfung möglich

Alter der Wasserleitungen: _____ Jahre

Ist eine Wasserenthärtungsanlage vorhanden?

___/___ ja
___/___ nein
___/___ andere Wasseraufbereitungsanlagen: _____

In welchem Stockwerk befindet sich die Küche?

___/___ Keller
___/___ EG
___/___ Stockwerk

Geschätzte Länge der Hauseigenen Wasserleitungen: _____

Probe 1 (Nr. _____)

___ Kaltwasser
___ Warmwasser

Entnahmeort:

___ Küche
___ andere: _____

Menge: _____ ml

____ nach Stagnation
____ Spontanprobe

Entnahmedatum: _____
Entnahmezeit: _____

optische Auffälligkeiten? _____
geruchliche Auffälligkeiten? _____

Probe 2 (Nr. _____)

____ Kaltwasser
____ Warmwasser

Entnahmeort:
____ Küche
____ andere: _____

Menge: _____ ml

____ Frischwasserprobe
____ Spontanprobe

Entnahmedatum: _____
Entnahmezeit: _____

Temperatur: _____ °C
Leitfähigkeit: _____ $\mu\text{S}/\text{cm}$
4,3 _____ mmol/l
 $\text{K}_{\text{B } 8,2}$ _____ mmol/l

pH-Wert: _____
 K_{S}

optische Auffälligkeiten? _____
geruchliche Auffälligkeiten? _____

Laborauswertung:

_____ **a :** Cu : _____ mg/l

Pb : _____ mg/l

Fe : _____ mg/l

_____ **b :** Cu : _____ mg/l

Pb : _____ mg/l

Fe : _____ mg/l

_____ **c :** pH : _____

Cl : _____ mg/l

NO₂ : _____ mg/l

LF : _____ µS/cm

SO₄ : _____ mg/l

NO₃ : _____ mg/l

K_{S4,3} : _____ mmol/l
(m - Wert)

Ca : _____ mg/l

F : _____ mg/l

KH : _____ °dH

Mg : _____ mg/l

pH_{CaCO₃} : _____

GH : _____ °dH

PO₄ : _____ mg/l

Tagesprofil : Gefäß 1 vom _____ Cu : _____ mg/l

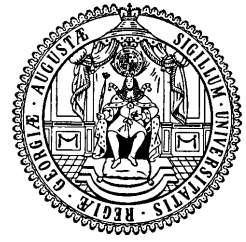
Gefäß 2 vom _____ Cu : _____ mg/l

Georg-August-Universität

ZENTRUM UMWELT- UND ARBEITSMEDIZIN

Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin

Prof.Dr.med.H.Dunkelberg



Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin
Georg-August-Universität, Windausweg 2, D-37073 Göttingen

Familie

Göttingen, den

Sehr geehrte Familie ,

nach der Geburt Ihres Kindes haben Sie sich mit der kostenlosen Wasseranalyse in Ihrem Haushalt einverstanden erklärt. Da wir die Wasserprobe nicht persönlich abholen können, bitten wir Sie um Ihre Mitarbeit.

Für die Stagnationsprobe füllen Sie bitte die Flasche 1 morgens mit dem Trinkwasser, das über Nacht in der Leitung gestanden hat. Die Flasche 2 füllen Sie bitte mit Wasser, das Sie zu einem beliebigen Zeitpunkt im Verlaufe des Tages entnehmen (Spontanwasser) und für die Entnahme von Flasche 3 lassen Sie das Wasser so lange ablaufen, bis Sie merken, wenn Sie den Finger unter den Wasserstrahl halten, dass es spürbar kälter wird (Frischwasser). Verschließen Sie die Flaschen gut, und schicken Sie das Paket auf unsere Kosten zurück (Paketschein liegt bei).

Für die Auswertung der Wasserergebnisse ist es uns hilfreich, wenn Sie den beiliegenden Fragebogen ausgefüllt zurücksenden. Wenn Sie noch Fragen haben, können Sie gerne telefonisch unter **0551 / 39 49 74** Rücksprache halten. Falls Sie mich nicht erreichen, können Sie gerne eine Nachricht auf den Anrufbeantworter hinterlassen, ich rufe Sie dann schnellstmöglich zurück.

Vielen Dank für Ihre Mühe.

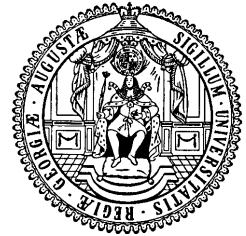
Mit freundlichen Grüßen

Georg-August-Universität

ZENTRUM UMWELT- UND ARBEITSMEDIZIN

Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin

Prof.Dr.med.H.Dunkelberg



Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin
Georg-August-Universität, Windausweg 2, D-37073 Göttingen

Familie

Göttingen, den

Liebe Familie,

bei Ihnen sind erhöhte Kupferwerte in den ersten Wasserproben aufgefallen. Daher ist es bei Ihnen sinnvoll, an zwei Tagen jeweils ein Tagesprofil hinsichtlich des Kupfers durchzuführen.

Sie sollten dabei folgendermaßen vorgehen:

1. Tag: bei jeder Wassernutzung in der Küche gleichzeitig circa 100 ml Wasser in Gefäß 1 einfüllen, Gefäß zwischen den Befüllungen fest verschließen. Keinen Temperaturschwankungen aussetzen. Gefäß mit Entnahmedatum versehen.

2. Tag: morgens, mittags, abends und vorm Zubettgehen jeweils 250 ml in Gefäß 2 einfüllen, Gefäß zwischen den Befüllungen fest verschließen. Gefäß mit Entnahmedatum versehen. Keinen Temperaturschwankungen aussetzen. Die dazugehörigen Zeiten bitte in folgende Tabelle notieren:

Entnahmezeit

morgens

mittags

abends

vorm Zubettgehen

Desweiteren finden Sie in der Anlage ein Stuhlröhrchen. Wir möchten Sie bitten, bei Interesse eine Stuhlprobe aus dem Windelstuhl Ihres Kindes damit zu entnehmen und das Röhrchen wieder gut zu verschließen. Zum Schluss packen Sie bitte alles (2 Wasserflaschen, Stuhlröhrchen, dieses Informationsblatt) wieder in die Versandkiste und senden uns diese unfrankiert zu. Kosten trägt der Empfänger. Bitte achten Sie darauf, dass die Gefäße gut verschlossen sind. Nach Abschluss der Untersuchung teilen wir Ihnen alle Ergebnisse mit. Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung (Tel.:0551/394974 tägl.von 13- 16 Uhr).

Mit freundlichen Grüßen

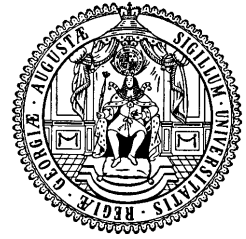
9.2. Studienteil Berlin – Anschreiben, Fragebögen, Antwortschreiben (Blatt B1 – B10)

Georg-August-Universität

ZENTRUM UMWELT- UND ARBEITSMEDIZIN

Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg



Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin

Georg-August-Universität, Windausweg 2, D-37073 Göttingen

An Mütter und Väter von kleinen Säuglingen in Berlin

Ihre Zeichen/Ihr Schreiben vom:

Unsere Zeichen/Unser Schreiben vom:

☎ Durchwahl:

05 51/39-49 74

Sehr geehrte Damen und Herren, liebe Eltern!

Als Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin führen wir Untersuchungen zum allgemeinen Gesundheitsschutz durch. In diesem Zusammenhang möchten wir Sie um Ihre Hilfe bei einer Untersuchung zur Qualität des Trinkwassers in Wohnungen mit Säuglingen bitten. Entsprechend der Trinkwasserverordnung wird das Trinkwasser regelmäßig untersucht und in der geforderten Qualität bereitgestellt. Dieses verteilte Trinkwasser kann jedoch nachträglich durch die Hausinstallationen verändert werden. Es ist nicht ausgeschlossen, dass Leitungen aus Blei, Kupfer oder anderen Materialien die Trinkwasserqualität soweit verändern, dass bestehende Grenzwerte nicht mehr eingehalten werden.

Unsere Untersuchung dient dazu, den Einfluss der Hausinstallation auf die Trinkwasserqualität zu erfassen. Wir möchten Sie hierbei um Ihre Unterstützung bitten und bieten Ihnen eine kostenlose Untersuchung des Trinkwassers auf bestimmte chemische Eigenschaften, wie beispielsweise die Kupfer- oder Bleikonzentration im Trinkwasser an. Das Ergebnis der Untersuchung wie auch die sich daraus ergebenden Empfehlungen teilen wir Ihnen anschließend baldmöglichst mit. Ihre Angaben werden selbstverständlich vertraulich behandelt, eine Weitergabe von persönlichen Daten ist ausgeschlossen. Da für unsere Feldstudie öffentliches Interesse besteht, konnten wir freundlicherweise über das Landeseinwohneramt an Sie mit unserer Bitte um Unterstützung herantreten.

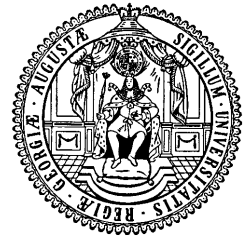
Bitte geben Sie uns also Ihr Einverständnis zur Teilnahme, indem Sie auf dem beiliegenden Vordruck die entsprechenden Angaben machen und ihn nach Unterschrift an uns zurückschicken. Sie erhalten dann von uns einen Fragebogen, einen Versandkarton und die Behälter zum Abfüllen der Wasserproben.

Falls noch weitere Fragen bestehen, können Sie sich gern an uns schriftlich oder telefonisch wenden.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg
Leiter der Abteilung

Dr. med. A. Heutelbeck
Ärztin



Georg-August-Universität

ZENTRUM UMWELT- UND ARBEITSMEDIZIN

Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg

Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin
Georg-August-Universität, Windausweg 2, D-37073 Göttingen

✉ Windausweg 2

37073 Göttingen

Sekretariat

Prof. Dunkelberg:

Tel. 05 51/ 39 -49 59

Fax 05 51/ 39 -49 57

Durchwahl:

0551/ 39- 49 74

- 49 71

An die Eltern von kleinen Säuglingen, die in die Trinkwasserstudie eingewilligt haben

Sehr geehrte Damen und Herren, liebe Eltern,

wir bedanken uns sehr für Ihre freundliche Einwilligung in die Teilnahme an unserer Trinkwasserstudie im Raum Berlin. Zur Entnahme des Trinkwassers, das Sie auch zur Ernährung Ihres Säuglings nehmen, erfolgt daher die Übersendung der Gefäße, in die Sie bitte Trinkwasser aus dem Trinkwasserhahn (meist in der Küche) füllen. Heben Sie bitte die Versandtasche zum Rücksenden auf. Die Entnahme des Wassers soll an zwei Tagen vollzogen werden. Das etwas komplizierte Vorgehen möchten Sie bitte wie folgt beachten:

1. Tag:

Im Anschluss an jede Wassernutzung füllen Sie bitte ca. 100 ml in ein Gefäß aus Ihrem Haushalt

(z. B. Kunststoffgefäß, **kein Metallgefäß**), das Gefäß zwischen den Befüllungen abdecken. Am Ende dieses Tages füllen Sie bitte mit dieser Sammelprobe unsere beigegefügte Flasche 1 auf und versehen diese mit dem Entnahmedatum.

2. Tag:

Morgens, mittags, abends und vor dem Zubettgehen füllen Sie bitte jeweils ca. 250 ml in Ihr Sammelgefäß, zwischen den Entnahmen bitte wieder abdecken. Am Ende des Tages füllen

Sie mit dieser Sammelprobe unsere beigefügte Flasche 2 auf und versehen diese ebenfalls mit dem Entnahmedatum.

Danach legen Sie bitte die fest verschlossenen Flaschen in die vorhandene Versandtasche; benutzen Sie bitte den beiliegenden Adressaufkleber. Bitte legen Sie den ausgefüllten Fragebogen bei und senden den Brief frankiert zurück.

An dieser Stelle möchten wir noch einmal darauf hinweisen, dass die Wasseranalyse und Mitteilung des Ergebnisses kostenlos sind, die Kosten für den Rückversand (4,40 DM) bitte von Ihnen getragen werden müssen.

Sobald die Gefäße mit dem Wasser bei uns eingetroffen sind, beginnen unsere Untersuchungen, die etwa drei bis vier Wochen dauern. Anschließend teilen wir Ihnen das Ergebnis unserer Untersuchungen mit.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg
- Leiter der Abteilung -

Dr. med. H. Schneider
- Ärztin -

FRAGEBOGEN

B- _____
weibl. männl.

Name: _____
Strasse: _____
PLZ, Ort: _____
Telefon: _____

Name des Kindes: _____
Geburtsdatum des Kindes: _____
Anzahl weiterer Kinder: _____
Geburtsjahr der Mutter: _____

⇒ Unser Kind wird mit Muttermilch gestillt: Ja, ausschließlich
Von Geburt bis ____ Wo. oder von ____ bis ____ Wo.
Ja, teilweise (z.B. Zufüttern von Tee, Babykost)
Von Geburt bis ____ Wo. oder von ____ bis ____ Wo.
Nie
⇒ Voraussichtlich soll unser Kind bis zum ____ Monat voll / teilweise gestillt werden.

FALLS IHR KIND NICHT VOLL GESTILLT WIRD:

⇒ Unser Kind wird mit folgender Säuglingsnahrung / Tee ernährt: _____
⇒ Wir benutzen Trinkwasser für die Zubereitung der Kost / des Tees: Ja Wenn ja,
Wasser aus der Kaltwasserleitung
Wasser aus der Warmwasserleitung
Das Wasser wird abgekocht
Nein , wir verwenden _____
⇒ Unser Kind erhält pro Tag etwa folgende Menge Trinkwasser für die Zubereitung der Nahrung:
_____ ml
⇒ Ab der ____ Woche wurde zugefüttert
⇒ Flasche und Sauger werden zur Desinfektion: _____ abgekocht
in eine Desinfektionslösung gegeben , bitte Namen angeben _____
kein Verfahren zur Desinfektion
⇒ Die Wasserrohre haben folgende Beschaffenheit: metallisch- rötlich (Kupfer)
metallisch- stumpf- grau (Blei)
metallisch- silbrig (verzinktes Eisen)
Plastik- grau (Kunststoff)
⇒ In folgendem Jahr wurden die Rohre eingebaut: _____
⇒ Im Haus befinden sich ____ Wohnungen
⇒ Im Haus befindet sich eine Wasserenthärtungsanlage: Ja Nein Unbekannt
⇒ Unser Haus wird von einem eigenen Brunnen versorgt: Ja Nein
⇒ Das Wasser wurde an folgenden Tagen entnommen: Flasche 1: _____
Flasche 2: _____

VIELEN DANK

Bitte diesen Fragebogen ausgefüllt in die Versandtasche, zu den gefüllten Wassergefäßen legen und zurücksenden !

Blatt B3

Abteilung für Allg. Hygiene und
Umweltmedizin
Georg-August-Universität
-Kupferstudie-
Windausweg 2

37073 Göttingen

Name: _____

Strasse: _____

PLZ Ort: _____

Telefon: _____

Geburtsdatum des Kindes: _____

Einwilligung

Nach der schriftlichen Aufklärung zum Ziel und zur Durchführung der Trinkwasserstudie bin ich/sind wir mit der Entnahme von Wasserproben aus dem häuslichen Bereich sowie der Auswertung meiner/unserer Angaben für wissenschaftliche Zwecke einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift

Bitte vergessen Sie nicht Ihre Adresse anzugeben, anschließend übersenden Sie uns bitte rasch die Einwilligung an die oben genannte Adresse in dem beigelegten Briefumschlag.
Die laborchemische Untersuchung ist kostenfrei !

Danke!

Blatt B4

Georg-August-Universität

ZENTRUM UMWELT- UND ARBEITSMEDIZIN

Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg



Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin
Georg-August-Universität, Windausweg 2, D-37073 Göttingen

Tgb-Nr.: B_____

Sehr geehrte Familie,
vielen Dank für Ihre Mitarbeit an der Trinkwasserstudie.

Die Wasseranalyse ergab folgendes Ergebnis:

Kupfer: Flasche 1 : _____ mg/l
Flasche 2 : _____ mg/l
Richtwert TVO¹ : 3 mg/l (Stagnationswasser)
Trinkwasserleitwert WHO² : 2 mg/l

Blei: Flasche 1 : _____ mg/l
Flasche 2 : _____ mg/l
Grenzwert TVO¹ : 0,04 mg/l

Beurteilung:

Ihr Trinkwasser entspricht, in Bezug auf die untersuchten Metalle, den Anforderungen der deutschen Trinkwasserverordnung. Es ergibt sich kein Hinweis für Beanstandungen. Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung: 0551 /39-4962.

Mit freundlichen Grüßen

Prof.Dr.med. H. Dunkelberg
- Leiter des Instituts -

Dr.med. H. Schneider
- Ärztin -

¹ TVO : deutsche Trinkwasserverordnung

² WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

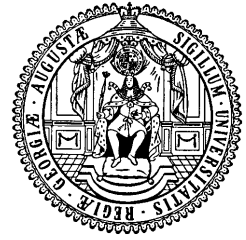
Blatt B5

Georg-August-Universität

ZENTRUM UMWELT- UND ARBEITSMEDIZIN

Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg



Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin

Georg-August-Universität, Windausweg 2, D-37073 Göttingen

Tgb-Nr.: B_____

Sehr geehrte Familie,

vielen Dank für Ihre Mitarbeit an der Trinkwasserstudie.

Die Wasseranalyse ergab folgendes Ergebnis:

Kupfer: Flasche 1 : _____ mg/l
Flasche 2 : _____ mg/l
Richtwert TVO³ : 3 mg/l (Stagnationswasser)
Trinkwasserleitwert WHO⁴ : 2 mg/l

Blei: Flasche 1 : _____ mg/l
Flasche 2 : _____ mg/l
Grenzwert TVO¹ : 0,04 mg/l

Beurteilung:

☐ Der Bleigehalt in Ihrem Trinkwasser ist gegenüber dem Durchschnitt erhöht, liegt aber noch unterhalb des Grenzwertes der TVO¹. Es wird empfohlen, insbesondere für die Zubereitung von Säuglingsnahrung, das Wasser, welches länger in der Leitung stand, nicht zu nutzen, sondern erst ablaufen zu lassen.

☐ Der Kupfergehalt in Ihren Trinkwasserproben liegt unterhalb der bestehenden Richtwerte. Bezüglich der untersuchten Metalle werden die gesetzlichen und hygienischen Anforderungen erfüllt.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung: 0551 /39-4962.

Mit freundlichen Grüßen

Prof.Dr.med. H. Dunkelberg
- Leiter des Instituts -

B. Zietz
- Arzt im Praktikum-

³ TVO : deutsche Trinkwasserverordnung

⁴ WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

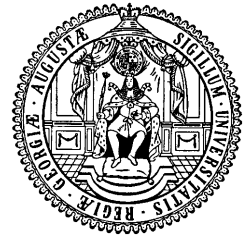
Georg-August-Universität

ZENTRUM UMWELT- UND ARBEITSMEDIZIN

Abteilung für Allgemeine Hygiene und
Umweltmedizin

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg

Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin
Georg-August-Universität, Windausweg 2, D-37073 Göttingen



✉ Windausweg 2

37073 Göttingen

Sekretariat Prof. Dunkelberg:

Tel. 05 51/ 39 -49 59

Fax 05 51/ 39 -49 57

Durchwahl:

0551/ 39- 49 74

- 49 71

Sehr geehrte Damen und Herren, liebe Eltern,

wir bedanken uns sehr für Ihre Teilnahme an unserer Trinkwasserstudie im Raum Berlin.

Nachdem Sie mit ihrem Kind, aufgrund der überdurchschnittlichen Kupferwerte im Trinkwasser, bei einer kinderärztlichen Untersuchung waren, möchten wir Ihnen eine Kontrolle ihres Trinkwassers anbieten. Wir möchten Sie bitten auch den beigefügten Fragebogen auszufüllen.

Zur Untersuchung des Trinkwassers erfolgt die Übersendung der Gefäße, in die Sie bitte Trinkwasser aus dem Trinkwasserhahn (derselbe Hahn, wie bei der letzten Probenahme) füllen. Heben Sie bitte die Versandtasche zum Rücksenden auf. Die Entnahme des Wassers soll wieder an zwei Tagen vollzogen werden und entspricht dem Vorgehen beim letzten Mal:

1. Tag:

Im Anschluss an jede Wassernutzung füllen Sie bitte ca. 100 ml in ein Gefäß aus Ihrem Haushalt

(z. B. Kunststoffgefäß, **kein Metallgefäß**), das Gefäß zwischen den Befüllungen abdecken. Am Ende dieses Tages füllen Sie bitte mit dieser Sammelprobe unsere beigefügte Flasche 1 auf und versehen diese mit dem Entnahmedatum.

2. Tag:

Morgens, mittags, abends und vor dem Zubettgehen füllen Sie bitte jeweils ca. 250 ml in Ihr Sammelgefäß, zwischen den Entnahmen bitte wieder abdecken. Am Ende des Tages füllen Sie mit dieser Sammelprobe unsere beigefügte Flasche 2 auf und versehen diese ebenfalls mit dem Entnahmedatum.

Danach legen Sie bitte die fest verschlossenen Flaschen in die vorhandene Versandtasche; benutzen Sie bitte den beiliegenden Adressaufkleber. Bitte vergessen Sie nicht den ausgefüllten Fragebogen beizulegen und senden die Flaschen als Brief zurück.

An dieser Stelle möchten wir noch einmal darauf hinweisen, dass die Wasseranalyse und Mitteilung des Ergebnisses kostenlos sind.

Sobald die Gefäße mit dem Wasser bei uns eingetroffen sind, beginnen unsere Untersuchungen, die etwa drei bis vier Wochen dauern. Anschließend teilen wir Ihnen das Ergebnis unserer Untersuchungen mit.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg
- Leiter der Abteilung -

B. Zietz
- Arzt im Praktikum -

FRAGEBOGEN

BK- _____

Name _____

Name des Kindes: _____

Strasse: _____ PLZ, Ort _____

Telefon: _____

⇒ Unser Kind ist folgende Weise ernährt worden:

Lebensmonat	Ausschließlich gestillt	Menge des gefütterten <u>Leitungswassers pro Tag</u>	Haben Sie das für die Babynahrung verwendete Trinkwasser ablaufen lassen ?	Menge eines eventuell gefütterten <u>Mineralwassers</u>
1. Monat	Ja Nein	_____ ml	Ja Nein	_____ ml
2. Monat	Ja Nein	_____ ml	Ja Nein	_____ ml
3. Monat	Ja Nein	_____ ml	Ja Nein	_____ ml
4. Monat	Ja Nein	_____ ml	Ja Nein	_____ ml
5. Monat	Ja Nein	_____ ml	Ja Nein	_____ ml
6. Monat	Ja Nein	_____ ml	Ja Nein	_____ ml
7. Monat	Ja Nein	_____ ml	Ja Nein	_____ ml
8. Monat	Ja Nein	_____ ml	Ja Nein	_____ ml
9. Monat	Ja Nein	_____ ml	Ja Nein	_____ ml
10. Monat	Ja Nein	_____ ml	Ja Nein	_____ ml
11. Monat	Ja Nein	_____ ml	Ja Nein	_____ ml
12. Monat	Ja Nein	_____ ml	Ja Nein	_____ ml
Ab 13. Monat	Ja Nein	_____ ml	Ja Nein	_____ ml

⇒ Unser Kind wird/wurde mit folgender Säuglingsnahrung ernährt:

⇒ Wir benutzen Trinkwasser für die Zubereitung der Kost / des Tees:

Wasser aus der Kaltwasserleitung

Wasser aus der Warmwasserleitung

⇒ Das Wasser wurde an folgenden Tagen entnommen: Flasche 1: _____
 Flasche 2: _____

VIELEN DANK !

Bitte diesen Fragebogen ausgefüllt in die Versandtasche zu den gefüllten Wassergefäßen legen und zurücksenden !

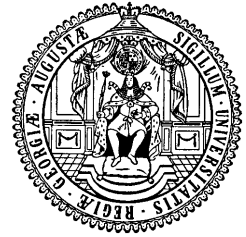
Georg-August-Universität

ZENTRUM UMWELT- UND ARBEITSMEDIZIN

Abteilung für Allgemeine Hygiene und

Umweltmedizin

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg



Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin
Georg-August-Universität, Windausweg 2, D-37073 Göttingen

Familie

Göttingen, den
ID-Nr.: B-

Sehr geehrte Familie,

Wie telefonisch vorab besprochen, möchten wir Ihnen hiermit die Ergebnisse der Wasseruntersuchung (Tagesprofil) mitteilen.

Tagesprofil:

Gefäß 1: Kupfer	mg/l	Richtwert der deutschen Trinkwasserverordnung für
Gefäß 2: Kupfer	mg/l	Wasser: 3,0 mg/l; Trinkwasserleitwert der WHO: 2,0 mg/l

Gefäß 1: Blei	mg/l	Grenzwert der deutschen Trinkwasserverordnung: 0,04 mg/l
Gefäß 2: Blei	mg/l	

Beurteilung: In den Trinkwasseruntersuchungen fanden sich in beiden Tagesmischproben auffällige Kupferwerte. Die Kupferwerte lagen zwar noch unterhalb des Richtwertes der deutschen Trinkwasserverordnung (TVO), der allerdings für stagniertes Wasser gilt, fanden sich aber im Vergleich mit dem Durchschnitt anderer Haushalte erhöht. Nach heutigem Wissensstand liegen noch nicht viele Erkenntnisse über die Wirkung von Kupfer in dieser Menge auf den kindlichen Organismus vor. Sicherheitshalber sollte deshalb zum Ausschluss von möglichen kupferbedingten Leberfunktionsstörungen eine Untersuchung durch Ihren Kinderarzt Dr. XXXX durchgeführt werden. Die Einzelheiten sollten Sie mit ihm besprechen, da er Ihr Kind länger kennt und daher die Notwendigkeit möglicher Untersuchungen besser beurteilen kann. Wir haben aus diesem Grund Dr. XXXX über die Ergebnisse der Wasseruntersuchung unterrichtet. Die Ursache für die hohen Kupferwerte im Trinkwasser ist in Ihrem Haushalt wahrscheinlich in Ihrem hausinternen Installationssystem zu sehen.

Ansonsten entsprachen die Ergebnisse der Untersuchung Ihrer Trinkwasserproben den Anforderungen der deutschen Trinkwasserverordnung (TVO).

Für weitere Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung (Tel: 0551/394974).

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg
- Leiter der Abteilung -

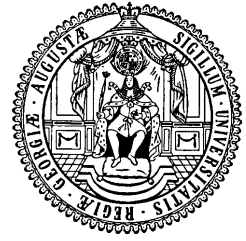
B. Zietz
- Arzt im Praktikum -

Georg-August-Universität

ZENTRUM UMWELT- UND ARBEITSMEDIZIN

Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg



Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin
Georg-August-Universität, Windausweg 2, D-37073 Göttingen

Praxis
Dr. med.

Göttingen, den

Btr.:, geb., wohn.: , Berlin

Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,

wir berichten über o.g. Patienten, der sich in Ihrer kinderärztlichen Betreuung befindet. Wir führen eine vom Umweltbundesamt Berlin geförderte Studie durch, bei der wir das Trinkwasser von Familien mit Säuglingen auf seine Kupferkonzentration unter dem Gesichtspunkt frühkindlicher Leberfunktionsstörungen untersuchen.

Die Trinkwasseruntersuchung der Familie zeigte Kupferwerte von XXX bzw. XXX mg/l. Diese Werte liegen zwar noch unterhalb des Richtwertes der deutschen Trinkwasserverordnung (TVO), der allerdings für stagniertes Wasser gilt, sind aber im Vergleich zum Durchschnitt anderer Haushalte erhöht.

Das Kupfer wird wahrscheinlich aus dem hausinternen Installationssystem ins Wasser abgegeben. Möglicherweise ist ein Neueinbau der Hausinstallationen als ursächlich für die noch erhöhten Kupferwerte anzusehen.

Bei hoher Kupferexposition und nicht oder nur kurz gestillten Säuglingen sind Fälle von frühkindlicher kupferinduzierter Leberzirrhose beschrieben worden. Sichere Erkenntnisse über einen möglichen „Schwellenwert“ liegen bislang noch nicht vor. Bei überdurchschnittlicher Kupferexposition empfiehlt es sich daher, vorsorgehalber eine Untersuchung der exponierten Kinder durchzuführen, um beginnende kupferinduzierte Leberfunktionsstörungen auch in geringem Umfang ausschließen zu können. Wie telefonisch besprochen, möchten wir daher Sie als betreuenden Arzt bitten, die Leber mittels Palpation, Sonographie und Blutentnahme zu prüfen.

Die Blutuntersuchung kann im Labor der hiesigen Universitäts-Kinderklinik durchgeführt werden. Für unsere Untersuchung benötigen wir nur mindestens 1 bis 1,5 ml Vollblut. Das Blut muss **abzentrifugiert** werden (**nicht abzentrifugiertes Blut können wir nicht verwenden**). Senden Sie bitte das Serum im beiliegenden Umschlag, unter Verwendung des ebenfalls beiliegenden **Coldpack** baldmöglichst nach Entnahme (**bitte nicht freitags**) an das Kinderkliniklabor.

Es werden folgende Parameter geprüft: Kupfer, Bilirubin, GOT, GPT, CK, γ -GT, Coeruloplasmin, IgM, IgG, IgA, CRP.

Bei Auffälligkeiten in der körperlichen Untersuchung bitten wir um eine kurze Mitteilung.
Falls die Laborwerte bei Ihnen bestimmt werden sollten, bitten wir ebenfalls um Mitteilung der Ergebnisse.

Für die Durchführung dieser vorsorglichen Untersuchung stehen uns Gelder zur Verfügung. Die anfallenden Kosten können daher mit uns abgerechnet werden. Bitte Rechnung an o.g. Adresse.

Für weitere Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung (Tel: 0551/394962).

Wir danken für Ihre Mitarbeit.

Mit freundlichen, kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg
- Leiter der Abteilung -

B. Zietz
-Arzt im Praktikum-

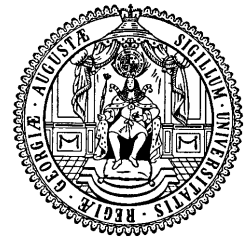
9.3. Studententeil Thüringen – Anschreiben, Antwortschreiben (Blatt T1 – T3)

Georg-August-Universität

ZENTRUM UMWELT- UND ARBEITSMEDIZIN

Abteilung Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin

Leiter Prof. Dr. med. H. Dunkelberg



Abteilung Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin
Georg-August-Universität - Windausweg 2 - 37073 Göttingen

Windausweg 2
37073 Göttingen
Tel. 0551-394959
Fax 0551-394971

Ihre Nachricht vom: Durchwahl: (0551) 39-4962

Göttingen, den 17. 10. 1997

Sehr geehrte Damen und Herren, liebe Eltern,

wir bedanken uns sehr für Ihre freundliche Einwilligung in die Teilnahme an unserer Trinkwasserstudie im Raum Thüringen. Heute erfolgt daher die Übersendung des Gefäßes, in das Sie bitte Trinkwasser aus dem Trinkwasserhahn (meist in der Küche) füllen. Bitte den Hahn vorher für circa 12 Stunden nicht benutzen. So können Sie beispielsweise nach der Nacht gleich morgens möglichst noch vor dem Waschen das Gefäß aus dem Trinkwasserhahn bis zum Rand füllen. Danach schließen Sie bitte das Gefäß fest und legen es in die vorbereitete Versandtasche. Bitte noch den ausgefüllten Fragebogen dazulegen und anschließend geben Sie bitte den Brief ohne Porto zur Post.

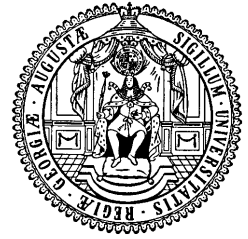
Sobald das Gefäß mit dem Wasser bei uns eingetroffen ist, beginnen unsere Untersuchungen, die etwa zwei bis drei Wochen dauern. Anschließend teilen wir Ihnen das Ergebnis unserer Untersuchungen mit.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg
Leiter der Abteilung

Dr. med. G. Gahnz
Assistenzarzt



Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin
Georg-August-Universität, Windausweg 2, D-37073 Göttingen

Tgb-Nr.: T_____

Sehr geehrte Familie,

vielen Dank für Ihre Mitarbeit an der Trinkwasserstudie.

Die Wasseranalyse ergab folgendes Ergebnis:

Kupfer: _____ mg/l

Richtwert TVO⁵ : 3 mg/l (Stagnationswasser)
Trinkwasserleitwert WHO⁶ : 2 mg/l

Blei: _____ mg/l

Grenzwert TVO¹ : 0,04 mg/l

Beurteilung:

Ihr Trinkwasser entspricht, in Bezug auf die untersuchten Metalle, den Anforderungen der deutschen Trinkwasserverordnung. Es ergibt sich kein Hinweis für Beanstandungen. Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung: 0551 /39-4962.

Mit freundlichen Grüßen

Prof.Dr.med. H. Dunkelberg
- Leiter des Instituts -

B. Zietz
- AiP -

⁵ TVO : deutsche Trinkwasserverordnung

⁶ WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

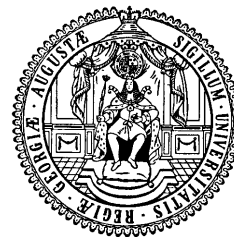
Blatt T3

Georg-August-Universität

ZENTRUM UMWELT- UND ARBEITSMEDIZIN

Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg



Abteilung für Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin
Georg-August-Universität, Windausweg 2, D-37073 Göttingen

Tgb-Nr.: T_____

Sehr geehrte Familie,

vielen Dank für Ihre Mitarbeit an der Trinkwasserstudie.

Die Wasseranalyse ergab folgendes Ergebnis:

Kupfer: _____ mg/l

Richtwert TVO⁷ : 3 mg/l (Stagnationswasser)
Trinkwasserleitwert WHO⁸ : 2 mg/l

Blei: _____ mg/l

Grenzwert TVO¹ : 0,04 mg/l

Beurteilung:

☐ Der Bleigehalt in Ihrem Trinkwasser ist gegenüber dem Durchschnitt erhöht, liegt aber noch unterhalb des Grenzwertes der TVO¹. Es wird empfohlen, insbesondere für die Zubereitung von Säuglingsnahrung, das Wasser, welches länger in der Leitung stand, nicht zu nutzen, sondern erst ablaufen zu lassen.

☐ Der Kupfergehalt in Ihren Trinkwasserproben liegt unterhalb der bestehenden Richtwerte. Bezüglich der untersuchten Metalle werden die gesetzlichen und hygienischen Anforderungen erfüllt.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung: 0551 /39-4962.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. H. Dunkelberg
- Leiter des Instituts -

B. Zietz
- AiP -

⁷ TVO : deutsche Trinkwasserverordnung

⁸ WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

9.4. Messergebnisse der Blutproben im Studienteil Berlin

Tabelle 9a: Messergebnisse der Blutproben der untersuchten Kinder und ihre Kupfer-Exposition im Studienteil Berlin (Kupferkonzentrationen im Tagesprofil 1: Cu TP1 mg/l; im Tagesprofil 2: Cu TP2).

IDNr.	Cu TP1 mg/l	Cu TP2 mg/l	Serum – Cu (µg/dl)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	GGT (mU/ml)	Tbil (mg/dl)	CK (mU/ml)	CRP (mg/dl)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	IgA (g/l)	Coerulo plasma (mg/dl)	Geschle cht	Trinkme nge ml/Tag	Exposition sdauer Tage
B758	3,3	2,2	103	25	13	6	0,4	65	0,6	0,467	3,65	<0,33	24,7	w	490	198
B2563	2,8	3	129	20	10	7	0,6	58	0	1,02	3,41	<0,33	31,2	w	300	85
B1105	2,5	2,2	89	28	10	4,4	0,25	93	neg	0,75	3,74	0,04	21,1	w	700	237
B2409	2,3	2,9	104		8				neg.				35	m	400	152
B2115	2,2	2,9	127	20	8	6	0,5	76	<0,5	0,54	3,27	<0,33	22,8	m	320	271
B2309	2,2	2,2		7	10	8			<0,8					w	1180	152
B2474	2,1	2,2		20	13	3								m	600	244
B1109	2	2	107	20	15	6	0,4	81	0,9	0,669	3,7	<0,33	23,7	m	500	152
B1176	2	1,8	141	21	15	5	0,4	92	1,1	1,6	4,75	<0,33		w	400	229
B1428	1,9	1,8	187,5	32,4	11,4	10,8	0,19	103,8	3	1,13	11,44	0,76	62	m	388	122
B2041	1,9	2,4	134	19	10	6		143	<0,3	0,64	5,6	<0,26	34	w	263	122
B438	1,9	1,5	114	20	31	12	0,6	45	<0,5					w	550	152
B620	1,9	1	121	16	7	5	0,39	41	<0,3	0,6	4,09	<0,25	28	w	500	138
B3983	1,8	2,1	194	35	15	6	0,38	119	0,26	0,61	3,54	<0,33		w	800	122
B4800	1,8	1,7	78	15	11	5	0,15	44	<0,5	0,83	4,51	0,65		w	544	396
B510	1,8	2,1	115	27	24	7	0,1	146	1	0,846	2,17	<0,4	27,55	m	843	200
B298	1,7	1,6	154	23	14	2	0,9	94	2,1	0,745	3,66	<0,4		m	650	275
B3207	1,7	1,3	89,4	45	32,4	12,6	0,26	134,4		0,89	5,08	0,29	70	w	500	122
B2158	1,66	1,59	145	21	14	5	0,4	107		0,58	3,69	<0,33	26,4	m	358	183
B3897	1,6	1,35	91	19	9	6	0,6	22	0,05	0,4	2,15	<0,33		w	560	152
B4549	1,6	1,9	95	18	8	5	0,22	42	0,4	0,76	2,76	0,15	34,4	w	675	244
B3322	1,55	1,4	66	23	11	5	0,7	80	<0,5	0,2	2,82	<0,33	19,4	m	50	305
B1462	1,5	1,4	100	32	8,1	5	0,9	37	0,7	1,16	3,7	<0,33	23,8	m	600	302
B3187	1,5	0,75	121	31	15	5	1	69	<0,5	0,98	6,24	0,37		w	300	280
B4744	1,5	1,15	155,1	45,6	17,4	11,4	0,18			0,58	6,88	0,62	53	m	300	405
B802	1,5	2	79	23	11	11	0,8	30	<0,5	0,599	2,46	<0,33	16,8	w	400	213
B2505	1,45	1,5	116	26	11	6	0,4	88	<0,3	0,92	5,16	0,36	26	w	500	305

IDNr.	Cu TP1 mg/l	Cu TP2 mg/l	Serum – Cu (µg/dl)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	GGT (mU/ml)	Tbil (mg/dl)	CK (mU/ml)	CRP (mg/dl)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	IgA (g/l)	Coerulo plasma (mg/dl)	Geschle cht	Trinkme nge ml/Tag	Exposition sdauer Tage
B14	1,4	1,25	118	27	18	6	0,6	122	2,3	0,616	3,52	<0,33	25,1	m	650	224
B1514	1,4	0,42	167	25	17	7	0,7	109	<0,5	0,6	3,06	<0,33	28,9	m	500	364
B2891	1,4	1,9	155	20	9	5	0,5	44	<0,5				29	w	850	244
B4434	1,4	1,05		21	11	6	0,27	38	1,09	0,71	4,51	0,38	38,1	w	700	122
B829	1,4	1,3	142	26	21	6	0,8	47	<0,5	0,676	4,74	<0,33	29,8	m	1200	291
B2838	1,35	1,25	123	28	13	4	0,6	41	<0,5	0,28	3,19	<0,33	27,6	m	260	152
B742	1,35	1,15	96											w	633	274
B1067	1,3	1,3	168	29	20	5	1,5	120	<0,5	1,35	5,72	<0,33	28,9	m	600	198
B2062	1,3	1,43	175	21	11	7	0,6	87	<0,5	0,48	4,46	<0,33		w	355	335
B2127	1,3	1,65		27	13	5								w	750	274
B2556	1,3	1,85	89	22	10	5	0,33		neg	0,26	2	0,07	25	m	1150	152
B3338	1,3	2	97	22	12	6	0,6	52	<0,5	0,18	2,42	<0,33	23,3	w	350	166
B391	1,3	1,35	108	17	16	10	0,4	69	0,6	0,889	4,2	<0,4		w	900	70
B392	1,3	1,5	148	18	8	6	0,29	25	<0,5	0,49	4,43	<0,33	33	w	450	288
B4287	1,3	1,4	134	26	14	12	0,46	85	<0,5	0,7	5	<0,33	28,5	w	1300	183
B3836	1,25	1,55		28	14	8	0,6	34	0,29	0,45	4,18	<0,33		m	542	183
B3851	1,25	2,1	121,4	20,2	10	5,5			neg.	0,71	5,79	0,51	43,2	m	400	212
B4730	1,25	1,7	130	21	9	3	0,23	51	0,1					m	1000	414
B738	1,25	1,6	159	19	9	6	0,8	64	<0,5	0,65	6,67	<0,33	38,5	m	904	396
B2819	1,2	1,25	94	17	8	8	0,5	52	0,01	0,34	1,9	<0,33		m	500	152
B595	1,2	1,2	128	18	10	6	0,5	27	<0,5	0,638	3,65	<0,33	22,1	w	785	213
B489	1,15	0,6	131	19	13	6	0,4	56	<0,5	1,47	8,24	0,37	28,3	m	300	466
B2155	1,1	1,1	179	29	20	6	0,4	80	1,2	1,2	3,77	<0,33	23,6	w	300	70
B2174	1,1	1	128	16	12	7	0,6	54		0,43	2,3	<0,33	24,2	m	800	277
B2698	1,1	1,8	166	17	9	7	0,3	29	0,82	1	5,21	<0,33	38,7	m	200	350
B4198	1,1	1,3		29	13	8	0,41	88	<0,5	0,48	3,17	<0,33	24,3	w	500	94
B954	1,1	1,3		13	7	4								m	500	198
B2533	1,05	1	108	23	16	6	1,2	44	<0,5				23,9	w	800	160
B2849	1,05	1,3	103	24	10	7	0,3	126	neg.				24	m	310	148
B3042	1,05	1,4	107	28	11	6	0,8	78	<0,5	0,58	2,21	<0,33	27,3	m	432	212

IDNr.	Cu TP1 mg/l	Cu TP2 mg/l	Serum – Cu (µg/dl)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	GGT (mU/ml)	Tbil (mg/dl)	CK (mU/ml)	CRP (mg/dl)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	IgA (g/l)	Coerulo plasma (mg/dl)	Geschle cht	Trinkme nge ml/Tag	Exposition sdauer Tage
B3149	1,05	1,05	116	27	16	5	0,5	68	0,14	0,64	2,56	<0,33	26,4	w	500	246
B3168	1,05	1,1	126	20	12	3	0,16	69	0,2	0,76	6,67	0,4	35	w	260	270
B3865	1,05	1,4	147	23	15	6	0,25	86	0,41	0,78	6,69	0,35	33,8	w	578	267
B474	1,05	1,55	149	39	29	6	0	50	<0,5	1,49	4,32	<0,4		w	800	200
B799	1,05	1,2	103	21	25	5	1	47	0,5	1,08	5,46	<0,33	21,05	w	300	151
B1378	1	0,75	172	19	11	7	<0,1	58		0,85	5,4		41	m	500	122
B2712	1	1,2	104	19	9	6	0,5	37	0,41	0,43	4,1	<0,33	24,1	m	200	251
B302	1	1,2	101	24	9	4	0,8	63	0,6	0,89	1,96	<0,33	24,7	m	800	385
B3684	1	0,9	83	21	10	6	0,6	67	0,18	0,32	3,95	<0,33		m	540	152
B4145	1	1,1	176	24	11	8	0,18	86	neg.	0,89	4,15	0,3	27	m	893	390
B4514	1	1,55	182	18	7	4	0,22	60	neg.	0,39	3,34	0,24	41,6	m	407	335
B4691	1	1,3	127	25	26	5	0	64	<0,5	0,98	3,81	<0,33	26,2	w	110	152
B761	1	1,3	151							0,55	3,34	0,44	32,7	m	450	140
B2356	0,95	0,34	108	21	13	6	0,4	73	<0,5	0,34	2,73	<0,33	22,5	w	267	91
B2371	0,95	1,05	174	18	12	7	0,37	56	neg	1,04	6,4	0,88	44	m	200	396
B2667	0,95	1,6	119											m	1750	256
B3011	0,95	1,4	76	24	18	5	0,5	148	0,19	0,46	2,41	<0,33	17,1	m	700	189
B4043	0,95	1,2	109	24	4	4	0,28	42	neg.	0,76	3,9	0,51	25	m	500	112
B497	0,95	1,3	134	27	20	10	0,3	93	0,7				29	m	840	222
B554	0,95	1	94	22	9	7	0,7	44	0,6	0,384	3	<0,33	21,6	m	500	355
B807	0,95	1,25	139	20	8	2	0,9	78	<0,5	0,88	6,56	<0,33		m	500	238
B1001	0,9	0,65	89	21	14	6	0,4	37	0,6	0,673	4,32	<0,33	26,5	m	500	146
B1280	0,9	1	221	21	13	5	0,5	37	2					m	500	221
B2958	0,9	0,36		48	52	24	0,09	68	<0,5	1,37		0,24		m	400	144
B4020	0,9	1,25	107	21	13	6	0,2	52	0,28	0,68	4,22	<0,33		w	800	183
B4068	0,9	0,75	149	22	16	8	0,04							w	500	165
B630	0,9	0,9	144	19	13	8	0,2	28	0,7	1,08	6,82	0,91	30,7	m	700	223
B670	0,9	1,15	91							0,457	2,14	<0,33	23,1	w	500	181
B2051	0,88	1	144	24	11	5	0,53	58	<0,3	0,57	5,67	<0,23	33	m	157	210
B1214	0,85	0,8	169	15	18	8	0,6	25	<0,5	0,88	7,33	0,59	35,4	m	1000	373

IDNr.	Cu TP1 mg/l	Cu TP2 mg/l	Serum – Cu (µg/dl)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	GGT (mU/ml)	Tbil (mg/dl)	CK (mU/ml)	CRP (mg/dl)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	IgA (g/l)	Coerulo plasma (mg/dl)	Geschle cht	Trinkme nge ml/Tag	Exposition sdauer Tage
B1330	0,85	0,7	107	19	9	5	0,3		<2,5	0,58	4,4	0,25	26	m	545	335
B1334	0,85	1,05	117	16	12	5	0,09	57	neg	0,93	7,95	0,18	28	m	700	301
B140	0,85	0,75	113	18	8	7	0,4	89	<0,5	0,5	1,92	<0,4	28	w	671	213
B2173	0,85	1,65	168	28	19	6	0,5	82	0,29	0,95	3,3	<0,33	30,5	w	96	213
B2194	0,85	0,8	108	19	14	7	<0,05	70	neg	0,39	2,4	0,07	29	m	300	90
B2637	0,85	0,9	94	25	22	6	0,8	92	0,18	0,35	2,62	<0,33	24,9	m	700	245
B2677	0,85	1,05	169	16	10	8	0,4	33	<0,5	0,77	5,37	<0,33	38,4	m	900	236
B2786	0,85	1,25	100	20	14	7	0,6	59	<0,5	0,45	3,19	<0,33	28,8	m	600	150
B3584	0,85	2		21	11	6	0,8	70	0,22	0,38	1,89	<0,33		m	450	220
B3657	0,85	0,8	137	25	21	9	0,5	95	0,31	0,39	2,16	<0,33		m	600	203
B3997	0,85	1,25	98	18	9	4	0,43	23	<0,5				23,4	w	461	305
B835	0,85	0,85	142	22	16	5	0,4	69	0,9	0,64	5,53	<0,33	31,1	w	450	365
B1012	0,8	0,6	112	21	8	6	0,3		5	1,12	7,1	0,71	40	m	500	217
B1030	0,8	0,6	135						neg				41,7	w	400	311
B1260	0,8	1,15	134	17	10	7	0,5	64	1,1	1,1	6,68	0,43	25,2	w	300	181
B1390	0,8	0,95	116	29	17	5	0,5	103	0,8	0,67	5,3	0,55	28,5	w	457	213
B2434	0,8	0,95	172	28	21	5	0,5	72	<0,5	0,21	3,98	<0,33	30,1	m	578	213
B2816	0,8	1	138	27	15	8	0,5	77	<0,5	0,46	3,6	<0,33	22	m	400	117
B3174	0,8	0,75	119	24	10	6	0,2	68	0,2	0,25	2,44	<0,33	24,7	w	750	89
B3692	0,8	0,95	136	19	14	7	0,6	66	3,13	0,56	3,61	<0,33		w	800	321
B4324	0,8	0,95	162	23	12	4	0,24	70	0,03	1,01	5,6	0,41	33,2	w	650	104
B1163	0,75	1,1	151	30	20	6	0,5	78	2					w	96	365
B1389	0,75	1,15	121	21	13	7	0,3	197	<0,5	0,89	6,56	<0,33	30	w	500	430
B213	0,75	0,95	250	18	10	9	0,5	24	6,8	1,16	4,66	0,43		m	200	61
B2396	0,75	0,95	131	20	10	8	0,5	51	0,4	0,5	4,54	<0,33	31,8	w	500	145
B3131	0,75	1	107	51,6	12,6	10,8	0,11		1	0,92	4,57	0,27	34	w	300	210
B1015	0,7	1,1	111	23	15	6	0,6	47	0,5	1,16	5,63	<0,33	22,5	w	757	213
B1081	0,7	0,95		13	7	4								m	600	197
B1151	0,7	1,1	101,6	14	9	5		70		1,1	10,67	0,33	42	w	494	274
B2085	0,7	1,1		73,2	37,8	18,6	0,31		0,1	0,29	3,49	0,36		w	200	30

IDNr.	Cu TP1 mg/l	Cu TP2 mg/l	Serum – Cu (µg/dl)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	GGT (mU/ml)	Tbil (mg/dl)	CK (mU/ml)	CRP (mg/dl)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	IgA (g/l)	Coerulo plasma (mg/dl)	Geschle cht	Trinkme nge ml/Tag	Exposition sdauer Tage
B2241	0,7	0,9	119	21	15	10	0,21	60	3,9	0,47	4,18	0,18	41	w	650	244
B241	0,7	0,85	107	29	18	6	0,6	102	<0,5	0,915	3,06	<0,33	22,9	m	330	200
B2479	0,7	1,6	142	21	13	7	0,6	44	0,52	0,64	3,37	<0,33	34,4	m	400	127
B2581	0,7	1	106	23		6	0,76	85	0,58	0,49	4,3	0,25	27	m	600	271
B4276	0,7	1,25	126	35	15	7	0,65	98	0,16	0,64	4,38	<0,33	23,4	m	340	152
B860	0,7	1	149	20	19	5	0,5	53	0,7	1,53	7,27	0,39	29,8	m	1000	321
B2728	0,67	0,97	189	18	9	9	0,2	33	3,1	0,79	4,86	0,48	33,8	w	400	105
B4841	0,66	1,15	170	31	19	17	0,33	141	<0,5					m	330	152
B1098	0,65	0,95	157	26	15	4	0,2	28	2,4	1,22	8,33	0,42	30,8	m	400	292
B3655	0,65	0,95	133	40,2	16,8	7,2	0,19	58,2	1	1,11	6,1	0,81	62,2	w	100	244
B636	0,65	0,9	102	22	9	5	0,8	65	<0,5	0,367	4,7	<0,4		m	300	140
B937	0,65	0,95	246	20	16	6	0,2	56	2,4	1,67	2,58	<0,33	31,6	m	92	183
B2830	0,63	1,75	115	19,3	11	6,9			neg	0,33	3,43	0,14	31,6	m	450	152
B1023	0,6	0,9	97	30	16	6	0,5	85	0,6	1,26	3,52	<0,33	22,1	m	600	254
B1170	0,6	1	112	24	14	7	0,3	30	0,6	1,02	3,12	<0,33	24,4	w	300	145
B2016	0,6	1	119	24	18	7	0,4	61	0,7	1,53	4,54	<0,33	24,5	w	700	240
B239	0,6	0,95	134	27	15	7	0,19	76	neg	0,48	4,42	0,73	30	m	750	229
B2649	0,6	0,9	104	20	12	8	0,7	52	<0,5	0,26	1,9	<0,33	25,4	w	445	335
B3455	0,6	2	128	23	13	6	0,8	76	0,22	0,31	5,52	<0,33		m	500	241
B403	0,6	0,8	129	34	12	5	0,5	86	1,5	0,522	3,96	<0,33	23	w	730	212
B4856	0,6	1,1	120	22	14	6	0,2	37	<0,5	0,45	5	<0,33	22,2	w	363	518
B958	0,6	0,9	106	35	14	7	0,4	30	0,6	1,01	5,89	<0,33	25,5	w	654	244
B1324	0,57	1	134	21	13	7	0,7	58	0,5	0,71	3,32	<0,33	26,8	m	500	242
B2844	0,57	0,8	84	24	23	9	0,4	70	<0,5	0,36	2,8	<0,33	22,8	w	200	83
B4218	0,57	0,95	158	26	16	5	0,3	68	0,1	0,58	5,55	0,35	34,1	m	600	60
B566	0,57	1	153	21	10	7	0,5	71	0,6	1,82	4,83	<0,33	30,2	w	250	224
B1066	0,55	0,95	151	18	16	5	0,4	25	3,1	2,06	10,5	0,43	41,6	w	600	202
B2374	0,55	1,15	129	30	14	6	0,6	173	<0,5					m	300	137
B320	0,55	1	109,7	21	7	5	0,24						40,4	w	500	61
B3330	0,55	1,3	164	18	11	6	0,4	47		1,28	6,18	0,55	40,4	m	610	305

IDNr.	Cu TP1 mg/l	Cu TP2 mg/l	Serum – Cu (µg/dl)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	GGT (mU/ml)	Tbil (mg/dl)	CK (mU/ml)	CRP (mg/dl)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	IgA (g/l)	Coerulo plasma (mg/dl)	Geschle cht	Trinkme nge ml/Tag	Exposition sdauer Tage
B1054	0,54	0,95	132	18	9	4	0,11	48	<0,3	0,81	5,45	0,46	32	m	250	129
B2393	0,54	0,8	117	17	10	5	0,34	80	neg	0,81	5,6	0,15	28	w	400	203
B746	0,54	0,95	110	23	10	5	0,8	45	0,7	1,03	5,02	<0,4		m	1000	244
B1292	0,51	0,9	115	17	11	6	0,39	141	neg	0,8	3,12	<0,26	28	m	329	213
B3092	0,51	0,95	134	19	11	6	0,3	49	0,33	0,64	2,27	<0,33		m	625	183
B4468	0,51	0,8		25	14	4	0,33	79	0,04	0,4	5,43	<0,33	29,9	m	580	335
B2729	0,48	0,8		24	12	6	0,27			0,72	3,9	0,08	37	w	640	305
B4861	0,48	0,95	136	24	12	3	0,27	98	<0,5	1,09	6,76	0,61		m	200	362
B2078	0,47	0,89	103,6	19	12	4	0,3	75	<2,5	0,72	3,4	0,12	30	w	200	21
B2899	0,45	0,95	135	26	13	3	0,6	124	<0,5	0,33	2,87	<0,33	20,2	m	113	122
B4291	0,45	0,85	137	27	18	6	0,14	93	0,25	0,74	5,98	0,4		m	700	208
B498	0,43	1,1	112	52,8	15,6	9	0,33	102	3,1	2,03	9,1	0,56	49	m	300	236
B2468	0,4	1,4	161	25	15	6	0,5	89	<0,5	0,49	2,64	<0,33	27,1	w	550	305
B3734	0,38	1		19	8	6	0,2	72	<2,5					m	400	277
B614	0,37	0,85	176	14	11	7	0,5	31	1,4	0,609	5,06	0,46	36,4	w	255	152
B1436	0,36	1,6	127	18	7	5,5	0,7	68,5					27,8	m	1000	239
B2470	0,36	0,85	113	23	9	8	0,25	53	neg	0,64	5,98	0,35	19	m	500	170
B3366	0,36	0,8	112	24	15	4	0,6	75	0,3	0,39	5,48	<0,33		m	515	396
B682	0,34	0,85	169	22	10	6	0,7	75	<0,5	1,6	8,05	0,73	37,4	m	189	213
B682b	0,34	0,85	150	19	10	5	0,7	52	1,3	1,09	6,51	<0,33	29,9	m	300	700
B2168	0,3	1,05	104	35	27	7	0,3	44	0,7	0,74	2,47	<0,33	20,4	w	50	61
B3746	0,3	0,95	154	25	14	3	0,24	94	<1,0				25,3	m	390	183
B943	0,3	0,85	206	20	12	10	0,29	44	0,5	0,73	8,63	0,33	45,1	m	300	154
B990	0,28	1	132	29	38	10	0,5	80	0,8	1,07	6,55	0,37	31,1	m	620	152
B2337	0,27	1,2	219	18	9	8	0,4	45	1,49	1,25	9,4	0,57	53,7	m	600	223
B3300	0,27	1,05	95	19	14	8	0,26	77	<0,1	0,81	3,8	0,11	22	m	400	213
B2199	0,26	0,8	137	13	10	5		57	<5,0				41,8	m	913	244
B2437	0,24	1		64,2	21	10,2	0,46							w	641	335
B2437	0,24	1		76,2	18	9,6	0,32							w	641	335
B2492	0,24	0,95	191	16	7	5								m	400	303

IDNr.	Cu TP1 mg/l	Cu TP2 mg/l	Serum – Cu (µg/dl)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	GGT (mU/ml)	Tbil (mg/dl)	CK (mU/ml)	CRP (mg/dl)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	IgA (g/l)	Coerulo plasma (mg/dl)	Geschle cht	Trinkme nge ml/Tag	Exposition sdauer Tage
B2219	0,21	0,8	166	18	18	7	0,29		<0,1	3,7	5,8	0,26	42	m	495	305
B1032	0,17	1,4	160	21	10	5	0,6	40	0,6	2,14	6,12	0,52	38	w	250	246
B2372	0,17	0,9	109	22	13	6	0,8	76	<0,5	0,46	5,67	<0,33		w	260	305
B532	0,14	0,8	93	20	11	6	0,6	86	1,9	0,368	2,89	<0,33	17,1	m	400	61
B2338	0,06	0,9	117	32	18	7	0,7	185	0	0,41	2,67	<0,33	22,3	w	475	240
B980	0,05	0,95	82	24	23	7	0,2	69	<0,5	1,13	3,37	<0,33	18,5	w	171	244

9.5 Detaillierte Daten zur Kupferexposition von laborchemisch untersuchten Kindern im Studienteil Berlin

Tabelle 9b: Detaillierte Expositionsdaten der laborchemisch untersuchten Kinder im Studienteil Berlin, deren Haushalt Kupferkonzentrationen von 1,5 mg/l oder mehr in einem der Tagesprofilproben aufwiesen.

IDNr.	Cu TP1	Cu TP2	Exposition mit Leitungswasser pro Tag (ca.)	Trinkmenge ml/d bis BE *	Expositionsdauer in Tagen bis BE	Ab-laufen lassen §	Alter bei Blutentnahme in Monaten
B758	3,3	2,2	490 ml ab Geburt	490	198		12
B2563	2,8	3	250 ml ab 7. Monat	300	85		9
B1105	2,5	2,2	700 ml ab 16. Woche	700	237		12
B2409	2,3	2,9	200-400 ml vom 7. Bis 12. Monat	400	152	nein	11
B2115	2,2	2,9	320 ml ab 5. Woche	320	271		10
B2309	2,2	2,2	600-2500 ml zunehmend vom 7. bis 12. Monat, ab 13. Monat 3 l	1180	152	ja	11
B2474	2,1	2,2	600 ml ab 6. Monat	600	244	nein	13
B1109	2	2	500 ml ab 6. Monat	500	152	nein	12
B1176	2	1,8	400 ml ab 6. Monat	400	229		12
B2041	1,9	2,4	100-400 ml ab 6. Monat, zunehmend	263	122	ja	9
B438	1,9	1,5	550 ml ab 20. Woche	550	152	nein	13
B1428	1,9	1,8	200-500 ml vom 6. bis 9. Monat, dann nur noch Mineralwasser	388	122	ja	9
B620	1,9	1	500 ml ab 27 Woche	500	138		11
B3983	1,8	2,1	800 ml ab 31. Woche	800	122		11
B4800	1,8	1,7	600-1000 ml ab 3. Monat	544	396		11
B510	1,8	2,1	500 ml ab 17. Woche	843	200		15
B298	1,7	1,6	200-950 ml ab 2. Monat, ab 9. Monat 400-500 ml	650	275	ja	10
B3207	1,7	1,3	500 ml vom 5. Bis 8. Monat und 100 ml ab 11. Monat, ab 9. Monat Mineralwasser	500	122	ja	9
B2158	1,66	1,59	200-450ml ab 3. Monat	358	183	ja	8
B3897	1,6	1,35	500-600 ml vom 6. Bis 10. Monat	560	152	ja	14
B4549	1,6	1,9	500-900 ab Geburt, zunehmend	675	244	ja	10

B3322	1,55	1,4	50 ml ab Geburt bis 10. Monat, dann 200-300	50	305	ja	10
B802	1,5	2	200-600 ml ab 5. Monat	400	213	nein	11
B4744	1,5	1,15	300 ml ab Geburt	300	405		13
B1462	1,5	1,4	600 ml ab 8. Woche	600	302		14
B3187	1,5	0,75	300 ml ab Geburt	300	280		10
B2505	1,45	1,5	500 ml ab 2. Monat, ab 13. Monat 1000 ml	500	305	ja	11
B2891	1,4	1,9	600-1000 ml zunehmend ab Geburt	850	244	nein	8
B3338	1,3	2	350 ml ab 16. Woche	350	166		10
B2556	1,3	1,85	1000-1500 ml ab 4. Monat	1150	152	ja	8
B2127	1,3	1,65	750-1500 ml zunehmend ab 2. Monat	750	274	nein	10
B392	1,3	1,5	450 ml ab 27. Woche	450	288		15
B3851	1,25	2,1	200-600 ml zunehmend ab 5. Monat	400	212	nein	11
B4730	1,25	1,7	1000 ml ab 8. Woche	1000	414		15
B738	1,25	1,6	500-1000 zunehmend ab 7. Monat	904	396	ja	19
B3836	1,25	1,55	250-850 ml ab 6. Monat	542	183	nein	11
B2698	1,1	1,8	200 ml ab Geburt	200	350		12
B474	1,05	1,55	900 ml ab 8. Woche	800	200		9
B4514	1	1,55	125-700 ml ab Geburt	407	335	ja	11
B2667	0,95	1,6	1500-2000 ml ab 6. Monat	1750	256		9
B3584	0,85	2	459 ml ab 19. Woche	450	220		12
B2173	0,85	1,65	25-500 ml ab Geburt zunehmend	96	213	ja	7
B2479	0,7	1,6	400 ml ab 33. Woche	400	127		11
B2830	0,63	1,75	150-750 ml ab Geburt bis 5. Monat, dann Mineralwasser, ab 11. Monat wieder 300 ml	450	152	ja	9
B3455	0,6	2	500 ml ab 24. Woche	500	241		13
B1436	0,36	1,6	1000 ml ab 21. Woche	1000	239		12

Abkürzungen/Anmerkungen: Cu TP1 bzw. TP2 = Kupferkonzentration im Tagesprofil 1 bzw. 2;
BE = Blutentnahme; * Durchschnitt; § nach Benachrichtigung über erhöhte Kupferkonzentrationen im Trinkwasser.