

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen
Kinderspital

der Ludwig- Maximilians- Universität München

Direktor: Prof. Dr. Reinhardt

Symptome und Zeichen der chronischen Kupfervergiftung

Dissertation
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
An der Medizinischen Fakultät der
Ludwig- Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von

Jochen Kittel

aus

Augsburg

Jahr

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. R. Eife

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. I. Golly

Dekan:

Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung:

04.05.2006

Meinen Eltern gewidmet in Liebe
und Dankbarkeit

SYMPTOME UND ZEICHEN DER CHRONISCHEN KUPFERVERGIFTUNG (CKV)

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
2. Frühere Beobachtungen von chronischer Kupfervergiftung	3
2.1. Pathomechanismus der chronischen Kupfervergiftung	3
2.2. Die chronische Kupfervergiftung bei Erwachsenen	3
2.3. Die chronische Kupfervergiftung bei Kindern	4
2.3.1. Die chronische Kupfervergiftung bei Kindern in Indien	4
2.3.2. Die chronische Kupfervergiftung bei Kindern in Österreich	6
2.3.3. Die chronische Kupfervergiftung bei Kindern aus verschiedenen Ländern	7
2.3.3.1. Die chronische Kupfervergiftung bei Kindern aus verschiedenen Ländern mit gesicherter Exposition	8
2.3.3.2. Die chronische Kupfervergiftung bei Kindern aus verschiedenen Ländern ohne gesicherte Exposition	9
3. Chronische Kupfervergiftungen in Deutschland	13
3.1. Klinische Verlaufsbeobachtung von 33 Patienten mit CKV	13
3.2. Die Erstmanifestation der chronischen Kupfervergiftung: Zeitpunkt und Symptome	42
3.2.1. Erstsymptome der chronischen Kupfervergiftung	42
3.2.2. Zeitpunkt der Erstmanifestation	43
4. Laborbefunde der chronischen Kupfervergiftung bei Patienten mit systemischen Zeichen der Erkrankung	48
4.1. Kupferkonzentrationen in der Leber	49
4.2. Zeichen einer Anämie und ihre weitere Differenzierung	49
4.2.1. Erythrozytenzahl und Hämoglobin	49
4.2.2. Zeichen einer hämolytischen Anämie (Haptoglobin) und mikroskopische Besonderheiten des roten Blutbildes	55
4.2.3. Zeichen einer anormochromen Anämie (MCV, MCH, MCHC)	57
4.2.4. Zeichen einer vermehrten Blutneubildung (Retikulozyten)	64
4.2.5. Ergänzende hämatologische Untersuchungen: Osmotische Resistenz, Hb- Elektrophorese und Coombs Test	66
4.2.5.1. Osmotische Resistenz	66
4.2.5.2. Hb-Elektrophorese	67
4.2.5.3. Coombs- Test	67
4.3. Bilirubin	68
4.4. Serumeiweiße	74
4.5. Immunologische Untersuchungen	79
4.5.1. Natürliche Killerzellaktivität (NK-Zellaktivität)	79
4.5.2. Die Komplement-Faktoren C3 und C4	80
4.6. Leberenzyme GOT, GPT und γ GT	81
4.7. GIDH, AP, LDH und CHE	88
4.7.1. Glutamatdehydrogenase (GIDH)	88
4.7.2. Alkalische Phosphatase (AP)	88

4.7.3.	Laktat-Dehydrogenase (LDH)	89
4.7.4.	Cholinesterasen (CHE)	89
4.8.	Leukozyten	97
4.9.	Gesamtkupfer, freies Kupfer und Coeruloplasmin im Serum	109
4.9.1.	Coeruloplasmin (Cp)	109
4.9.2.	Das Gesamtkupfer	109
4.9.3.	Das „Freie Serumkupfer“ (Nicht-Coeruloplasmin-gebundenes Kupfer)	110
4.10.	Blutgerinnung	114
4.11.	AFP	119
4.12.	Urinuntersuchungen	121
4.12.1.	Kupfer im Urin	121
4.12.2.	Andere pathologische Urinbefunde	123
5.	Untersuchungen von Kupfer (Cu) und Coeruloplasmin (Cp) im Serum bei Patienten mit CKV, Morbus Wilson und einer Kontrollgruppe	125
5.1.	Einleitung	125
5.2.	Ergebnisse	126
5.3.	Statistische Auswertung	136
6.	Diskussion	139
6.1.	Die Krankheitsbezeichnung	139
6.2.	Die vermeintlich genetische Störung als Ursache für die Erkrankung	140
6.3.	Die vermeintlich prädisponierenden genetischen Faktoren bei der chronischen Kupfervergiftung	141
6.4.	Überlebende der chronischen Kupfervergiftung	145
6.5.	Gastrointestinale Symptome chronischen Kupfervergiftung	146
6.6.	Symptome und Zeichen der systemischen Kupfervergiftung	147
6.6.1.	Symptome und Zeichen im fortgeschrittenen Stadium	147
6.6.1.1	Die Kupferakkumulation im Kupferbelasteten Organismus	147
6.6.1.1.1.	Die Hypercupriämie	148
6.6.1.1.2.	Kupferakkumulation in der Leber	150
6.6.1.1.3.	Kupferakkumulation in anderen Organen	150
6.6.1.1.4.	Die Hypercupriurie	150
6.6.1.2.	Die Hepatopathie	151
6.6.1.2.1.	Hepatologische Befunde	151
6.6.1.2.2.	Leberzellschädigung	152
6.6.1.2.3.	Cholestase- gestörter Galletransport	153
6.6.1.2.4.	Störungen der Leberfunktion	153
6.6.1.3.	Hämatologische Befunde	154

6.6.1.3.1. Rotes Blutbild	154
6.6.1.3.2. Weißes Blutbild	154
6.6.1.4. Weitere Symptome und Zeichen der chronischen Kupfervergiftung	154
6.6.1.4.1. Erhöhung des AFP	154
6.6.1.4.2. Immunstörungen	155
6.6.1.4.3. Stark eingeschränkte Aktivität der sog. Natural-Killerzellen	155
6.6.2. Zeichen im Frühstadium der systemischen chronischen Kupfervergiftung	156
6.6.2.1. Die Hypercupriämie im kupferbelasteten Organismus	157
6.6.2.2. Die Hepatopathie	157
6.7. Die Sicherheit der Diagnose „Chronische Kupfervergiftung“ bei den in Deutschland bekannt gewordenen und gemeldeten Patienten	158
6.8. Vergleich der chronische Kupfervergiftung in Deutschland mit der „Indian Childhood Cirrhosis“	159
6.9. Die entscheidenden diagnostischen Kriterien	161
7. Zusammenfassung	163
8. Literaturverzeichnis	167
9. Lebenslauf	173

1. Einleitung

Kupfer wird, wenn es im Überschuss in den Körper gelangt, zu einer hoch toxischen Substanz, die als Element oder Salz akute und chronische Vergiftungen auslösen kann. Eine der ältesten Warnungen vor gesundheitlichen Schäden durch Kupfer stammt aus dem 18. Jahrhundert von dem Philosophen Jean-Jacques Rousseau (84). Er war dem Kupfer während seiner Lehrzeit als Kupferstecher begeben.

Kupfervergiftungen können als akute und als chronische Vergiftungen auftreten.

Die akute Kupfervergiftung ist der Menschheit offensichtlich seit langem bekannt. Früheren Generationen war es geläufig, dass nach Zubereiten und Aufbewahren von Nahrungsmitteln in Kupfergefäßen eine akute Erkrankung auftreten kann. Unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme treten Magenschmerzen, Erbrechen und Darmkoliken und nach etwas längerem zeitlichen Abstand Durchfall auf. Durch Verzinnen des Kupfergeschirrs haben die Menschen sich vor dieser Vergiftung zu schützen gewusst.

Das Vorkommen chronischer Kupfervergiftungen (CKV) beim Menschen wurde und wird auch heute noch von zahlreichen Untersuchern bestritten. Der Hauptgrund dafür ist der, dass eine lang dauernde Aufnahme von Kupfer in Mengen, welche die gastrointestinalen Symptome der akuten Vergiftung (s. o.) nicht auslösen, über Monate bis Jahre unbemerkt vonstatten gehen kann und so die Vergiftung unerkant bleibt. Treten dann schließlich Krankheitszeichen auf, bleibt deren Zusammenhang mit der Vergiftung verborgen. Darüber hinaus war früheren Generationen von Ärzten die endogene Kupfervergiftung, der Morbus Wilson, nicht bekannt und ihnen somit auch nicht geläufig, dass die chronische Kupfervergiftung zumeist eine Hepatopathie auslöst. Offensichtlich hat man geglaubt, dass - in Analogie zur Blei- oder Quecksilbervergiftung - die chronische Kupfervergiftung auch vorwiegend neurologische Krankheitssymptome auslösen müsse und hat, da solche nicht auftraten, geschlossen, Kupfer könne beim Menschen keine systemische, chronische Vergiftungskrankheit auslösen. Diese Meinung wurde selbst dann noch vertreten, als man bei verstorbenen Arbeitern in Kupferhütten (Schmelzer, Schleifer u. a.) Grünfärbungen der Haut und Schleimhäute, aber (bei Autopsien) auch nahezu aller inneren Organe fand und in diesen Kupfer in hoher Konzentrationen nachweisen konnte. Als Krankheits- und Todesursache nahm man stattdessen andere, nicht identifizierte Metalle an.

Erst die Beobachtung, dass eine chronische Kupfervergiftung bei Kindern, insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern auftritt, wenn diese mit einer in nicht oder schlecht verzinnnten Kupfer- oder Bronzegefäßen erwärmten Milch ernährt werden, veranlasste einige Untersucher, Kupfer als ursächliches Agens für eine chronische Vergiftung beim Menschen in Betracht zu ziehen. Nahezu gleichzeitig ließ sich dann durch das Auftreten einer identischen Erkrankung in den Industrieländern, in diesen ausgelöst nicht durch eine Kontamination der Nahrung in Kupfergefäßen, sondern durch eine Kontamination des Trinkwassers aus kupfernen Wasserleitungen (Kupferrohren), das Vorkommen der chronischen Kupfervergiftung beim Menschen endgültig beweisen.

Nachdem 1986 die chronische Kupfervergiftung der Säuglinge auch in Deutschland entdeckt worden war, konnte durch die genauere Analyse von Befunden und anamnestischen Angaben bei bereits zuvor unter nicht geklärten Umständen erkrankten und verstorbenen Kindern

nachgewiesen werden, dass die chronische Kupferbelastung der Säuglingsnahrung in Deutschland bereits seit 1978 zu tödlichen chronischen Vergiftungen führt.

Die kausale Zuordnung einer Erkrankung zur Kupfervergiftung erwies sich als schwierig, weil einerseits der Nachweis einer Kupferbelastung allein, andererseits laborchemische Befunde und klinische Untersuchungsbefunde wegen ihrer nicht vorhandenen Spezifität für die Diagnose chronische Kupfervergiftung nicht ausreichen. Darüber hinaus wurde die Kupferkonzentration im Serum der vergifteten Kinder immer als vermeintlich normal angesehen. Als beweisend für die chronische Kupfervergiftung galten deshalb nur die typischen histopathologischen Leberbefunde, die sich jedoch nur bioptisch oder autoptisch gewinnen ließen. Aus Sicht der Kliniker, die eine Diagnose möglichst allein aufgrund laborchemischer Befunde und klinischer Untersuchungsbefunde anstreben, ist dieser Zustand unbefriedigend.

In dieser Arbeit soll deshalb versucht werden, anhand der anamnestischen Angaben zum Krankheitsverlauf, insbesondere aber auch der häuslichen Lebens-, Umgebungs- und Ernährungsbedingungen, der klinischen Untersuchungsbefunde und der Ergebnisse von Laboruntersuchungen bei Kindern, die eine chronische Kupfervergiftung erlitten und in der Mehrzahl an dieser verstorben sind, nach häufig vorkommenden Befunden zu suchen und so ein Spektrum vergiftungstypischer Befunde zu definieren um die Diagnose CKV möglichst frühzeitig und verlässlich und ohne Biopsie stellen zu können.

Im folgenden Kapitel 2 werden frühere Beobachtungen von Patienten zusammengestellt, die in der Vergangenheit eine chronische Kupfervergiftung (CKV) erlitten haben und deren Erkrankung als Vergiftungsfolge erkannt worden ist. Einerseits werden Fälle von Erwachsenen präsentiert, andererseits Fälle der häufigen CKV bei Kindern aus Indien, Tirol und Einzelfällen aus anderen verschiedenen Ländern.

2. Frühere Beobachtungen von chronischer Kupfervergiftung

2.1. Pathomechanismus der chronischen Kupfervergiftung

Ursache für die chronische Kupfervergiftung ist eine Mehrbelastung des Organismus durch Kupfer. Zu einer solchen kann es aus verschiedenen Gründen kommen. Diese werden am besten verständlich, wenn man den normalen Kupferstoffwechsel – beschränkt auf die wesentlichen Stufen – vor Augen hat.

Das Nahrungskupfer wird vor allem in Duodenum und oberem Dünndarm resorbiert und im Blut in die Leber transportiert. Da alle Blutgefäße, die diese Darmabschnitte drainieren, in die Leber führen, wird Kupfer mit dem Blut obligat in die Leber transportiert. Dort kann es (a) gespeichert, (b) im Cp-Molekül ins Blut abgegeben und (c) in die Galle ausgeschieden werden.

Einem Überangebot (erhöhte Kupfereinnahme) kann der Organismus begegnen, in dem er die Resorptionsrate im Darm vermindert. Das nicht resorbierte Kupfer wird dann über den Darm ausgeschieden.

Wenn dieser Kontrollmechanismus versagt, kann ein (wohl nur geringer) Teil des zuviel resorbierten Kupfers in der Darmwand gespeichert werden, der größte Teil jedoch gelangt in die Leber.

Kupferspeicher- und Ausscheidungskapazität der Leber sind offensichtlich groß, jedoch erschöpflich. Der Abtransport von Kupfer auf dem Blutwege (mittels Cp) lässt sich steigern, ist jedoch auch limitiert.

Reichen die physiologischen Mechanismen der Leber nicht aus um dem Kupferüberschuss zu begegnen, verbleibt Kupfer in nicht oder unphysiologischer Weise gebunden in den Leberzellen und gelangt als „Nicht-Cp-Cu“ mit dem Blut an die übrigen Organe. Von der „endogenen Kupfervergiftung“, dem Morbus Wilson, ist bekannt, welche Schäden Kupfer in den verschiedenen Organen hervorrufen kann. Dieselben oder ähnliche Schäden sind bei der chronischen Kupfervergiftung zu erwarten und tatsächlich beobachtet worden.

Ursachen für eine Kupferüberladung sind (a) ein Überangebot an Kupfer in der Nahrung (s. o.), aber auch eine eingeschränkte Ausscheidungskapazität der Leber (z.B. bei biliärer Zirrhose), sowie eine Fehlverteilung des Kupfers im Organismus (z.B. bei Fehlen des Cp).

2.2. Die chronische Kupfervergiftung bei Erwachsenen

Die chronische Kupfervergiftung bei Erwachsenen wird in der Literatur beschrieben.

So wurde von zwei Patienten berichtet, die über mehrere Monate Münzen verschluckt hatten. Bei einer Patientin fanden sich in der Autopsie im Magen 175 korrodierte Kupfermünzen, aus welchen Kupfer zur intestinalen Resorption freigesetzt wurde. Sie verstarb an den Folgen einer CKV mit Kupfereinlagerungen in Leber und Nieren. (111).

Bei dem zweiten Patient fanden sich als Mageninhalt über 700 Kupfermünzen. Hier zeigte sich in der Autopsie eine Leberfibrose mit extensiv erhöhter Kupferkonzentration in den Leberzellen. (33)

Ein anderer Patient nahm über 30 Monate 30 mg, dann für 9 Monate 60 mg Kupfer oral zu sich, um seine sportliche Leistungsfähigkeit zu steigern. Er entwickelte eine schwere

Leberzirrhose mit einem Kupfergehalt von 3230 µg/g Trockengewicht (normal < 50 µg/g) und musste Leber transplantiert werden (68).

2.3. Die chronische Kupfervergiftung bei Kindern

Das Vorkommen der chronischen Kupfervergiftung bei Kindern dagegen ist weitaus häufiger. Aus Indien und Österreich sind zahlreiche Patienten bekannt geworden, zudem gibt es noch zahlreiche Einzelpublikationen aus anderen Ländern.

2.3.1. Die chronische Kupfervergiftung bei Kindern in Indien

Die chronische Kupfervergiftung bei Kindern findet sich in der Geschichte erstmals in Indien in Form der ICC (= Indian childhood cirrhosis).

Aus Indien wird seit mehr als 100 Jahren von der Indian childhood cirrhosis (ICC) berichtet (siehe unter 1.1.3.1).

Die Indian childhood cirrhosis blieb weitgehend auf Indien beschränkt und war lange eine landestypische Erkrankung.

Die Kinder waren über mehrere Monate mit Kupferkonzentrationen von wenigen Milligramm am Tag exponiert.

In den Familien mit erkrankten Kindern wurde in erhöhtem Maße Bronze für das Kochen und das Aufbewahren von Milch und Wasser verwendet (66).

Die Kinder erkrankten meist zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr. Hauptsächlich trat die Krankheit aber im zweiten Lebensjahr mit einem Gipfel um den vierzehnten Lebensmonat auf (8).

Der jüngste Patient war sieben Monate alt, der älteste 54 Monate. Statistisch gesehen waren mehr männliche als weibliche Kinder betroffen.

In circa 30 % der Fälle waren mehrere Kinder einer Familie erkrankt, so dass man von einer familiären Häufung sprechen kann (66). Ein autosomal-rezessiver Erbgang mit einer Erkrankungshäufigkeit von zu erwartenden 25 % konnte nicht nachgewiesen werden (64).

Die Häufung konnte 100 Jahre nach der Erstbeschreibung durch den Gebrauch langjähriger Gebrauch von Kupfer- und Messinggefäße in den Familien geklärt werden (96).

Eine besondere Risikogruppe stellten Kinder dar, die aufgrund einer kurzen Stillzeit schon früh mit Milch ernährt wurden; die wies durch die Lagerung in den Kupfer- und Messinggefäßen einen erhöhten Kupfergehalt auf.

Es wurde festgestellt, dass man in der Milch, welche in Kupfergefäßen gekocht und aufbewahrt wurde, schon nach wenigen Stunden einen signifikant erhöhten Kupfergehalt nachweisen konnte (3,04 mg/l bei einem Ausgangswert von 0,39 mg/l). Ähnliches wurde für Messinggefäße festgestellt.

In den Stahlgefäßen blieb der Kupfergehalt unverändert. Die mit Kupfer kontaminierte Milch ist gegenüber Wasser bei der ICC von vorrangiger Bedeutung, da die Milch weitaus mehr Kupfer lösen kann als Wasser.

Außerdem kann die Absorptionsrate des Kupfers im Darm durch Milch gesteigert werden (96).

Von der Krankheit waren in Indien vor allem Hindus aus der Mittelklasse betroffen, da diese vorwiegend die Messinggefäße benutzten. Aus epidemiologischer Sicht fiel auf, dass 76% der ICC- Kinder vom Land kamen.

Unter den chronischen Lebererkrankungen bei Kindern in Indien hatte die ICC mit 53 % den größten Anteil.

Die ICC war der Grund für 5% der Krankenhauseinweisungen sowie für 10% der Todesfälle bei Kindern verantwortlich (8).

Charakteristisch für die ICC war der subakute Verlauf in drei Phasen:

Die erste Phase war meist durch gastrointestinale Symptome sowie einer Hepato- und oder Splenomegalie gekennzeichnet. Einen Ikterus fand man zu dieser Zeit nur sehr selten.

In der zweiten Phase gab es bereits Anzeichen eines Leberversagens. Der Bauchumfang nahm, verbunden mit einer massiven Hepatosplenomegalie, zu. Bei der Hälfte der Kinder beobachtete man in dieser Zeit einen Ikterus.

In der dritten Phase fiel die Leberfunktion rapide ab. Diese Phase führte zum Tod der Kinder.

Insgesamt zeigte sich die ICC zu 80% mit leberunspezifischer Symptomatik.

20% zeigten am Anfang leberspezifische Symptome, aber nur 8% hatten neun Monate vor dem Endstadium Symptome. Die anderen 12% zeigten erst Symptome, als sie sich bereits im Endstadium der Krankheit befanden. Die Prognose der ICC war schlecht (66).

So starben 50% der Kinder innerhalb eines Monats, 85% innerhalb von drei Monaten und 88% innerhalb eines halben Jahres. Entscheidende Prognosekriterien waren Leberinsuffizienzzeichen wie Ikterus und Aszites (8).

Die Todesursachen waren Leberversagen, gastrointestinale Blutungen oder bakterielle Infektionen (9).

Bei asymptomatischen ICC-Geschwistern nahm im Laufe der Zeit der Leberkupfergehalt später wieder ab. Eine eventuell bereits vorhandene Hepatosplenomegalie bildete sich weitgehend wieder zurück. Daraus kann man ableiten, dass ein erhöhter Kupfergehalt der Leberzellen und eine daraus folgende Schädigung wieder reversibel sein kann (52).

Therapeutisch galt:

D- Penicillamin als Kupferchelation erhöhte die Überlebenszeit der bereits symptomatischen ICC- Patienten im Vergleich mit einer Placebogruppe um 24 Tage. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Bei präikterischen Patienten führte die Therapie zu einer erheblichen Verbesserung der Lebenserwartung.

50 % der Patienten unter D- Penicillamintherapie starben nach 148 ± 132 Tagen, während eine Placebovergleichsgruppe zu 100 % nach 41 ± 31 Tagen starb (105).

Eine weitere Studie zeigte, dass D- Penicillamin die Kupferwerte in Serum und Leber signifikant erniedrigte (94).

In einer weiteren Studie wurden ICC- Patienten drei verschiedene Therapien angeboten. Dabei hatte die Gruppe mit Levamisol gegenüber den Gruppen mit Kortikosteroiden und der mit supportiver Therapie eine signifikant höhere Lebenserwartung.

Eine Steroid- sowie eine Zinktherapie brachten keine entscheidende Verbesserung.

Insgesamt waren entscheidende therapeutische Erfolge bei den bereits symptomatisch gewordenen Kindern nicht zu verzeichnen, für die Prognose entscheidend war eine möglichst frühe Diagnosestellung (105).

Die ICC war eine weit verbreitete Krankheit bei Kindern in Indien. Seit der Entdeckung der massiven Kupferspeicherung der ICC- Kinder in der Leber im Jahre 1978 und der Entdeckung des Kupfers als Ursache ist diese Erkrankung in Indien nahezu verschwunden (6).

2.3.2. Die chronische Kupfervergiftung bei Kindern in Österreich

Die folgenden Beobachtungen beziehen sich auf die Publikationen 25, 29, 61 und 92.

Zwischen 1900 und 1974 wurde endemisch in Tirol über eine große Anzahl frühkindlicher Leberzirrhosen im Kindesalter berichtet. 24 Patienten werden von Gögl, 50 Patienten von Födisch und 33 Patienten von Schuler beschrieben.

Insgesamt sind bis heute 138 Patienten aus Tirol mit einer ETIC (Endemic Tyrolean infantile cirrhosis) bekannt.

Die Krankheit war klinisch und pathologisch nicht von der ICC zu unterscheiden.

Ein autosomal-rezessiver Erbgang für die Krankheit wurde propagiert aufgrund der Beobachtung, dass in 76 Familien, welche zusammen 343 Kinder hatten, 112 Fälle der frühkindlichen Leberzirrhose aufgetreten waren. Dies entspricht in etwa der zu erwartenden Auftretenswahrscheinlichkeit von 25 %. Man vermutete, dass die genetischen Störungen und die Umweltbedingungen zusammen zur Ausbildung der Krankheit geführt haben.

Bis heute konnte kein Gendefekt nachgewiesen werden, eine systemische Variante des Morbus Wilson wurde ausgeschlossen.

Durch das Kochen der Milch in unverzinsten Kupfergefäßen wurde das Kupfer aus den Gefäßen herausgelöst, was zu einem erhöhten Kupfergehalt der Milch führte.

Experimentell konnten in einem 1:1 Wasser/Milch-Gemisch, welches für 20 Minuten gekocht wurde, Kupferkonzentrationen von bis zu 63,3 mg/l gemessen werden.

Experimentell erwies sich den Untersuchern das Gemisch als gut trinkbar. Der Geschmack war nicht metallisch. Nach dem Trinken traten weder Übelkeit noch Erbrechen auf.

Der Ersatz des unverzinsten Kupfergeschirrs durch moderne Industrieprodukte hat die Krankheit zum Verschwinden gebracht seit 1974.

Die endemisch auftretende frühkindliche Leberzirrhose wird wie folgt beschrieben.

Es wurden 99 Fälle von Leberzirrhose ermittelt. Von diesen 99 Kindern standen 34 in klinischer Behandlung.

Bei 21 Kindern wurde die Krankheit histologisch als Leberzirrhosen gesichert.

Von diesen 99 Patienten stammten 94 Patienten aus einem eng umschriebenen Gebiet im Bezirk Tirol.

Eine ähnliche endemische Häufung von Leberzirrhosen bei Kindern wurde bisher nur noch in Indien beobachtet.

Die Krankheit manifestierte sich im Durchschnitt im Alter von sieben Monaten. Die Spannweite lag zwischen dem zweiten und dem 24. Monat. Die mittlere Lebenserwartung betrug dann noch etwa drei Monate, wobei Kinder beobachtet wurden, die bereits nach zwei Wochen verstarben. Maximal lebten die Patienten noch elf Monate.

Auffallend war ferner, dass es sich ausschließlich um Säuglinge und Kleinkinder handelt, die im Alter von fünf Wochen bis zu 30 Monaten ad exitum kamen.

Der Mortalitätsgipfel lag zwischen dem achten und 15. Lebensmonat.

Die Erkrankung begann mehr oder weniger schleichend. Klinisch trat sie erst in der letzten Phase in Erscheinung. Alle Kinder gediehen glänzend. Nach einer kurzen Zeit mit Allgemeinsymptomen wie Blässe und Gewichtsverlust kam es zu einer Zunahme des Bauchumfangs.

Von zwei Säuglingen wird berichtet, dass sie bereits in der ersten Lebenswoche einen Ikterus zeigten, der sich bis zu ihrem Tod mit fünf und zehn Monaten noch weiter verstärkte. Der

häufige Ikterus konnte nicht nur an der Haut und in den Skleren beobachtet werden, vereinzelt waren auch die Körperflüssigkeiten bereits gelblich.

Die Ernährung der Kinder war landesüblich.

Zwei Drittel aller Säuglinge wurden ein bis drei Monate gestillt, wobei die meisten Kinder noch zusätzlich Kuhmilch erhielten.

Das dritte Drittel erhielt von Anfang an zu einer Hälfte Milch und zur anderen Hälfte Haferschleim. Ab dem zweiten Monat wurde diesen Kindern Brei zugefüttert.

Die Leber war bei allen Kindern ohne Ausnahme deutlich vergrößert tastbar. Die Konsistenz war hart und derb, der Rand scharf begrenzt.

Ebenso war die Milz bei allen Patienten deutlich vergrößert.

Die Milz zeigte eine Zunahme der Festigkeit und eine Vermehrung des Blutgehaltes.

Die Lymphknoten im Bereich der Leberpforte waren durchwegs vergrößert.

Auch ein Aszites fand sich in den meisten Fällen. Autoptisch war die Gallenblase bei einigen Kindern stark gefüllt. Ein Verschluss des Duktus zysticus wurde bei diesen Patienten nicht festgestellt.

Der Thymus war bei einigen Kindern bereits völlig zurückgebildet. Die Leber war bei fast allen Kindern grün verfärbt. In der Milz war eine Trennung zwischen roter und weißer Pulpa nicht mehr möglich.

Es waren Jungen und Mädchen im Verhältnis von 3:2 betroffen.

Die Prognose war absolut infaust. Es wurde kein Fall bekannt, in dem ein Kind die Krankheit überlebt hat.

Durch den typischen klinischen Verlauf und die histologischen Befunde waren die Tiroler Patienten die größte Gruppe von Patienten, die außerhalb des indischen Subkontinents an der ICC bzw. der Idiopathic Copper Toxicosis erkrankt sind.

2.3.3. Die chronische Kupfervergiftung bei Kindern aus verschiedenen Ländern

Im folgenden Kapitel sollen nun Patienten mit chronischer Kupfervergiftung vorgestellt werden, die nicht aus Deutschland, Österreich oder Indien stammten und unter einem ICC/CKV ähnlichem Bild erkrankten.

Berichte gibt es aus Australien, USA, Irland, Großbritannien; Italien, Singapur, Japan, Kuwait und Ungarn.

Bisher wurden 19 Patienten publiziert, davon konnte bei 6 Patienten eine Kupferexposition nachgewiesen werden.

Gesichert werden konnte eine Exposition bei Berichten aus Australien (zwei Patienten), Irland (zwei Patienten), England und Amerika von Patienten mit einer non- Indian Childhood Cirrhosis oder Idiopathic Copper Toxicosis.

Diese ersten Berichte korrelierten zeitlich mit der erstmaligen Verwendung von Kupferrohren für häusliche Wasserleitungen.

Als Kupferquelle konnte bei diesen Kindern Leitungswasser entdeckt werden, welches über ein Kupferrohr in das Haus geleitet wurde (39, 46, 62, 77, 108).

Weiters wurden vier Patienten einer Familie aus Amerika (46), ein Patient aus Italien (51), ein Patient aus Ungarn (5), ein Patient aus England (4), ein Patient aus Singapur (49) und ein weiterer Patient aus Amerika (1) beschrieben, bei denen die Exposition jeweils fraglich war.

2.3.3.1. Die chronische Kupfervergiftung bei Kindern aus verschiedenen Ländern mit gesicherter Exposition

Australien

Der erste Patient war 14 Monate alt und war nach der Geburt nicht gestillt. Im Leitungswasser, welches aus einem Brunnen über eine Kupferinstallation zugeleitet wurde, konnten bei einem PH- Wert von 4,4 Kupferkonzentrationen bis zu 9,7 mg/ l bestimmt werden.

(In der deutschen Trinkwasserverordnung ist für Kupfer ein Richtwert von 3 mg/ l angegeben, von der WHO liegt dieser bei 1 mg/l.)

Im Alter von 14 Monaten fiel bei dem Kind erstmals eine Zunahme des Bauchumfangs auf.

In der Leber wurde ein Kupfergehalt von 3360 µg/ g Trockengewicht (Normbereich 20 – 50 µg/ g Trockengewicht) festgestellt. Er starb sechs Wochen nach dem ersten Symptom.

Die histologischen Befunde der Leber konnten von denen der ICC- Patienten nicht unterschieden werden (108).

Tabelle 1 Länder und Patienten mit ICC/ CKV

Länder	Patienten mit gesicherter Exposition	Patienten mit nicht gesicherter Exposition
USA	1	4
Irland	2	-
England	1	1
Australien	2	-
Italien	-	1
Singapur	-	4
Kuwait	-	1
Japan	-	1
Ungarn	-	1

Als zweiter Patient aus Australien wurde ein 20 Monate alter Junge beschrieben. Mit 19 Monaten leidet er an rezidivierenden Durchfällen und Erbrechen. Dabei zeigen sich die ersten Symptome einer Hepatopathie. Fünf Wochen später musste er transplantiert werden. Der histologische Befund war identisch zu den Befunden der ICC-Patienten. Der Kupfergehalt der Leberzellen war um ein Vielfaches erhöht. Das Wasser der Familie, welches für die Herstellung der Babynahrung verwendet wurde, hatte einen Kupfergehalt von 7,8 mg/l (77).

Irland

Ein bei Erkrankungsbeginn zehn Monate alter Junge, welcher nicht gestillt war, wurde erstmals im Alter von neun Wochen ikterisch. Der Ikterus verschwand zwischenzeitlich, kehrte jedoch im Alter von zehn Monaten wieder zurück. Dabei wurde auch eine Zunahme des Bauchumfangs beobachtet.

Im Trinkwasser des Kindes fand sich bei einem pH-Wert von 6,3 eine Kupferbelastung von 8-30 mg/ l. Der Leberkupfergehalt war mit 1245 µg/ g Trockengewicht deutlich erhöht. Er verstarb vier Wochen später (4).

Ein zweites irisches Kind war bei Erkrankungsbeginn 15 Monate alt und ebenfalls nicht gestillt. Im Leitungswasser wurde bei einem pH-Wert von 5,1 eine Kupferbelastung von 6,4 bis 5,3 mg/ l festgestellt. Bei der Biopsie wurde der Leberkupfergehalt mit 1800 µg/ g

Trockengewicht ermittelt. Das Mädchen stirbt vier Wochen nach dem sie zum ersten Mal Symptome einer Hepatopathie gezeigt haben.

Bei beiden irischen Patienten fiel ein stark erhöhter Kupfergehalt der Niere auf (4).

USA

Ein weiterer Bericht über ein Kind mit chronischer Kupfervergiftung kam aus den USA.

Es war nicht gestillt, war jedoch im ersten Lebensjahr nur für vier Wochen exponiert. Seit dem 14. Lebensmonat litt es an einer Polydipsie, aufgrund welcher es täglich vier Liter trank. Im Leitungswasser der Familie wurde eine Kupferkonzentration von 1,13 mg/ l bestimmt. Im Alter von zwei Jahren wurden bei diesem Kind Zeichen der Indian Childhood Cirrhosis gefunden. Leberbiopsien im Alter von 22 und 30 Monaten zeigten eine progressive Veränderung einer Leberfibrose zu einer mikronodulären Leberzirrhose. Der Leberkupfergehalt wurde mit 1500 µg/ g Trockengewicht bestimmt (1).

England

Aus Sheffield wurde von einem 15 Monate alten Jungen berichtet. Fünf Wochen vor der Einweisung in die Klinik zeigen sich bei ihm erstmalig Verhaltensauffälligkeiten. Es kommt zudem zu rezidivierenden Durchfällen. Bei der Aufnahme war die Leber zwei Zentimeter unterhalb des Rippenbogens zu palpieren. Zwei Monate zuvor war die Familie in ein Haus gezogen, in dem Kupferkonzentrationen in der Warmwasserleitung von 0,8 mg/ l bestimmt werden konnten. Insgesamt war das Kind für drei Monate exponiert. Es wurde mit D-Penicillamin therapiert (39).

Bei den bisher erwähnten Patienten konnte die Exposition jeweils geklärt werden.

Bei den folgenden 13 Patienten blieb diese bis heute unklar.

2.3.3.2 Die chronische Kupfervergiftung bei Kindern aus verschiedenen Ländern ohne gesicherte Exposition

USA

Es wird von vier Geschwistern berichtet (zwei Jungen, zwei Mädchen), die alle zwischen dem fünften und siebten Lebensjahr verstarben (46).

Das älteste Kind war sechs Jahre alt, als es mit einem zunehmenden Ikterus ins Krankenhaus eingewiesen wird. Dieser hatte sich erstmals vier Wochen davor gezeigt. Davor fand sich eine kurze Periode mit rezidivierendem Erbrechen und Durchfällen.

Das Kind verstarb vier Wochen später. In der Leber wurde eine Kupferkonzentration von 1031 µg/ g Trockengewicht bestimmt.

Das zweite Kind war bis zum Alter von fünf Jahren in gutem Allgemeinzustand, als sich bei ihm erstmalig eine Zunahme des Bauchumfangs zeigte. Vier Wochen später wurde es in die Klinik eingewiesen, in welcher er vier Monate später verstarb. Bei der Biopsie wurde ein Leberkupfergehalt von 2083 µg/ g Trockengewicht bestimmt.

Das dritte Kind war bis zum Alter von vier Jahren gesund. Leberbiopsien im Alter von zwei und drei Jahren zeigten angeblich nur gespeichertes Glykogen, was im Nachhinein nicht mehr überprüft werden konnte. 18 Wochen vor seinem Tod zeigt sich bei ihm erstmals eine Zunahme des Bauchumfangs. Das Leberkupfer wurde mit 708 µg/ g Trockengewicht ermittelt.

Das vierte Kind war ebenfalls bis zum Alter von fünf Jahren in sehr gutem Allgemeinzustand, bis sich sechs Wochen vor der stationären Aufnahme erstmalig eine Zunahme des Bauchumfangs zeigte. Sieben Monate später verstarb es. Bei einer Leberbiopsie wurde der Kupfergehalt mit 992 µg/ g Trockengewicht bestimmt.

Ungarn

Der Patient war seit der fünften Lebenswoche ikterisch. Im Alter von zwei Monaten, vier und sechs Jahren musste sie jeweils stationär behandelt werden. Im Laufe dieser Zeit entwickelte sich bei ihr eine Leberzirrhose, die im Alter von neun Jahren zum Tod führte. Histologisch zeigte sich bei ihr das Bild einer postnekrotischen Zirrhose. Der Leberkupfergehalt wurde mit 2947 bzw. 3564 µg/ g Trockengewicht bestimmt (5).

Italien

Ein zehn Jahre alter Patient mit einer chronischen Lebererkrankung wurde erstmals mit zwei Jahren mit einem Ikterus und einer Hepatosplenomegalie stationär behandelt.

Histologisch wurde bei ihm nach dem Tod acht Jahre später eine "mikro-mikronoduläre Leberzirrhose" festgestellt. Es konnte ein Kupfergehalt von 1970 µg/ g Trockengewicht in den Leberzellen festgestellt werden (51).

Singapur

Aus Singapur wird von vier Geschwistern berichtet, von denen drei im Alter zwischen vier und sechs Jahren an Lebererkrankungen verstorben sind.

Beim vierten Kind, einem zwei Jahre alten Jungen, konnte bei einer Leberbiopsie ein Kupfergehalt der Hepatozyten von 1200 µg/ g ermittelt werden. Eine Kupferexposition konnte jedoch auch hier nicht nachgewiesen werden (49).

England

Aus einem Vorort von London wurde ein 29 Monate altes Mädchen beschrieben. Ihre Krankengeschichte begann zwei Wochen vor der stationären Aufnahme, als sie zunehmend ikterisch wurde und mit wachsendem Bauchumfang überwiesen werden musste.

Vier Wochen nachdem sich die ersten Symptome bemerkbar gemacht hatten, musste sie transplantiert werden. Histologisch fand sich eine mikronoduläre Leberzirrhose mit einer Kupferspeicherung von 1100 µg/ g Trockengewicht. Durch Wasseruntersuchungen und anamnestische Befragungen zur Säuglingsernährung konnte keine Kupferquelle nachgewiesen werden (4).

Japan

Aus Japan wurde von einem Patienten berichtet, bei dem erstmals im Alter von 6 Monaten eine Hepatosplenomegalie auffiel. Im Alter von 6 Jahren entwickelte sich bei ihm ein rasches Leberversagen, was eine Lebertransplantation notwendig machte. Histologisch zeigte sich eine Fibrose mit Mallory- Bodies und mikronodulären Knoten. Der Leberkupfergehalt lag bei 2500 µg/ g Trockengewicht (62).

Kuwait

Aus Kuwait wurde von einem Patienten berichtet, der 13 Monate nach Erstmanifestation an einer Lebererkrankung im Alter von 1,5 Jahren verstarb. In der Biopsie fand sich ein Leberkupfer von 425 µg/ g Trockengewicht (3).

Tabelle 2: Die chronische Kupfervergiftung in verschiedenen Ländern

Länder mit gesicherten CKV-Patienten	Zahl der Patienten
Deutschland	34
Österreich	138
Australien	2
Amerika	1
Indien	viele
Irland	2
England	1
Länder mit Verdacht CKV-Patienten	Zahl der Patienten
Ungarn	1
Singapur	4
Italien	1
England	1
Amerika	4
Kuwait	1
Japan	1
Korea	1

Diese Zusammenstellung zeigt eine weltweite Verbreitung der Kupfervergiftung. Ursächlich fand sich einerseits Kupfergeschirr, andererseits die Verwendung von Kupferrohren in der Trinkwasserversorgung.

Zu den letzteren lassen sich auch die im folgenden Kapitel in Deutschland beschriebenen Patienten rechnen.

3. Chronische Kupfervergiftungen in Deutschland

Seit 1978 tritt in Deutschland eine Erkrankung auf, die vorwiegend Säuglinge und Kleinkinder befällt, die sich vorwiegend als Lebererkrankung äußert und deren Ursache zunächst unerkannt blieb. Erst 1986 wurden Ursache und Pathogenese der Erkrankung aufgedeckt: Die Kinder, fast ausschließlich Säuglinge, hatten eine Vergiftung erlitten durch Kupfer im Trinkwasser, das aus kupfernen Leitungen stammte und mit dem die Milchnahrung für die Säuglinge zubereitet worden war (7, 20, 21, 59, 60). Ursache für die Kupferkontamination des Trinkwassers sind korrosive Prozesse in den Leitungen, in deren Folge Kupfer in das von Natur aus fast kupferfreie Trinkwasser gelangt. Als chronische Vergiftung erkannt wurde die Erkrankung durch eine starke Kupferanreicherung in der Leber der Patienten, die nur auf eine überhöhte Kupferzufuhr mit der Nahrung zurückgeführt werden konnte. (21).

Histopathologische Untersuchungen der Leber der Kinder deckten eine Zirrhose auf, die identisch war mit einer bis dahin vorwiegend in Indien aufgetretenen Lebererkrankung, der sog. Indian Childhood Cirrhosis (siehe Kapitel 2). Für diese Erkrankung, deren Ursache für fast 100 Jahre nicht erkannt worden war, war kurz zuvor ebenfalls Kupfer als Ursache entdeckt aber nur von wenigen Untersuchern akzeptiert worden. Weitere Untersuchungen in Indien und auch die Beobachtungen in Deutschland haben dann das Kupfer als Krankheitsauslöser gesichert.

Nachdem jetzt feststeht, dass die Erkrankung auf eine Vergiftung zurückzuführen ist, muss ihr klinisches Erscheinungsbild neu bewertet werden. Die Kupfer induzierte Zirrhose darf nicht länger als eigenständige Erkrankung, sie muss vielmehr als das Endstadium einer chronischen Vergiftung angesehen werden. Es ist also zu erwarten, dass es Patienten gibt (1) in latenten Vorstadien der Vergiftung (mit einer Kupferakkumulation im Organismus ohne Symptome und Zeichen), (2) Patienten mit inapparenter Erkrankung (mit Kupfer induzierten Organschäden ohne Krankheitssymptome, aber bereits mit nachweisbaren Krankheitszeichen), (3) Patienten mit manifester Erkrankung (mit Symptomen, aber noch ohne Leberzirrhose) und schließlich (4) Patienten im Spätstadium der Erkrankung (charakterisiert durch die Leberzirrhose typischer Ausprägung) (21).

Bisher, das zeigt die Nomenklatur (Indian childhood cirrhosis, als Beispiel), war lediglich das Stadium 4, das Finalstadium, als Krankheitseinheit anerkannt und für die Diagnose der Erkrankung war der histopathologische Befund maßgeblich. Dies bedeutet aber, dass die Erkrankung nur mittels Leberbiopsie oder Autopsie diagnostiziert werden kann. Aus klinischer Sicht ist dies ein unbefriedigender Zustand. In dieser Arbeit wird deshalb versucht, aus eigen- und familienanamnestischen Angaben, aus Umweltbedingungen, aus klinischen Untersuchungsbefunden und Laborbefunden bei Patienten mit fortgeschrittener Vergiftungserkrankung Hinweise zu erhalten, die geeignet sind, die Vergiftungserkrankung anhand klinischer Kriterien zu diagnostizieren und möglichst auch bereits in ihren Frühformen zu erkennen.

In diesem Kapitel 3 sollen anhand der Anamnesen und Krankheitsverlauf Gemeinsamkeiten und Auffälligkeiten der Patienten mit der chronischen Kupfervergiftung (CKV) aufgezeigt werden.

Im folgenden Kapitel 4 werden auffällige klinische und laborchemische Untersuchungsbefunde beschrieben.

Im Kapitel 5 werden wegen der besonderen diagnostischen Bedeutung die Untersuchungsbefunde im Kupfer- und Coeruloplasminstoffwechsel anhand einer Studie weiter untersucht

3.1 Klinische Verlaufsbeobachtung von 33 Patienten mit chronischer Kupfervergiftung

Im folgenden Abschnitt werden die 33 Patienten aus Deutschland mit systemischen Zeichen der Erkrankung in einer kurzen Chronik vorgestellt, in welcher ein Überblick über Geburtstag, Stillzeit, den Krankheitsverlauf (Symptome und Zeitpunkte ihres Auftretens) sowie über die Herkunft des Kupfers gegeben wird.

Im Anschluss an jeden Patienten werden Geburtsdatum, Stillzeit, Art des ersten Symptoms und Zeitpunkt, Krankenhausaufenthalte, die Expositionszeit bis zum Tod bzw. bis zur Therapie sowie die vorhandenen Kupferquellen tabellarisch zusammengefasst.

Die Patienten werden zwei Gruppen zugeordnet. In der ersten Gruppe (Gruppe 1) sind die Patienten, die verstorben sind, und in der zweiten Gruppe (Gruppe 2) sind die Patienten, die überlebt haben, zusammengefasst.

Jeder Patienten wird unter einer doppelten Nummer geführt: die erste Nummer gibt an ob der Patient verstorben (1) ist oder überlebt (2) hat, die zweite Nummer die Reihenfolge der Bearbeitung.

Patienten der Gruppe 1

Im Folgenden sind die Familien und der Krankheitsverlauf der Patienten beschrieben, welche an den Folgen der chronischen Kupfervergiftung verstorben sind.

Patientin 1-01

Die Familie dieser Patientin lebt im Emsland. Das Mädchen wurde am 21.08.86 als erste von drei Schwestern geboren. Sie wurde nicht gestillt. Bis zum 14.08.87, also fast im gesamten ersten Lebensjahr, erschien sie gesund.

Ab 15.08.87 wurden Müdigkeit, Gewichtsverlust und Nahrungsverweigerung bemerkt. Am 08.09.1987 kam Fieber hinzu und eine deshalb veranlasste kinderärztliche Untersuchung deckte eine Otitis media und eine Anämie auf. Am selben Tag, also drei Wochen nachdem die ersten Krankheitszeichen aufgefallen waren, wurde das Mädchen (im Alter von 12½ Monaten) ins Krankenhaus Vechta eingewiesen.

Dort wurde sie zehn Tage stationär behandelt und am 18.09.87 fieberfrei, bei weiterhin pathologischem Gerinnungsstatus (Zeichen einer Hepatopathie) nach Hause entlassen.

Am 21.09.87 trat erneut Fieber (bis 39°C) auf. Deshalb erfolgte noch am selben Tag eine zweite stationäre Aufnahme.

Am 24.09.87 wurde die Patientin zu weiterer Diagnostik und Behandlung in die Universitätskinderklinik Hamburg-Eppendorf verlegt. Dort ist sie am 03.10.87 an Multiorganversagen gestorben.

Bei der Sektion zeigte sich histopathologisch eine feinknotige Leberzirrhose; der Kupfergehalt der Leber betrug 651 µg/g Trockengewicht.

Eine Ursache der Erkrankung des Kindes wurde damals nicht gefunden.

Auf die Patienten wurde die Erfassungsstelle aufmerksam gemacht von Prof. Müller-Höcker. Er hatte anlässlich seiner Umfrage von der Patientin Mitteilung erhalten von Mitarbeitern des Instituts für Pathologie der Universität Hamburg.

Bei Hausbesuchen in der Familie wurde tatsächlich eine Kupferkontamination des Trinkwassers entdeckt.

Aus der Familienanamnese ist folgendes beachtenswert:

Die Großmutter des Kindes litt seit dem Umbau des Hauses, in dem sie mit der Familie ihres Sohnes (dem Vater der Patientin) lebte, unter gastrointestinalen Beschwerden („Magendruck“, Übelkeit, Brechreiz), die regelmäßig auftraten, wenn sie Kaffee trank, der mit dem Wasser aus dem Wasserhahn in der Küche zubereitet war. Die Beschwerden traten nicht auf, wenn sie sich Kaffee mit dem Wasser aus dem Wasserhahn in der Waschküche zubereitete. Die Großmutter führte dies auf die „neuen Leitungen“ zurück, denn beim Umbau des Hauses, waren die Wasserleitungen, welche die Küche versorgten, neu installiert worden. Ihre Beschwerden veranlassten die Großmutter auch dazu, die Flaschennahrung für ihre Enkeltochter (die Patientin) nur mit Wasser der Waschküche und nie mit dem Wasser der Küche zuzubereiten. Bei der Mutter sind die Beschwerden nie aufgetreten. Folglich erhielt das Mädchen immer wenn diese und nicht die Großmutter es betreute, eine Flaschennahrung, die mit dem Wasser der Küche zubereitet war.

Anlässlich des Hausbesuches wurden Wasserproben aus Küche und Waschküche untersucht. Es zeigte sich, dass nur die aus der Küche kupferhaltig waren. Beim Umbau des Hauses waren in die Küche Kupferleitungen neu verlegt worden, die Wasserleitungen in die Waschküche, verzinkte Eisenleitungen, waren verblieben. Auch die Beschwerden der Großmutter der Patientin waren also tatsächlich auch auf Kupfervergiftungen (allerdings mit gastrointestinalen Symptomen) zurückzuführen.

Beachtenswert ist in dieser Familie außerdem eine weitere Beobachtung:

In dem Jahr der Erkrankung der Patientin wurde der Hund der Familie, eine Hündin, zusammen mit sechs ihrer Welpen in einem Zwinger außerhalb des Hauses gehalten; ein weiterer Welpen war von der Familie ins Haus geholt worden und lebte ausschließlich dort. Dieser ist während der Erkrankung des Kindes eingegangen. Der Tierarzt stellte einen Ikterus fest und vermutete eine Lebererkrankung. Die übrigen Hunde blieben sämtlich gesund. Sie erhielten ihr Wasser aus der Gartenleitung, die aus verzinkten Eisenrohren bestand. Der eingegangene, mit der Familie lebende Hund erhielt sein Wasser aus der kupfernen Leitung der Küche.

Patient 1-01, geboren 21.08.86, Mädchen
Nicht gestillt
1. Symptom Müdigkeit, Gewichtsverlust ab 15.08.87 nach 358 Lebenstagen
Krankenhausaufenthalte vom 08.09.87 bis 18.09.87 und vom 21.09.87 bis 03.10.87
Verstorben am 03.10.87 nach 385 Tage dauernden Exposition
Kupferleitung, Hausbrunnen

Patientin 1-02

Die Patientin ist das zweite von insgesamt vier Kindern einer Familie aus dem Emsland. Das erste Kind, ein Mädchen, blieb gesund, die nachfolgenden drei Kinder (ein Mädchen und zwei Jungen) sind verstorben. Die Patientin wurde am 15.12.80 geboren. Sie wurde nicht gestillt. Bis zum 15.06.81 erschien sie gesund. (Familienchronik siehe bei 1-04).

Am 15.06.81 erkrankte sie mit rezidivierendem Erbrechen, Nahrungsverweigerung und einer weinerlichen Stimmung.

Mit erhöhter Temperatur und einer Leukozytose wurde sie am 25.06.81 in die Universitäts-Kinderklinik Münster/Westfalen eingewiesen. Es fand sich eine massive Hepatosplenomegalie. In der Leberbiopsie fanden sich elektronenmikroskopisch ein Hinweis auf eine Glykogenose Typ IV.

Während des stationären Aufenthaltes hatte sich der Zustand des Mädchens gebessert und es wurde am 25.07.81 nach Hause entlassen. In den folgenden zweieinhalb Monaten erfolgten wiederholt ambulante Untersuchungen in der Klinik.

Wegen einer Seidlmayer'schen Kokardenpurpura wurde die Patientin vom 16.10.81 bis zum 23.10.81 stationär in der Kinderklinik Lingen behandelt.

Am 04.12.81 wurde das Kind abermals in die Kinderklinik der Universität in Münster eingewiesen. Der Mutter war zuvor eine weitere Zunahme des Bauchumfangs aufgefallen, das Kind wurde dyspnoeisch. Ein Ikterus wurde erkennbar. Wegen der infausten Prognose der vermeintlichen Glykogenose Typ IV wurde auf eine weitergehende Diagnostik und Therapie verzichtet.

Am 12.12.81 verstarb das Kind unter den Zeichen der Leberinsuffizienz. Bei der Obduktion wurde eine Leberzirrhose mit einem vollständigen kleinknotigen Parenchymbau festgestellt.

Die Patientin 1-02 wurde der Erfassungsstelle (zusammen mit ihren Geschwistern, den Patienten 1-03 und 1-04) gemeldet von der Mutter des Kindes 2-01 anlässlich des Hausbesuches in ihrem Haus.

Patient 1-02, *15.12.80, Mädchen
Nicht gestillt
1. Symptom Erbrechen und Nahrungsverweigerung am 15.06.81 nach 182 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalte: 25.06.81 bis 25.07.81, 16.10.81 bis 23.10.81 und 04.12.81 bis 12.12.81
Verstorben am 12.12.81 nach einer Exposition von 317 Tagen
Kupferleitung, Hausbrunnen

Patient 1-03

Der Patient wurde am 07.10.82 geboren und ist der Bruder der vorhergehenden Patientin. (Familienchronik siehe bei 1-04).

Auch er war nicht gestillt worden.

Am 26.01.83 musste er erstmals stationär aufgenommen werden, nachdem bei ihm zwei Wochen zuvor erstmals eine Gelbfärbung der Haut sowie hellere Stühle auffielen. Zudem wurde ein dunkler Urin festgestellt. Nach einer Blutuntersuchung beim Hausarzt wurde er dann ins Krankenhaus überwiesen. Dort blieb er stationär bis zum 04.04.83. In dieser Zeit wurde bei ihm eine Leberbiopsie durchgeführt, welche eine Riesenzellhepatitis mit massiv ausgebildeter intrazellulärer Cholestase. Klinisch fanden sich während dieses Aufenthaltes eine Hepatosplenomegalie, ein cholestatischer Ikterus und eine mäßige Dystrophie. Nach seiner Entlassung kommt er am 13.05.83 bereits somnolent im Alter von sieben Monaten

wieder zur stationären Aufnahme in die Kinderabteilung des Sankt Bonifatius- Hospitals in Lingen. Es kam dort zum Exitus letalis im Koma hepaticum am 18.05.83.

Auch dieser Patient wurde der Erfassungsstelle (zusammen mit seinen Geschwistern, den Patienten 1-02 und 1-04) gemeldet von der Mutter des Kindes 2-01 anlässlich des Hausbesuches in ihrem Haus.

Patient 1-03, *07.10.82, Junge
Nicht gestillt
1. Symptom Gelbfärbung der Haut, entfärbter Stuhl am 12.01.83 nach 95 Tagen
Krankenhausaufenthalte: 26.01.83 bis 04.04.83 und 13.05.83 bis 18.05.83
Verstorben am 18.05.83 nach einer Expositionsdauer von 149 Tagen
Kupferleitung, Hausbrunnen

Patient 1-04

Der Patient wurde am 09.09.83 geborenen vierten Kind der Familie und Bruder der Patienten 1-02 und 1-03, gibt es keine weiteren klinischen oder labor-chemischen Untersuchungsbefunde aus der Zeit seiner späteren Erkrankung. Er wurde, als diese im zweiten Lebenshalbjahr auch bei ihm manifest wurde, die seinen Eltern von den zuvor verstorbenen Kindern bekannt waren, nicht in ärztliche Behandlung gebracht. Der Junge verstarb am 10.07.84 zu Hause im Alter 305 Tagen (zehn Monaten).

Auch dieser Patient wurde der Erfassungsstelle (zusammen mit seinen Geschwistern, den Patienten 1-02 und 1-03) gemeldet von der Mutter des Kindes 2-01 anlässlich des Hausbesuches in ihrem Haus.

Die folgenden zusätzlichen Informationen wurden der Erfassungsstelle durch CA Dr. Welling anlässlich einer Besprechung in der Kinderabteilung des Kreiskrankenhauses Lingen mitgeteilt:

Dieser Patient wurde auf Veranlassung des Chefarztes der Kinderabteilung in Kenntnis des Schicksals der beiden älteren und verstorbenen Geschwister am Tag nach seiner Geburt aus der Geburtsklinik in die Kinderabteilung zur Untersuchung verlegt und dort 3 Wochen beobachtet (stationärer Aufenthalt vom 10.09.1983 bis zum 04.10.1983). Bei dem völlig gesund wirkenden Neugeborenen wurden als Zeichen einer Hepatopathie gefunden: erhöhte Transaminasen, einschließlich der gammaGT; die Werte wurden niedriger bis zur Entlassung, jedoch nicht völlig normal.

Interpretation: Die bei der Geburt nachzuweisende Hepatopathie kann nur pränatal entstanden sein und kann deshalb direkt auch nicht mit einer Vergiftung durch das Kupfer im Trinkwasser der Familie in Zusammenhang gebracht werden. Indirekt ist sie mit großer Wahrscheinlichkeit jedoch Folge der Kupferbelastung des Trinkwassers: als Folge einer intrauterine Kupfervergiftung bei einer Kupfer belasteten Mutter in der Schwangerschaft. Eine intrauterine und die nachfolgende postnatale Vergiftung des ebenfalls nicht gestillten Kindes haben dann mit großer Wahrscheinlichkeit auch bei diesem Kind der Familie zu der tödlichen Erkrankung geführt.

Patient 1-04, *09.09.83, Junge
Nicht gestillt
1. Symptom unbekannt
Krankenhausaufenthalt vom 10.09.83 bis 04.10.83
Verstorben am 10.07.84 nach einer Expositionszeit von 281 Tagen
Kupferleitung, Hausbrunnen

Hier im Folgenden eine kurze Familienchronik der Patienten 1-02, 1-03 und 1-04, im zeitlichen Zusammenhang zum Einbau der Kupferleitungen:

Wasserversorgung aus Hausbrunnen; keine Kupferleitungen

1978 Geburt des 1. Kindes, Mädchen, nicht gestillt, gesund

1979 Einbau der Kupferleitungen

1980 Geburt des 2. Kindes, Mädchen, nicht gestillt, Leberzirrhose, verstorben 1981

1982 Geburt des 3. Kindes, Junge, nicht gestillt, Leberzirrhose, verstorben 1983

1983 Geburt des 4. Kindes, Junge, nicht gestillt, Leberzirrhose, verstorben 1984

Patient 1-05

Der Patient wurde am 26.04.77 geboren. Er wurde nicht gestillt und ist normal gediehen bis Januar 1978, als er an Keuchhusten erkrankte und in schlechten Allgemeinzustand kam. Anfang April 1978, also im 11. Lebensmonat, fielen der Mutter helle Stühle und eine Gelbfärbung seiner Skleren auf. Bei einer kinderärztlichen Untersuchung wurde eine Hepatosplenomegalie entdeckt und er deshalb (am 10.04.78) in die Kinderklinik des Marienhospitals Osnabrück eingewiesen. Dort ist er am 10.05.78 an einer Ösophagus-Varizenblutung verstorben.

Bei der Obduktion wurde eine schwere, diffuse und weit fortgeschrittene Leberzirrhose mit ungewöhnlich stark ausgeprägten Gallengangswucherungen und nur schwachen Zeichen einer entzündlichen Aktivität gefunden. Eine Ursache für die Erkrankung wurde zunächst nicht gefunden.

Der Patient wurde der Erfassungsstelle gemeldet von Dr. Rieckers, dem damaligen Chefarzt der Kinderklinik des Marienhospitals in Osnabrück, nachdem dieser von den Kupfer bedingten Erkrankung der Kinder in Lingen erfahren hatte.

Das Trinkwasser der Familie wurde aus einem Hausbrunnen gewonnen. Dieses wurde über eine Kupferleitung in das Haus zugeleitet.

Patient 1-05, *26.04.77, männlich
Nicht gestillt
1. Symptom Ikterus und helle Stühle am 01.04.78 nach 339 Tagen
Krankenhausaufenthalt vom 10.04.78 bis 10.05.78
Verstorben am 10.05.78 nach einer Exposition von 349 Tagen
Kupferleitung, Hausbrunnen

Patient 1-06

Der Patient, ein Bruder von Patient 2-12, wurde als neuntes Kind gesunder Eltern am 15.02.86 geboren. Als einziges nicht gestilltes Kind der Familie mit 10 Kindern wirkte er - abgesehen von einem Scharlach – völlig gesund, bis er ab dem 06.05.87 eine zunehmende Unruhe zeigte, eine Augenentzündung („eitrige Augen“) bekam und sich ein Ikterus entwickelte. Auch bei ihm wurde anlässlich einer kinderärztlichen Untersuchung eine Hepatosplenomegalie festgestellt. Er wurde ins Kinderhospital Osnabrück eingewiesen, dort vom 15.05.87 bis zum 21.05.87 behandelt und dann in die Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover verlegt; dort ist er am 25.05.87 verstorben.

Der Obduktionsbefund ergab eine feinknotige Leberzirrhose mit ausgeprägten Gallengangswucherungen sowie einer mäßigen Verfettung des Restparenchyms und herdförmigen Leberzellnekrosen.

Der Patient wurde der Erfassungsstelle von Prof. Mühlendahl, dem CA des Kinderhospitals Osnabrück gemeldet.

Beim Hausbesuch in der Familie stellte sich heraus, dass der Patient als einziges von 10 Kindern nicht gestillt wurde und seine Mutter die Flaschenmilch vorwiegend mit Wasser aus einem kupfernen Warmwasserboiler zubereitet hatte.

Patient 1-06, *15.02.86, Junge
Nicht gestillt
1. Symptom Unruhe, Augeninfektion und Ikterus am 06.05.87 nach 443 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 15.05.87 bis 25.05.87
Verstorben am 25.05.87 nach einer Expositionsdauer von 452 Tagen
Kupferboiler, Hausbrunnen

Die Patienten 1-07 und 1-08 ein Mädchen und ein Junge, sind Zwillinge, die am 11.09.80 geboren und für nur etwa zwei bis drei Wochen gestillt wurden. Das dritte Kind der Familie, ein jüngerer Bruder, blieb gesund.

Patientin 1-07

Die Patientin (Familienchronik siehe bei 1-08), das Mädchen des Zwillingspaars entwickelte sich normal. Am 27.7.1981 fiel anlässlich der U6 ein dicker Bauch auf und anschließend eine zunehmende Müdigkeit bemerkt. Am 02.09.81 wurde das Kind in die Kinderklinik der Universität Münster eingewiesen und dort bis zum 25.09.81 behandelt. Am 05.10.81 fiel das Kind zu Hause in ein Coma hepaticum, wurde in das St. Bonifatius-Hospital Lingen eingewiesen und ist dort am 08.10.81 im Alter von 13 Monaten verstorben.

Die Patientin wurde (zusammen mit ihrem Zwillingbruder) der Erfassungsstelle von Dr. Welling, dem CA der Kinderklinik des Kreiskrankenhauses Lingen gemeldet.

Patient 1-07, *11.09.80, Mädchen
2-3 Wochen gestillt
1. Symptom dicker Bauch und Müdigkeit am 30.07.81 nach 300 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 11.09.80 bis 19.09.80, 02.09.81 bis 25.09.81 und 05.10.81 bis 08.10.81
Verstorben am 08.10.81 nach einer Exposition von 344 Tagen
Kupferleitung, Hausbrunnen

Patient 1-08

Bei dem Patient, geboren am 11.09.1980, dem Zwilling Bruder von Patientin 1-07, wurde anlässlich der U5, am 27.04.1981, also im Alter von 7½ Monaten eine Hepatomegalie (5 cm) und eine geringe vergrößerte Milz festgestellt. Bei einer Kontrolluntersuchung drei Tage später waren die Organe nicht mehr vergrößert palpierbar. Drei Monate später, am 27.07.81, wurde dann anlässlich der U6 erneut eine Hepatosplenomegalie entdeckt. Am 12.08.1981 wurde der Patient in die Kinderklinik der Universität Münster eingewiesen; dort ist er neun Tage später, am 21.09.81, verstorben

Der Patient wurde (zusammen mit seiner Zwillingsschwester) der Erfassungsstelle von Dr. Welling, dem CA der Kinderklinik des Kreiskrankenhauses Lingen gemeldet.

Patient 1-08, *11.09.80, Junge
2-3 Wochen gestillt
1. Symptom Hepatosplenomegalie am 27.04.81 nach 207 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 11.09.80 bis 19.09.80, 12.08.81 bis 21.09.81
Verstorben am 21.09.81 nach einer Exposition von 311 Tagen
Kupferleitung, Hausbrunnen

Familienchronik der Patienten 1-07 und 1-08

Wasserversorgung der Patienten 7/8 aus einem Hausbrunnen mit Kupferleitungen
 1980 Geburt von Zwillingen, beide nur 2-3 Wochen gestillt, Leberzirrhose, verstorben 1981
 1983 Anschluss an zentrale Wasserversorgung
 1985 Geburt des 3. Kindes, nicht gestillt, gesund

Patient 1-09

Der Patient wurde am 28.11.86 in der Nähe des Steinhuder Meeres als Kind gesunder Eltern geboren und für sechs Wochen gestillt.

Im April 1987, also im Alter von 5 Monaten, erkrankte er an einer Bronchopneumonie und wurde vom 25.04.87 bis zum 06.05.87 stationär in der Kinderabteilung des Krankenhauses Neustadt am Rübberge behandelt. Symptome und Zeichen einer Hepatopathie fanden sich

keine, es wurde jedoch eine leichte Dystrophie festgestellt und eine Hydrozele testis gefunden.

Im August 1987, im Alter von 9 Monaten, erkrankte der Junge an Pertussis. Bei der kinderärztlichen Untersuchung war der Patient auffallend blass und es stellte ich heraus, dass er (nach Angaben der Mutter) seit einiger Zeit schlecht getrunken hatte. Seine Wachstumskurve zeigte einen Stillstand des Gewichts- und Längenwachstums seit dem sechsten Lebensmonat auf.

Im Oktober 1987 wurde der Patient erneut ins Krankenhaus Neustadt eingewiesen, weil seine Hydrozele größer geworden war und sein Bauchumfang stark zugenommen hatte. Die Untersuchungen deckten eine Leberinsuffizienz, einen Aszites und multiplen Hämatoome auf. Der Patient wurde deshalb zwei Wochen später in die Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover verlegt, dort ist er am 10.12.1987 verstorben.

Bei der Obduktion fand sich eine feinknotige Leberzirrhose mit ausgedehnten Narbenfeldern.

Auf den Patienten wurde die Erfassungsstelle von Prof. Müller-Höcker aufmerksam gemacht. Er hatte von dem Patienten anlässlich seiner Umfrage Mitteilung erhalten von Mitarbeitern des Instituts für Pathologie der Medizinischen Hochschule Hannover.

Patient 1-09, *28.11.86, Junge
5 Wochen gestillt
1. Symptom Blässe und Nahrungsverweigerung am 01.08.87 nach 208 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 25.04.87 bis 06.05.87, 17.10.87 bis 10.12.87
Verstorben am 10.12.87 nach einer Exposition von 277 Tagen
Kupferleitung

Patient 1-10

Der Patient wurde am 14.11.83 als erstes von zwei Kindern geboren und für acht Wochen gestillt.

Außer einer Infektion der oberen Luftwege im Alter von drei Monaten wirkte der Junge zunächst gesund. Im September 1984 fielen der Mutter auf: schlechter Appetit, zunehmende Unruhe und einer Polydipsie. Bei einer kinderärztlichen Untersuchung wurde eine große Leber von harter Konsistenz getastet und der Junge am 18.09.84 in die Kinderklinik Gilead in Bethel/Bielefeld eingewiesen. Eine Ursache für die Hepatopathie wurde nicht gefunden und der Junge in besserem Allgemeinzustand am 28.09.84 nach Hause entlassen mit der Auflage, zwei Wochen später zu einer Leberbiopsie wieder aufgenommen zu werden.

Die Eltern stellten den Jungen in der ersten Woche nach der Entlassung einem Heilpraktiker vor, der ihn mit (alkoholhaltigen?) Tropfen behandelte. In den folgenden Tagen entwickelte sich starker Ikterus, so dass der Junge am 07.10.84 wieder in die Klinik eingewiesen wurde; dort ist er am 09.10.84 unter dem klinischen Bild einer akuten Leberdystrophie verstorben.

Der Sektionsbefund ergab histologisch eine panlobuläre, hypertrophe Leberzirrhose.

Auf den Patienten wurde die Erfassungsstelle von Prof. Müller-Höcker aufmerksam gemacht. Er hatte von dem Patienten anlässlich seiner Umfrage Mitteilung erhalten von Mitarbeitern des Instituts für Pathologie der Kliniken Bethel/Bielefeld.

Im Trinkwasser der Familie wurde Kupfer nachgewiesen.

Das Trinkwasser der Familie stammte aus einem Hausbrunnen und wurde ebenfalls über eine Kupferinstallation zugeleitet.

Patient 1-10, *14.11.83, männlich
8 Wochen gestillt
1. Symptom Unruhe und Polydipsie am 01.09.84 nach 233 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt: 18.09.84 bis 28.09.84, 07.10.84 bis 09.10.84
Verstorben am 09.10.84 nach einer Exposition von 261 Tagen
Kupferleitung, Hausbrunnen

Patientin 1-11

Die Patientin lebte in Sachsen im Elbsandsteingebirge. Das Mädchen wurde am 25.03.91 als zweites von drei Kindern (drei Töchtern) der Mutter geboren; die ältere Schwester der Patientin ist eine Halbschwester.

Das Mädchen wurde für vier Wochen voll gestillt und wirkte in den ersten 11 Lebensmonaten gesund.

Am 02.03.92, im 11. Lebensmonat, erkrankte es an Durchfall, Erbrechen und Soor. Es wurde mit antibiotischer Therapie behandelt.

Ab 26.03.92 fieberte es, aß kaum noch, wirkte schwach und entleerte grün verfärbte, breiige Stühle. Drei Tage später, am 29.03.92, wurde es in die Kinderklinik Dresden-Neustadt eingewiesen. Dort wurde wegen einer Hepatosplenomegalie, für die sich klinisch keine Ursache finden ließ, eine Leberbiopsie durchgeführt: das histopathologische Bild der Leber entsprach dem einer Indian-Childhood-Cirrhosis (siehe auch unten).

Am 30.04.92 wurde die Patientin zur Lebertransplantation nach Berlin in die Charite verlegt. Dort ist sie jedoch vor der geplanten Transplantation am 1.5.92 (im Alter von 13 Monaten) an einer gastrointestinalen Blutung verstorben.

Histopathologisch wurde ein völliger Verlust des normalen Läppchenaufbaus in der Leber festgestellt. Ihr Kupfergehalt betrug 1569 mg/kg Trockengewicht

Die Patientin wurde der Erfassungsstelle von Prof. Dr. Kotte, dem damaligen Chefarzt der Kinderklinik im Städt. Krankenhaus Dresden-Neustadt gemeldet. Die Diagnose wurde von Oberarzt Dr. Fischer im Institut für Pathologie der Universität Dresden gestellt.

Beim Hausbesuch stellte sich heraus, dass die Familie eine Gästepension betreibt und über zwei Küchen im Haus verfügt. Die Küche, von der aus die Gäste versorgt werden, dient auch als Familienküche. Die Küche des Wohnhauses wurde eigentlich nicht benutzt, die Mutter hatte dort jedoch die Flaschennahrung für die Patienten zubereitet. In dieser Küche gab es einen 5-Liter-Warmwasserboiler aus Kupfer, dessen Wasser sich als kupferhaltig erwies.

Patient 1-11, *25.03.91, Mädchen
4 Wochen gestillt
Erstsymptome: Polydipsie und breiiger Stuhl am 26.03.92 nach 338 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 29.03.92 bis 01.05.92
Verstorben am 01.05.92 nach einer Exposition von 341 Tagen
Kupferboiler, Hausbrunnen

Patientin 1-12

Die Patientin lebt im Bayerischen Wald. Das Mädchen wurde am 29.12.85 als erstes von drei Kindern geboren.

Es wurde für zwei Wochen voll- und für drei Wochen teilgestillt.

Im Juli 1986, im Alter von sieben Monaten, fiel das Kind auf, weil sein Bauchumfang deutlich zunahm und es immer wieder erbrach. Bei einer kinderärztlichen Untersuchung am 28.08.1986 wurde eine starke Vergrößerung der Leber entdeckt und das Kind in die Haunersche Kinderklinik in München eingewiesen. Dort wurde eine Leberbiopsie durchgeführt und mikroskopisch das Bild einer Leberzirrhose vom Typ der „Indian Childhood Cirrhosis“ gefunden; eine quantitative Kupfermessung ergab 228 mg Cu/kg Leber-Feuchtgewicht (normal: <5 µg/g). Da damals die Ätiologie der ICC noch nicht geklärt war und eine Akkumulation von Kupfer in der Leber als ein unspezifischer Prozess bei einer Leberzirrhose angesehen wurde, konnte eine Vergiftung als Ursache für die Erkrankung differentialdiagnostisch zunächst nicht in Betracht kommen. So wurde dem Wunsch der Eltern entsprochen und das Kind zeitweilig nach Hause entlassen; so vom 23.09.86 bis zum 30.09.86 und vom 02.10.86 bis zum 09.10.86. Wie – aus heutiger Sicht - zu erwarten war, schritt die Erkrankung bei weiterer Kupferexposition weiter fort; das Kind ist am 11.10.86, im 10. Lebensmonat, an Leber- und Herzkreislaufversagen verstorben.

Im autopsisch gewonnenen Lebergewebe wurde ein Kupfergehalt von 1000 µg/g Trockengewicht (normal: 15-45 µg/g) gemessen.

Patientin 1-12, *29.12.85, Mädchen
2 Wochen vollgestillt; 3 Wochen teilgestillt
1. Symptom Zunahme des Bauchumfangs und Erbrechen am 01.07.86 nach 180 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 28.08.86 bis 23.09.86, 30.09.86 bis 02.10.86, 09.10.86 bis 11.10.86
Verstorben am 11.10.86 nach einer Exposition von 245 Tagen
Kupferleitung, Hausbrunnen

Patienten 1-13

Die Familie des Patienten lebt im bayerischen Wald. Der Junge wurde am 29.09.88 als jüngster von 4 Söhnen geboren. Er wurde nicht gestillt und erhielt eine – wie in früheren Zeiten übliche – Milchnahrung aus verdünnter und mit Kohlehydrat angereicherter Kuhmilch (sog. 2/3-Milch). Verdünnt wurde die Kuhmilch mit dem Trinkwasser des Bauernhofes.

Der Junge gedieh und entwickelte sich zunächst normal. Eine auffallende Müdigkeit, die vor allem dem Vater des Kindes seit April 1989 (ab dem 7. Lebensmonat) auffiel, wurde keine weitere Beachtung geschenkt. Anfang Juli 1989, also im Alter von etwa 9 Monaten, erkrankte

er an „Masern“; dabei fielen kurzfristig "gelbe Augen" auf; anschließend hatte er „immer mal wieder“ einen dicken Bauch. Er wurde jedoch zunächst keinem Arzt vorgestellt; die Eltern veranlassten auch nicht die regulären Vorsorgeuntersuchungen.

Im August 1989 erkrankte er vorübergehend an Diarrhoe. Ende August, im Alter von etwa 10 Monaten, fiel dann ein allgemeiner Ikterus auf, auch fieberte das Kind und das Abdomen wirkte stark gebläht, die Stühle wurden hell, der Urin dunkel verfärbt. Daraufhin wurde das Kind erstmals einem Kinderarzt vorgestellt; dieser fand eine Hepatosplenomegalie und wies das Kind am 05.09.89 stationär ein in die Kinderklinik Passau. Von dort wurde es am 8.9.89 in die Kinderklinik München-Schwabing verlegt. Dort ist es am 23.09.89 im Coma hepaticum verstorben.

Bei der Obduktion wurden dann die für die – damals bereits bekannte - Diagnose Chronische Kupfervergiftung typischen Befunde erhoben: Kupferspeicherung in der Leber und das histopathologische Bild der Indian-Childhood-Cirrhosis: vollständige, gemischtknotige, ungeordnete Leberzirrhose mit geringer, entzündlicher Aktivität bei histochemisch nachweisbarer Speicherung von Kupferpigment in den Hepatozyten erscheint.

Der Kupfergehalt betrug 250 mg/kg Feuchtgewicht.

Patient 1-13, *29.09.88, Junge
Nicht gestillt
1. Symptom gelbe Augen am 15.07.89 nach 287 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 05.09.89 bis 23.09.89
Verstorben am 23.09.89 nach einer Exposition von 341 Tagen
Kupferleitung, Hausbrunnen

Patientin 1-14

Die Familie der Patientin lebt im Bayerischen Wald. Das Mädchen wurde als zweites von fünf Kindern am 21.02.82 geboren. Es ist die Schwester der Patienten 2-05 und 2-13.

Das Mädchen wirkte gesund bis Mitte Dezember 1982, im 9. Lebensmonat, eine Blässe auffiel und es appetitlos wurde und zu erbrechen begann. Ende Dezember 1982 fiel dann zusätzlich ein Ikterus und eine Dunkelfärbung des Urins auf. Am 11.01.83 wurde sie ins Kinderkrankenhaus Passau eingewiesen und von dort am 21.01.83 in die Kinderpoliklinik der Universität München verlegt. Die Symptome und Zeichen ließen sich auf eine Hepatopathie zurückführen, für die jedoch keine Ursache gefunden werden konnte. Das Kind wurde am 08.03.1983 ins Kinderkrankenhaus Passau zurückverlegt und auf Wunsch der Eltern am 12.03.83 nach Hause entlassen; dort kam es in ein Coma hepaticum, wurde am 17.03.83 wieder ins Kinderkrankenhaus gebracht und ist dort am selben Tag verstorben.

Bei der Teilautopsie (Eröffnung des Abdomens durch den Pädiater) wurden Leber, Milz und Pankreas entnommen. Die histologische Untersuchung zeigte eine vollständig zerstörte Leberarchitektur mit einer ausgeprägten Fibrose und kleinen knotig entwickelten hepatozellulären Bezirken. Die Ursache der Erkrankung blieb unbekannt bis bei der Erkrankung des Bruders erkannt wurde.

Während der stationären Behandlung des Mädchens in der Kinderpoliklinik der Universität München wurden immunologische Untersuchungen im Haunerschen Kinderspital der Universität München durchgeführt und eine verminderte Funktion der NK-Zellen und eine gestörte Interferon-Bildung in vitro gefunden. Diese Befunde blieben damals ungeklärt, sie ließen sich später aber auch beim 3. Kind der Familie (Nr. 2-05) nachweisen und veranlassten die eingehenden Untersuchungen des nachgeborenen Bruders der Patientin. Als bei ihm die Diagnose Chronische Kupfervergiftung gestellt worden war, wurde 1987 eine erneute

Untersuchungen der bei der Teilaufspie gewonnenen Organe vorgenommen und histologisch das für die ICC-typische Bild gefunden; der Kupfergehalt der Leber lag bei 431 µg/g Feuchtgewicht.

Patient 1-14, *21.02.82, Mädchen
Nicht gestillt
1. Symptom Blässe und Appetitlosigkeit am 15.12.82 nach 294 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 11.01.83 bis 12.03.83, 17.03.83
Verstorben am 17.03.83 nach einer Exposition von 330 Tagen
Kupferleitung, Hausbrunnen

Hier eine kurze Familienchronik der Patienten 1-14, 2-05 und 2-13:

Wasserversorgung der Familie aus Hausbrunnen **ohne Kupferleitungen**
 1979 Januar: Geburt des 1. Kindes (3-05), Junge, nicht gestillt, NK-Defizienz im Alter von 7 Jahren
 September 1979 Umzug in Neubau **mit Kupferleitungen**; Wasserversorgung aus demselben Brunnen
 1982 Geburt des 2. Kindes (1-14), Mädchen, nicht gestillt, Leberzirrhose, verstorben 1983
 1986 Geburt des 3. Kindes (2-05), Junge, nicht gestillt, Leberzirrhose
 1987 Ausbau der Kupferleitung (Kaltwasserleitung- Küche)
 1991 Geburt des 4. und 5. Kindes (Zwillinge), nicht gestillt, gesund

Patientin 1-15

Die Familie der Patientin lebt in Niederbayern. Das Mädchen wurde am 10.07.92 als erstes von zwei Kindern geboren. Sein Krankheitsverlauf ist – in Bezug auf den der Mehrzahl der anderen Patienten – ungewöhnlich, weil die Erkrankung erst spät aufgetreten ist.

Das Kind hat sich normal entwickelt und wirkte gesund, bis am 24.01.1996, im Alter von 3½ Jahren, von der Mutter ein Sklerenikterus entdeckt wurde, gleichzeitig klagte es immer wieder (intermittierend) über Bauchschmerzen, war zittrig und bekam leicht Nasenbluten und wirkte müde. Am 29.01.1996 erfolgte eine kinderärztliche Untersuchung, bei der sich eine Hepatopathie, Transaminasen- und Bilirubin-Erhöhung, sowie eine Gerinnungsstörung zeigten. Nach der Befundmitteilung am 31.01.1996 wurde das Mädchen in die Kinderklinik Passau eingewiesen, dort wurde die Diagnose Hepatopathie bestätigt, die sich auch dort durch eine vergrößerte Leber, erhöhte Transaminasen und erhöhtes Serumbilirubin, sowie einen niedrigen Quick-Wert auszeichnet.

Da es in der Kinderklinik zu einer deutlichen Besserung im Befinden des Mädchens kam, wurde sie am 12.02.96 in ambulante Behandlung entlassen. Eine Diagnose konnte nicht gestellt werden. Die behandelnden Ärzte hatten differentialdiagnostisch auch die – damals bereits bekannte – chronische Kupfervergiftung in Erwägung gezogen, diese Diagnose aber verworfen, weil das Alter der Patientin (Erstmanifestation mit 3½ Jahren) für eine bis dahin in Deutschland nur bei Säuglingen und jungen Kleinkindern diagnostizierte Erkrankung als zu hoch erschien; außerdem stammte die Familie der Patientin aus Niederbayern und nicht aus dem als Risikogebiet bekannten Bayerischen Wald.

Nach der Entlassung aus der Klinik nimmt - zu Hause - der Ikterus jedoch an Stärke zu. Das Mädchen wurde deshalb am 27.05.1996 in die Kinderklinik Erlangen eingewiesen und blieb dort, bis auf eine kurze Beurlaubung (7.6.1996 bis 10.06.96) bis zu ihrem Tod am 14.06.96. Todesursache war die Aspiration von Erbrochenem.

Die Leberbiopsie zeigte histopathologisch eine feinknotige, bindegewebsreiche, regenerationsarme komplette Leberzirrhose mit intrahepatischer Cholestase und Kupferpigmentablagerung im Lebergewebe. Der Kupfergehalt lag bei 1400 mg/ kg Trockengewicht.

Die Patienten wurde der Erfassungsstelle von den Ärzten der Chirurgischen Kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital gemeldet, die anlässlich einer Erkrankung des Bruders von deren tödlicher Lebererkrankung erfahren hatten.

Anlässlich eines Hausbesuchs bei der Familie der Patienten stellte sich heraus, dass die Familie im Januar 1993 mit der damals bereits sechs Monate alten Tochter in ein Haus (das Haus der Großeltern mütterlicherseits) mit – wie sich später herausstellte - Kupferbelastetem Trinkwasser gezogen und dass das Mädchen in den eineinhalb Jahren vor seinem Tod reichlich Leitungswasser aus dem Wasserhahn der Küche getrunken hat. Den darüber verwunderten Eltern erklärte sie, dass ihr das Wasser gut schmecke.

Der Bruder der Patientin, Lucas, geb. am 20.4.96, also zwei Monate nach dem Tod der Schwester hat mit den Eltern dann noch bis Oktober 1996 in dem Haus der Großeltern gewohnt. Dann sind die Eltern mit dem Kind in eine Mietswohnung gezogen, deren Trinkwasser nicht Kupfer belastet war.

Der Verlauf der Erkrankung dieses Kindes entspricht nicht dem der Mehrheit der übrigen Patienten mit der CKV in Deutschland: die späte Manifestation und der späte Tod des Kindes im Alter von 3 Jahren und 10 Monaten ist ungewöhnlich. Auch dieses Kind wurde – wie Patient 1-19 – erst später, nach dem 6. Lebensmonat Kupfer exponiert.

Der Krankheitsverlauf bei dieser Patientin widerspricht somit der ursprünglichen Annahme, dass Kinder, die in den ersten Lebensmonaten nicht Kupfer exponiert sind, keine tödliche Vergiftung erleiden können.

Patient 1-15, *10.07.92, Mädchen
8 Wochen gestillt, ab Januar 1993 (nach Umzug) exponiert
1. Symptom Ikterus, Müdigkeit, Bauchschmerzen am 31.01.96 nach 1120 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 31.01.96 bis 12.02.96, 27.05.96 bis 07.06.96, 10.06.96 bis 14.06.96
Verstorben am 14.06.96 nach einer Exposition von 1228 Tagen
Kupferleitung

Patient 1-16

Die Familie des Patienten lebt im Emsland. Er wurde als viertes Kind (drei ältere Schwestern) am 15.03.88 geboren und wirkte - nicht gestillt – bis September 1988, im Alter von 6 Monaten völlig gesund. Dann fielen eine Gelbsucht und eine Vergrößerung des Bauches auf. Im November 1988, im Alter von 8 Monaten, hat das begonnen, weniger zu trinken und - nur nachts - viel zu schreien. Die Mutter glaubte, das Kind habe heftige Schmerzen.

Anfang November hatte er dann einen fieberhaften Infekt mit Durchfällen (jedoch kein Erbrechen) ohne klinischen Infektfokus, weswegen er vom Hausarzt untersucht wurde.

Die Infektion und der Ikterus führten zur stationären Aufnahme am 14.11.88 in das St. Marien Hospital in Vechta. Am 22.11.1988 wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, die histologisch eine aktive Leberzirrhose zeigte. Der Kupfergehalt war mit 1290 mg/ kg Trockengewicht massiv erhöht.

Nach einem Defekt an der Hauswasserleitung wurden einige Wochen vor der Aufnahme des Kindes einige Teile ausgetauscht.

Am 29.11.1988 erfolgte die Verlegung in die Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover. Dort wurde der Junge am 21.12.1988 Leber transplantiert. Am 10.02.89 konnte er nach Hause entlassen werden. Eine zweite stationäre Behandlung (27.02.89 bis 09.03.89) wurde wegen einer akuten Abstoßungsreaktion notwendig.

Der Junge wird wegen seiner terminalen Leberinsuffizienz, die er nur durch die Transplantation überlebte, lebortot (21.12.1988) geführt.

Patient 1-16, *25.03.88, Junge
Nicht gestillt
1. Symptom Trinkschwäche am 25.09.88 nach 180 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 14.11.88 bis 21.12.88 (danach transplantiert)
Verstorben am 21.12.88 nach einer Exposition von 232 Tagen
Kupferleitung, Hausbrunnen

Familienchronik:

20.11.71 *1. Kind; nie krank

22.11.74 *2. Kind; 2 Monate gestillt; nie krank

25.11.81*3. Kind; nicht gestillt, erhielt Milumil; litt unter Bronchitis; sonst gesund

15.03.88 *4. Kind, Patient, transplantiert

Patientin 1-17

Die Familie der Patientin lebt im Bayerischen Wald. Das Mädchen wurde als zweites von zwei Kindern am 13.11.1981 geboren. Ihr Bruder war 1½ Jahre älter.

Im Alter von 9 Wochen wurde bei dem Mädchen eine Gelbsucht, helle Stühle und bei der Vorsorgeuntersuchung (U3) eine Hepatosplenomegalie entdeckt. Am 18.01.82, also am 65. Lebenstag wurde sie in die Kinderklinik Regensburg eingewiesen und bis zum 26.02.82 beobachtet; trotz der Hepatopathie wirkte das Kind wenig beeinträchtigt. Auch bei weiteren ambulanten Untersuchungen in den folgenden Jahren blieb eine deutliche Hepatosplenomegalie bestehen, ohne dass das Kind in Gedeihen oder Entwicklung beeinträchtigt gewesen wäre.

Am 18.05.83 und am 08.02.84 wurde das Mädchen in die Stoffwechselambulanz der Haunerschen Kinderklinik in München überwiesen, die Ursache der weiter bestehenden Hepatopathie konnte trotz zahlreicher Untersuchungen nicht gefunden werden.

Am 09.05.84, im Alter von 2½ Jahren, wird während eines stationären Aufenthaltes in der Kinderklinik im Haunerschen Kinderspital München eine Leberbiopsie und eine Ösophaguskopie durchgeführt. Die histopathologische Untersuchung im Institut für Pathologie der Universität München ergab einen Befund, aus dem „insgesamt geschlossen werden kann, dass hier eine kleinknotige Leberzirrhose bei Morbus Wilson vorliegt.“ Die Kupferreaktion zeigte „immer in den Randabschnitten der zirrhotisch umgebauten Leberzellinseln eine kräftige positive Reaktion. Eine Orceinreaktion zum Nachweis des Trägerproteins des Kupfers fällt gleichfalls positiv aus.“ Kupfergehalt, quantitativ bestimmt, betrug 154 mg/kg Feuchtwicht. Einen Hinweis auf eine chronische Cholangitis (als Ursache der Kupferakkumulation) fand sich histopathologisch nicht.

Anlässlich von Hausbesuchen in der Familie wurden Kupferleitungen und eine zentrale Wasserversorgung entdeckt.

Die Patientin wurde im weiteren Verlauf von der Medizinischen Klinik Hannover unter dem Verdacht einer Gallengangshypoplasie behandelt, die jedoch als erworben angesehen wurde.

Die Patientin verstarb in Hannover im Juli 1992.

Patient 1-17, *13.11.81, Mädchen
Nicht gestillt
1. Symptom Gelbsucht und helle Stühle am 18.01.82 nach 65 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 18.01.82 bis 26.02.82, 09.05.84 bis 13.05.84
gestorben im Juli 1992 nach einer Exposition von ca. 10,5 Jahren
Kupferleitung, städtische Wasserversorgung

Patient 1-18

Die Familie des Patienten lebt im Bayerischen Wald. Der Junge wurde als zweites von zwei Kindern (Söhne) am 04.10.1987 geboren.

Er gedieh – nicht gestillt - gut und wirkte in den ersten sechs Lebensmonaten gesund. Im Mai 1988 fiel den Eltern jedoch eine starke Blässe des Jungen auf. Der Kinderarzt diagnostizierte als deren Ursache eine mikrozytäre Anämie, fand aber auch Zeichen einer Hepatopathie mit Hepatomegalie (Erhöhung der Transaminasen), auch bestand eine Leukozytose. Der Junge wurde am 24.05.88 stationär in die Kinderklinik im Haunerschen Kinderspital eingewiesen. Trotz intensiver Suche konnte die Ursache der Erkrankung auch während mehrerer anschließender Klinikaufenthalte nicht gefunden werden. Eine Leberbiopsie (am 8.8.1988)

zeigte histologisch eine ausgeprägte portale Entzündungsreaktion mit Fibrose und disseminierten Leberzellnekrosen, abschnittsweise eine septale Fibrose mit beginnendem zirrhotischem Umbau. Auch für diesen Befund fand sich keine Erklärung; eine infektiöse oder toxische Ursache wurde diskutiert. Obwohl die Krankheit fortbestand, gedieh und entwickelte sich der Junge bis dahin gut.

Der Junge war bis zum 03.06.88, vom 12.06.88 bis zum 16.06.88, vom 27.06.88 bis zum 01.07.88, vom 25.07.88 bis zum 18.08.88 sowie vom 20.02.89 bis zum 10.05.89 in Behandlung.

Im August 1988 wurde aufgrund einer Reihe von Befunden irrtümlich die Diagnose Neuroblastom Stadium 4s gestellt; zu der die folgenden Befunde gepasst hätten: 1. die normozytäre Anämie, 2. die Hepatomegalie, 3. die Infiltration des Knochenmarkes mit mononukleären Zellen (vereinbar mit Neuroblastomzellen) und 4. die erhöhte renale Vanillinausscheidung (Sammelurin); nicht vereinbar mit der Diagnose war der histologische Befund der Leberbiopsie (s. o.), denn eine Infiltration mit Neuroblastomzellen wurde nicht gesehen.

Unter der Diagnose Neuroblastom Stadium 4s erhielt der Junge die für diese Diagnose damals übliche eine Von August bis September 1988 erhielt der Junge die bei einem Neuroblastom in dem Stadium indizierte milde Chemotherapie mit Endoxan. Daraufhin wurde eine normale Katecholamin-Ausscheidung gemessen, Anämie und Hepatomegalie blieben jedoch bestehen.

Bei einer Knochenmarkpunktion fand sich ein

Während dieser Aufenthalte wurde bei ihm ein vermeintliches Neuroblastom diagnostiziert und beim letzten Aufenthalt operativ entfernt.

Eine Ende März 89 durchgeführte Leberbiopsie zeigte histologisch eine gering gradige Entzündungsreaktion mit Gallengangsproliferation und einer deutlichen Fibrose ohne vollständigen zirrhotischen Umbau.

In Folge dieses Eingriffs oder als Komplikation der progredienten Hepatopathie oder als Folge beider hat sich in den folgenden Jahren eine terminale Leberinsuffizienz entwickelt, so dass eine Lebertransplantation durchgeführt werden musste. Die Transplantation erfolgte in Brüssel im Department de Chirurgie, Cliniques Universitaires Saint Luc. Nach der Transplantation erholte sich der Junge; er ist jetzt (2005) knapp 17 Jahre alt und voll belastungsfähig. Alle bis heute durchgeführten Untersuchungen haben keinen Hinweis auf eine Stoffwechselstörung ergeben.

In den Jahren 90 und 91 wurde er abermals in den verschiedensten Kliniken behandelt und im Jahre 1991 in Brüssel transplantiert.

Bis heute hat eine intensive Suche, auch alle zur Verfügung stehenden genetische Verfahren keinen Hinweis auf eine Stoffwechselerkrankung erbracht.

Anlässlich eines Hausbesuchs im Haus der Eltern stellte sich heraus, dass während der Säuglingszeit des Patienten ein kupferner Boiler in der Trinkwasserinstallation des Hauses verwendet wurde und dessen Wasser für die Zubereitung der Säuglingsnahrung verwendet worden ist.

Patient 1-18, *04.10.87, Junge
Nicht gestillt
1. Symptom Blässe am 28.04.88 nach 204 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 24.05.88 bis 03.06.88, 12.06.88 bis 16.06.88, 27.06.88 bis 01.07.88, 25.07.88 bis 18.08.88, 20.02.89 bis 10.05.89 und weitere
Lebertransplantation am 28.04.1991 in Brüssel
Kupferboiler

Patient 1-19

Die Familie des Patienten lebt im Odenwald. Der Junge wurde als zweiter von drei Söhnen am 14.07.81 geboren. Er entwickelte sich – für 12 Monate gestillt - völlig normal.

Im Februar 1987 bekommt er eine „Erkältung“, am 21.02.1987, im Alter von 5.7 Jahren, entdeckt die Mutter eine Gelbsucht und anschließend auch helle Stühle und dunklen Urin. Am 04.03.1987 wird der Junge in benommenem Zustand unter der Diagnose hepatisches Präkoma in die Kinderklinik Darmstadt eingewiesen. Dort wird eine Hepatopathie (unklarer Genese) diagnostiziert und der Junge am 05.03.87 weiterverlegt – bei zunehmender Somnolenz - in die Kinderklinik Mainz. Schließlich erfolgt am 24.03.87 zur Lebertransplantation eine Verlegung in die Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover. Dort stirbt er – nicht transplantiert – am 29.03.1987 im Coma hepaticum.

Die Ursache der Hepatopathie konnte auch durch die Obduktion zunächst nicht gefunden werden. Das autoptisch gewonnene Lebergewebe zeigte histopathologisch eine kleinknotige Leberzirrhose mit herdförmiger Kupferspeicherung im gesamten Lebergewebe. Ein Morbus Wilson als Krankheitsursache wird – bei Fehlen eines Kayser-Fleischer-Rings und einer normalen Konzentration des Coeruloplasmins im Serum für unwahrscheinlich gehalten und schließlich bei normalen Radiokupfertests bei den Eltern verworfen.

Auf den Patienten wurde die Erfassungsstelle von Prof. Müller-Höcker aufmerksam gemacht, der anlässlich seiner Umfrage unter den Pathologen in Deutschland von dem Patienten Mitteilung erhalten von Mitarbeitern des Instituts für Pathologie der Universität Mainz.

Anlässlich eines Hausbesuchs ergab sich dann, dass in dem 300 Jahre alten Haus der Familie im August 1980 Kupferrohre in die Warm- und Kaltwasserleitungen installiert worden waren. Das Haus war an die öffentliche Trinkwasserversorgung der Gemeinde angeschlossen; dieses galt als sehr aggressiv: in der Gemeinde traten immer wieder Wasserrohrbrüche auf.

Der Patient war der mittlere von drei Brüdern, die alle gestillt worden sind; der Patient für 12 Monate. Einer Kupferbelastung in der Stärke, wie sie nicht gestillte, mit kupferhaltigem Trinkwasser zubereitete Formulamilch ernährte Säuglinge ausgesetzt sind, haben diese Kinder also nicht erlitten.

Eine Kupferexposition kann unter diesen Bedingungen jedoch durch Säfte, Tee oder Brei entstehen, wenn diese mit dem Trinkwasser des Hauses zubereitet werden.

Anders als seine Brüder hat er, beginnend in der Säuglingszeit, zusätzlich immer viel Tee getrunken, der mit dem Trinkwasser des Hauses zubereitet wurde.

Der ältere Bruder des Patienten, Daniel, am 25.2.1979 geboren, wurde für 15 Monate gestillt; er war zur Zeit der Installation der Kupferleitungen bereits 17 Monate alt; er entwickelte sich normal.

Der jüngere Bruder, Benjamin, am 14.10.1984 geboren, wurde für 12 Monate gestillt; er lebte von seinem sechsten bis zwölften Lebensmonat nicht in dem Haus, weil sich die Familie (mit allen Kindern) in der Zeit auf einer Weltreise befand.

Das erste Kind der Familie ist also erst jenseits des Säuglingsalters Kupfer exponiert gewesen. Das dritte Kind war während der Säuglingszeit erheblich weniger Kupfer exponiert gewesen, weil es mehrere Monate nicht das mit Kupfer belastete Trinkwasser des Hauses erhielt.

Bei Beiden fand sich Ende 1986 eine ungeklärte Transaminasenerhöhung.

Erwähnenswert scheint noch, dass der Vater der Kinder unter einer "psychosomatischen Lebererkrankung" litt.

Patient 1-19, *14.07.81, Junge
12 Monate gestillt
1. Symptom Ikterus am 21.02.87 nach 4,5 Jahren Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 04.03.87 bis 29.03.87
Verstorben am 29.03.87 nach einer Exposition von 4,5 Jahren
Kupferleitung

Patienten der Gruppe 2

Im Folgenden sind die Familien und der Krankheitsverlauf der Patienten beschrieben, welche die chronische Kupfervergiftung überlebt haben.

Patient 2-01

Die Familie der Patientin lebt im Emsland. Das Mädchen wurde am 03.11.80 geboren. Es wurde nicht gestillt und wirkte in den ersten 17 Lebensmonaten gesund. Dann erkrankte es mit Erbrechen, Fieber und an Beschwerden, die auf Gelenkschmerzen zurückgeführt wurden. Bei einer deshalb durchgeführten kinderärztlichen Untersuchung wird eine Hepatosplenomegalie entdeckt und das Mädchen am 11.05.82, im 17. Lebensmonat, in das Kinderhospital Osnabrück eingewiesen. Sie wurde dort bis zum 26.05.82 und anschließend noch einmal vom 01.06.82 bis zum 03.06.82 behandelt. Eine Leberbiopsie ergab eine komplette mikronoduläre Zirrhose.

Bei weiteren Kontrolluntersuchungen in der Kinderarztpraxis und am 06.06.83 im Kinderhospital wurde gelegentlich noch ein etwas aufgetriebener Bauch festgestellt; Leber und Milz waren jedoch deutlich kleiner, eben noch tastbar. Trotz der Erkrankung war das Mädchen immer in gutem Allgemeinzustand und normal belastbar.

Der Erfassungsstelle wurde diese Patienten vom Kinderarzt Dr. Lange in Lingen gemeldet. Anlässlich des Hausbesuchs in der Familie stellte sich heraus, dass die Mutter die Flaschenmilch für einige Zeit (wegen einer Typhusepidemie sollte im Wohnort der Familie nur abgekochtes Wasser verwendet werden) mit Wasser aus der Warmwasserleitung zubereitet hatte. Diese, nicht aber die Kaltwasserleitung bestand aus Kupferrohren. Offensichtlich war die Dauer der Kupferexposition nicht lang genug, um bei diesem Kind eine letale chronische Kupfervergiftung auszulösen. Die drei Geschwister sind nicht manifest erkrankt (Laboruntersuchungen wurden deshalb auch nicht durchgeführt).

Bei einer zweiten Leberbiopsie 1990 zeigte sich ein überraschender Befund, nämlich weitgehend regelhaftes Lebergewebe mit einer nur geringen portalen Fibrose.

Die Patientin ist jetzt 25 Jahre alt und völlig gesund.

Patient 2-01, *03.11.80, Mädchen
Nicht gestillt
1. Symptom Fieber, Gelenkschmerzen am 01.05.82 nach 545 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 11.05.82 bis 26.05.82, 01.06.82 bis 03.06.82, 1990 Kontrollbiopsie
Kupferleitung, Hausbrunnen

Familienchronik der Patientin 2-01:

vor 1979 kein eigener Brunnen, keine Kupferleitungen
1973 Geburt des 1. Kind, Junge gestillt, gesund
1975 Geburt des 2. Kind, Mädchen gestillt, gesund
1978 Geburt des 3. Kind, Mädchen nicht gestillt, gesund
1979: Umzug in ein Haus mit Hausbrunnen und Kupferleitung (nur Warmwasserleitung)
1980 Geburt des 4. Kind, (Pat. 2-01), nicht gestillt, Flaschenmilch mit Warmwasser

Patient 2-02

Die Familie der Patientin lebt im Emsland. Das Mädchen wurde als jüngstes von drei Kindern am 04.11.85 geboren. Es hatte einen älteren Bruder und eine ältere Schwester. Es wurde nicht gestillt.

Bei der Vorsorgeuntersuchung U4 und U5 wurde eine allgemeine Muskelhypotonie, sonst aber keine Auffälligkeiten festgestellt.

Im November 1986 fiel den Eltern eine Zunahme des Bauchumfanges und auffallende Müdigkeit des Kindes auf. Der daraufhin aufgesucht Kinderarzt entdeckte eine Hepatosplenomegalie, fand das Mädchen statomotorisch retardiert und veranlasste am 22.11.1986 eine stationäre Untersuchung in der Kinderabteilung des Sankt Vincenz Hospitals Coesfeld. Von dort wurde die Patienten am 03.12.86 in die Universitätskinderklinik Essen verlegt; dort wurde sie stationär bis zum 05.12.86, vom 08.12.86 bis zum 09.12.86, sowie vom 20.01.87 bis zum 13.02.87 betreut. Am 04.02.87 wurde bei einer Leberbiopsie eine kleinknotige, mäßig aktive Leberzirrhose mit massiver Kupferablagerung gefunden. Die – damals – nahe liegende Diagnose Morbus Wilson wurde verworfen, weil das Kind für die Erkrankung noch zu jung war.

Das Mädchen wurde ambulant weiter betreut, mit Untersuchungen auch an der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover (19.02.87) und erneut in Essen (09.04.1987). Die Hepatopathie persistierte. Eine Zunahme des Aszites machte eine stationäre Behandlung in Coesfeld (03.07.87 bis 08.07.87) und anschließend in Hannover (13.07.87 bis 08.07.87) notwendig.

Am 19.02.87 (Hannover) und am 09.04.87 (Essen) wurde sie ambulant kontrolliert, wobei die Hepatosplenomegalie mit den Zeichen einer Hepatopathie unverändert persistierte.

Vom 11.01.88 bis zum 22.01.88 wiederholte Behandlung wegen einem ausgeprägtem Aszites. Am 22.07.88 trat akut eine schwere Oesophagus-Varizenblutung auf, das Mädchen wurde reanimiert und überlebte dezerebriert. Zuletzt war sie vom 26.07.88 bis zum 07.08.88 sowie vom 02.09.88 bis zum 07.10.88 in Hannover stationär gewesen, nachdem ein massives Erbrechen von hellem Blut aufgetreten war.

Eine Ursache für die Hepatopathie und schon zuvor aufgefallene Muskelhypotonie wurde nicht gefunden.

Die Patientin wurde die Erfassungsstelle von Prof. Müller-Höcker gemeldet; er hatte von der Patientin anlässlich seiner Umfrage Mitteilung erhalten von Mitarbeitern des Instituts für Pathologie der Universität Essen.

Bei Hausbesuchen in der Familie und beim Studium der Krankenakten in Coesfeld, Essen und Hannover stellte sich heraus, dass das Mädchen als Säugling Kupfer im Trinkwasser exponiert war. Bestimmungen des Serum-Kupfers (durchgeführt in der Kinderklinik Essen) ergaben nicht nur bei der Patientin, sondern auch bei anderen Familienangehörigen pathologisch hohe Messwerte.

Es stellte sich heraus, dass die Mutter die Flaschennahrung (sämtliche Milchflaschen für einen Tag) für das Kind in der Früh zubereitet hatte und so vorwiegend das Stagnationswasser verwendet hatte.

Patient 2-02, *04.11.85, Mädchen
Nicht gestillt
1. Symptom Müdigkeit, Zunahme des Bauchumfangs am 15.11.86 nach 375 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 22.11.86 bis 05.12.86, 08.12.86 bis 09.12.86, 20.01.87 bis 13.02.87, 19.02.87, 09.04.87, 27.05.87, 01.06.87, 10.06.87 und andere
Kupferleitung, Hausbrunnen

Patient 2-03

Die Familie des Patienten lebt in einem Vorort von Hagen/Westfalen. Der Junge wurde am 20.09.1993 geboren, er wurde für fünf Tage voll- und für 2 Wochen teilgestillt und erhielt dann, also ab ca. 4. Lebenswoche Flaschenmilch.

Etwa am 13.06.1994 (im Alter von 8 Monaten) fiel einer Freundin der Mutter des Jungen, als beider Kinder im Sandkasten spielten, bei diesem ein dicker Bauch auf. Die Mutter war daraufhin so beunruhigt, dass sie, obwohl sie ihren gut gedeihenden und sich entwickelnden Sohn für gesund hielt, bei ihm eine kinderärztliche Untersuchung veranlasste, bei der dann eine Hepatosplenomegalie entdeckt wurde.

Der Junge wurde deshalb am 27.06.94 in die Kinderklinik Hagen eingewiesen. Bei der Aufnahme zeigte sich ein Kind in sehr gutem Allgemeinzustand mit altersgemäßer Entwicklung, jedoch einer massiven Hepatosplenomegalie.

Er wurde dort zunächst bis 01.07.94, dann vom 09.08.94 bis zum 15.08.94, vom 29.09.94 bis zum 03.10.94 und vom 12.10.94 bis zum 15.10.94 stationär betreut.

Am 26.10.94 wird er in die medizinische Hochschule nach Hannover überwiesen, in welcher er bis zum 08.11.94 stationär bleibt.

Durch eine Leberbiopsie wurde die richtige Diagnose gestellt.

Es zeigte sich eine komplette, feinknotige Zirrhose mit geringer entzündlicher Aktivität, einer ausgeprägten Schwellung der Hepatozyten sowie mit einem Kupfergehalt von 1990 mg/ kg Trockengewicht.

Der Junge wird vom 16.11.94 bis zum 18.12.94 mit einer D- Penicillamintherapie behandelt.

Der Krankheitsverlauf und das Ausmaß der Kupferexposition dieses Patienten wurden ausführlich von Bent und Böhm beschrieben (60).

Anlässlich eines Hausbesuchs stellte sich heraus, dass das Trinkwasser des Hauses dieser Familie zum einen durch Kupfer aus Kupferrohren in der Hausinstallation und zum anderen durch Kupfer aus einem kupfernen Bohrbrunnens belastet war, aus dem das Wasser gefördert wurde.

Nach dem Abstillen in der vierten Lebenswoche wurde seine Nahrung mit saurem Brunnenwasser zubereitet, welches aus einem Tiefbrunnen stammte und über eine Kupferinstallation zugeleitet wurde.

Patient 2-03, *20.09.93, Junge
4 Wochen gestillt
1. Symptom dicker Bauch am 01.06.94 nach 220 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 09.08.94 bis 15.08.94, 29.09.94 bis 03.10.94, 12.10.94 bis 15.10.94, 26.10.94 bis 08.11.94, 16.11.94 bis 18.12.94
Kupferleitung, Hausbrunnen

Patient 2-04

Die Familie des Patienten lebt im Bayerischen Wald. Der Junge wurde am 23.5.86 als drittes von fünf Kindern geboren. Das erste Kind (ein Junge, Patient 2-13) wirkte immer gesund, zeigte aber zelluläre Immundefunktionsstörungen, das zweite Kind (ein Mädchen), verstarb an einer – im Nachhinein diagnostizierten - chronischen Kupfervergiftung (Patientin 1-14) und die beiden nachfolgenden Kinder (Zwillinge) blieben gesund. Der Patient selbst ist der Indexpatient, bei dem als erstem in Deutschland die Diagnose chronische Kupfervergiftung gestellt worden ist. Die Tabelle bei Patient 1-14 gibt eine Übersicht über das Auftreten der chronischen Kupfervergiftung in dieser Familie.

Der Junge wurde für nur drei Tage gestillt, erhielt dann Flaschennahrung und später fruktosefreie Säfte, weil in einer der Kliniken, in denen die ältere verstorbene Schwester behandelt worden ist, deren Krankheit als hereditäre Fruktoseintoleranz gedeutet worden war. Im Juli 1986 beobachtet die Mutter bei dem erst acht Wochen alten Jungen einen diskreten Sklerenikterus und veranlasst eine kinderärztliche Untersuchung. Bei dieser werden (am 23.07.1986) die Transaminasen und das Bilirubin erhöht gefunden.

Der Hausarzt überweist den Jungen daraufhin in die Stoffwechselsprechstunde der Haunerschen Kinderklinik, welche eine stationäre Aufnahme am 13.10.86 veranlasst.

Der Aufnahmebefund zeigt ein völlig gesundes Kind ohne Lebervergrößerung, im Ultraschall zeigen sich jedoch bereits starke Struktur Veränderungen des Parenchyms.

Hier bleibt er bis zum 15.10.86 und wird am 27.10.86 bis zum 31.10.86 wieder aufgenommen.

Eine Biopsie im Laufe eines dritten stationären Aufenthalts vom 05.11.86 bis zum 28.11.86 zeigte histologisch eine Leberzirrhose mit einem erhöhten Kupfergehalt von 698 mg/ kg Feuchtgewicht.

Da die Ärzte der Station aus diesen Befunden keineswegs sofort die Diagnose chronische Kupfervergiftung abgeleitet haben, sondern gegen eine Reihe von Widerständen zu der Diagnose kamen, sei hier der Weg zur Diagnose kurz dargestellt. Der hohe Kupfergehalt der Leber war der für alle weiteren diagnostischen Überlegungen bestimmende Befund. Eine Umfrage bei Pathologen ergab, dass eine Kupferakkumulation häufig als Nebenbefund bei einer Leberzirrhose gefunden und deshalb als Sekundärphänomen betrachtet wird. Diese Erklärung erscheint auf den ersten Blick plausibel, kann aber nur zutreffen, wenn genügend Kupfer zur Speicherung zur Verfügung steht, d.h. wenn die Krankheit lange genug andauert oder wenn eine größere Menge (z.B. bei erhöhter Zufuhr) in den Körper gelangt. Im Nachhinein, so geben die behandelnden Ärzte zu, war es ein glücklicher Umstand, dass ihnen nicht bekannt war, dass die Leber von Neugeborenen und abnehmend in den ersten Lebensmonaten stark mit Kupfer beladen ist, weil der Fötus in den letzten Monaten der Schwangerschaft (in der Leber) Kupfer speichert. Eine sehr früh beginnende Hepatopathie hätte dann mit dem physiologischen „Leeren der Kupferspeichers“ interferieren und eine Kupferakkumulation vortäuschen können. Da zum einen diese Möglichkeit nicht bedacht wurde, zum anderen eine allmähliche Kupferspeicherung unwahrscheinlich war, weil der

Patient noch sehr jung war, blieb als mögliche Erklärung für die stark erhöhte Kupferkonzentration in der Leber nur eine erhöhte Zufuhr von Außen, d.h. mit der Nahrung. Durch eine starke Kupferausscheidung im Urin bekam man erstmals einen Hinweis auf die unklare Ätiologie.

Eine Untersuchung des Trinkwassers aus dem Hausbrunnen (mit Kupferrohren in der Zuleitung seit September 79; siehe Tabelle bei 1-14) ergab einen Kupfergehalt von 2,2 bzw. 3,5 mg/l.

Am 28.11.86 wurde der Patient endgültig nach Hause entlassen, unter der Bedingung an die Eltern, dass der Junge jegliches Wasser aus der Kupferleitung des elterlichen Hauses meiden müsse. Behandelt wurde er mit D-Penicillamin und Zink. Wöchentlich wurden ambulante Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Ende Dezember 1986 fiel ein Wiederanstiegen der Transaminasen auf. Zunächst wurde eine interkurrente Infektion als Ursache vermutet, für eine solche ergab sich jedoch kein Anhalt. Auf wiederholte Fragen zu den häuslichen Lebensbedingungen und Gewohnheiten, schilderte die Mutter des Patienten, sie beobachtet hatte, das er beim Baden in der Badewanne oft und gerne Wasser trank. Das Badewasser, ein Gemisch aus Kalt- und Warmwasser erwies sich als ebenfalls kupferhaltig. Es ist durchaus möglich, dass es auf diese Weise zu einer erneuten Vergiftung des Jungen gekommen ist. Möglich ist aber noch eine andere zunächst übersehene Kupferquelle. Ende Dezember 1986 wurde im Haus der Familie die in die Küche führende kupferne Kaltwasserleitung stillgelegt und durch eine neue, nicht kupferne Leitung ersetzt. Nach Fertigstellung dieser Leitung erhielt der Junge wieder Wasser aus dem Wasserhahn der Küche. Dieser war ein Mischhahn und seine Stellung wurde – wie sich bei einem weiteren Hausbesuch herausstellte – nicht immer sorgfältig in Endstellung („nur kalt“ oder „nur warm“) gebracht, so dass dem Kaltwasser eine unbekannte Menge zugemischt wurde. Nachdem dies entdeckt worden war, wurde die Stellung des Hahn sorgfältig kontrolliert und der Junge hat kein Mischwasser mehr bekommen. Die Transaminasen sind daraufhin innerhalb von zwei Monaten wieder abgesunken und nicht wieder angestiegen.

Der Patient, inzwischen ein 19 Jahre alter Mann, ist nie wieder ernstlich erkrankt.

Patient 2-04, 23.05.86*Junge
3 Tage gestillt
1. Symptom Sklerenikterus am 23.07.86 nach 57 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 13.10.86 bis 15.10.86, 27.10.86 bis 01.11.86, 05.11.86 bis 28.11.86
Kupferleitung, Hausbrunnen

Patient 2-05

Die Familie der Patientin stammt ebenfalls aus dem bayerischen Wald und wurde dort am 11.04.87 geboren.

Als Frühgeburt der 32. Schwangerschaftswoche war sie noch bis zum 24.05.87 in der Klinik in Regensburg und wurde nicht gestillt.

Kurz nach der Entlassung am 24.5.87 fiel bei ihr eine zunehmende Gelbfärbung der Skleren auf.

In der Haunerschen Kinderklinik war sie vom 08.10.87 bis zum 22.11.87 in stationärer Behandlung. Bei einer ausführlichen Anamnese ergaben sich dann Hinweise auf eine exogene Kupferbelastung durch eine Trinkwasserversorgung aus dem eigenen Brunnen, welches über eine Kupferinstallation zugeleitet wird.

Bei einer Leberpunktion am 28.10.87 fand sich eine massive Kupferspeicherung von 320 µg/g Feuchtgewicht. Histologisch zeigte sich eine vollständige kleinknotige Leberzirrhose mit geringer entzündlicher Aktivität.

Patient 2-05, *11.04.87, Mädchen
Nicht gestillt, bis 24.05.87 als Frühgeborene in Klinik
1. Symptom Sklerenikterus am 24.06.87 nach 30 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalte 11.05.87 bis 24.05.87, 08.10.87 bis 22.11.87
Kupferleitung, Hausbrunnen

Familienchronik der Patientin 2-05:

Wasserversorgung aus Hausbrunnen bis 1981 ohne Kupferleitungen	
1973	Geburt des 1. Kindes, Mädchen, nicht gestillt, gesund
1981	Einbau von Kupferleitungen
1983	Geburt des 2. Kindes, Mädchen, gestillt, gesund
1987	Geburt des 3. Kindes, Mädchen nicht gestillt, Leberzirrhose

Patient 2-06

Die Patientin (Schwester von 2-07) wurde am 02.08.90 als zweites Kind der Familie geboren (Familienchronik und Kupferexposition siehe bei 2-07).

Wegen einer Exsikkose wurde sie bereits als Neugeborenes für drei Wochen bis zum 21.08.90 stationär im Klinikum Karlsruhe behandelt.

Nach einer sonst normalen Entwicklung trat seit Anfang 1991 wiederholt Nasenbluten auf.

Am 28.01.91 (nach 5 Monaten Exposition) musste er mit einer ausgeprägten Diarrhoe und rezidivierendem Erbrechen im Klinikum Karlsruhe wieder stationär aufgenommen werden.

Hier wurde eine Dystrophie und eine ausgeprägte, progressive Hepatosplenomegalie diagnostiziert.

Bei einer Leberbiopsie wurde histologisch eine kleinknotige Leberzirrhose ohne Aktivitätszeichen und ohne Gallengangsproliferation festgestellt. Sie war hier bis zum 04.04.91 in Behandlung.

Im Mai 1996 wurde bei ihr im Rahmen der Behandlung ihres Bruders noch einmal eine Leberbiopsie durchgeführt, bei der eine geringe septale Fibrose festgestellt wurde.

Patient 2-06, *02.08.90, Mädchen
Nicht gestillt, bis 21.08.90 in Klinik
1. Symptom Nasenbluten am 01.01.91 nach 100 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 02.08.90 bis 21.08.90, 28.01.91 bis 04.04.91, Mai 96
Kupferleitung

Patient 2-07

Der Patient wurde am 16.02.96 als viertes Kind der Familie geboren.

Er ist der jüngere Bruder unserer Patientin 2-06.

Er wurde erstmals bereits vom 23.02.96 bis zum 12.03.96 wegen einer Rotavirusinfektion mit schwerer Dehydratation auffällig und stationär behandelt.

Danach wurde bei ihm eine Leistenhernie operiert (stationärer Aufenthalt vom 01.04.96 bis zum 05.04.96).

Am 22.04.96 wurde er dann erneut mit einer fulminant verlaufenden CMV- Infektion in das Städtische Klinikum Karlsruhe aufgenommen, zu diesem Zeitpunkt hatte er einen schweren Husten.

Hier war er vom 22.04.96 bis zum 23.07.96 in stationärer Behandlung. Bei ansteigenden Transaminasen und einer Hepatomegalie bildeten sich während des Aufenthalts in der Klinik bis zum Juni 86 echodichte Knoten der Leber aus, die sich histologisch als Leberzirrhose darstellte.

Vom 28.01.97 bis zum 13.02.97 und vom 21.02.97 bis zum 28.02.97 musste er erneut im Klinikum Karlsruhe mit einer Urosepsis stationär behandelt werden.

Vom 28.04.97 bis zum 31.05.97 sowie vom 10.06.97 bis zum 16.06.97 wurde er in der Haunerschen Kinderklinik in München betreut.

Eine Leberblindpunktion am 07.05.97 zeigte histologisch eine Leberzirrhose und ein Lebercarcinom.

Eine Biopsie etwas später jedoch ergab das Bild einer kleinknotigen Leberzirrhose mit keinen Hinweisen mehr auf ein malignes Geschehen.

Er wurde auf die Lebertransplantationsliste gesetzt.

Am 16.08.97 wurde er im Klinikum Großhadern transplantiert.

Vom 20.08.97 ab wurde er daraufhin in der Haunerschen Kinderklinik weiter betreut.

Der Kupfergehalt in der explantierten Leber zeigte einen Gehalt von 130mg/ kg.

Patient 2-07, *16.02.96, Junge
Nicht gestillt
1. Symptom Husten am 22.04.96 nach 35 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 23.02.96 bis 12.03.96, 01.04.96 bis 05.04.96, 22.04.96 bis 23.07.96, 28.01.97 bis 13.02.97, 21.02.97 bis 28.02.97, 28.04.97 bis 31.05.97
Kupferleitung

Übersicht über die Aufenthalts- und Geburtsorte der Patienten 2-06 und 2-07: (Die Familie lebte in dieser Zeit in drei verschiedenen Wohnungen):

In Wohnung 1 (keine Kupferbelastung): Geburt des ersten Kindes am 09.07.88, nicht gestillt
In Wohnung 2 (Kupferbelastung, ab 23.01.89 bis zu 0,4 mg/l): Geburt des zweiten Kindes am 02.08.90 (Patient 2-06), nicht gestillt, krank Geburt des dritten Kindes am 02.12.93, ein Jahr gestillt, gesund Geburt des vierten Kindes am 16.02.96 (Patient 1-18), nicht gestillt, krank
In Wohnung 3 (Kupferbelastung, ab 16.10.96 bis zu 0,2 mg/l)

Patient 2-08

Der Patient ist am 24.09.85 geboren und wurde zunächst stillgestillt. Nach 3 Wochen wurde voll auf Flaschennahrung umgestellt. Eine "Gedeihstörung" war der Anlass, etwa ab 4. Lebenswoche zusätzlich Formulamilch zu füttern. Kurz darauf traten Blähungen und Durchfälle auf. Verschiedene Formula- Milchprodukte wurden ausprobiert und unter "Heilnahrung" blieben die Beschwerden "erträglich", zudem gedieh er unter dieser Nahrung besser.

Zur Exposition ist zu sagen, dass etwa 1 Jahr vor der Geburt des Patienten (also etwa im September 1984) die Familie (Eltern und älterer Bruder) in eine Mietwohnung gezogen ist. In dieser Wohnung gab es Kupferleitungen. Die Analysen zeigen, dass das Wasser mit Kupfer belastet war. In dieser Wohnung blieb die Familie bis der Patient etwa 2.3 Jahre alt war (bis Dezember 1987).

Im Alter von 3 Monaten trat im Dezember 85 eine enterale Blutung auf, welche als Vitamin-K- Mangelblutung angesehen wurde.

Seit März 1988 kam es bei ihm zu Durchfällen und es entwickelte sich ein zunehmender Pruritus. Wegen des Pruritus erfolgten wiederholte Blutuntersuchungen, bei welchen unter anderem ein erhöhtes freies Serumkupfer und Zeichen einer Hepatopathie gefunden wurden. Das Kind erhielt daraufhin kein Leitungswasser mehr, da der Vater über das Vorkommen der CKV informiert war. Daraufhin kommt das Kind zur weiteren Abklärung in die Haunersche Kinderklinik in München, in welcher er vom 06.07.88 bis zum 15.07.88 stationär aufgenommen wurde. In dieser Zeit wird auch eine Leberbiopsie durchgeführt. Histologische Schnitte zeigten eine intakte Organarchitektur und ausgeprägter zellulärer sowie kanalikulärer Cholestase. Es ergab sich ein Verdacht auf eine intrahepatische Gallengangshypoplasie. Bei einer quantitativen Bestimmung des Kupfers fand sich ein Kupfergehalt der Leber von 41,2 µg/g Feuchtgewicht.

Er hat einen älteren Bruder, der bereits 2 Jahre alt war, als er mit seinen Eltern in die Wohnung mit den Kupferleitungen eingezogen ist.

Patient 2-08, *24.09.85, Junge
Stillgestillt für 3 Wochen
1. Symptom Pruritus und Durchfall am 15.03.88 nach 880 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 06.07.88 bis 15.07.88
Kupferleitung bis Dezember 87 in alter Wohnung, danach auch in neuer Wohnung

Patient 2-09

Die Patientin wurde am 27.12.87 als zweites Kind im bayerischen Wald geboren und entwickelte sich altersgerecht. Sie war für 8 Wochen gestillt. Durch eine Pressemitteilung alarmiert, ließ die Mutter das Kind vom 27.5.88 in der Haunerschen Kinderklinik untersuchen. Es fanden sich tatsächlich eine Erhöhung der Transaminasen und ein NK-Defekt. Eine Kontrolluntersuchung, nachdem das Kind keine Wasser aus der Kupferleitung mehr erhalten hatte, erfolgte am 2.8.1988. Zu dem Zeitpunkt waren die Transaminasen normal und die NK-Aktivität deutlich höher als bei der Erstuntersuchung.

Patient 2-09, *27.12.87, Mädchen
8 Wochen gestillt
Kein Symptom
Kein Krankenhausaufenthalt
Kupferleitung

Patient 2-10

Der Patient wurde am 08.05.87 geboren und wurde aus Graz gemeldet. Er war für drei Wochen mit Pre- Aptamil teilgestillt und erhielt dann ausschließlich Pre- Aptamil für 5 Wochen. Bei anschließender Umstellung im Alter von 2 Monaten auf Aptamil waren (seit Anfang Juli) wiederholt Durchfälle aufgetreten, woraufhin er ambulant am 03.07.87 untersucht wurde und dabei ein Anstieg der Transaminasen festgestellt wurde.

Am 08.08.87 wurde er stationär in die Universitäts- Kinderklinik in Graz aufgenommen, wo eine vergrößerte Leber sowie wiederum erhöhte Transaminasen festgestellt wurden. Hier wurde er bis zum 05.10.87 behandelt. In dieser Zeit hatte er sich gut erholt.

Bereits acht Tage später, am 13.10.87 kam er in verschlechtertem Allgemeinzustand mit rezidivierenden Durchfällen wieder in die Klinik, in der er dann bis zum 21.11.87 abermals stationär behandelt wurde. Ein Verdacht auf eine Hepatitis B- Infektion bestätigte sich trotz erfolgreichem Antikörpernachweis nicht.

Anamnestisch konnte später festgestellt werden, dass das Kind sein Trinkwasser aus einem Hausbrunnen erhielt, dessen Wasser über eine Kupferinstallation zugeleitet wurde.

Patient 2-10, *08.05.87, Junge
3 Wochen teilgestillt
1. Symptom Durchfälle am 01.07.87 nach 53 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 08.08.87 bis 04.10.87
Kupferleitung, Hausbrunnen

Patient 2-11

Der Patient wurde am 29.04.89 geboren und zunächst teilgestillt und ab Ende August abgestillt. Nach Beginn der Zufütterung kam es kontinuierlich zum Teilerbrechen nach jeder Mahlzeit, dabei keine Durchfälle. Seitdem auch zunehmende nächtliche Unruhe, das Kind schlief nur noch 3h am Stück.

Er wird am 23.10.89 mit dem Verdacht auf eine Hiatushernie und Cardiainsuffizienz in das Städtische Kreiskrankenhaus in Weiden eingewiesen.

Hier finden sich erhöhte Leberwerte, Zeichen einer hämolytischen Anämie sowie später erhöhte Bilirubinwerte mit auch sonst allen Zeichen der chronischen Kupfervergiftung wie einem erhöhten Serumkupferspiegel. Trinkwasseruntersuchungen ergaben eine erhöhte Kupferkonzentration. Das Trinkwasser wurde nicht aus einem Hausbrunnen gewonnen, sondern kam aus der öffentlichen Leitung.

Patient 2-11, *29.04.89, Junge
4 Monate teilgestillt
1. Symptom Erbrechen am 31.08.89 nach 122 Tagen Exposition
Krankenhausaufenthalt vom 23.10.89 bis 27.10.89
Kupferleitung, Gemeindewasser

Lebensbedingungen von Patient 2-11, Symptome und Zeichen der Erkrankung				
Datum (Tag)	<u>Symptome</u>	<u>Zeichen (Transaminasen)</u>		
Jahr 1989		SGOT	SGPT	nichtCpl-Cu ^{a)}
Patient zu Hause		I.U.	I.U.	µmol/l
Gestillt, mit Flasche ernährt	kein Erbrechen Erbrechen			
Pat. in der Klinik	kein Erbrechen			
23. Okt. (Tag 1)	kein Erbrechen	31	47	
26. Oktober (Tag 4)	kein Erbrechen	29	35	
Pat. wieder zu Hause	Erbrechen			
13. Nov. (Tag 17)	Erbrechen	78	93	
29. Nov. (Tag 30)	Erbrechen	387	390 ^{a)}	7,3 ^{b)}
ab 02. Dez.: Familie verwendet Wasser eines Hauses ohne Kupferleitungen				
Jahr 1990				
18. Jan. (Tag 50)	kein Erbrechen	70	75	
09. Feb. (Tag 70)	kein Erbrechen	25	19	
Jahr 1992				
11. Sept. 1992				0,4 ^{c)}

Legende:

Symptome: außer an Erbrechen litt das Kind unter Unruhe und Schreien (siehe Text)

Nachweis der Hypercuprämie:

^{a)} nichtCpl-Kupfer = nichtCoeruloplmin-Kupfer = Differenz zwischen Gesamt-Kupfer des Serums (S-Cu) und dem Coeruloplasmin-Kupfer (angegeben in µmol/l)

^{b)} S-Cu: 21,3 µmol/l, Coeruloplasmin 2,3 µmol/l, nichtCoeruloplasmin-Kupfer: 7,3 µmol/l = 34% des S-gCu

^{c)} S-gCu: 22,2 µmol/l, Coeruloplasmin 3,2 µmol/l, nichtCoeruloplasmin-Kupfer: 0,4 µmol/l = 1,8% des S-gCu

Patient 2-12

Der Patient 2-12 wurde am 09.08.87 geboren und ist der Bruder von 1- 06 (Familienchronik siehe dort).

Während einer Untersuchung am 24.06.1988 wurden beim Hausarzt im Jahr nach dem Tode des Bruders erhöhte Transaminasen festgestellt. Zudem hatte er einen erhöhten Kupferserumspiegel. Die Leber war palpatorisch nicht vergrößert. Auch das Bilirubin war zu diesem Zeitpunkt normal.

Patient 2-12, *09.08.87, Junge
Teilgestillt
Kein 1. Symptom
Kein Krankenhausaufenthalt
Kupferboiler, Hausbrunnen

Patient 2-13

Der Patient wurde am 31.01.79 als erster der fünf Kinder der Familie aus dem Bayerischen Wald geboren, in der das zweite Kind (1-14) an der CKV verstorben und das dritte Kind (2-04) schwer erkrankt ist. Die jüngsten Kinder der Familie, später geborene Zwillinge blieben ohne Kupferexposition (nach Ausbau der Kupferleitung) gesund (Familienchronik siehe bei Patient 1-14).

Die Eltern sind mit diesem Jungen, als er bereits sechs Monate alt war, in das neu gebaute Haus mit den Kupferleitungen gezogen.

Der Junge wirkte klinisch immer gesund. Er wurde immunologisch untersucht, als seine später verstorbene Schwester (1-14) wegen ihrer vermeintlichen EBV-Infektion 1983 mit Interferon behandelt wurde. Bei dieser Untersuchung dienten der Bruder und die Eltern als Kontrollpersonen für die immunologischen Untersuchungen. Diese deckten bei dem Jungen eine eingeschränkte NK-Aktivität und einen Interferon-Mangel auf; die Störung war bei ihm allerdings schwächer ausgeprägt als bei seiner schwer kranken, später verstorbenen Schwester. Die Untersuchungen wurden 1986 wiederholt als das dritte Kind dieser Familie, Patient 2-04, an Leberzirrhose leidend, wegen der inzwischen tödlich verlaufenen Erkrankung der Schwester, ebenfalls immunologisch untersucht wurde. Wiederum waren seine NK-Aktivität und Interferon-Bildung in vitro vermindert. Eine Hepatopathie konnte bei diesem Jungen (Untersuchungen nach dem 6. Lebensjahr) nicht nachgewiesen werden. Eine wiederholt Hypercuprämie ließ sich ebenfalls nicht nachweisen. Die immunologischen Befunde sind offensichtlich – da sie ebenfalls, allerdings viel massiver bei beiden schwer vergifteten Geschwistern aufgetreten sind – ein empfindliches Zeichen für eine chronische Kupferbelastung.

Patient 2-13, *31.09.79, Junge
Exponiert erst ab 6. Lebensmonat
Untersuchungen erst nach dem 6. Lebensjahr
Symptome: keine, Zeichen: Immunstörungen (NK-Defizienz, Interferon-Mangel)
Kupferleitung, Hausbrunnen

Patient 2-14

Der Patient wurde am 09.03.92 geboren. Nach der Geburt entwickelte sich Ikterus, der einige Wochen persistierte. Bei der U3 am 08.04.92 und bei einer Kontrolluntersuchungen am 8.5.92 fand sich eine Erhöhung des Direktes und indirektes Bilirubins waren erhöht, fielen jedoch bis zum 22.6.92 ab auf normale Werte. Ab 24.4.92 wurden die Transaminasen erhöht gemessen. Bei einer Trinkwasseruntersuchung fanden sich erhöhte Kupferkonzentrationen. Jedoch war das Kind bis zu diesem Zeitpunkt voll gestillt, weshalb eine intrauterine Schädigung in Betracht zu ziehen ist.

Patient 2-14, *09.03.92, Junge
Voll gestillt
1. Symptom Ikterus nach Geburt
Krankenhausaufenthalt vom 22.06.92 bis 24.06.92
Kupferleitung

-3.2. Die Erstmanifestation der chronischen Kupfervergiftung: Zeitpunkt und Symptome

Kupfervergiftungen können zu Erkrankungen mit gastrointestinalen und systemischen (vorwiegend hepatischen) Symptomen oder Zeichen führen.

Die akuten Vergiftungen machen sich vor allem durch gastrointestinale Symptome bemerkbar, nur bei schweren akuten Vergiftungen (wie bei Suizid durch Kupfersalze) treten auch systemische Symptome auf.

Chronische Vergiftungen können nur auftreten, wenn sie keine Symptome auslösen oder wenn die Symptome fehl gedeutet, d.h. nicht als Zeichen der Vergiftung erkannt werden. Dann kann eine Kupferexposition unerkant über lange Zeit bestehen und – wie sich bei den vergifteten Säuglingen gezeigt hat – erst nach 6 bis 10 Monaten Dauer zu einer manifesten, und dann oft innerhalb weniger Tage tödlich verlaufenden Erkrankung führen.

Auch bei den chronischen Vergiftungen können beide Arten von Symptomen, die gastroenteralen und die systemischen, vorwiegend hepatischen, auftreten. Die gastrointestinalen Symptome können den systemischen vorausgehen, so dass dann später beide Symptomgruppen zusammen auftreten; sie können jedoch auch – und das ist bei der chronischen Vergiftung meistens der Fall – völlig ausbleiben, so dass dann, nach längerer unbemerkter Kupferexposition die systemischen Symptome unvermittelt auftreten.

Da in dieser Arbeit vorwiegend Befunde von Patienten mit einer Kupfer induzierter Hepatopathie ausgewertet werden, bleiben die nicht- hepatischen systemischen Symptome methodisch bedingt unberücksichtigt, wenn sie nicht mit diesen zusammen auftreten. So sind der Erfassungsstelle für Kupfervergiftungen Kupferbelastete Kinder gemeldet worden, die an zerebralen Krampfanfällen litten. Bei diesen Kindern konnte die Diagnose Kupfervergiftung jedoch nicht gesichert werden, da (außer dem Nachweis der Kontamination des Trinkwassers mit Kupfer) keine kupferspezifischen Untersuchungen der Patienten durchgeführt wurden.

In diesem Kapitel wird versucht, nach einem Spektrum von Erstsymptomen zu suchen, welche frühe Hinweise auf eine chronische Kupfervergiftung geben könnten. Da bei der Erfassung der Patienten vorwiegend solche mit einer Kupferbedingte Hepatopathie berücksichtigt wurden, gibt es neben den hier entdeckten Symptomen möglicherweise nach weitere (extrahepatische), die ebenfalls auf die Vergiftung hinweisen könnten, hier aber nicht gefunden werden können.

3.2.1. Erstsymptome der chronischen Kupfervergiftung

Als Erstsymptom wird hier das Symptom bezeichnet, dass zur Erkennung der Erkrankung chronische Kupfervergiftung führte oder hätte führen können, wenn die Vergiftung in Betracht gezogen worden wäre.

Die Erkrankung äußerte sich bei den hier erfassten Patienten initial durch verschiedene, bei einigen Patienten durch mehrere gleichzeitig auftretende Symptome. Als Erstsymptome sind bei den hier erfassten 33 Patienten beobachtet worden (s. auch Tabelle 1.): bei zehn Patienten **ein Ikterus**; bei jeweils vier Patienten **eine Nahrungsverweigerung**, ein „**dicker Bauch**“ (**ausladendes Abdomen**) und eine **Muskeldystrophie**; bei jeweils drei Patienten **Müdigkeit**, **Erbrechen**, **Blässe** und **helle oder breiige Stühle**; bei jeweils zwei Patienten **allgemeine Unruhe** und **Schreien nach den Mahlzeiten**, **Muskelhypotonie** und

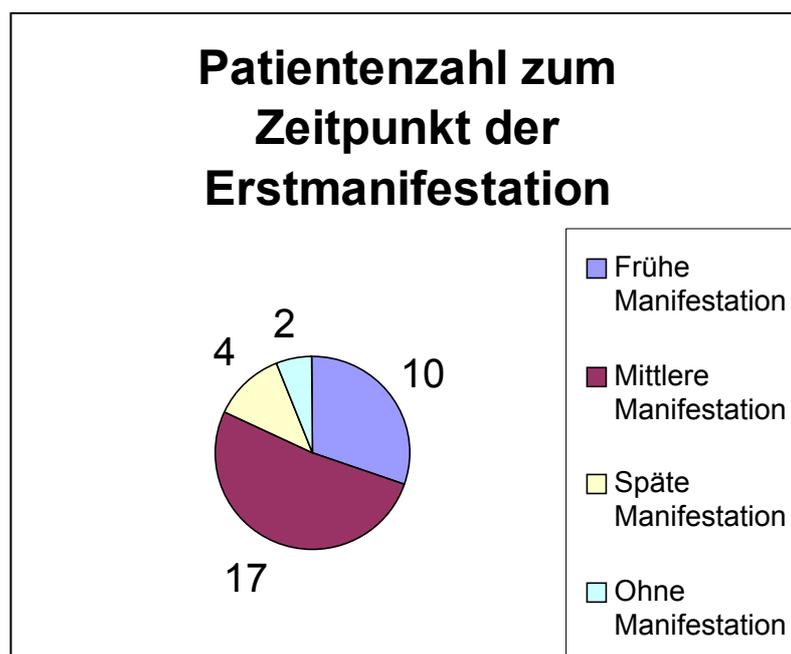
Polydipsie, und bei jeweils einem Patienten **Gewichtsverlust**, **Fieber**, **Nasenbluten**, **Husten** und **Juckreiz** (siehe Diagramm).

Tabelle 1
Erstsymptome bei chronischer Kupfervergiftung

Erstsymptom	Beobachtet bei Anzahl Patienten
Ikterus	10
Nahrungsverweigerung	4
ausladendes Abdomen	4
Dystrophie	4
Müdigkeit	3
Erbrechen	3
Blässe	3
helle Stühle	3
Unruhe und Schreien	2
Polydipsie	2
Muskelhypotonie	2
Gewichtsverlust	1
Fieber	1
Nasenbluten	1
Husten	1
Juckreiz	1

3.2.2. Zeitpunkt der Erstmanifestation

Parallel zur Suche nach Erstsymptomen und ersten Zeichen der chronischen Kupfervergiftung (siehe vorangehendes Kapitel) wird hier untersucht, wann die Erstsymptome aufgetreten und die ersten Zeichen entdeckt worden sind. Auch diese Auswertung stützt sich auf Angaben der



Eltern zur Anamnese, die in den Krankenakten dokumentiert sind, auf Angaben, die bei Hausbesuchen gemacht wurden, sowie auf Untersuchungs- und Laborbefunden.

Anhand des Zeitpunktes der Erstmanifestation lassen sich drei Patientengruppen unterscheiden (siehe Diagramm).

1. Patienten mit früher Manifestation: in den ersten drei Lebensmonaten:
10 Patienten
2. Patienten mit „üblicher“ Manifestation: zwischen dem vierten und 18. Lebensmonat
17 Patienten
3. Patienten mit später Manifestation: nach dem 18. Lebensmonat
4 Patienten

Bei zwei Patienten (2-09 und 2-13) konnte kein exakter Zeitpunkt der Erstmanifestation festgestellt werden.

Tabelle 2

Auftreten des Erstsymptoms –oder Zeichens der chronischen Kupfervergiftung in Beziehung zum Lebensalter, zur Expositionszeit und zum Tag des Todes

Patient Nr.	Geburts-Datum	Datum Erstsymptom	Lebensalter in Tagen bei Erstsymptom	Lebensalter in Monaten bei Erstsymptom	Expositionszeit in Tagen bis Erstsymptom	Todestag Datum	Alter in Tagen am Todestag
1-01	21.08.86	14.08.87	358	11	358	03.10.87	408
1-02	15.12.80	15.06.81	182	6	180	12.12.81	362
1-03	07.10.82	12.01.83	9		180	18.05.83	223
1-04	09.03.83	16.03.83	7		0	10.07.84	389
1-05	26.04.77	10.04.78	349	11	349	10.05.78	379
1-06	15.02.86	06.05.87	445		445	25.05.87	464
1-07	11.09.80	27.07.81	319		299	21.09.81	375
1-08	11.09.80	27.07.81	319		299	08.10.81	392
1-09	28.11.86	15.08.87	260		223	10.12.87	377
1-10	14.11.83	18.09.84	309		249	09.10.84	330
1-11	25.03.91	26.03.92	367		339	26.05.92	428
1-12	29.12.85	29.07.86	212		177	11.10.86	286
1-13	20.09.88	15.07.89	298		298	23.09.89	368
1-14	21.02.82	31.12.82	313		313	17.03.83	389
1-15	10.07.92	15.01.96	1284		1104	14.06.96	1435
1-16	15.03.88	23.09.88	192		185	21.12.88	281
1-17	13.11.81	16.01.82	64		64	15.07.92	3897
1-18	04.10.87	22.05.88	231		231	28.04.91	1302
1-19	14.07.81	15.02.87	2042		2042	29.03.87	2084
2-01	03.11.80	03.04.82	516		516		
2-02	04.11.85	15.11.86	376		376		
2-03	22.09.93	01.06.94	254		224		
2-04	23.05.86	31.07.86	69		69		
2-05	11.04.87	15.06.87	65		22		
2-06	02.08.90	28.01.91	176		176		
2-07	16.02.96	22.04.96	66		48		
2-08	24.09.85	01.03.88	887		887		
2-09	27.12.87	?					

Patient Nr.	Geburts-Datum	Datum Erstsymptom	Lebensalter in Tagen bei Erstsymptom	Lebensalter in Monaten bei Erstsymptom	Expositionszeit in Tagen bis Erstsymptom	Todestag Datum	Alter in Tagen am Todestag
2-10	08.05.87	03.07.87	55		55		
2-11	29.04.89	29.08.89	162		55/120		
2-12	09.08.87	24.06.88	315		315		
2-13	31.01.79	?					
2-14	09.03.92	08.04.92	30		30		

Bewertung:

Es fällt auf, dass gastrointestinale Symptome bei den vergifteten Kindern nur selten aufgetreten sind. Frühes Erbrechen nur bei zwei der Kinder.

Möglich wäre, dass gastrointestinale Symptome bei der Kupfervergiftung häufiger auftreten, dass sie aber bei unerkannt bleibender Ursache zu einem Wechsel der Milchpräparate und schließlich auch der Zubereitung (Wasser) führen, was ein Ende der Exposition bewirkt und eine Heilung ermöglicht.

Nur die Kinder, welche keine gastrointestinalen Symptome zeigen, würden systemisch manifest erkranken und in Untersuchungen wie in dieser Arbeit überproportional erfasst werden.

Es bleibt festzuhalten, dass es Krankheitsverläufe bei der Vergiftung gibt, bei denen jegliche Symptome bis kurz vor dem Finalstadium fehlen.

Wenn die Kinder in der symptomlosen Phase der Vergiftung entsprechend untersucht werden, ist das verlässlichste Zeichen der Erkrankung die Hepatomegalie (29/33). Nicht nachgewiesen wurde diese bei den beiden Neugeborenen (1-04, 2-09), Patient 2-11 (Frühmanifestation mit gastroenteritischer Symptomatik) und 2-13 (im Rahmen der Familienuntersuchung aufgefallen)

Gastrointestinale und systemische **Symptome** sind synchron bei keinem der hier beschriebenen Patienten aufgetreten, ihr Auftreten wurde nur zeitlich versetzt beobachtet (siehe Kasuistik 1 im Folgenden). Anders verhielt es sich mit dem Auftreten gastrointestinaler und systemischer **Zeichen**: diese wurden synchron beobachtet (siehe Kasuistik 2 im Folgenden).

Besondere Verlaufsformen:

Kasuistik 1

Patientin 2-05 litt unter gastrointestinalen Beschwerden, die auf eine Unverträglichkeit der Säuglingsnahrung zurückgeführt wurden und welche die Mutter – auch auf Anraten des Kinderarztes – veranlassten, verschiedene Milchpräparate zu füttern. Als das Mädchen schließlich eine Heilnahrung erhielt, verschwanden die Symptome. Kurze Zeit später wurde dann ein Sklerenikterus bemerkt. Er war als erstes systemisches Symptom der Anlass zu weiteren Untersuchungen, die schließlich zur Diagnose chronische Kupfervergiftung führten. Dieses Kind hat die Vergiftung überlebt.

Kasuistik 2

Patient 2-11 begann nach dem Abstillen, nach jeder Mahlzeit, insbesondere auch nachts zu schreien, regelmäßig zu erbrechen und nur noch durchfällige Stühle abzusetzen. Nach mehreren Monaten wurde der Junge zum Ausschluss einer Hiatushernie/ Kardiadyfunktion in eine Klinik eingewiesen. Die Diagnose konnte nicht bestätigt, eine andere aber auch nicht

gestellt werden. Auffallen war jedoch, dass einerseits der Junge während des viertägigen Aufenthaltes in der Klinik völlig beschwerdefrei war und dass andererseits die Transaminasen leicht erhöht waren. Nach der Entlassung traten zu Hause die gastrointestinalen Symptome sofort wieder auf. Da der Mutter in der Klinik gesagt worden war, ihr Sohn sei „eigentlich gesund“, suchte sie den Kinderarzt erst mit einer Verzögerung von einigen Wochen wieder auf. Dieser kontrollierte die Transaminasen, fand sie weiterhin erhöht und empfahl eine weitere Kontrolluntersuchung. Bis zu dieser blieben die gastrointestinalen Symptome unverändert bestehen. Als sich bei der Kontrolluntersuchung ein weiterer Anstieg der Transaminasen zeigte, verbot der Kinderarzt – die Möglichkeit einer chronischen Kupfervergiftung erwägend – die weitere Verwendung des Trinkwassers aus den kupfernen Leitungen des Hauses zur Herstellung der Säuglingsnahrung. Fortan sind die gastrointestinalen Symptome verschwunden und im Laufe von Monaten die Transaminasen in den Normbereich zurückgefallen. Allein das Auftreten der Symptome nach dem Abstillen gefolgt von deren Ausbleiben während des Aufenthaltes in der Klinik, dem Wiederauftreten mit der Rückkehr nach Hause und dem dann endgültigem Ausbleiben, nachdem das Wasser des Hauses nicht mehr verwendet wurde, spricht für einen Zusammenhang zwischen der Erkrankung und der Verwendung des Trinkwassers aus Kupferrohren und bzw. dem Kupfer im Trinkwasser. Auf das Kupfer als Noxe weist darüber hinaus die Hypercupriämie des Patienten unter und die Normocupriämie nach Ende der Kupferbelastung hin (siehe unter Kasuistik). Aus diesem Beispiel für eine chronische Kupfervergiftung bei einem Säugling (Aufnahme von kupferhaltigem Trinkwasser ab 8. Lebenswoche) mit einer Kombination aus gastrointestinalen Symptomen, die innerhalb von Stunden nach Ende der Belastung verschwanden), systemischen Zeichen (Hepatopathie), die innerhalb von 8-10 Wochen verschwanden, sowie einer Hypercupriämie, die ebenfalls nach Ende der Belastung (Kontrolluntersuchung allerdings erst drei Jahre später) verschwand, lässt sich folgendes ableiten:

1.

Bei einem chronisch Kupferbelastetem Säugling kann sich die Vergiftung zu erkennen geben durch gastrointestinale Symptome oder Zeichen der Hepatopathie oder durch eine Hypercupriämie oder wie hier durch eine Kombination dieser Symptome und Zeichen.

2.

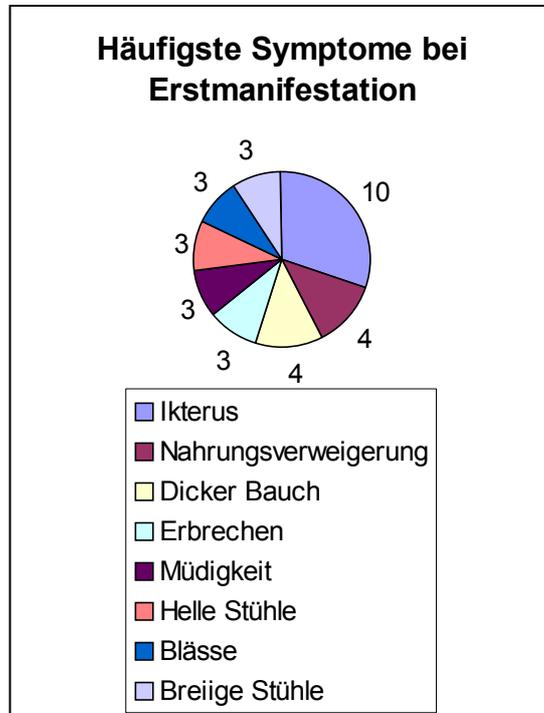
Bei nicht-letaler Vergiftung sind die Symptome und Zeichen reversibel: gastrointestinale Symptome können innerhalb von Stunden, Zeichen der Hepatopathie und der Hypercupriämie innerhalb von Monaten nach Ende der Exposition verschwinden.

Eine frühe Hypercupriämie, wie bei dem unter 2. beschriebenen Patienten 2-11, ist auch noch bei einem zweiten Patienten aufgefallen.

Der Bruder von Patient 1-12, eines an der chronischen Kupfervergiftung verstorbenen Kindes, wirkte nach seiner Geburt völlig gesund. Allein die Tatsache, dass es sich um das Geschwister eines tödlich vergifteten Kindes handelte, veranlasste den Kinderarzt der Familie, den Geburtshelfer um die Bestimmung von Serumkupfer und Coeruloplasmin bei dem neugeborenen Kind zu bitten. Durch die Messung und die entsprechenden Berechnungen ließ sich bei dem Kind, das bis dahin zum Kupferbelasteten Trinkwasser des Elternhauses noch keinen Kontakt gehabt haben konnte, eine deutliche Erhöhung der nicht-Coeruloplasmin-Kupfers im Serum (des fälschlich als freien Kupfer bezeichneten) entdecken.

Auch ein weiteres Kind (1-04), der nachfolgende Bruder zweier an einer damals noch ungeklärten, später der chronische Kupfervergiftung zugeordneten Erkrankung verstorbener Kinder, wirkte nach seiner Geburt völlig gesund. Hier veranlasste die Tatsache, dass es sich um das Geschwister zweier an einer schweren, damals noch nicht zuzuordnenden Erkrankung

verstorbener Kinder handelte, den Kinderarzt der Familie, den Geburtshelfer um die Verlegung des Kindes aus der Geburtsklinik in eine Kinderklinik. Bei der Untersuchung wurde bei dem neugeborenen Kindes, das bis dahin zum Kupferbelasteten Trinkwasser des Elternhauses noch keinen Kontakt gehabt haben konnte, eine Hepatopathie entdeckt (eine Bestimmung des Serum-Kupfers erfolgte damals nicht).



Beachtenswert ist, dass nur bei einem der Patienten die Erkrankung bei einer Vorsorgeuntersuchung (durch den Tastbefund Hepatosplenomegalie) entdeckt wurde.

Dystrophie und Muskelhypotonie bei Erstmanifestation

Nur bei vier Patienten mit der CKV fiel bei der körperlichen Untersuchung eine Dystrophie auf.

Trotz der Vergiftung der Kinder war die Ernährung der meisten Kinder unbeeinträchtigt. (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Dystrophie

Patient	Geb.datum	Untersuchung am	Symptom
1-02	15.12.80	07.09.81	Dystrophie,
1-05	26.04.77	09.05.78	Dystrophie
2-06	02.08.90	28.01.91	Dystrophie
2-07	16.02.96	23.02.96	Dystrophie

4. Laborbefunde der chronischen Kupfervergiftung bei Patienten mit systemischen Zeichen der Erkrankung

4.1. Kupferkonzentrationen in der Leber

Der Normbereich für den Leberkupfergehalt liegt bei $< 50 \mu\text{g/g}$ Trockengewicht bzw. $< 5 \mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht. Als Umrechnungsfaktor von Feucht- auf Trockengewicht gilt das Verhältnis 4:1 (94).

Mäßige Kupfererhöhungen in der Leber findet man physiologisch bei Neugeborenen, bei Morbus Wilson, bei obstruktiver Hepatopathie oder bei chronischer Hepatitis.

Ein erhöhter Kupfergehalt kann durch Bildung von Hydroxylradikalen zu einer veränderten Proteinbiosynthese führen (53, 90), welche dann einen Leberzellschaden bewirken (33).

So konnten bei Patienten mit Morbus Wilson in den Leberzellen schwere DNA- Schäden durch eine toxische Kupferwirkung nachgewiesen werden (11).

Bei 14 Patienten wurde der Leberkupfergehalt bestimmt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Kupfergehalt der Leber bei CKV

Patient	Geburtsdatum	Datum der/ bzw. Alter bei Biopsie	Leber-Kupfer $\mu\text{g/g}$ Trockengewicht	Leber-Kupfer $\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht
			normal: <50	normal: <5
1-01	21.08.86	03.10.87	780	(195)
1-11	25.03.91	29.03.92	1596	(399)
1-12	29.12.85	03.10.86	1000	228
1-13	20.09.88	12 Monate	(1000)	250
1-14	21.02.82	11 Monate	1200	(300)
1-15	10.07.92	40 Monate	1400	(350)
1-16	15.03.88	08 Monate	1290	(322)
1-17	13.11.81	29 Monate	(616)	154
2-02	04.11.85	04.02.87	924	(431)
2-03	20.09.93	02.11.94	1990	(498)
2-03	20.09.93	21.08.97	49	(12)
2-04	23.05.86	05.11.86	(2792)	698
2-05	11.04.87	28.10.87	(1280)	320
2-07	16.02.96	16.08.97	(520)	130
2-08	24.09.85	06.07.88	(168)	42

Legende: Die Kupferkonzentration in der Leber wird hier angegeben in Bezug auf das Trocken- oder auf das Feuchtgewicht. Messwerte ohne Klammer, berechnete Werte in Klammern (Umrechnungsfaktor siehe oben).

Bei allen 14 Patienten, bei denen der Kupfergehalt in der Leber gemessen wurde, fanden sich erhöhte Konzentration: im Mittel wurden $314 \mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht; Minimum: 42, Maximum: $698 \mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht (7, 58, 59, 60).

4.2. Zeichen einer Anämie und ihre weitere Differenzierung

4.2.1. Erythrozytenzahl und Hämoglobin

Unter einer Anämie (Blutarmut) versteht man eine Verminderung des Blutfarbstoffs (Hämoglobin) oder der Zahl an Erythrozyten.

Die Hämoglobinkonzentration wurde nach der Cyanhämoglobin- Methode bestimmt, bei der Hämoglobin durch Kalium-Ferricyanid zu Hämoglobin oxydiert wurde.

Die Erythrozytenzahl wurde durch elektronenoptische Messung bestimmt (104).

Tabelle 1 Referenzwerte für Erythrozytenzahl und Hämoglobin (47,104)

<i>Alter</i>	Erythrozytenzahl (Mio/ μ l)	Hämoglobin (nach WHO) (g/dl)
bis 2 Monate	>4,7	<11
ab 3. Monat-	>4,5	<11

In der Tabelle 2 sind die Untersuchungsergebnisse ambulanter Vorstellungen (Hausarzt oder Klinik) (=a) und die Erstuntersuchung bei stationärem Aufenthalt verwertet (=A). Untersuchungen während eines stationären Aufenthalts sind mit (V) aufgeführt. (E) bedeutet letzte Untersuchung vor stationärer Entlassung oder vor Tod.

(N) bedeutet Werte im Normbereich. Pathologische Werte sind fett gedruckt.

Die Patienten 1-01, 1-09, 1-10, 1-13, 1-19 und 2-04 erhielten während ihrer stationären Behandlung Erythrozytenkonzentrate, was mit dem Begriff Substitution gekennzeichnet ist.

Tabelle 2 Untersuchungsbefunde für Erythrozytenzahl und Hämoglobin der Patienten mit CKV

Patient	Geburtsdatum	Abnahmedatum	Erythrozytenzahl	Hb
1-01	21.08.86	08.09.87A	3,5	9,2
1-01	21.08.86	14.09.87V	-	7,9
1-01	21.08.86	15.09.87V	-	7,7
			Substitution	Substitution
1-01	21.08.86	21.09.87V	3,2	8,3
1-01	21.08.86	23.09.87V	-	8,3
1-01	21.08.86	25.09.87E	-	6,6
1-02	15.12.80	25.06.81A	-	10,7
1-02	15.12.80	25.07.81A	-	12,1
1-02	15.12.80	07.09.81A	4,1	14,3
1-02	15.12.80	16.10.81A	-	12,7

Patient	Geburtsdatum	Abnahmedatum	Erythrozytenzahl	Hb
1-03	07.10.82	26.01.83A	4,4	12,0
1-03	07.10.82	03.02.83V	4,2	11,7
1-03	07.10.82	08.02.83V	4,4	11,2
1-03	07.10.82	18.02.83V	4,4	11,5
1-03	07.10.82	21.02.83V	4,4	11,9
1-03	07.10.82	03.03.83V	5,1	12,9
1-03	07.10.82	08.03.83V	4,4	10,9
1-03	07.10.82	15.03.83V	4,4	10,4
1-03	07.10.82	28.03.83V	4,1	9,2
1-03	07.10.82	29.03.83E	4,0	11,6
1-03	07.10.82	11.05.83A	3,6	10,6
1-03	07.10.82	14.05.83E	3,0	9,0
1-04	09.09.83	10.09.83	4,2	15,2
1-05	26.04.77	10.04.78A	3,2	8,0
1-05	26.04.77	11.04.78V	3,3	8,2
1-05	26.04.77	13.04.78V	3,2	9,2
1-05	26.04.77	17.04.78V	3,5	9,3
1-05	26.04.77	19.04.78V	3,0	8,0
1-05	26.04.77	21.04.78V	3,4	8,7
1-05	26.04.77	24.04.78V	3,3	8,6
1-05	26.04.77	27.04.78V	3,2	8,4
1-05	26.04.77	03.05.78V	3,4	9,2
1-05	26.04.77	06.05.78V	2,1	6,2
1-05	26.04.77	07.05.78V	2,8	8,3
1-05	26.04.77	08.05.78V	3,1	9,9
1-05	26.04.77	09.05.78E	2,8	9,1
1-06	15.02.86	15.05.86A	2,2	5,7
1-07	11.09.80	09.09.81A	3,3	9,6
1-07	11.09.80	13.09.81V	3,2	8,2
1-07	11.09.80	05.10.81V	2,9	8,5
1-07	11.09.80	07.10.81E	1,9	5,6
1-08	11.09.80	27.07.81A	4,6	12,6
1-08	11.09.80	07.09.81A	3,2	9,7
1-08	11.09.80	09.09.81V	3,0	8,9
1-08	11.09.80	10.09.81V	3,2	9,8
1-08	11.09.80	13.09.81V	3,2	8,4
1-08	11.09.80	14.09.81V	3,1	8,6
1-08	11.09.80	19.09.81E	2,1	6,3
1-09	28.11.86	25.04.87A	5,3	14,8
1-09	28.11.86	05.05.87E	4,9	13,7
1-09	28.11.86	16.10.87A	2,9	5,5
1-09	28.11.86	17.10.87V	3,0	5,7
1-09	28.11.86	19.10.87V	4,4	10,4
1-09	28.11.86	23.10.87V	3,9	9,6
1-09	28.11.86	25.10.87V	3,7	9,1
1-09	28.11.86	27.10.87E	-	8,0

Patient	Geburtsdatum	Abnahmedatum	Erythrozytenzahl	Hb
1-10	14.11.83	20.09.84A	4,21	12,8
1-10	14.11.83	26.09.84V	3,82	9,8
1-10	14.11.83	08.10.84V	1,26	4,9
			Substitution	Substitution
1-10	14.11.83	09.10.84E	3,14	12,1
1-11	25.03.91	08.04.92A	3,44	10,1
1-11	25.03.91	14.04.92V	3,61	10,5
1-11	25.03.91	15.04.92V	3,2	9,5
1-11	25.03.91	21.04.92V	3,25	9,5
1-11	25.03.91	22.04.92E	3,04	9,1
1-12	29.12.85	28.08.86A	4,24	10,7
1-12	29.12.85	30.08.86V	3,93	10,2
1-12	29.12.85	02.09.86V	4,04	10,4
1-12	29.12.85	04.09.86V	3,6	9,1
1-12	29.12.85	06.09.86V	3,84	10,7
1-12	29.12.85	08.09.86V	3,4	8,8
1-12	29.12.85	08.09.86V	3,45	8,7
1-12	29.12.85	09.09.86V	3,47	9,0
1-12	29.12.85	12.09.86V	3,32	8,6
1-12	29.12.85	15.09.86V	3,4	8,5
1-12	29.12.85	19.09.86V	3,31	8,6
1-12	29.12.85	23.09.86V	3,23	8,1
1-12	29.12.85	30.09.86V	2,96	7,7
1-12	29.12.85	09.10.86V	2,61	6,6
1-12	29.12.85	10.10.86V	2,58	6,4
1-12	29.12.85	11.10.86E	2,35	5,8
1-13	20.09.88	07.09.89A	3,33	10,6
1-13	20.09.88	07.09.89V	3,14	9,9
1-13	20.09.88	08.09.89V	2,61	8,1
1-13	20.09.88	14.09.89V	2,63	9,5
1-13	20.09.88	15.09.89V	2,52	9,1
1-13	20.09.88	15.09.89V	2,59	9,7
1-13	20.09.88	16.09.89V	2,38	8,3
			Substitution	Substitution
1-13	20.09.88	18.09.89V	4,47	13,7
1-13	20.09.88	18.09.89V	4,22	12,3
1-13	20.09.88	19.09.89E	4,28	13,0
1-14	21.02.82	13.01.83A	3,63	10,6
1-14	21.02.82	15.01.83V	3,75	11,1
1-14	21.02.82	20.01.83E	3,29	9,9
1-14	21.02.82	09.03.83A	2,54	8,2
1-15	10.07.92	30.01.96A	3,2	10,6
1-15	10.07.92	31.01.96V	3,07	10,1
1-15	10.07.92	01.02.96V	3,42	11,3
1-15	10.07.92	05.02.96V	2,82	9,1
1-15	10.07.92	09.02.96V	3,06	10,1
1-15	10.07.92	12.02.96E	3,14	10,5
1-15	10.07.92	27.05.96A	2,3	8,2
1-16	15.03.88		-	10,7

Patient	Geburtsdatum	Abnahmedatum	Erythrozytenzahl	Hb
1-17	13.11.81	18.01.82A	-	11,8
1-17	13.11.81	04.02.82V	-	11,6
1-17	13.11.81	16.02.82E	-	11,3
1-17	13.11.81	18.05.83a	4,5	12,7
1-17	13.11.81	08.02.84a	4,37	12,3
1-17	13.11.81	09.05.84A	4,3	11,5
1-17	13.11.81	10.05.84V	4,04	11,5
1-17	13.11.81	11.05.84V	3,57	10,9
1-17	13.11.81	11.05.84E	3,82	11,1
1-17	13.11.81	16.05.92A	-	11,7
1-18	04.10.87	15.03.88a	3,79	8,5
1-18	04.10.87	24.05.88a	4,05	9,4
1-18	04.10.87	03.06.88a	4,13	9,7
1-18	04.10.87	13.06.88a	3,79	8,9
1-18	04.10.87	27.06.88A	3,97	9,8
1-18	04.10.87	01.07.88E	4,01	10,0
1-18	04.10.87	25.07.88A	4,06	10,0
1-18	04.10.87	29.07.88V	3,61	9,0
1-18	04.10.87	03.08.88V	3,68	9,0
1-18	04.10.87	05.08.88V	3,01	7,7
1-18	04.10.87	05.08.88V	3,34	8,5
1-18	04.10.87	05.08.88V	3,57	9,1!!
1-18	04.10.87	09.08.88V	3,64	8,9
1-18	04.10.87	11.08.88V	3,98	9,5
1-18	04.10.87	12.08.88V	3,68	-
1-18	04.10.87	16.08.88V	3,45	8,5
1-18	04.10.87	17.08.88E	3,91	9,8
1-19	14.07.81	04.03.87A	4,22	11,8
1-19	14.07.81	05.03.87V	4,11	11,1
1-19	14.07.81	05.03.87V	4,62	13,3
1-19	14.07.81	05.03.87V	3,90	11,1
1-19	14.07.81	06.03.87V	3,72	10,8
1-19	14.07.81	06.03.87V	3,45	9,8
1-19	14.07.81	07.03.87V	3,60	10,5
1-19	14.07.81	08.03.87V	3,38	10,0
1-19	14.07.81	09.03.87V	2,93	8,7
1-19	14.07.81	09.03.87V	2,94	8,8
1-19	14.07.81	10.03.87V	2,82	8,6
			Substitution	Substitution
1-19	14.07.81	11.03.87V	3,52	10,5
1-19	14.07.81	12.03.87V	4,22	12,3
1-19	14.07.81	13.03.87V	3,69	11,0
1-19	14.07.81	14.03.87V	3,56	10,5
1-19	14.07.81	15.03.87E	3,76	11,1
2-01	03.11.80	11.05.82A	4,6	12,8
2-01	03.11.80	18.05.82V	-	11,9
2-01	03.11.80	20.05.82V	-	11,9
2-01	03.11.80	24.05.82V	4,1	11,7
2-01	03.11.80	01.06.82E	4,1	11,8
2-01	03.11.80	21.10.90A		15,1

Patient	Geburtsdatum	Abnahmedatum	Erythrozytenzahl	Hb
2-02	04.11.85	06.11.85A	3,46	13,0
2-02	04.11.85	21.11.86a	4,51	11,4
2-02	04.11.85	22.11.86A	4,36	11,4
2-02	04.11.85	01.12.86E	4,32	11,7
2-02	04.11.85	04.12.86A	3,96	10,2
2-02	04.11.85	21.01.87V	3,58	11,3
2-02	04.11.85	23.01.87V	3,37	10,2
2-02	04.11.85	24.01.87V	3,29	10,0
2-02	04.11.85	30.01.87V	2,77	8,3
2-02	04.11.85	30.01.87V	2,98	8,6
2-02	04.11.85	31.01.87V	3,02	8,5
2-02	04.11.85	01.02.87V	2,93	8,5
2-02	04.11.85	02.02.87V	3,31	9,1
2-02	04.11.85	04.02.87V	2,76	7,4
2-02	04.11.85	05.02.87V	4,03	12,2
2-02	04.11.85	09.02.87V	3,86	10,6
2-02	04.11.85	13.02.87V	3,81	12,0
2-02	04.11.85	19.02.87A		10,1
2-02	04.11.85	09.04.87A		9,3
2-02	04.11.85	27.05.87A	3,50	9,4
2-02	04.11.85	01.06.87A	3,52	8,3
2-02	04.11.85	10.06.87A	3,69	9,0
2-02	04.11.85	21.06.87A	3,01	7,6
2-02	04.11.85	24.06.87A	3,43	8,4
2-02	04.11.85	02.07.87A	3,38	8,6
2-02	04.11.85	06.07.87A	2,82	7,20
2-02	04.11.85	13.07.87A		8,3
2-02	04.11.85	22.07.87V	3,45	8,1
2-02	04.11.85	29.07.87V	3,09	7,9
2-02	04.11.85	04.08.87V	3,01	7,5
2-02	04.11.85	13.08.87V	3,14	7,7
2-02	04.11.85	15.09.87A	3,36	6,8
2-02	04.11.85	11.01.88A	3,5	7,3
2-02	04.11.85	27.04.88A		8,7
2-03	20.09.93	27.06.94A	4,23	11,8
2-03	20.09.93	28.06.94A	4,30	11,7
2-03	20.09.93	10.08.94A	3,89	10,9
2-03	20.09.93	29.09.94A	3,38	9,4
2-03	20.09.93	17.11.94A	3,45	9,8
2-03	20.09.93	21.11.94V	3,41	10,1
2-03	20.09.93	22.11.94V	3,51	10,2
2-03	20.09.93	25.11.94V	3,66	10,5
2-03	20.09.93	30.11.94V	3,55	10,0
2-03	20.09.93	02.12.94V	3,52	10,3
2-03	20.09.93	08.12.94E	3,31	9,7

Patient	Geburtsdatum	Abnahmedatum	Erythrozytenzahl	Hb
2-04	23.05.86	13.08.86A	3,98	10,9
2-04	23.05.86	13.10.86A	4,76	11,1
2-04	23.05.86	15.10.86E	4,19	9,7
2-04	23.05.86	29.10.86A	4,20	9,9
2-04	23.05.86	31.10.86E	3,97	9,6
2-04	23.05.86	05.11.86A	3,99	9,2
			Substitution	Substitution
2-04	23.05.86	28.11.86E	4,89	12,5
2-04	23.05.86	04.12.86a	4,97	12,4
2-04	23.05.86	18.12.86a	4,08	10,1
2-04	23.05.86	30.12.86a	4,12	10,9
2-04	23.05.86	19.05.87a	4,82	11,4
2-05	11.04.87	08.10.87a	3,88	10,6
2-05	11.04.87	14.10.87A	3,41	9,4
2-05	11.04.87	20.10.87V	3,44	9,3
2-05	11.04.87	23.10.87V	3,52	9,1
2-05	11.04.87	28.10.87V	2,94	7,4
2-05	11.04.87	20.11.87a	4,29	11,5
2-05	11.04.87	01.12.87a	4,26	11,5
2-05	11.04.87	07.01.88a	3,68	10,6
2-05	11.04.87	29.01.88a	4,07	11,8
2-05	11.04.87	23.02.88a	4,17	11,9
2-05	11.04.87	29.03.88a	4,33	11,8
2-05	11.04.87	26.04.88a	4,09	11,4
2-05	11.04.87	26.07.88a	4,40	11,8
2-05	11.04.87	18.04.89a	4,22	11,6
2-06	02.08.90	28.01.91A	4,35	12,6
2-06	02.08.90	04.04.91V	3,75	10,7
2-07	16.02.96	23.02.96A	4,97	18,7
2-07	16.02.96	03.03.96V	3,70	14,0
2-07	16.02.96	12.03.96E	3,40	12,3
2-07	16.02.96	22.04.96A	2,26	7,8
2-07	16.02.96	24.06.96E	3,83	11,1
2-07	16.02.96	28.01.97A	-	6,6
2-07	16.02.96	25.02.97A		8,4
2-07	16.02.96	28.04.97A	4,4	12,3
2-07	16.02.96	07.05.97V	3,4	9,7
2-07	16.02.96	08.05.97V	4,2	12,1
2-07	16.02.96	12.05.97V	3,9	10,7
2-07	16.02.96	13.05.97V	4,1	11,5
2-07	16.02.96	15.05.97V	4,2	11,6
2-07	16.02.96	20.05.97V	4,3	12,0
2-07	16.02.96	22.05.97V	4,3	12,7
2-07	16.02.96	26.05.97E	4,5	13,2

Patient	Geburtsdatum	Abnahmedatum	Erythrozytenzahl	Hb
2-08	24.09.85	02.12.85a	3,62	14,54
2-08	24.09.85	22.01.86a	3,95	13,3
2-08	24.09.85	11.04.88a	4,74	12,5
2-08	24.09.85	11.06.88a	5,01	13,5
2-08	24.09.85	03.07.88a	4,69	12,8
2-08	24.09.85	06.07.88A	4,61	12,9
2-08	24.09.85	14.07.88V	4,15	11,7
2-08	24.09.85	15.07.88E	3,94	10,8
2-08	24.09.85	02.09.88a	4,13	11,5
2-08	24.09.85	21.10.88a	4,57	12,1
2-08	24.09.85	18.11.88a	4,82	12,1
2-08	24.09.85	21.12.88a	4,85	12,4
2-09	27.12.87	24.05.88a	4,50	11,7
2-09	27.12.87	02.08.88a	4,79	11,9
2-10	08.05.87	08.08.87a	N	N
2-13	31.01.79	18.12.86a	4,59	12,5
2-13	31.01.79	30.12.86a	4,74	13,0
2-14	09.03.92	22.06.92a	3,7	10,2
2-14	09.03.92	06.08.92a	3,8	10,3
2-14	09.03.92	17.09.92a	3,8	10,4
2-14	09.03.92	23.11.93a	4,8	11,3

Bewertung (siehe Tabelle 3):

Die Erythrozytenzahl war bei 22/33 Patienten (67%) niedrig, und zwar bei 18/19 (95%) der Patienten aus Gruppe 1 (Verstorbene) und bei 4/14 (27%) der Patienten aus Gruppe 2 (Überlebende).

Die Hämoglobinkonzentration war bei 17/33 Patienten (50%) niedrig, bei 13/19 (67%) der Gruppe 1 und bei 4/14 (27%) der Gruppe 2.

Tabelle 3 Bewertung der Erythrozytenzahl und der Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit CKV entsprechend der Gruppeneinteilung

	Erythrozytenzahl ↓	Hämoglobin ↓
Gruppe 1 (Verstorbene)	18/19	13/19
Gruppe 2 (Überlebende)	4/14	4/14
Gruppe 1 + 2 Gesamt	22/33	17/33

Legende: Die Zahlenkombinationen geben an die Zahl der Untersuchungen (Patienten) mit verminderten Messwerten / (=bezogen) auf die Zahl der Untersuchungen (Patienten) in Gruppe 1 (Verstorbene), Gruppe 2 (Überlebende) und in beiden Gruppen zusammen

4.2.2. Zeichen einer hämolytischen Anämie (Haptoglobin) und mikroskopische Besonderheiten des roten Blutbildes

Von einer hämolytischen Anämie spricht man, wenn durch abnormale intravasale oder intrazelluläre Hämolyse eine Blutarmut ausgelöst wird. Zeichen einer hämolytischen Anämie sind ein verminderter Gehalt an Haptoglobin, eine erhöhte LDH (siehe Kapitel 4.7.) sowie ein erhöhtes Bilirubin (siehe Kapitel 4.3.).

Haptoglobin hat die Funktion, intravasal freigesetztes Hämoglobin aus dem Plasma zu entfernen. Die Stärke der Hämolyse bestimmt das Ausmaß der Verminderung des Haptoglobins im Serum. Haptoglobin gilt als ein sehr empfindlicher Indikator der Hämolyse, da es schon bei schwacher Hämolyse stark vermindert sein kann. Ursache verminderter Werte sind hämolytische Syndrome oder Hepatopathien (Befunde s. Tabelle 2).

Zudem können beim Verdacht auf eine Anämie die Erythrozyten im Blutausstrich mikroskopisch weiter untersucht werden.

Unter einer Anisozytose versteht man hierbei das nebeneinander verschieden großer Erythrozyten.

Unter einer Polychromasie versteht man die verschiedene Anfärbbarkeit der Zellen.

Eine Poikilozytose ist eine Vielgestaltigkeit der Erythrozyten.

Targetzellen sind dünne hypochrome Erythrozyten mit erhöhter osmotischer Resistenz und einer abnormen Hämoglobinverteilung im Zentrum und im Randbereich, was zu einem dazwischen liegenden hellen Ring führt (104).

Diese Befunde können diagnostische Hinweise auf die Ätiologie der Anämie geben (47).

Tabelle 1 Normwerte für Haptoglobin (104)

Alter	Haptoglobin
1.-3. Monat	25-123
4. Monat-5. Jahr	43-344

Legende siehe unter 4.2.1.

Tabelle 2 Untersuchungsbefunde Haptoglobin und mikroskopische Besonderheiten

Patient	Geburtstag	Untersuchung	Haptoglobin	Mikroskopische Besonderheiten
1-01	21.08.86	08.09.87	N	-
1-02	15.12.80	25.06.81	N	-
1-05	26.04.77	10.04.78	erniedrigt	Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie
1-06	15.02.86	15.05.87	N	-
1-07	11.09.80	03.09.81	N	-
1-08	11.09.80	12.08.81	N	Anisozytose Polychromasie
1-09	28.11.86	16.10.87	-	Poikilozytose Anisozytose Anulozytose
1-10	14.11.83	19.09.84	N	Polychromasie
1-13	20.09.88	12.09.89	-	Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie, tox. Granulation
1-14	21.02.82	10.01.83	-	Anisozytose
1-16	15.03.88	16.10.88	N	-
1-18	04.10.88	24.05.88	49	-
1-19	14.07.87	06.03.87	18	-
2-01	03.11.80			-
2-02	04.11.85	01.12.86	N	Anisozytose Polychromasie Poikilozytose, Targetzellen, Toxische Granulation
2-03	20.09.93	27.06.94	-	mäßige Anisozytose

Patient	Geburtstag	Untersuchung	Haptoglobin	Mikroskopische Besonderheiten
2-04	23.05.86	07.08.86 15.10.86	-	toxisch Granulation, Anisozytose
2-05	11.04.87	08.10.87	-	-
2-06	02.08.90	28.01.91	-	-
2-07	16.02.96	15.05.97	-	Anisozytose, Poikilozytose
2-08	24.09.85	06.07.88	-	-
2-13	31.01.79		-	-
2-14	09.03.92		-	Hypochromasie

Bewertung:

Das Haptoglobin war bei 2/9 Patienten (18%) vermindert, davon bei 2/8 (25%) der ersten und bei 0/1 der zweiten Gruppe.

Bei 11 Patienten liegen Angaben zur Erythrozyten Morphologie vor. Da nur pathologische Befunde mitgeteilt werden, können wir keine Angaben über die Zahl der insgesamt untersuchten Patienten bzw. der Patienten mit normalen Befunden machen.

Bei den 11 Untersuchungen bei denen Erythrozyten mit auffallenden Veränderungen gefunden wurden fand sich eine Anisozytose bei 9/11 (5 der ersten Gruppe), eine Polychromasie bei 5/11 (4), eine Poikilozytose bei 5/11 (3), eine toxische Granulation bei 2/11 (1), eine Hypochromasie sowie Targetzellen jeweils bei 1/11 (0) der Patienten.

Tabelle 3 Bewertung des Haptoglobins und der mikroskopischen Besonderheiten bei Patienten mit CKV entsprechend der Gruppeneinteilung

Untersuchungen	Hapto- globin	Aniso- zytose	Poly- chromasie	Poikilo- zytose	Hypo- chromasie	Tox. Granulation	Target- zellen
Untersuchungen in Gruppe 1	2/8	5	4	3	-	1	-
Untersuchungen in Gruppe 2	0/3	4	1	2	1	1	1
Untersuchungen in Gruppe 1+2	2/11	9	5	5	1	2	1

4.2.3. Zeichen einer anormochromen Anämie (MCV, MCH, MCHC)

Über drei Erythrozyten-Indizes (MCV, MCH, MCHC) kann eine weitere Klassifizierung der Anämie durchgeführt werden.

Erythrozytengröße und Hämoglobingehalt werden durch das Erythrozytenvolumen (MCV= mean corpuscular volume), den Hämoglobingehalt der Erythrozyten (MCH= mean corpuscular haemoglobin) und die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC= mean corpuscular haemoglobin concentration) gekennzeichnet.

Die Anämien werden eingeteilt in hypo-, normo- und hyperchrome bzw. mikro-, normo- und makrozytäre Anämien. Es wird hier der Hämoglobin- Gehalt zu der Erythrozytenzahl in Verhältnis gesetzt.

Von einer hypochromen Anämie spricht man, wenn der Hämoglobin- Gehalt stärker als die Zahl der Erythrozyten vermindert ist. Bei der hyperchromen Anämie liegen die Verhältnisse anders herum (104).

Normwerte für MCV, MCH und MCHC finden sich in Tabelle 1:

Tabelle 1 Normwerte für MCV, MCH und MCHC (47, 104)

Alter	MCV	MCH	MCHC
5.-7. Monat	73-109	21-33	26-34
8.-10. Monat	74-106	21-33	28-32
11.-14. Monat	74-102	23-31	28-32
1,5 - 3 Jahre	73-101	23-31	26-34
4 - 5 Jahre	72- 88	23-31	32-36

Tabelle 2 Untersuchungsergebnisse MCV, MCH und MCHC bei CKV

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungs-tag	MCV in fl	MCH in pg	MCHC in g/l
1-02	15.12.80	07.09.81	78	28,1	-
1-03	07.10.82	26.01.83	86	26,8	31,2
1-03	07.10.82	03.02.83	85	27,9	33,0
1-03	07.10.82	08.02.83	85	25,3	29,9
1-03	07.10.82	18.02.83	81	25,8	31,9
1-03	07.10.82	21.02.83	79	26,9	34,0
1-03	07.10.82	03.03.83	77	25,0	32,7
1-03	07.10.82	08.03.83	76	24,6	32,5
1-03	07.10.82	15.03.83	76	23,6	31,0
1-03	07.10.82	28.03.83	78	22,0	28,3
1-03	07.10.82	29.03.83	76	28,9	28,9
1-03	07.10.82	11.05.83	90	29,4	32,6
1-03	07.10.82	14.05.83	85	29,3	29,3
1-04	09.09.83	10.09.83	116	35,6	30,7
1-05	26.04.77	10.04.78	88	25,3	-
1-05	26.04.77	11.04.78	-	-	-
1-05	26.04.77	13.04.78	89	28,7	-
1-05	26.04.77	17.04.78	79	26,7	-
1-05	26.04.77	19.04.78	79	26,7	-
1-05	26.04.77	21.04.78	78	25,7	-
1-05	26.04.77	24.04.78	78	26,0	-
1-05	26.04.77	27.04.78	77	25,8	-
1-05	26.04.77	03.05.78	81	27,2	-
1-05	26.04.77	06.05.78	85	-	-
1-05	26.04.77	07.05.78	89	33,3	-
1-05	26.04.77	08.05.78	91	32	-
1-05	26.04.77	09.05.78	94	-	-
1-07	11.09.80	09.09.81	-	29,0	-
1-07	11.09.80	13.09.81	73	25,2	-
1-07	11.09.80	05.10.81	-	-	-
1-07	11.09.80	07.10.81	-	29	-

Patient	Geburts- datum	Untersuchungs- tag	MCV in fl	MCH in pg	MCHC in g/l
1-08	11.09.80	27.07.81	-	27,4	-
1-08	11.09.80	07.09.81	76	-	-
1-08	11.09.80	09.09.81	-	-	-
1-08	11.09.80	10.09.81	77	29,6	-
1-08	11.09.80	13.09.81	76	30,8	-
1-08	11.09.80	14.09.81	78	26,0	-
1-08	11.09.80	19.09.81	88	27,7	-
1-09	28.11.86	25.04.87	82	-	-
1-09	28.11.86	05.05.87	81	-	-
1-09	28.11.86	16.10.87	61	-	-
1-09	28.11.86	17.10.87	65	-	-
1-09	28.11.86	19.10.87	74	-	-
1-09	28.11.86	23.10.87	80	-	-
1-09	28.11.86	25.10.87	79	-	-
1-09	28.11.86	27.10.87	-	26	-
1-10	14.11.83	20.09.84	-	25	-
1-10	14.11.83	26.09.84	-	26	-
1-10	14.11.83	08.10.84	-	39	-
1-10	14.11.83	09.10.84	-	35	-
1-11	25.03.91	08.04.92	89,5	-	-
1-11	25.03.91	14.04.92	92,5	-	-
1-11	25.03.91	15.04.92	92,8	-	-
1-11	25.03.91	21.04.92	95,7	-	-
1-11	25.03.91	22.04.92	96,7	-	-
1-11	25.03.91	23.04.92	-	-	-
1-11	25.03.91	24.04.92	-	-	-
1-11	25.03.91	27.04.92	-	-	-
1-12	29.12.85	30.08.86	77	-	-
1-12	29.12.85	02.09.86	79	-	-
1-12	29.12.85	04.09.86	77	-	-
1-12	29.12.85	06.09.86	80	-	-
1-12	29.12.85	08.09.86	77	-	-
1-12	29.12.85	08.09.86	84	-	-
1-12	29.12.85	09.09.86	80	-	-
1-12	29.12.85	12.09.86	82	-	-
1-12	29.12.85	15.09.86	78	-	-
1-12	29.12.85	18.09.86	78	-	-
1-12	29.12.85	19.09.86	86	-	-
1-12	29.12.85	23.09.86	82	-	-
1-12	29.12.85	30.09.86	85	-	-
1-12	29.12.85	09.10.86	78	-	-
1-12	29.12.85	10.10.86	75	-	-
1-12	29.12.85	11.10.86	77	-	-

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungs-tag	MCV in fl	MCH in pg	MCHC in g/l
1-13	20.09.88	08.09.89	98	31	31
1-13	20.09.88	14.09.89	109	36	33,1
1-13	20.09.88	15.09.89	112	38,4	34,3
1-13	20.09.88	15.09.89	110	35,1	31,9
1-13	20.09.88	16.09.89	109	34,8	31,9
1-13	20.09.88	18.09.89	95	30,6	30,3
1-13	20.09.88	18.09.89	96	29,1	32,2
1-13	20.09.88	19.09.89	96	30,3	31,6
1-15	10.07.92	30.01.96	97	33	34
1-17	13.11.81	18.05.83	84	-	-
1-17	13.11.81	08.02.84	84	-	-
1-17	13.11.81	09.05.84	84	-	-
1-17	13.11.81	10.05.84	84	-	-
1-17	13.11.81	11.05.84	90-	-	-
1-18	04.10.87	15.03.88	74	-	-
1-18	04.10.87	24.05.88	69	-	-
1-18	04.10.87	03.06.88	74	-	-
1-18	04.10.87	13.06.88	73	-	-
1-18	04.10.87	27.06.88	76	-	-
1-18	04.10.87	01.07.88	75	-	-
1-18	04.10.87	25.07.88	71	-	-
1-18	04.10.87	29.07.88	70	-	-
1-18	04.10.87	05.08.88	75	-	-
1-18	04.10.87	05.08.88	73	-	-
1-18	04.10.87	05.08.88	73	-	-
1-18	04.10.87	09.08.88	72	-	-
1-18	04.10.87	11.08.88	71	-	-
1-18	04.10.87	16.08.88	73	-	-
1-18	04.10.87	17.08.88	73	-	-
1-19	14.07.81	04.03.87	86	28	-
1-19	14.07.81	05.03.87	88	27	-
1-19	14.07.81	05.03.87	82,7	28,8	34,8
1-19	14.07.81	05.03.87	83	28,4	34,2
1-19	14.07.81	06.03.87	82,2	29,1	35,4
1-19	14.07.81	06.03.87	84,2	28,5	33,8
1-19	14.07.81	07.03.87	83,8	29,2	34,8
1-19	14.07.81	08.03.87	85,3	29,6	34,7
1-19	14.07.81	09.03.87	84,8	-	35,1
1-19	14.07.81	09.03.87	85,0	30,1	35,4
1-19	14.07.81	10.03.87	84,8	30,6	36,0
1-19	14.07.81	11.03.87	86,7	30,0	34,5
1-19	14.07.81	12.03.87	86,4	29,1	33,6
1-19	14.07.81	13.03.87	86,9	30,0	34,5
1-19	14.07.81	14.03.87	87,6	29,6	33,8
1-19	14.07.81	15.03.87	86,4	29,7	34,3

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungs-tag	MCV in fl	MCH in pg	MCHC in g/l
2-02	04.11.85	06.11.85	116	-	-
2-02	04.11.85	21.11.86	-	25,3	-
2-02	04.11.85	22.11.86	76	-	-
2-02	04.11.85	01.12.86	80	27,1	-
2-02	04.11.85	04.12.86	86	-	-
2-02	04.11.85	21.01.87	88	-	-
2-02	04.11.85	23.01.87	87	-	-
2-02	04.11.85	24.01.87	88	-	-
2-02	04.11.85	30.01.87	92	-	-
2-02	04.11.85	30.01.87	91	-	-
2-02	04.11.85	31.01.87	92	-	-
2-02	04.11.85	01.02.87	92	-	-
2-02	04.11.85	02.02.87	92	-	-
2-02	04.11.85	04.02.87	96	-	-
2-02	04.11.85	05.02.87	84	26,9	-
2-02	04.11.85	09.02.87	84	23,6	-
2-02	04.11.85	13.02.87	88	24,4	-
2-02	04.11.85	27.05.87	-	25,2	-
2-02	04.11.85	01.06.87	-	24,5	-
2-02	04.11.85	10.06.87	-	25,4	-
2-02	04.11.85	21.06.87	77	25,5	-
2-02	04.11.85	24.06.87	-	25,4	-
2-02	04.11.85	02.07.87	-	23,5	-
2-02	04.11.85	06.07.87	71	-	-
2-02	04.11.85	13.07.87	-	-	-
2-02	04.11.85	22.07.87	-	-	-
2-02	04.11.85	29.07.87	81	-	-
2-02	04.11.85	04.08.87	78	-	-
2-02	04.11.85	13.08.87	76	-	-
2-02	04.11.85	15.09.87	-	30,2	-
2-03	20.09.93	27.06.94A	87	27,9	32,2
2-03	20.09.93	28.06.94A	87	27,2	31,1
2-03	20.09.93	10.08.94A	88	28,0	31,9
2-03	20.09.93	29.09.94A	86	27,8	32,3
2-03	20.09.93	17.11.94A	90	28,4	31,7
2-03	20.09.93	21.11.94	92	29,6	32,4
2-03	20.09.93	22.11.94	90	29,1	32,2
2-03	20.09.93	25.11.94	90	28,7	31,8
2-03	20.09.93	30.11.94	90	28,2	31,3
2-03	20.09.93	02.12.94	91	29,3	32,1
2-03	20.09.93	08.12.94	91	29,3	32,1

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungs-tag	MCV in fl	MCH in pg	MCHC in g/l
2-04	23.05.86	13.08.86	86	-	-
2-04	23.05.86	13.10.86	75	-	-
2-04	23.05.86	15.10.86	73	-	-
2-04	23.05.86	29.10.86	76	-	-
2-04	23.05.86	31.10.86	73	-	-
2-04	23.05.86	05.11.86	70	-	-
2-04	23.05.86	28.11.86	76	-	-
2-04	23.05.86	04.12.86	78	-	-
2-04	23.05.86	18.12.86	77	-	-
2-04	23.05.86	30.12.86	76	-	-
2-04	23.05.86	19.05.87	74	-	-
2-05	11.04.87	08.10.87	89	-	-
2-05	11.04.87	14.10.87	87	-	-
2-05	11.04.87	20.10.87	89	-	-
2-05	11.04.87	23.10.87	85	-	-
2-05	11.04.87	28.10.87	86	-	-
2-05	11.04.87	20.11.87	86	-	-
2-05	11.04.87	01.12.87	86	-	-
2-05	11.04.87	07.01.88	85	-	-
2-05	11.04.87	29.01.88	83	-	-
2-05	11.04.87	23.02.88	83	-	-
2-05	11.04.87	29.03.88	79	-	-
2-05	11.04.87	26.04.88	78	-	-
2-05	11.04.87	26.07.88	75	-	-
2-05	11.04.87	18.04.89	81	-	-
2-06	02.08.90	28.01.91	86,9	29	-
2-06	02.08.90	04.04.91	86,4	28,5	-
2-07	16.02.96	28.01.97	64,1	19,4	-
2-07	16.02.96	25.02.97	73,4	22,2	-
2-07	16.02.96	28.04.97	83	28	34
2-07	16.02.96	07.05.97	87	29	33
2-07	16.02.96	08.05.97	89	29	32
2-07	16.02.96	12.05.97	87	28	32
2-07	16.02.96	13.05.97	87	28	32
2-07	16.02.96	15.05.97	87	28	32
2-07	16.02.96	20.05.97	83	28	34
2-07	16.02.96	22.05.97	86	29	34
2-07	16.02.96	26.05.97	85	29	35
2-08	24.09.85	02.12.85	-	40,1	-
2-08	24.09.85	22.01.86	83	33,7	-
2-08	24.09.85	11.04.88	81	26	-
2-08	24.09.85	11.06.88	80	27	-
2-08	24.09.85	06.07.88	83	-	-
2-08	24.09.85	14.07.88	95	-	-
2-08	24.09.85	15.07.88	91	-	-
2-08	24.09.85	02.09.88	81	-	-
2-08	24.09.85	21.10.88	-	26	28
2-08	24.09.85	18.11.88	-	25	28

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungs-tag	MCV in fl	MCH in pg	MCHC in g/l
2-09	27.12.87	24.05.88	71	-	-
2-09	27.12.87	02.08.88	70	-	-
2-13	31.01.79	18.12.86	80	-	-
2-13	31.01.79	30.12.86	82	-	-
2-13	31.01.79	09.01.87	83	-	-
2-13	31.01.79	27.01.87	88	-	-
2-13	31.01.79	24.03.87	86	-	-
2-13	31.01.79	08.09.87	85	-	-
2-13	31.01.79	17.02.88	85	-	-
2-14	09.03.92	22.06.92	80	-	35
2-14	09.03.92	06.08.92	78	27	35
2-14	09.03.92	17.09.92	75	27	36
2-14	09.03.92	23.11.93	75	23	31

Anmerkung zu Tabelle 2: Für die Auswertung wurden nur Werte aus ambulanten Vorstellungen, von hausärztlichen Kontrollen oder die ersten Untersuchungen während eines stationären Aufenthalts verwertet. Die für die unten folgende Auswertung verwendeten Werte sind in der Tabelle fett, pathologische Werte fett und kursiv gedruckt.

Die Patienten 1-09, 1-10, 1-13, 1-19 und 2-04 erhielten während ihrer stationären Behandlung Erythrozytenkonzentrate.

Bewertung:

Das MCV wurde bei 26/33 Patienten bestimmt und zweimal erhöht (je einmal in Gruppe 1 und in Gruppe 2) und dreimal vermindert (einmal in Gruppe 1 und zweimal in Gruppe 2) gefunden.

Das MCH wurde bei 17/33 Patienten bestimmt. Es war bei 2/17 Patienten (je einem aus beiden Gruppen) erhöht und bei einem (aus Gruppe 2) erniedrigt.

Das MCHC wurde bei 17/33 Patienten bestimmt zweimal (je bei einem aus den beiden Gruppen erhöht gefunden (siehe Tabelle 3)).

Tabelle 3 Pathologische Messwerte von MCV, MCH und MCHC bei Kupfervergifteten Kindern, entsprechend der Gruppeneinteilung

Untersuchungen	MCV		MCH		MCHC
	↑	↓	↑	↓	↑
Untersuchungen in Gruppe 1	1/15	1/15	1/11	0/11	1/11
Untersuchungen in Gruppe 2	1/11	2/11	1/6	1/6	1/6
Untersuchungen in Gruppe 1+2	2/26	3/26	2/17	1/17	2/17

Legende: Die Zahlenkombinationen geben an die Zahl der Untersuchungen (Patienten) mit erhöhten (↑) oder erniedrigten (↓) Messwerten / (=bezogen) auf die Zahl der Untersuchungen (Patienten) in Gruppe 1 (Verstorbene), Gruppe 2 (Überlebende) und in beiden Gruppen zusammen

4.2.4. Zeichen einer vermehrten Blutneubildung (Retikulozyten)

Die Bestimmung der Retikulozyten dient der Prüfung der effektiven Knochenmarksaktivität. Der Retikulozyt entsteht im Knochenmark nach der Kernausstößung aus Normoblasten.

Diese Entstehungsphase erstreckt sich normal über drei Tage, von denen der Retikulozyt in der Regel einen Tag im Blut verbringt.

Die Ausschüttung von Retikulozyten zeigt die effektive Erythropoese an.

Die Verhältnis von Retikulozyten zu Erythrozyten wird unter dem Mikroskop bestimmt und in pro mille angegeben.

Erhöhte Retikulozytenzahlen im peripheren Blut sind damit Zeichen einer gesteigerten Erythropoese (47, 104).

Tabelle 1 Normalwerte Retikulozytenzahl

Alter	Retikulozyten in Promille
1-3 Monate	< 10
4-12 Monate	< 6-8
1-5 Jahr	< 6-8

Tabelle 2 Retikulozytenzahlen in Promille bei CKV

Patient	Geburtsdatum	Abnahmedatum	Retikulozyten
1-01	21.08.86	08.09.87	11
1-01	21.08.86	15.09.87	39
1-01	21.08.86	23.09.87	1
1-02	15.12.80	25.06.81	14
1-03	07.10.82	29.01.83	19
1-03	07.10.82	08.02.83	25
1-03	07.10.82	21.02.83	12
1-03	07.10.82	03.03.83	17
1-04	09.09.83	10.09.83	0
1-04	09.09.83	16.09.83	21
1-05	26.04.77	10.04.78	10
1-05	26.04.77	13.04.78	12
1-05	26.04.77	17.04.78	8
1-05	26.04.77	19.04.78	7
1-05	26.04.77	21.04.78	3
1-05	26.04.77	24.04.78	12
1-05	26.04.77	27.04.78	15
1-05	26.04.77	03.05.78	9
1-05	26.04.77	06.05.78	29
1-05	26.04.77	07.05.78	26
1-05	26.04.77	08.05.78	28
1-07	11.09.80	19.09.81	40
1-07	11.09.80	23.09.81	21
1-07	11.09.80	08.10.81	33
1-08	11.09.80	07.09.81	110
1-08	11.09.80	19.09.81	30
1-09	28.11.86	16.10.87	37
1-09	28.11.86	19.10.87	49
1-09	28.11.86	24.10.87	26

Patient	Geburtsdatum	Abnahmedatum	Retikulozyten
1-10	14.11.83	20.09.84	27
1-10	14.11.83	26.09.84	45
1-10	14.11.83	08.10.84	195
1-12	29.12.85	23.09.86	25
1-12	29.12.85	11.10.86	30
1-13	20.09.88	12.09.89	106
1-13	20.09.88	14.09.89	88
1-14	21.02.82	13.01.83	10
1-15	10.07.92	09.02.96V	16
1-17	13.11.81	18.01.82	70
1-17	13.11.81	04.02.82	38
1-17	13.11.81	25.03.82	91
1-17	13.11.81	08.02.84	14
1-18	04.10.87	03.05.88	9
1-18	04.10.87	16.05.88	26
1-18	04.10.87	24.05.88	20
1-18	04.10.87	03.06.88	22
1-18	04.10.87	13.06.88	19
1-18	04.10.87	27.06.88	10
1-18	04.10.87	29.06.88	7
1-18	04.10.87	01.07.88	14
1-18	04.10.87	25.07.88	5
1-18	04.10.87	29.07.88	4
1-18	04.10.87	03.08.88	6
1-18	04.10.87	11.08.88	9
1-18	04.10.87	16.08.88	14
1-18	04.10.87	17.08.88	15
1-18	04.10.87	25.08.88	10
2-01	03.11.80	11.05.82	18
2-01	03.11.80	18.05.82	32
2-02	04.11.85	22.11.86	18
2-02	04.11.85	01.12.86	21
2-02	04.11.85	24.06.87	30
2-02	04.11.85	01.09.88	26
2-03	20.09.93	27.06.94A	15
2-03	20.09.93	10.08.94A	13
2-04	23.05.86	15.10.86	22
2-04	23.05.86	30.12.86	7
2-04	23.05.86	08.04.87	13
2-04	23.05.86	19.05.87	10
2-05	11.04.87	12.10.87	11
2-05	11.04.87	23.10.87	14
2-05	11.04.87	19.11.87	10
2-05	11.04.87	01.12.87	2
2-05	11.04.87	15.12.88	8
2-05	11.04.87	29.01.88	2
2-05	11.04.87	23.02.88	4
2-05	11.04.87	29.03.88	10
2-05	11.04.87	26.07.88	5
2-05	11.04.87	18.04.89	3

Patient	Geburtsdatum	Abnahmedatum	Retikulozyten
2-06	02.08.90	28.01.91	13
2-06	02.08.90	04.04.91	5
2-07	16.02.96	23.02.96	6
2-07	16.02.96	22.04.96	41
2-07	16.02.96	24.06.96	11
2-07	16.02.96	28.01.97	28
2-08	24.09.85	07.07.88	5
2-13	31.01.79	18.12.86	9
2-13	31.01.79	30.12.86	4
2-13	31.01.79	08.09.87	1
2-13	31.01.79	17.02.88	9
2-14	09.03.92	22.06.92	26
2-14	09.03.92	17.09.92	13
2-14	09.03.92	23.11.93	5

Für die Auswertung wurden nur Werte aus ambulanten Vorstellungen, von hausärztlichen Kontrollen oder die ersten Untersuchungen während eines stationären Aufenthalts verwendet. Die pathologischen Werte sind in der Tabelle fett gedruckt.

Tabelle 3 Pathologische Erhöhung der Messwerte für Retikulozyten bei Kupfervergifteten Kindern, entsprechend der Gruppeneinteilung

	Retikulozytose
Gruppe 1	14/16
Gruppe 2	8/10
Gruppe 1+2	22/26

Legende: Die Zahlenkombinationen geben an die Zahl der Untersuchungen (Patienten) mit erhöhten Messwerten / (=bezogen) auf die Zahl der Untersuchungen (Patienten) in Gruppe 1 (Verstorbene), Gruppe 2 (Überlebende) und in beiden Gruppen zusammen

Retikulozyten wurden bei 26/33 Patienten bestimmt. 22/26 hatten erhöhte Werte. (14/16 der Gruppe 1 und 8/10 Gruppe 2)

4.2.5. Ergänzende hämatologische Untersuchungen Osmotische Resistenz, Hb- Elektrophorese und Coombs Test

4.2.5.1 Osmotische Resistenz

Eine verminderte osmotische Resistenz kann unter anderem ein Hinweis auf eine Sphärozytose oder auf eine Antikörper- induzierte hämolytische Anämie sein und erhöht bei hypochromen Erythrozyten und Targetzellen (104).

Die osmotische Resistenz wurde bei einem Patienten bestimmt.

Tabelle 1 Befunde der osmotischen Resistenz

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungsdatum	Beginnende Hämolyse	Hämolyse komplett
1-01	21.08.86	09.09.87	0,38	0,24
1-01	21.08.86	17.09.87	0,48	0,32

Bei Patient 1-01 zeigte sich in beiden Untersuchungen eine Verminderung der osmotischen Resistenz.

4.2.5.2. Hb-Elektrophorese

Um die qualitative Zusammensetzung des Hämoglobins (Hb) zu beurteilen, benutzt man die Elektrophorese. Es lassen sich vor allem Hb A1 (Erwachsenen- Hämoglobin), Hb A2 und Hb F (Fetales Hämoglobin) unterscheiden (104). Eine Hb- Elektrophorese wurde bei Patient 1-01 durchgeführt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Hämoglobin- Elektrophorese: Normwerte und Patient mit CKV

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungsdatum	Hb A1	Hb A2	Hb F	Hb A4
Normwert (64)	Erwachsene		97%	1,3- 3,5%	<2%	<0,5%
Patient 1-01	21.08.86	09.09.87	92,6%	2,5%	4%	0,9%

Die Hb- Elektrophorese zeigte einen erhöhten Anteil an Hb F und Hb A4 sowie einen verminderten Anteil an Hb A1.

4.2.5.3. Coombs- Test

Der Coombs- Test dient dem Nachweis von Wärmeautoantikörper und damit dem Nachweis einer autoimmunhämolytischen Anämie vom Wärmeantikörpertyp. Dabei werden Patientenerythrozyten mehrfach in physiologischer NaCl- Lösung gewaschen und mit einem spezifischen Antiserum inkubiert. Sind die Erythrozyten mit Antikörpern beladen, so entwickeln sich innerhalb einer standardisierten Reaktionszeit von fünf Minuten ausgeprägte Agglutinate (47). Dieser Test wurde bei sechs Patienten durchgeführt (siehe Tabelle 2)

Tabelle 3 Messwerte zum Coombs- Test bei Kupfervergifteten Kindern

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungsdatum	Ergebnis
1-01	21.08.86	10.09.87	negativ
1-05	26.04.77	11.04.78	negativ
1-06	15.02.86	15.05.86	negativ
1-17	13.11.81	18.01.82	negativ
1-18	04.10.87	24.05.88	negativ
2-07	16.02.96	30.04.97	Schwach positiv

5/6 Patienten hatten einen negativen Test, so dass eine autoimmunhämolytische Anämie hier nicht in Frage kam. Nur bei Patient 2-07 war der direkte Coombs- Test schwach positiv.

4.3. Bilirubin

Bilirubin entsteht zu ca. 80- 90% aus dem Abbau der prosthetischen Gruppe des Hämoglobins, dem Häm gealterter Erythrozyten. Das Bilirubin wird im Plasma an Albumin gebunden.

In den Lebersinusoiden wird Bilirubin vom Albumin abgelöst, und permeiert durch die Zellmembran.

In den Hepatozyten wird das Bilirubin aufgenommen und mit Glucuronsäure konjugiert.

Auf dem weiteren Weg gelangt es über die Gallenwege in den Darm und wird zu 70% intestinal reabsorbiert (104).

Die Hyperbilirubinämie verursacht das Symptom Ikterus, wenn seine Konzentration über 2,5 mg/dl liegt. (Normwerte siehe Tabelle 1)

Grundsätzlich werden Bilirubinstoffwechselstörungen in primäre und sekundäre unterteilt, wobei eine pathologische Erhöhung der Leberenzyme auf eine sekundäre Störung hinweist.

Hyperbilirubinämien können nach der Art ihrer Entstehung in prä-, intra- und posthepatische eingeteilt werden.

Bei einem prähepatischen Ikterus liegt ein vermehrtes Bilirubinangebot vor. Häufigste Ursache ist hier eine hämolytische Anämie oder eine ineffektive Erythropoese.

Liegt außer der Hyperbilirubinämie eine Erhöhung von Leberenzymen vor, ist ein prähepatischer Ikterus wenig wahrscheinlich.

Die häufigste Ursache eines intrahepatischen Ikterus ist eine infektiöse oder toxische Schädigung des Leberparenchyms.

Grundsätzlich in Frage kommen zum Beispiel akute und chronische Virushepatitiden, bakterielle und parasitäre Lebererkrankungen oder auch Lebermetastasen.

Die Ursache kann aber auch in einer Störung der Bilirubinaufnahme in die Leberzelle, der Bilirubinkonjugation oder der Exkretion liegen.

Ein posthepatischer Ikterus beruht auf einem mechanischen Verschluss der Gallenwege wie zum Beispiel bei einer Steinokklusion (bei Kindern eher selten), Gallengangsatresie oder Hypoplasie.

Entsprechend seiner Reaktion mit Diazo- Reagenz wird das Serumbilirubin differenziert in ein direktes Bilirubin und ein indirektes Bilirubin.

Als direktes Bilirubin wird vorwiegend das konjugierte Bilirubin, als indirektes vorwiegend das unkonjugierte bezeichnet.

Eine Hyperbilirubinämie des direkten Bilirubins (konjugiert) spricht für eine Einschränkung der biliären Exkretion oder für eine Obstruktion extrahepatischer Gallenwege. Die Einschränkung der Sekretion könnte unter anderem auf ein Dubin- Johnson Syndrom, ein Rotor- Syndrom, eine rekurrende familiäre Cholestase oder auf Leberzellschäden hindeuten. Bei einer Obstruktion würden ursächlich Konkrement, Tumoren, Strikturen und konnatale Gallengangsatresien in Frage kommen.

Eine Hyperbilirubinämie des indirekten Bilirubins deutet entweder auf eine gesteigerte Bilirubinproduktion (z. B. hämolytische Anämie), eine Einschränkung der hepatozellulären Bilirubinaufnahme oder auf eine Einschränkung der Bilirubinkonjugation (Leberzellschäden verschiedener Ursachen) hin (104).

Bei einer schweren Leberzellschädigung, wie z. B. der durch Kupfer, kann man erhöhte Konzentrationen von indirektem (Störung der Glucuronidierung) und des direkten Bilirubins (Exkretionsstörung) erwarten. Verstärkt werden könnte die Hyperbilirubinämie noch durch die Hämolyse.

Tabelle 1

Normwerte für gesamtes und direktes Bilirubin:

Kinder im Alter bis zu sechs Jahren

Alter	Bilirubin gesamt	Bilirubin direkter Teil
bis 1 Woche	0,7 - 8,5 mg/dl	bis 0,3 mg/dl
bis 1 Monat	0,4 - 2 mg/dl	0,2 - 1,7 mg/dl
1 Monat - 6 Jahre	0,4 - 1,3 mg/dl	bis 0,3 mg/dl

In der folgenden Tabelle (Tabelle 2) sind die Gesamtbilirubinkonzentration, die direkte Bilirubinkonzentration und der Quotient von direkter zu gesamter Konzentration Untersuchungsbefunde der Patienten mit CKV für aufgelistet.

Tabelle 2 Bilirubin-Konzentrationen bei Kindern mit chronischer Kupfervergiftung

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungstag	Bilirubin gesamt	Bilirubin direkter Teil	Bilirubin direkter Teil/ Bilirubin in %
1-01	21.08.86	08.09.87	3,6	0,6	16
1-01	21.08.86	15.09.87	3,2	0,5	16
1-01	21.08.86	21.09.87	6,2	-	-
1-01	21.08.86	23.09.87	10,9	9,0	83
1-01	21.08.86	24.09.87	19,6	16,6	85
1-01	21.08.86	25.09.87	28,6	25,9	91
1-02	15.12.80	25.06.81	1,14	-	-
1-02	15.12.80	16.10.81	1,7	-	-
1-03	07.10.82	26.01.83	7,6	-	-
1-03	07.10.82	27.01.83	7,7	5,7	74
1-03	07.10.82	29.01.83	7,6	5,7	75
1-03	07.10.82	01.02.83	10,8	7,9	73
1-03	07.10.82	09.02.83	13,2	8,5	64
1-03	07.10.82	21.02.83	15,4	10,8	70
1-03	07.10.82	03.03.83	18,9	7,4	39
1-03	07.10.82	11.05.83	17,7	-	-
1-04	09.09.83	10.09.83	4,6	-	-
1-04	09.09.83	11.09.83	6,3	-	-
1-04	09.09.83	12.09.83	8,6	0,8	9
1-04	09.09.83	16.09.83	0,8	0,4	50
1-05	26.04.77	10.04.78	2,1	1,1	52
1-05	26.04.77	19.04.78	2,2	1,9	86
1-05	26.04.77	23.04.78	2,0	1,3	65
1-05	26.04.77	03.05.78	3,96	2,4	61
1-05	26.04.77	05.05.78	11,9	6,5	55
1-05	26.04.77	06.05.78	17,6	10,9	62
1-05	26.04.77	07.05.78	18,6	12,5	67
1-05	26.04.77	08.05.78	21,7	14,5	67
1-05	26.04.77	09.05.78	29,6	23,9	81
1-06	15.02.86	25.05.87	29	13,3	46

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungstag	Bilirubin gesamt	Bilirubin direkter Teil	Bilirubin direkter Teil/ Bilirubin in %
1-07	11.09.80	03.09.81	3,3	2,8	85
1-07	11.09.80	11.09.81	4,2	3,2	76
1-07	11.09.80	05.10.81	23,6	16,4	69
1-07	11.09.80	08.10.81	21,6	15,1	70
1-08	11.09.80	10.09.81	3,7	1,8	49
1-09	28.11.86	16.10.87	2,5	1,5	60
1-09	28.11.86	23.10.87	4,0	-	-
1-09	28.11.86	27.10.87	1,9	0,6	-
1-09	28.11.86	10.12.87	30,5	-	-
1-10	14.11.83	18.09.84	1,2	-	-
1-10	14.11.83	07.10.84	33,5	27,3	81
1-10	14.11.83	08.10.84	50,5	32,1	64
1-10	14.11.83	09.10.84	39,3	27,0	69
1-11	25.03.91	29.03.92	4,1	-	-
1-11	25.03.91	30.04.92	32,3	12,3	38
1-12	29.12.85	28.08.86	2,5	-	-
1-12	29.12.85	04.09.86	3,9	2,0	51
1-12	29.12.85	05.09.86	4,6	2,3	50
1-12	29.12.85	09.09.86	4,9	2,5	51
1-12	29.12.85	18.09.86	6,3	3,9	62
1-12	29.12.85	23.09.86	8,6	4,8	56
1-12	29.12.85	02.10.86	10,5	6,1	58
1-12	29.12.85	09.10.86	13,9	5,1	37
1-12	29.12.85	11.10.86	12,6	5,9	47
1-13	20.09.88	05.09.89	15,8	-	-
1-13	20.09.88	06.09.89	13,8	-	-
1-13	20.09.88	07.09.89	15,2	8,1	53
1-13	20.09.88	08.09.89	17,3	-	-
1-13	20.09.88	11.09.89	22,1	12,4	60
1-13	20.09.88	13.09.89	22,5	-	-
1-13	20.09.88	14.09.89	24,9	-	-
1-13	20.09.88	15.09.89	28,9	-	-
1-13	20.09.88	16.09.89	48,1	-	-
1-13	20.09.88	19.09.89	46,8	-	-
1-13	20.09.88	20.09.89	29,2	-	-
1-13	20.09.88	22.09.89	19,3	16,2	85
1-14	21.02.82	13.01.83	4,3	3,9	90
1-14	21.02.82	17.01.83	5,8	5,0	80
1-14	21.02.82	19.01.83	2,3	1,3	60
1-14	21.02.82	21.01.83	5,0	4,2	80
1-14	21.02.82	17.03.83	45	-	-

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungstag	Bilirubin gesamt	Bilirubin direkter Teil	Bilirubin direkter Teil/ Bilirubin in %
1-15	10.07.92	30.01.96	5,5	-	-
1-15	10.07.92	31.01.96	3,4	3,0	88
1-15	10.07.92	01.02.96	3,8	3,3	87
1-15	10.07.92	04.02.96	4,7	4,0	85
1-15	10.07.92	08.02.96	4,7	3,8	81
1-15	10.07.92	12.02.96	3,9	3,1	79
1-15	10.07.92	27.05.96	9,1	5,1	56
1-15	10.07.92	13.06.96	18,0	-	-
1-16	15.03.88	14.11.88	3,3	-	-
1-16	15.03.88	28.11.88	15,4	-	-
1-16	15.03.88	05.12.88	28,2	19,6	70
1-17	13.11.81	12.01.82	5,5	2,3	42
1-17	13.11.81	18.01.82	6,5	4,5	69
1-17	13.11.81	29.01.82	6,0	4,3	72
1-17	13.11.81	02.02.82	6,0	4,2	70
1-17	13.11.81	04.02.82	6,0	4,3	72
1-17	13.11.81	12.02.82	5,5	3,9	71
1-17	13.11.81	16.02.82	5,2	3,9	71
1-17	13.11.81	23.02.86	4,9	3,4	69
1-17	13.11.81	26.02.82	5,0	3,5	70
1-17	13.11.81	28.07.82	3,0	-	-
1-17	13.11.81	18.05.83	1,8	0,8	44
1-17	13.11.81	08.02.84	2,6	-	-
1-17	13.11.81	09.05.84	3,0	1,4	47
1-18	04.10.87	28.04.88	0,66	-	-
1-18	04.10.87	16.05.88	0,05	-	-
1-18	04.10.87	24.05.88	0,6	-	-
1-18	04.10.87	27.06.88	0,43	0,23	-
1-18	04.10.87	25.07.88	0,5	-	-
1-18	04.10.87	16.08.88	0,74	-	-
1-19	14.07.81	18.02.87	9,4	7,5	80
1-19	14.07.81	23.02.87	14	12	86
1-19	14.07.81	05.03.87	29,2	-	-
1-19	14.07.81	06.03.87	23,6	10,6	45
1-19	14.07.81	07.03.87	26,3	12,8	49
1-19	14.07.81	08.03.87	35,5	-	-
1-19	14.07.81	09.03.87	31,6	-	-
1-19	14.07.81	11.03.87	28,8	13,8	48
1-19	14.07.81	16.03.87	26,9	10,5	39
1-19	14.07.81	19.03.87	24,7	10,2	41
2-01	03.11.80	11.05.82	0,6	-	-
2-01	03.11.80	01.06.82	0,9	-	-
2-01	03.11.80	23.12.83	0,2	-	-
2-01	03.11.80	22.10.90	0,8	-	-

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungstag	Bilirubin gesamt	Bilirubin direkter Teil	Bilirubin direkter Teil/ Bilirubin
2-02	04.11.85	24.11.86	1,3	0,8	62
2-02	04.11.85	01.12.86	1,1	-	-
2-02	04.11.85	05.12.86	1,4	0,6	43
2-02	04.11.85	02.02.87	1,7	0,8	47
2-02	04.11.85	10.02.87	2,1	1,1	52
2-02	04.11.85	19.02.87	2,0	-	-
2-02	04.11.85	09.04.87	2,1	1,2	57
2-02	04.11.85	03.07.87	1,93	1,2	63
2-02	04.11.85	13.07.87	2,1	1,1	52
2-02	04.11.85	11.01.88	1,6	-	-
2-02	04.11.85	26.07.88	1,2	-	-
2-03	20.09.94	27.06.94	1,4	1,0	71
2-03	20.09.94	10.08.94	1,2	0,7	-
2-03	20.09.94	29.09.94	1,3	-	-
2-03	20.09.94	26.10.94	1,7	-	-
2-03	20.09.94	17.11.94	1,7	1,0	59
2-03	20.09.94	25.11.94	1,8	1,0	56
2-03	20.09.94	02.12.94	2,7	1,5	56
2-03	20.09.94	08.12.94	3,1	-	-
2-04	23.05.86	31.07.86	3,9	2,5	64
2-04	23.05.86	07.08.86	3,8	2,5	66
2-04	23.05.86	13.08.86	1,7	-	-
2-04	23.05.86	15.10.86	1,0	0,3	-
2-04	23.05.86	28.10.86	0,9	0,2	-
2-04	23.05.86	31.10.86	0,9	0,3	-
2-04	23.05.86	28.11.86	0,5	0,1	-
2-04	23.05.86	04.12.86	0,4	-	-
2-04	23.05.86	18.12.86	0,6	0,1	-
2-04	23.05.86	30.12.86	0,5	-	-
2-04	23.05.86	09.01.87	0,2	-	-
2-04	23.05.86	27.01.87	0,2	-	-
2-04	23.05.86	02.03.87	0,1	-	-
2-04	23.05.86	24.03.87	0,2	-	-
2-04	23.05.86	08.04.87	0,4	-	-
2-04	23.05.86	19.05.87	0,7	-	-
2-04	23.05.86	02.06.87	0,3	-	-
2-04	23.05.86	16.07.87	0,2	-	-
2-04	23.05.86	28.07.87	0,4	-	-
2-04	23.05.86	21.08.87	0,2	-	-
2-04	23.05.86	08.09.87	0,3	-	-
2-04	23.05.86	24.11.87	0,2	-	-
2-04	23.05.86	17.02.88	0,2	-	-

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungstag	Bilirubin gesamt	Bilirubin direkter Teil	Bilirubin direkter Teil/ Bilirubin in %
2-05	11.04.87	08.10.87	8,2	3,7	45
2-05	11.04.87	09.10.87	7,9	3,8	48
2-05	11.04.87	12.10.87	7,3	3,2	44
2-05	11.04.87	14.10.87	5,4	2,8	52
2-05	11.04.87	20.10.87	5,0	2,0	40
2-05	11.04.87	23.10.87	3,4	1,8	53
2-05	11.04.87	27.10.87	3,1	1,5	48
2-05	11.04.87	20.11.87	1,6	0,9	56
2-05	11.04.87	02.12.87	n	-	-
2-06	02.08.90	28.01.91	0,4	-	-
2-07	16.02.96	22.04.96	2,6	2,0	77
2-07	16.02.96	24.06.96	0,4	-	-
2-07	16.02.96	12.05.97	0,6	-	-
2-08	24.09.85	03.07.88	2,6	1,6	62
2-08	24.09.85	06.07.88	3,2	1,9	59
2-08	24.09.85	12.07.88	4,6	3,8	83
2-08	24.09.85	18.11.88	1,7	0,9	53
2-08	24.09.85	21.12.88	0,4	0,1	-
2-09	27.12.87	02.08.88a	0,3	0,2	-
2-10	08.05.87	08.08.87	N	-	-
2-11	29.04.89	29.11.89	2,2	-	-
2-11	29.04.89	09.02.90	0,2	-	-
2-12	09.08.87	24.06.88	0,13	-	-
2-13	31.01.79	28.10.86a	0,4	-	-
2-13	31.01.79	28.11.86a	0,6	0	-
2-13	31.01.79	18.12.86a	0,6	0,05	-
2-13	31.01.79	30.12.86a	0,4	-	-
2-13	31.01.79	09.01.87a	0,3	-	-
2-13	31.01.79	27.01.87a	0,4	-	-
2-13	31.01.79	24.03.87a	0,2	-	-
2-13	31.01.79	08.09.87a	0,2	-	-
2-14	09.03.92	08.04.92	10,3	2,26	22
2-14	09.03.92	24.04.92	4,8	1,7	35
2-14	09.03.92	30.04.92	3,71	1,84	50
2-14	09.03.92	08.05.92	2,25	0,98	44
2-14	09.03.92	02.06.92	1,2	1,2	-
2-14	09.03.92	22.06.92	0,7	-	-
2-14	09.03.92	06.08.92	0,68	0,7!	-
2-14	09.03.92	17.09.92	0,57	0,2	-
2-14	09.03.92	23.11.93	0,3	0,3	-

Anm.: Die initial erhobenen pathologischen Befunde sind fett gekennzeichnet.

Bilirubinuntersuchungen wurden bei 33/33 Patienten vorgenommen. Es fanden sich 26/33 erhöhte Werte: in Gruppe 1 18/19, in Gruppe 2 8/14

Das direkte Bilirubin wurde bei 28/33 Patienten untersucht. Es fanden sich bei 23/28 erhöhte Werte: In Gruppe 1 17/18, in Gruppe 2 6/10.

Tabelle 3 Pathologische Messwerte von gesamten und des direkten Bilirubins bei Kupfervergifteten Kindern, entsprechend der Gruppeneinteilung

	Gesamtbilirubin	direktes Bilirubin
Gruppe 1	18/19	17/18
Gruppe 2	8/14	6/10
Gruppe 1+2	26/33	23/28

Legende: Die Zahlenkombinationen geben an die Zahl der Untersuchungen (Patienten) mit erhöhten Messwerten / (=bezogen) auf die Zahl der Untersuchungen (Patienten) in Gruppe 1 (Verstorbene), Gruppe 2 (Überlebende) und in beiden Gruppen zusammen

In der Gruppe 1 konnte bei 17/18 Patienten im Verlauf der Erkrankung bis zum Tod ein Anstieg des Bilirubins festgestellt werden. Die Bilirubinwerte lagen bei Aufnahme zwischen 2 und 4 mg/dl und final zwischen 15 und 30 mg/dl. Indirektes und direktes Bilirubin stiegen an.

Der Quotient aus direktem Bilirubin zum Gesamtbilirubin lag meist zwischen 40 und 80 %.

4.4. Serumeiweiße

Die Proteine des Serums setzen sich aus verschiedenen Gruppen zusammen, welche in der Elektrophorese in fünf Gruppen aufgetrennt werden können. Auch die Antikörper kommen als Proteine im Serum vor und werden in ihrer Gesamtheit als Immunglobuline bezeichnet. In der Elektrophorese wandern sie vor allem in der β - und γ - Globulinfraktion. Eine Immunantwort (= viele B- Zellen bilden spezifische Antikörper) führt zur Vermehrung von Immunglobulinen und somit zu einer breitbasigen Vermehrung der γ - Globulinfraktion.

Ein persistieren hoher Immunglobulinkonzentrationen spricht für eine fortwährende Auseinandersetzung des Organismus mit einem Antigen.

So findet sich eine Erhöhung der γ - Globulinfraktion typischerweise in Spätstadien akuter Entzündungen und bei subakut- chronisch- entzündlich verlaufenden Prozessen sowie bei chronischen Leberleiden oder chronischen Infektionen.

Unter den Leberleiden findet sich eine Erhöhung bei den akuten Virushepatiden, bei chronisch aktiven Hepatiden sowie bei Leberzirrhosen, bei denen die Erhöhung der γ -Fraktion immer mit einem erniedrigtem Albumingehalt einhergeht (104).

(Referenzbereiche siehe Tabelle 1)

Antikörper werden bei der Immunantwort von Plasmazellen gebildet. Ihr Anteil beträgt etwa 20 % des Gesamtproteins. Das Ausmaß der Immunglobulinbildung ist unter anderem von der Menge und Häufigkeit des Antigens sowie vom Proteinmetabolismus des Patienten abhängig (65).

Sie reagieren mit spezifischen Stellen auf Antigenen, aktivieren das Komplementsystem sowie andere Zellen der spezifischen und unspezifischen Abwehr.

Es werden fünf Klassen von Antikörpern unterschieden.

Die Funktionen sind bei den einzelnen Klassen unterschiedlich ausgeprägt.

In der hiesigen Betrachtung sollen nur IgG, IgM und IgA eine Rolle spielen.

Der Anteil von IgG an den Immunglobulinen im Plasma beträgt etwa bei 60- 70 %.

Sie sind bei wiederholter Infektion mit dem gleichen Erreger die Antikörper der Erstantwort. In der Serumelektrophorese ist es Teil der γ -Globulinfraction (104). (Referenzbereiche siehe Tabelle 2)

Die IgA sind nach den IgG die zweithäufigsten Antikörper. Die IgA- Antikörper finden sich vorwiegend auf Oberflächen von Schleimhäuten. Wesentliche Aufgabe ist die Bindung von Mikroorganismen sowie die Aktivierung des Komplementsystems. Erhöhungen werden hauptsächlich bei toxisch- aggressiven Prozessen gefunden. Es wandert sowohl in der β - als auch in der γ - Globulinfraction (104). (Referenzbereiche siehe Tabelle 2)

Tabelle 1 Referenzbereiche Gesamtprotein und Elektrophorese

Alter	Gesamtprotein (g/dl)	Albumin (%)	α 1 (%)	α 2 (%)	β (%)	γ (%)
1-12 Monat	4,8 - 7,6	55,1 - 74,9	2,2 - 7,6	7 - 14,7	7,4 - 15,4	3,6 - 13,9
1-5 Jahre	6,0 - 8,0	55,3 - 68,9	1,6 - 5,8	5,9 - 11,1	7,9 - 13,9	11,4-18,2

Tabelle 2 Normwerte für IgG, IgA und IgM

Alter	IgG	IgA	IgM
1-3 Monat	270- 780	6- 58	12- 87
4-6 Monat	190- 1027	10- 96	25- 120
7- 12 Monat	350- 1180	36- 165	36- 104
1-5 Jahr	650- 1410	83- 217	55- 210

IgM ist der Antikörper der primären Immunantwort. Normalerweise erreicht die Synthese zehn Tage nach dem Erstkontakt mit einem Erreger ihr Maximum und fällt danach wieder ab. Es aktiviert Komplement und es hat eine große Agglutinationsfähigkeit. In der Elektrophorese wandert es zwischen der α 2- und der γ - Globulinfraction. (Referenzbereiche siehe Tabelle 2)

Tabelle 3 Immunologische Untersuchungsbefunde bei Kindern mit CKV

Pat. Nr.	Geburtsdatum	Untersuchungstag	Alter Monate	IgG	IgA	IgM	Gesamt-Eiweiß	Albu-min	α 1 (%)	α 2 (%)	β (%)	γ (%)
1-01	21.08.86	09.09.87	11				6,2					
1-01	21.08.86	22.09.87	12				6,0					
1-02	15.12.80	07.09.81	8				7,6					20,7
1-03	07.10.82	26.01.83	3				6,0	52,0	7,9	10,4	8,8	20,5
1-03	07.10.82	27.01.83	3				6,2					
1-03	07.10.82	16.02.83	4	1040	365	405	7,1					23,2
1-03	07.10.82	18.05.83	7				4,0					
1-05	26.04.77	10.04.78	11				6,9	62,1	3,9	10,4	9,0	14,6
1-05	26.04.77	05.05.78	12				6,1	45,7	4,7	7,8	6,1	35,7
1-05	26.04.77	07.05.78	12				6,0					
1-05	26.04.77	08.05.78	12				6,3					

Legende: Das Alter der Patienten am Untersuchungstag ist in Monaten angegeben (Zeile 4). Über der Altersnorm liegende Messwerte sind fett gedruckt.

Patient	Geb.-Dat.	U-Tag	IgG	IgA	IgM	Eiweiß ges.	Alb.	α1Glob %	α2Glob %	βGlob %	γGlob %
1-07	11.09.80	03.09.81				5,9					23
1-07	11.09.80	06.10.81				5,9					
1-08	11.09.80	13.08.81				7,09	52,8	4,9	9,9	11,7	20,7
1-08	11.09.80	10.09.81				6,1					
1-09	28.11.86	28.04.87				5,7	74,4	4,2	8	7,6	5,8
1-09	28.11.86	20.10.87	1530	306	329	5,9					
1-09	28.11.86	27.10.87	1900	419	471	5,6	50	n	n	n	34
1-10	14.11.83	20.09.84				6,7	57,2	3,3	9,5	9,5	18,8
1-10	14.11.83	25.09.84	1303	242	171	6,8	47,2	5,4	11,1	11,2	24,4
1-10	14.11.83	08.10.84	2238	596	357	7,4	42,1	5,8	8,4	5,5	33,1
1-11	25.03.91	30.04.92				6,1					27
1-12	29.12.85	28.08.86	520	51,1	193	5,8	51,4	5,5	15	16,5	11,5
1-12	29.12.85	02.09.86				5,9					
1-12	29.12.85	09.09.86				5,4					
1-12	29.12.85	12.09.86				6,4					
1-12	29.12.85	18.09.86				5,6					
1-12	29.12.85	30.09.86				5,6					
1-12	29.12.85	01.10.86				5,2					
1-12	29.12.85	09.10.86	979	120	340	6,6	48,9	7,1	15,2	8,1	20,8
1-13	20.09.88	05.09.89				4,8	59,1	2,5	9,9	11,1	17,5
1-13	20.09.88	08.09.89	613	<0,4	35						
1-13	20.09.88	11.09.89					55,1	5,8	12,6	5,8	20,6
1-13	20.09.88	12.09.89	1250	57	385	5,2	42,6	9,2	15,5	6,6	25,8
1-13	20.09.88	18.09.89				4,5	69,6	3,4	5,3	8,3	13,2
1-13	20.09.88	19.09.89				4,1					
1-13	20.09.88	20.09.89				4,1					
1-13	20.09.88	21.09.89				2,7					
1-13	20.09.88	22.09.89				4,8					
1-13	20.09.88	23.09.89				4,4					
1-14	21.02.82	12.01.83	1442	177	270						
1-14	21.02.82	14.01.83				7	55,6	6,2	12,2	7,7	18,3
1-14	21.02.82	17.01.83				7	44,9	6,7	15,7	13,5	19,2
1-14	21.02.82	08.03.83				6,7					
1-15	10.07.92	31.01.96				7,1	59,4	5	9,7	9,3	16,6
1-15	10.07.92	01.02.96				8					
1-15	10.07.92	04.02.96				7					
1-15	10.07.92	09.02.96				6,7					
1-15	10.07.92	12.02.96				7					
1-15	10.07.92	27.05.96				6,4	62	3,1	5,6	8,1	21
1-16	15.03.88	14.11.89	2270	571	409	6,5					20,1

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungstag	IgG	IgA	IgM	Gesamt-eiweiß	Albumin	$\alpha 1$ (%)	$\alpha 2$ (%)	β (%)	γ (%)
2-04	23.05.86	13.10.86	519	20	91	6,3	60,6	4	10,9	8,3	16,2
2-04	23.05.86	15.10.86	387	27	69	5,9	69,1	3,3	10,5	9,4	7,3
2-04	23.05.86	28.10.86	306	21	55	5,5	68	3,6	11,5	9,5	7,4
2-04	23.05.86	28.11.86	764	47	121	6	62,8	3,7	12	10,7	10,9
2-04	23.05.86	18.12.86	645	16	65	7,7	67,5	2,8	10,8	8,9	10
2-04	23.05.86	30.12.86	593	16	51	5,6	68,6	2,8	11,2	9	8,5
2-04	23.05.86	14.10.87	745	89	233	5,8					12,2
2-04	23.05.86	27.01.87	460	9	43	5,2	65,8	3,1	12,9	9,6	8,4
2-04	23.05.86	02.03.87	543	12	41	5,6	64	3,2	11,7	11,6	9,5
2-04	23.05.86	24.03.87	568	12	51	5,9	63,6	2,8	14,1	10,3	9,1
2-04	23.05.86	08.04.87	632	16	78	6,2	62	3,3	14,8	10,4	9,6
2-04	23.05.86	19.05.87	622	19	71	5,8	57,2	3	13,6	11,3	14,9
2-04	23.05.86	16.07.87	540	13	56	5,9	65,8	2,8	13,5	9,9	8
2-04	23.05.86	28.07.87	597	13	81	5,7	55,8	5,3	10,9	10,6	17,5
2-04	23.05.86	06.08.87	518	15	104	6,9	62,8	3,5	12,9	11,8	8,9
2-04	23.05.86	08.09.87	504	18	100						
2-04	23.05.86	24.11.87	524	17	69	5,7	68,1	3	10,6	10,4	6,8
2-05	11.04.87	08.10.87	602	110	191	5,8	55,6	5,2	10,2	8,8	20,3
2-05	11.04.87	14.10.87	745	89	233	5,8	55,4	7	13,1	12,3	12,2
2-05	11.04.87	01.12.87	578	22	197	6,5	65,3	5,2	10,3	11,1	8,1
2-05	11.04.87	16.12.87	516	20	214	6,4	63,1	5,1	12,3	12,3	7,3
2-05	11.04.87	07.01.88	412	15	161	6,2	62,3	5,7	11,8	12	8,2
2-05	11.04.87	23.02.88	371	9	110	6,2	67,8	3,3	11,7	10,2	6,9
2-05	11.04.87	29.03.88	310	<6,7	119	6,7	66,1	3,4	12,7	10,7	7
2-05	11.04.87	26.07.88	415	12	95	7,6	70,8	2,6	10,8	9,7	6,2
2-06	02.08.90	28.01.91	504	66	103	7,2	68,9	3,1	8,1	9,9	10,0
2-07	16.02.96	22.04.96	444	56	122						
2-07	16.02.96	28.04.97	464	49,7	85,1	6,1					
2-07	16.02.96	20.05.97	497	60,5	104	6,5	73,4	2,4	6,9	11,4	5,9
2-08	24.09.85	11.06.88	805	44	95	7,1	59,6	3,2	13,4	15,2	8,6
2-08	24.09.85	21.12.88				7,9					
2-11	29.04.89	23.10.87	N	N	N	N					
2-13	31.01.79	18.12.86	734	81,7	102	6,0	67	2,1	9,8	9,6	11,5
2-13	31.01.79	30.12.86	784	79	102	5,9	66,5	2,4	10,2	10,0	10,8
2-13	31.01.79	27.01.87	650	60	89	5,9	63,6	2,8	11,8	10,5	11,4
2-13	31.01.79	24.03.87	766	80	110	6,1	56,2	2,9	14,8	12,3	13,8
2-13	31.01.79	08.09.87	819	89	130						
2-13	31.01.79	17.02.88	695	82	111	6,7	59,2	4,8	13,0	12,7	10,3
2-14	09.03.92	23.11.93	542	15,2	71,6	6,9	69,6	3,9	9,4	10,5	6,6

Tabelle 4 Pathologische Messwerte von Gesamteiweiß, Elektrophorese und Immunglobulinen bei Kupfervergifteten Kindern, entsprechend der Gruppeneinteilung

	Eiweiß ges. ↓	Alb. ↓	α1Glob ↑	α2Glob ↑	βGlob ↑	γGlob ↑	IgG ↑	IgA ↑	IgM ↑
Gruppe 1	2/17	2/13	1/13	0/13	0/13	11/17	3/10	5/10	7/10
Gruppe 2	0/11	2/10	0/10	1/10	1/10	4/10	2/11	1/11	4/11
Gruppe 1+2	2/28	4/23	1/23	1/23	1/23	15/27	5/21	6/21	11/21

Legende:

Die Zahlenkombinationen geben an die Zahl der Untersuchungen (Patienten) mit niedrigen (↓) oder erhöhten (↑) Messwerten / (=bezogen auf) die Zahl der Untersuchungen (Patienten) in Gruppe 1 (Verstorbene), Gruppe 2 (Überlebende) und in den Gruppen 1 und 2 zusammen

Das Gesamtprotein

Das Gesamtprotein im Serum wurde bei 28/33 Patienten bestimmt und bei 2 Patienten vermindert gefunden; beide gehörten der Gruppe 1 an.

Die Serumelektrophorese

Vollständige Befunde der Serum Elektrophorese lagen von 23/33 Patienten vor, von 4/33 Patienten war nur γ-Globulin gemessen worden.

Das Albumin war bei 4/23 Patienten vermindert, und zwar bei 2/13 Patienten der Gruppe 1 und bei 2/10 Patienten der Gruppe 2.

Die α1-Globulin-Fraktion war bei 1/23 Patienten erhöht, dieser gehört zur Gruppe 1.

Die α2-Globulin-Fraktion war bei 2/21 Patienten erhöht, und zwar bei jeweils einem Patienten aus den beiden Gruppen.

Die β-Globulin-Fraktion war ebenfalls bei 1/23 Patienten erhöht, bei einem Patienten aus der Gruppe 2.

Erhöhungen der γ-Globulin-Fraktion wurden häufiger gefunden, nämlich bei 15/27 Patienten, von diesen gehörten 11/17 zur Gruppe 1 und 4/10 zur Gruppe 2.

Eine Verminderung der γ-Globulin-Fraktion wurde bei Patient 2-07 gefunden.

Die Immunglobuline (Ig)

Die Ig der Klassen G, A und M wurden bei 20 Patienten bestimmt, jeweils 10, also die Hälfte der Patienten gehörte zur Gruppe 1 und 2.

IgG, IgA und IgM waren bei 5/21, 6/21 und 11/21 Patienten erhöht und zwar in der Gruppe 1 3/10, 5/10 und 7/10 und in der Gruppe 2 2/11, 1/11 und 4/11.

Die Ig-Erhöhung wurde also unter den Patienten der Gruppe 1 häufiger beobachtet als unter denen der Gruppe 2.

4.5. Immunologische Untersuchungen

4.5.1. Natürliche Killerzellaktivität (NK-Zellaktivität)

NK-Zellen sind lymphozytäre Zellen, die z.B. durch Interferone aktiviert zytolytische Wirkungen auslösen. (104). Die Aktivität der NK-Zellen aus dem Blut der Patienten wurde hier gegenüber der Zielzelle K562 bestimmt und in zytolytischen Einheiten berechnet. Als Norm wurde eine Aktivität zwischen 33 und 46 lytischen Einheiten zugrunde gelegt.

Die NK-Aktivität konnte bei 5/33 Patienten untersucht werden. Sie war bei allen Patienten vermindert: ein Patient gehörte zur Gruppe 1, die vier anderen zur Gruppe 2

Bei zwei Patienten konnte die Untersuchung wiederholt werden. Bei Patient 2-09, bei dem zwei Monate nach der ersten Untersuchung (und zwei Monate nach Ende der Kupferexposition) ein zweites Mal untersucht wurde, wurde ein deutlicher Anstieg der Aktivität von 10 auf 24 Einheiten beobachtet.

Der asymptomatische Patient 2-13 wurde im Rahmen der Familienuntersuchung seiner erkrankten Geschwister erfasst. Auch bei ihm fand sich eine verminderte NK- Aktivität.

Tabelle 1 Aktivität der NK-Zellen

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungsdatum	Aktivität
1-14	21.02.82	01.02.83	17
		10.02.83	12
2-04	23.05.86	28.10.86	12
2-09	27.12.87	27.05.88	10
		02.08.88	24
2-13	31.01.79	08.03.83	14
		28.10.86	21
2-14	09.03.92	17.09.92	26

4.5.2. Die Komplement-Faktoren C3 und C4

Komplement ist eine Sammelbezeichnung für im Serum und auf Zelloberflächen vorkommende Proteine, die als funktionelles Abwehrsystem in den Organismus eingedrungene Antigene inaktivieren können (83).

Wiederholte Bestimmungen erlauben eine Aussage darüber, in welcher Aktivitätsphase sich eine Krankheit befindet.

C3 (Normbereich 55-120 mg/dl) und C4 (Normbereich 20- 50 mg/dl) sind quantitativ die am stärksten vertretenen Komplemente. Aktive Schübe von chronisch- entzündlichen oder neoplastischen Erkrankungen führen zur Erniedrigung der Komplementfaktoren (104).

Die Befunde von C3 und C4 bei den Patienten mit der CKV sind in Tabelle 1.4.6.3-1 aufgelistet.

Tabelle 1: Befunde C3 und C4

Name	Geburtsdatum	Datum	C3	C4
1-02	15.12.80	16.10.81	74	6,0
1-18	04.10.87	24.05.88	143	17,4
2-02	04.11.85	09.12.86	128	9,1
2-03	20.09.93	27.06.94	123	12
2-04	23.05.86	15.10.86	59	7,13
2-05	11.04.87	08.10.87	89	13,6
2-07	16.02.96	28.04.97	66	17,0
2-13	31.01.79	18.12.86	84	12,4

Legende: Pathologische niedrige Befunde sind fett gekennzeichnet. Pathologisch erhöhte fett und kursiv.

Bewertung:

Die Komplement-Fraktionen C3 und C4 wurden bei 8/33 Patienten untersucht. C3 war bei keinem Patienten vermindert, jedoch bei drei erhöht. Das C4 dagegen bei 8/8 vermindert.

Tabelle 2 Bewertung der Komplement-Befunde C3 und C4

	C3 ↓	C3 ↑	C4
Gruppe 1	0/2	1/2	2/2
Gruppe 2	0/6	2/6	5/6
Gruppe 1+2 gesamt	0/8	3/8	7/8

4.6. Leberenzyme GOT, GPT und γ GT

Eine Schädigung der Leberzellen kann zu einer Permeabilitätserhöhung der Plasmamembran führen, so dass Leberenzyme aus den Zellen austreten und in erhöhter Konzentration ins Serum gelangen. In dieser Arbeit wurde nach erhöhten Werten der Enzyme GOT, GPT und γ GT gesucht. Außerdem wurde der DeRitis-Quotient, der Quotient aus GOT und GPT, berechnet, der Auskunft gibt über die Schwere einer Leberkrankung. In der Tabelle 1.4.7-2 sind alle Messwerte der Patienten aufgeführt, pathologische Werte sind fett gedruckt. Die altersentsprechenden Normwerte sind zuvor in Tab. 1.4.7-1 wiedergegeben (104).

Tabelle 1
Normwerte der Leberenzyme für Kinder in den ersten fünf Lebensjahren

	GOT	GPT	γ GT
1. – 3. Monat	10-27	6-23	10-75
4. – 12. Monat	10-27	6-23	4-15
2. – 5. Jahr	10-22	6-23	5-25

Tabelle 2: Leberenzyme und De Ritis-Quotient bei den Kupfervergifteten Kindern

Patient Nr.	Geb.-Dat.	Unters.-Dat.	GOT	GPT	γ -GT	De- Ritis-Quotient	
1-01	21.08.86	08.09.87A	441	174	103	2,5	
		14.09.87E	414	156	82	2,6	
		-----	-----	-----	-----		
		21.09.87A	622	204	60	3,0	
		24.09.87E	714	84	38	8,5	
1-02	15.12.80	25.06.81A	222	76	234	2,9	
	15.12.80	25.07.81E	261	61	252	4,2	
	-----	-----	-----	-----	-----		
	15.12.80	07.09.81a	216	416	112	0,5	
	15.12.80	16.10.81A	516	192	186	2,7	
1-03	07.10.82	26.01.83A	1521	399	113	3,8	
1-03	07.10.82	30.01.83V	1410	344	83	3,1	
1-03	07.10.82	01.02.83V	1860	429	78	4,3	
1-03	07.10.82	09.02.83V	1160	398	54	3,8	
1-03	07.10.82	15.02.83V	480	466	86	1,0	
1-03	07.10.82	21.02.83V	1017	571	75	1,8	
1-03	07.10.82	03.03.83V	1710	731	80	2,4	
1-03	07.10.82	22.03.83E	485	385	-	1,2	
1-03	07.10.82	11.05.83a	534	-	42		
1-03	07.10.82	13.05.83A	432	135	32	3,1	
1-04	09.03.83	10.03.83A	58	9	149		
1-04	09.03.83	12.03.83V	52	15	73		
1-04	09.03.83	16.03.83V	27	8	90		
1-04	09.03.83	26.03.83V	27	10	154		
1-04	09.03.83	03.04.83E	33	20	111		
1-05	26.04.77	10.04.78A	480	200	139	2,4	
1-05	26.04.77	18.04.78V	646	300	135	2,2	
1-05	26.04.77	23.04.78V	407	224	105	1,8	
1-05	26.04.77	29.04.78.V	363	146	-	2,3	
1-05	26.04.77	03.05.78V	441	140	70	3,1	
1-05	26.04.77	06.05.78E	553	97	70	5,5	
1-06	15.02.86	15.05.87A	583	667	36	0,9	
1-06	15.02.86	21.05.87E	684				
1-07	11.09.80	03.09.81A	474	198	120	2,4	
1-07	11.09.80	11.09.81E	365	225	115	1,6	
		-----	-----	-----	-----		
1-07	11.09.80	05.10.81A	410	206	129	2,0	
1-07	11.09.80	07.10.81V	324	184	-	1,8	
1-07	11.09.80	08.10.81E	280	220	140	1,3	
1-08	11.09.80	17.08.81A	234	144	210	1,6	
1-08	11.09.80	08.09.81V	186	65	83	3,0	
1-08	11.09.80	10.09.81E	139	61	104	2,2	
1-09	28.11.86	16.10.87A	312	179	93	1,7	
1-09	28.11.86	23.10.87V	561	231	82	2,4	
1-09	28.11.86	27.10.87E	343	180	103	1,9	

Patient Nr.	Geb.-Dat.	Unters.-Dat.	GOT	GPT	γ -GT	De- Ritis-Quotient
1-10	14.11.83	18.09.84A	396	221	127	1,8
1-10	14.11.83	25.09.84V	377	168	130	2,2
1-10	14.11.83	07.10.84V	284	19	67	13,0
1-10	14.11.83	08.10.84E	320	19	69	14,9
1-11	25.03.91	30.04.92	350	119	168	3,0
1-12	29.12.85	28.08.86A	434	196	353	2,2
1-12	29.12.85	04.09.86V	295	128	321	2,2
1-12	29.12.85	09.09.86V	232	112	212	2,0
1-12	29.12.85	23.09.86E	159	68	183	2,3
1-12	29.12.85	30.09.86A	118	61	167	2,0
1-12	29.12.85	09.10.86A	67	36	112	2,0
1-12	29.12.85	11.10.86E	78	31	85	2,3
1-13	20.09.88	05.09.89A	477	118	64	4,2
1-13	20.09.88	07.09.89V	342	68	32	4,2
1-13	20.09.88	10.09.89V	440	76	58	5,0
1-13	20.09.88	12.09.89V	368	85		6,0
1-13	20.09.88	13.09.89V	288	85		3,2
1-13	20.09.88	14.09.89V	306	107		3,0
1-13	20.09.88	15.09.89V	274	97		2,9
1-13	20.09.88	16.09.89E	166	20		8,3
1-14	21.02.82	13.01.83A	1093	175	131	6,3
1-14	21.02.82	17.01.83V	686	208	112	3,2
1-14	21.02.82	21.01.83E	680	110	104	6,8
1-14	21.02.82	14.03.83A	814	286		2,9
1-14	21.02.82	16.03.83V	635	231		2,7
1-14	21.02.82	17.03.83E	314	279	179	1,1
1-15	10.07.92	31.01.96A	838	331	71	2,5
1-15	10.07.92	01.02.96V	873	336	81	2,5
1-15	10.07.92	04.02.96V	753	307	62	2,5
1-15	10.07.92	08.02.96V	910	386	61	2,3
1-15		-----	---	---	---	---
1-15	10.07.92	12.02.96A	767	318	62	2,5
1-15	10.07.92	27.05.96A	453	138	35	3,2
1-16	15.03.88	14.11.88A	242	153	119	1,7
1-16	15.03.88	22.11.88V	588	282	-	2,1
1-16	15.03.88	29.11.88E	241	136	54	1,8
1-17	13.11.81	18.01.82A	100	82	235	1,2
1-17	13.11.81	22.01.82V	130	88	204	1,4
1-17	13.11.81	02.02.82V	89	74	177	1,1
1-17	13.11.81	12.02.82V	125	133	354	0,9
1-17	13.11.81	18.02.82V	109	126	452	0,9
1-17	13.11.81	23.02.82E	124	109	360	1,1
1-17	13.11.81	08.02.84a	123	77	151	1,4
1-17	13.11.81	09.05.84A	137	92	125	1,4

Patient Nr.	Geb.-Dat.	Unters.-Dat.	GOT	GPT	γ -GT	De- Ritis-Quotient
1-18	04.10.88	28.04.88a	104	-	56	
1-18	04.10.88	03.05.88a	102	106	125	1,0
1-18	04.10.88	16.05.88a	148	248	72	0,6
1-18	04.10.88	24.05.88A	146	191	67	0,8
1-18	04.10.88	27.05.88V	182	233	76	0,8
1-18	04.10.88	31.05.88E	137	191	78	0,7
1-18	04.10.88	03.06.88	161	235	78	0,7
1-18	04.10.88	12.06.88A	162	235	99	0,7
1-18	04.10.88	27.06.88A	91	211	82	0,4
1-18	04.10.88	01.07.88E	140	270	98	0,5
1-18	04.10.88	25.07.88A	134	208	86	0,7
1-18	04.10.88	03.08.88V	113	197	83	0,6
1-18	04.10.88	11.08.88V	127	226	293	0,6
1-18	04.10.88	16.08.88E	114	194	190	0,6
1-18	04.10.88	31.08.88A	125	202	126	0,7
1-18	04.10.88	02.03.89A	86	79	63	1,0
1-18	04.10.88	27.03.89V	66	40	160	1,5
1-18	04.10.88	25.07.89a	151	140	378	1,1
1-19	14.07.81	18.02.87a	619	900	97	0,6
1-19	14.07.81	23.02.87a	900	804	79	1,1
1-19	14.07.81	04.03.87A	530	830		0,7
1-19	14.07.81	05.03.87V	473			
1-19	14.07.81	08.03.87V	278			
1-19	14.07.81	09.03.87V	240	312	19	0,8
1-19	14.07.81	12.03.87V	181	205	17	0,9
1-19	14.07.81	16.03.87V	91	104	16	0,9
1-19	14.07.81	18.03.87V	60	72	15	0,8
1-19	14.07.81	21.03.87V	47	52		0,9
1-19	14.07.81	23.03.87E	47	53		0,9
2-01	03.11.80	11.05.82A	580	430	90	1,4
2-01	03.11.80	20.05.82E	660	490	-	1,4
2-01	03.11.80	01.06.82A	380	350	-	1,1
2-01	03.11.80	06.06.83a	33	29	16	1,1
2-01	03.11.80	23.12.83a	22	15	17	-
2-02	04.11.85	24.11.86A	404	355	252	1,1
2-02	04.11.85	01.12.86E	369	304	267	1,2
2-02	04.11.85	08.12.86A	430	227	181	1,8
2-02	04.11.85	24.01.86a	252	131		2,0
2-02	04.11.85	19.02.87a	89	64	104	1,9
2-02	04.11.85	09.04.87a	254	114	88	2,2
2-02	04.11.85	11.01.88A	97	52	64	1,9
2-02	04.11.85	27.04.88A	84	42		2,0

Patient Nr.	Geb.-Dat.	Unters.-Dat.	GOT	GPT	γ -GT	De- Ritis-Quotient
2-03	20.09.93	27.06.94A	382	215	345	1,7
2-03	20.09.93	30.06.94E	363	201	317	1,7
2-03	20.09.93	10.08.94a	516	249	257	2,0
2-03	20.09.93	29.09.94a	-	251	179	
2-03	20.09.93	17.11.94A	236	65	125	4,3
2-03	20.09.93	25.11.94V	259	121	134	2,0
2-03	20.09.93	02.12.94V	218	118	124	1,9
2-03	20.09.93	08.12.94E	212	110	118	1,9
2-03	20.09.93	Ende Exposition	----	----	----	----
2-03	20.09.93	23.12.94a	194	122		1,6
2-04	23.05.86	31.07.86a	-	815	157	
2-04	23.05.86	07.08.86a	474	283	338	1,3
2-04	23.05.86	13.08.86a	295	182	152	1,6
2-04	23.05.86	13.10.86A	468	203	228	2,3
2-04	23.05.86	15.10.86E	351	198	206	1,8
2-04	23.05.86	27.10.86A	535	347	159	1,6
2-04	23.05.86	31.10.86b	499	369	131	1,4
2-04	23.05.86	05.11.86a	339	281		1,2
2-04	23.05.86	Ende Exposition	----	----	----	----
2-04	23.05.86	27.11.86E	133	102	112	1,2
2-04	23.05.86	04.12.86a	109	113	123	0,9
2-04	23.05.86	18.12.86	69	60	40	1,1
2-04	23.05.86	30.12.86	47	47	71	1,0
2-04	23.05.86	09.01.87	53	48	45	1,1
2-04	23.05.86	27.01.87	64	62	21	1,0
2-04	23.05.86	02.03.87	20	14	7	
2-04	23.05.86	24.03.87	20	13	6	
2-05	11.04.87	08.10.87A	640	270	50	2,4
2-05	11.04.87	12.10.87V	514	226	56	2,2
2-05	11.04.87	13.10.87V	455	219	58	2,0
2-05	11.04.87	14.10.87V	379	212		1,8
2-05	11.04.87	23.10.87V	385	170	114	2,2
2-05	11.04.87	27.10.87V	195	125		1,6
2-05	11.04.87	19.11.87E	89	83	229	1,1
2-05	11.04.87	01.12.87a	105	119	241	0,9
2-05	11.04.87	16.12.87a	83	101	230	0,8
2-05	11.04.87	07.01.88a	71	92	201	0,9
2-05	11.04.87	29.01.88a	66	91	179	0,8
2-05	11.04.87	23.02.88a	45	66	113	0,8
2-05	11.04.87	29.03.88a	47	59	71	0,8
2-05	11.04.87	26.04.88a	31	36	57	0,9
2-06	02.08.90	28.01.91	92	128	25	0,7
2-06	02.08.90	04.04.91	133	144	29	0,9

Patient Nr.	Geb.-Dat.	Unters.-Dat.	GOT	GPT	γ -GT	De- Ritis-Quotient
2-07	16.02.96	22.04.96A	39	27	-	1,2
2-07	16.02.96	24.06.96A	44	66	49	0,7
2-07	16.02.96	21.02.97A	27	25	23	1,1
2-07	16.02.96	28.04.97A	39	50	34	0,8
2-07	16.02.96	07.05.97V	48	47	30	1,0
2-07	16.02.96	12.05.97V	86	87	42	1,0
2-07	16.02.96	15.05.97V	48	57	38	0,8
2-07	16.02.96	20.05.97V	57	60	41	1,0
2-07	16.02.96	26.05.97V	51	79	39	0,7
2-07	16.02.96	11.06.97E	37	40	31	0,9
2-08	24.09.85	02.12.85a	45	59	11	0,8
2-08	24.09.85	11.04.88a	19	20	4	1
2-08	24.09.85	11.06.88a	35	55	10	0,6
2-08	24.09.85	03.07.88A	34	47	14	0,7
2-08	24.09.85	06.07.88V	30	32	14	1
2-08	24.09.85	14.07.88E	24	22	15	1,1
2-08	24.09.85	02.09.88a	49	32	31	1,6
2-08	24.09.85	18.11.88a	28	34	29	0,8
2-08	24.09.85	21.12.88a	20	26	22	0,8
2-09	27.12.87	24.05.88	30	31	12	1,0
2-09	27.12.87	02.08.88	22	15	11	
2-10	08.05.87	03.07.87a	52	80	61	0,6
2-10	08.05.87	08.08.87A	40	74	56	0,6
2-10	08.05.87	10.08.87V	22	50	51	0,4
2-10	08.05.87	12.08.87V	21	33	41	0,6
2-10	08.05.87	21.08.87V	13	31	27	0,4
2-10	08.05.87	31.08.87V	58	101	45	0,6
2-10	08.05.87	08.09.87V	16	19	30	-
2-10	08.05.87	14.09.87V	25	17	29	-
2-10	08.05.87	28.09.87V	36	68	37	0,5
2-10	08.05.87	01.10.87E	18	28	26	-
2-10	08.05.87	14.10.87A	86	143	28	0,6
2-10	08.05.87	19.10.87V	19	48	18	0,4
2-10	08.05.87	22.10.87V	18	24	17	0,7
2-10	08.05.87	03.11.87E	16	14	11	-
2-11	29.04.89	23.10.89A	31	47		0,7
2-11	29.04.89	26.10.89E	29	35		0,8
2-11	29.04.89	13.11.89a	78	93		0,9
2-11	29.04.89	29.11.89a	387	390	35	1,0
2-11	29.04.89	Ende Exposition	-----	-----	-----	
2-11	29.04.89	18.01.90a	70	75	5	0,9
2-11	29.04.89	09.02.90a	25	19	7	1,2
2-11	29.04.89	02.04.90a	26	21	12	1,2
2-11	29.04.89	11.08.91a	18	15	5	-
2-11	29.04.89	10.10.95a	50	50	6	1,0
2-12	09.08.87	24.06.88	35	35	6	1,0
2-13	31.01.79	28.10.86	n	n	n	n

Patient Nr.	Geb.-Dat.	Unters.-Dat.	GOT	GPT	γ -GT	De- Ritis-Quotient
2-14	09.03.92	30.04.92a	36	32	39	1,1
2-14	09.03.92	08.05.92a	36	35	39	1,0
2-14	09.03.92	02.06.92	46	57	35	0,8

Legende:

A = Messung am Anfang der stationären Betreuung,

V = Messung im Verlauf der stationären Betreuung,

E = Messung am Ende der stationären Behandlung (vor Entlassung oder präfinal),

a = Messung bei einer ambulanten Untersuchung (Klinik oder Arztpraxis)

n= Werte lagen im Normbereich

Befunde, die initial im pathologischen Bereich lagen, sind fett gedruckt.

Der De-Ritis-Quotient wurde nur berechnet, wenn GOT und GPT über der Norm lagen.

Auswertung (siehe auch Tab. 3)**GOT**

Eine GOT- Messung erfolgte bei allen 33 Patienten. 32/33 zeigten erhöhte Werte, die zwischen 31 und 1093 U/l lagen. 19/19 der Patienten gehörten zur Gruppe 1, 13/14 zur Gruppe 2.

GOT- Werte im Normbereich fanden sich nur bei Patient 2-13, welcher im Rahmen der Untersuchung seiner schwer erkrankten Geschwister auffiel (siehe Kapitel 2).

GPT

Eine GPT- Messung erfolgte ebenfalls bei allen 33 Patienten; 31/33 zeigten erhöhte Werte, die zwischen 30 und 900 U/l lagen. 18/19 der Patienten gehörten zur Gruppe 1, 13/14 zur Gruppe 2.

GPT- Werte im Normbereich fanden sich wieder bei Patient 2-13, zudem bei Patient 1-04, dem Geschwister von 1-02 und 1-03, welcher postnatal trotz einer mutmaßlich intrauterinen Belastung noch physiologische Werte hatte, im Verlauf nicht weiter untersucht wurde (siehe Kapitel 2).

De-Ritis-Quotient

Eine Berechnung des De-Ritis- Quotienten ist nur sinnvoll, wenn die Messwerte für GOT und GPT erhöht sind. Der Quotient konnte deshalb nur für 31/33 Patienten berechnet.

Ein Quotient >2 ergab sich für 11/31 Patienten, von denen 10 zur Gruppe 1 und einer zur Gruppe 2 gehörten.

Ein Quotient <2 ergab sich für 20/31 Patienten (8 der Gruppe 1 und 12 Patienten der Gruppe 2).

Somit zeigt sich ein schwerer Leberschaden - wie zu erwarten - vor allem bei den verstorbenen Patienten.

 γ GT

Die γ GT wurde ebenfalls bei allen 33 Patienten (19 der Gruppe 1 und 14 der Gruppe 2 zugehörig) bestimmt. Initial erhöhte Werte zeigten sich bei 30/33 Patienten, und zwar bei 19/19 der Gruppe 1 11/14 der Gruppe 2. Die Werte lagen zwischen 29 und 353 U/l.

Tabelle 3:**Auswertung der Leberenzym-Messungen und der Berechnung des De-Ritis-Quotienten bei den Patienten mit CKV entsprechend der Gruppeneinteilung**

Patienten	GOT ↑	GPT ↑	γGT ↑	De Ritis-Quotient	
				>2	<2
Gruppe 1	19/19	18/19	19/19	10	8
Gruppe 2	13/14	13/14	11/14	1	12
Gruppe 1+2	32/33	31/33	30/33	11	20

Legende: Die Zahlenkombinationen geben an die Zahl der Untersuchungen (Patienten) mit erhöhten (↑) Messwerten / (=bezogen auf) die Zahl der Untersuchungen (Patienten) in Gruppe 1 (Verstorbene), Gruppe 2 (Überlebende) und in den Gruppe 1 und 2 zusammen.

Bewertung:

Die Bestimmungen der Leberenzyme bei den Kupfervergifteten Kindern ergaben pathologische Werte bei 32 der 33 (für die GPT: 31 der 33) Untersuchungen.

Der DeRitis-Quotient lag bei den Patienten der Gruppe 1 (bei 18 Bestimmungen) zehnmal über und achtmal unter 2, bei den Patienten der Gruppe 2 dagegen (bei 13 Bestimmungen) nur einmal über und zwölfmal unter 2.

Verlaufsbeobachtungen der Transaminasen während des weiteren Krankheitsverlaufs

Während des weiteren Klinikaufenthaltes konnte bei den Patienten 1-01, 1-03, 1-07, 1-08, 1-10, 1-12, 1-13, 1-14, 1-19, 2-03, 2-04, 2-05 ein deutliches Absinken der Transaminasen sowie der γ-GT Werte unter den Initial-Wert beobachtet werden.

Dies könnte einerseits damit erklärt werden, dass es ohne Kupferexposition zu keiner weiteren Schädigung von Leberzellen kam. Andererseits könnte aber bei den verstorbenen Patienten auch ein „Ausbrennen“ der Leber in Frage kommen, bei welchem die Zahl an Leberzellen schon bei Aufnahme stark vermindert war, so dass keine weiteren Enzymerhöhungen mehr möglich waren (siehe Kapitel 6).

4.7. GIDH, AP, LDH und CHE**4.7.1. Glutamatdehydrogenase (GIDH)**

Die GIDH ist ein weitgehend leberspezifisches Enzym. Andere Organe haben eine praktisch zu vernachlässigende GIDH- Aktivität. Funktionell dient sie der vorläufigen Ammoniakelimination durch Übertragung von Ammoniak auf 2- Oxoglutarat unter Bildung von Glutamat. Sie ist ausschließlich intramitochondrial lokalisiert. Aktivitätsbestimmungen dienen zur Abschätzung des Schweregrads der Einzelzellschädigung.

Dafür empfiehlt es sich, GLDH- Aktivitätsveränderungen im Zusammenhang mit den Aktivitäten der GOT und der GPT zu beurteilen (104).

Starke Erhöhungen der GLDH deuten eher auf akute Leberschädigungen hin, mäßige Erhöhungen finden sich bei chronisch aktiver Hepatitis, Leberzirrhose, alkoholischer Fettleber und schwerer diabetischer Azidose (Befunde siehe Tabelle 1).

4.7.2. Alkalische Phosphatase (AP)

Die AP ist neben der γ-GT ein wichtiges Enzym zum Nachweis einer Cholestase. Aktivitätsanstiege der alkalischen Phosphatase im Serum sind jedoch alleine kein Cholestase-spezifisches Zeichen. Sie findet sich auch noch in Isoenzymen in der Leber, Knochen und Niere.

Der Gesamt- AP kann dadurch nur globale diagnostische Bedeutung zukommen.

In den meisten Fällen ist eine Erhöhung der Leber- und/oder Knochen- AP verantwortlich für die Erhöhung der Gesamt- AP. Die häufigste Ursache erhöhter Gesamt- AP- Werte sind Erkrankungen der Leber und Gallenwege. Die AP ist bei etwa 60 % der Leber- und Gallenwegserkrankungen pathologisch erhöht. Differentialdiagnostische Bedeutung hat sie im Muster mit der GOT, GPT und γ - GT. In Beziehung zur Aktivität der Transaminasen ist die AP hoch bei Cholestase und niedrig bei fehlender cholestatischer Komponente (104).

4.7.3. Laktat-Dehydrogenase (LDH)

Die LDH ist ein zytoplasmatisches Enzym der Zellen vieler Organe. Schon geringe Organschäden können zur Erhöhung ihrer Konzentration im Plasma führen. Eine solche ist jedoch nicht organspezifisch und besitzt deshalb nur eine mäßige diagnostische bzw. differentialdiagnostische Aussagekraft. Nur eine weiterführende quantitative Differenzierung der Isoenzyme bei erhöhter Gesamt- LDH erlaubt eine weitgehende Organ-Bezogene Diagnostik.

Bei Lebererkrankungen ist die LDH in wechselndem Ausmaß erhöht und wird nicht zur Differentialdiagnostik der Lebererkrankungen eingesetzt (104).

4.7.4. Cholinesterasen (CHE)

Die CHE spalten die Ester des Cholins und Thiocholins. Sie werden in der Leber synthetisiert, lassen sich im Serum nachweisen und ihre Verminderung im Serum weist auf eine eingeschränkte Leberfunktion hin.

Die im Serum messbare CHE- Aktivität besteht nahezu ausschließlich aus Pseudocholinesterase.

Eine pathologisch verminderte Serumaktivität findet sich bei Lebererkrankungen, atypischer CHE und Vergiftungen mit Aktivitätshemmern.

Die Bestimmung der CHE wird in Kombination mit GPT und gamma- GT zur Erkennung von Leberschäden empfohlen. Die CHE kann erhöht oder erniedrigt sein. Erniedrigte Werte sind der Indikator einer eingeschränkten funktionellen Lebermasse. Differentialdiagnostisch ist bei der Beurteilung einer absoluten Verminderung der CHE noch die Albuminkonzentration zu berücksichtigen. Eine absolute Verminderung mit vermindertem Albumin und Zeichen einer Leberschädigung (Transaminasen) sind ein Hinweis auf eine Leberzirrhose, chronisch aggressive Hepatitis oder eine Virushepatitis (104).

Dies ist dadurch zu erklären, dass die Synthese von CHE und Albumin in der Leberzelle gekoppelt erfolgt. CHE- Veränderungen, die nicht Leber bedingt sind, zeigen deshalb kein gleichartiges Verhalten zum Albuminwert (Befunde siehe Tabelle 2).

Tabelle 1: Normwerte für AP, LDH, CHE und GIDH bei Kindern in den ersten fünf Lebensjahren

Alter	AP (I.U./l)	LDH (I.U./l)	CHE (kU/l)	GIDh (I.U./l)
bis 1. Monat	<600	240-900	1,250-3,250	0,6-5,7
1. - 3. Monat	115-500	215-500	1,250-4,000	0,5-4
4. -. 12 Monat	115-500	200-400	3,000-6,000	0,5-4
2. - 5. Jahr	130-420	150-350	3,000-6,000	0,1-2,75

Tabelle 2:
AP, LDH, CHE und GIDh bei den Kupfervergifteten Kindern

In der Tabelle sind pathologische Werte, gemessen unter Kupferexposition, fett gedruckt

Patient	Geb.Dat.	Unters.Tag	AP	LDH	CHE	GIDh
1-01	21.08.86	08.09.87		327		
1-01	21.08.86	14.09.87	226			
1-01	21.08.86	15.09.87		298		8,4
1-01	21.08.86	24.09.87	75	576		
1-02	15.12.80	25.06.81	315	300	1,81	
1-02	15.12.80	25.07.81	461	221	1,86	
1-02	15.12.80	07.09.81		300		
1-02	15.12.80	16.10.81	491	284	1,46	
1-03	07.10.82	26.01.83	1209	832		
1-03	07.10.82	29.01.83	1080	686		
1-03	07.10.82	01.02.83	991	985		
1-03	07.10.82	09.02.83	949	686		
1-03	07.10.82	15.02.83	832	636		
1-03	07.10.82	21.02.83	665	577		
1-03	07.10.82	14.05.83	405	276		
1-04	09.09.83	10.09.83	259	1288		
1-04	09.09.83	12.09.83	392	643		
1-04	09.09.83	16.09.83	247	490		
1-04	09.09.83	26.09.83	389	324		
1-04	09.09.83	03.10.83	532	324		
1-05	26.04.77	10.04.78	326	288	2,62	
1-05	26.04.77	17.04.78		662	1,793	
1-05	26.04.77	26.04.78		526		23,9
1-05	26.04.77	03.05.78		348	1,58	
1-05	26.04.77	05.05.78		611	2	
1-05	26.04.77	07.05.78		647	1,548	
1-05	26.04.77	09.05.78		1566	2,523	
1-06	15.02.86	15.05.87	47 U/l	469		
1-06	15.02.86	21.05.87			3,240	
1-07	11.09.80	03.09.81	302	420	1,02	21
1-07	11.09.80	11.09.81	254	385	0,84	
1-07	11.09.80	06.10.81	582	468		
1-07	11.09.80	08.10.81	380	480		

Patient	Geb.Dat.	Unters.Tag	AP	LDH	CHE	GIDh
1-08	11.09.80	27.07.81	323			
1-08	11.09.80	13.08.81	328	268	2,27	
1-08	11.09.80	16.08.81	266	268	1,3	
1-08	11.09.80	07.09.81	188	300	0,96	
1-08	11.09.80	10.09.81	199	284	1,3	
1-09	28.11.86	16.10.87	466	339		
1-09	28.11.86	19.10.87	349			
1-09	28.11.86	24.10.87	298		0,756	
1-09	28.11.86	27.10.87	244		0,59	
1-10	14.11.83	18.09.84	664	440		
1-10	14.11.83	25.09.84	538	402		
1-10	14.11.83	07.10.84	57	345		
1-10	14.11.83	08.10.84	34	943	2,16	
1-10	14.11.83	09.10.84	149	7667	2,32	
1-11	25.03.91	29.03.92		15,1 µmol (=erhöht)		
1-12	29.12.85	28.08.86	413			
1-12	29.12.85	02.09.86	461			
1-12	29.12.85	08.09.86	302	244		
1-12	29.12.85	12.09.86				
1-12	29.12.85	18.09.86	278			
1-12	29.12.85	23.09.86	266			
1-12	29.12.85	30.09.86	254			6,4
1-12	29.12.85	01.10.86	272		2,7	2,9
1-12	29.12.85	11.10.86		144		
1-13	20.09.88	05.09.89	162	275	1,4	
1-13	20.09.88	07.09.89	120			
1-13	20.09.88	08.09.89		417		
1-13	20.09.88	12.09.89	120			
1-13	20.09.88	13.09.89			4,823	
1-13	20.09.88	14.09.89	152		4,623	
1-13	20.09.88	15.09.89		651	3,951	
1-13	20.09.88	18.09.89				14,2
1-13	20.09.88	19.09.89	77	505	3,689	
1-13	20.09.88	20.09.89	76			
1-13	20.09.88	22.09.89		1001		
1-13	20.09.88	23.09.89	143		3,224	

Patient	Geb.Dat.	Unters.Tag	AP	LDH	CHE	GLDh
1-14	21.02.82	12.01.83	237	444	1,004	
1-14	21.02.82	17.01.83	187	187		
1-15	10.07.92	31.01.96	234	413		
1-15	10.07.92	01.02.96	194	424	2,5	21,5
1-15	10.07.92	04.02.96	206	361		
1-15	10.07.92	08.02.96	189	349	2,2	16,9
1-15	10.07.92	12.02.96	164	387		
1-15	10.07.92	27.05.96		379	1,97	15,3
1-16	15.03.88	14.11.88			1,55	
1-17	13.11.81	12.01.82	684			
1-17	13.11.81	18.01.82	740			
1-17	13.11.81	22.01.82	813			
1-17	13.11.81	29.01.82	421	323		
1-17	13.11.81	03.02.82	893	280		
1-17	13.11.81	11.02.82	664	155		
1-17	13.11.81	16.02.82	598	275		
1-17	13.11.81	23.02.82	567	273		
1-17	13.11.81	25.01.83	1042			
1-17	13.11.81	18.05.83	271			
1-18	04.10.87	16.05.88	368	368		
1-18	04.10.87	24.05.88	456	312		
1-18	04.10.87	31.05.88			3,06	8,09
1-18	04.10.87	13.06.88	360			
1-18	04.10.87	27.06.88	319			
1-18	04.10.87	25.07.88	373			
1-18	04.10.87	03.08.88		302		35,9
1-18	04.10.87	25.08.88	442	289		
1-18	04.10.87	31.08.88	392			

Patient	Geb.Dat.	Unters.Tag	AP	LDH	CHE	GIDh
1-19	14.07.81	05.03.87	472		1	
1-19	14.07.81	05.03.87	397		1,7	
1-19	14.07.81	06.03.87			2	
1-19	14.07.81	09.03.87			4	2,2
1-19	14.07.81	16.03.87			5,7	
1-19	14.07.81	17.03.87			5,6	
1-19	14.07.81	19.03.87			6,2	
2-01	03.11.80	11.05.82	449			16,2
2-01	03.11.80	01.06.82		474		
2-01	03.11.80	06.06.83	475		5,1	12,5
2-01	03.11.80	23.12.83	421			
2-01	03.11.80	18.09.86	347	226	6,05	
2-01	03.11.80	21.10.90	394	173		
2-02	04.11.85	21.11.86	827			
2-02	04.11.85	24.11.86	847	571		
2-02	04.11.85	01.12.86	866	539		
2-02	04.11.85	04.12.86	904	349		
2-02	04.11.85	21.01.87	578		2,01	
2-02	04.11.85	31.01.87		293		
2-02	04.11.85	02.02.87		350		
2-02	04.11.85	05.02.87			2,114	
2-02	04.11.85	10.02.87	293	252		
2-02	04.11.85	14.02.87			1,45	
2-02	04.11.85	19.02.87	490	236	1,53	13
2-02	04.11.85	19.04.87	615	293	1,297	
2-02	04.11.85	27.05.87			1,23	
2-02	04.11.85	01.06.87			1,3	
2-02	04.11.85	09.06.87			1,29	
2-02	04.11.85	24.06.87	515			
2-02	04.11.85	13.07.87			0,93	
2-02	04.11.85	21.09.87		326		
2-02	04.11.85	11.01.88	1026	262	1,4	
2-02	04.11.85	27.04.88			1,56	6
2-02	04.11.85	22.07.88	677			
2-02	04.11.85	26.07.88	595		1,4	
2-02	04.11.85	12.09.88	643	309		

Patient	Geb.Dat.	Unters.Tag	AP	LDH	CHE	GlDh
2-03	20.09.93	27.06.94	799	455	3,62	
2-03	20.09.93	30.06.94	813	420		
2-03	20.09.93	10.08.94	1827	536	2,79	
2-03	20.09.93	29.09.94	643		2,81	39,4
2-03	20.09.93	26.10.94	415	352	2,43	40
2-03	20.09.93	17.11.94		368		
2-03	20.09.93	25.11.94			2,18	
2-03	20.09.93	02.12.94		340	2,08	
2-03	20.09.93	08.12.94		306	1,93	
2-04	23.05.86	13.10.86	958	522		45,2
2-04	23.05.86	15.10.86				
2-04	23.05.86	28.10.86	1081	512	4	zws
2-04	23.05.86	31.10.86	1216			
2-04	23.05.86	05.11.86	870	371		
2-04	23.05.86	28.11.86	589	261		
2-04	23.05.86	04.12.86	564			
2-04	23.05.86	18.12.86	605	269		11,5
2-04	23.05.86	30.12.86	533			
2-04	23.05.86	09.01.87	534			
2-04	23.05.86	27.01.87	522			
2-04	23.05.86	02.03.87	501			
2-04	23.05.86	26.03.87			5,9	
2-04	23.05.86	08.04.87	390			
2-04	23.05.86	19.05.87	360			
2-04	23.05.86	02.06.87	450	203		
2-04	23.05.86	16.07.87	472			
2-04	23.05.86	28.07.87	515			
2-04	23.05.86	06.08.87	541			
2-04	23.05.86	20.08.87	490			
2-04	23.05.86	08.09.87	462			
2-04	23.05.86	24.11.87	437			

Patient	Geb.Dat.	Unters.Tag	AP	LDH	CHE	GIDh
2-05	11.04.87	08.10.87	1052	370		31,6
2-05	11.04.87	12.10.87	1287		1,7	
2-05	11.04.87	14.10.87	1181			
2-05	11.04.87	20.10.87	834	347		
2-05	11.04.87	23.10.87	917			
2-05	11.04.87	27.10.87				22,7
2-05	11.04.87	19.11.87	682		3,6	
2-05	11.04.87	01.12.87	911			
2-05	11.04.87	07.01.88	687			
2-05	11.04.87	29.03.88	477			
2-05	11.04.87	26.07.88	336			
2-05	11.04.87	18.04.89		166		
2-06	02.08.90	28.01.91	425	334		
2-06	02.08.90	04.04.91		318	2,188	
2-07	16.02.96	22.04.96	1304	362	0,818	
2-07	16.02.96	24.06.96		422	1,414	
2-07	16.02.96	21.02.97	339	360		
2-07	16.02.96	28.04.97	468	302	3,619	
2-07	16.02.96	07.05.97	285	239	2,682	5,51
2-07	16.02.96	12.05.97	300	336	3,103	7,48
2-07	16.02.96	20.05.97		330	3,315	10,5
2-08	24.09.85	02.12.85	530	297		
2-08	24.09.85	23.01.86				
2-08	24.09.85	11.04.88	770	312		
2-08	24.09.85	11.06.88	863	309		
2-08	24.09.85	13.06.88	786	280		
2-08	24.09.85	03.07.88	662	283	3,202	
2-08	24.09.85	12.07.88	616			
2-08	24.09.85	14.07.88	504			
2-08	24.09.85	02.09.88	468			
2-08	24.09.85	21.10.88	862			
2-08	24.09.85	18.11.88	980			
2-08	24.09.85	21.12.88	1017		3,835	
2-09	27.12.87	27.01.87	218			

Patient	Geb.Dat.	Unters.Tag	AP	LDH	CHE	GLDh
2-10	08.05.87	03.07.87	erhöht		8,195	
2-10	08.05.87	08.08.87	960	243	6,899	
2-10	08.05.87	22.08.87	903			
2-10	08.05.87	02.09.87	789			
2-10	08.05.87	08.09.87	368			
2-10	08.05.87	10.09.87	901			
2-10	08.05.87	13.10.87				
2-13	31.01.79	28.10.86	448			
2-13	31.01.79	28.11.86	502			
2-13	31.01.79	18.12.86	509	228		
2-13	31.01.79	30.12.86	498			
2-13	31.01.79	09.01.86	536			
2-14	09.03.92	30.04.92		257		
2-14	09.03.92	08.05.92	868			
2-14	09.03.92	02.06.92		240		
2-14	09.03.92	22.06.92	439	243	5,495	7
2-14	09.03.92	15.07.92	255	255		
2-14	09.03.92	06.08.92	434	260		
2-14	09.03.92	17.09.92	395			
2-14	09.03.92	23.11.93			6,904	

Legende:

Pathologische Messwerte, die unter Kupferexposition gemessen wurden, sind fett gedruckt

Auswertung:

Bei der Auswertung wurden nur solche Werte berücksichtigt, die unter Kupferexposition gemessen wurden.

Die AP war bei 14/28 (der Hälfte) der Patienten erhöht und zwar bei 4/16 (einem Viertel) der Patienten der Gruppe 1 und bei 10/12 (vier Fünftel der Gruppe 2).

Die LDH war bei 12/27 Patienten (44%) erhöht und zwar bei 8/16 (50%) der Gruppe 1 und bei 4/11 (36%) der Gruppe 2.

Akute nekrotisierende Parenchymzellschädigungen der Leber durch Intoxikationen zeigen das Muster LDH>GOT >GPT. Dies zeigte sich bei Patient 1-10 initial mit den Werten 440-396-221 bzw. später 402-377-168 (93).

Die CHE war bei 17/24 Patienten (71%) vermindert und zwar bei 13/15 (87%) der Gruppe 1 und bei 4/9 (44%) der Gruppe 2.

Die GLDH war bei 14/15 Patienten (94%) erhöht und zwar bei 7/8 (88%) der Gruppe 1 und bei allen (7/7 (100%)) der Gruppe 2

Tabelle 1.4.8-3:

Pathologische Messwerte von AP, LDH, CHE und GlDh bei Kupfervergifteten Kindern, entsprechend der Gruppeneinteilung

	AP	LDH	CHE	GlDh
	↑	↑	↓	↑
Gruppe 1	4/16	8/16	13/15	7/8
Gruppe 2	10/12	4/11	4/9	7/7
Gruppe 1+2	14/28	12/27	17/24	14/15

Legende: Die Zahlenkombinationen geben an die Zahl der Untersuchungen (Patienten) mit erhöhten (↑) Messwerten / (=bezogen auf) die Zahl der Untersuchungen (Patienten) in Gruppe 1 (Verstorbene), Gruppe 2 (Überlebende) und in Gruppe 1 und 2 zusammen

4.8. Leukozyten

Unter Leukozyten werden die nicht- hämoglobinhaltigen Zellen des Blutes zusammengefasst. Die Leukozyten kann man allgemein in Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten einteilen. Die Granulozyten sind wiederum in basophile, eosinophile und neutrophile Granulozyten unterteilbar. Die neutrophilen können noch mal im Hinblick auf ihr Alter in segmentkernige und stabkernige neutrophile Granulozyten unterteilt werden.

Die wesentlichen Funktionen der Leukozyten bestehen in dem Erkennen (Lymphozyten, Monozyten) und der Elimination (Phagozyten: Granulozyten und Makrophagen) von körperfremden Stoffen (104).

Unter einer Leukozytose versteht man eine krankhafte Vermehrung der Leukozytenzahl (83). Veränderungen der neutrophilen Granulozyten sind aufgrund ihres relativen Anteils von etwa 55- 70 % die wesentliche Ursache von Leukozytosen und Leukopenien.

Bei den Leukozytosen stehen ursächlich die Infektionen im Vordergrund. So ist die typische akute Infektion gekennzeichnet durch den Ablauf neutrophile Kampfphase, monozytäre Überwindungsphase und lymphozytär- eosinophile Heilphase.

Bei den chronischen Infektionen kann jede der drei Phasen fortbestehen.

Von einer Neutrophilie spricht man, wenn die Neutrophilenzahl 7500/ Mikroliter überschreitet.

Von einer relativen Lymphopenie spricht man, wenn die Lymphozytenzahl absolut normal ist, im Vergleich zu den Neutrophilen bei einer Neutrophilie prozentual erniedrigt scheint (70).

Eine Linksverschiebung ist eine Form der Kernverschiebung, die zu einem reichlichem Auftreten von Stabkernigen und evtl. Jugendlichen (Metamyelozyten) im weißen Blutbild führt (83).

Der Befund einer Neutrophilie, insbesondere mit den zusätzlichen Zeichen einer Linksverschiebung und der toxischen Granulation, hilft oft das Vorliegen eines Entzündungsvorganges zu bestätigen.

Gewöhnlich treten dabei nur stabkernige und segmentkernige Granulozyten auf (keine Jugendlichen).

Das Differentialblutbild wird in der Regel mikroskopisch anhand von 100 Leukozyten bestimmt, so dass nach Auszählung die verschiedenen Zelltypen, im normalen Differentialblutbild stabkernige und segmentkernige Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Lymphozyten und Monozyten, in Prozent angegeben werden können. Plasmazellen,

Jugendliche, Myelozyten, Metamyelozyten und Virozyten kommen physiologisch im Differentialblutbild nicht vor (104).

Tabelle 1 Normbereiche Leukozyten

Alter	Gesamt-zahl	Stabkernige in %	Segmentkernige in %	Lymphozyten in %	Eosinophile in %	Monozyten in %	Basophile in %
1. Woche	6000-26000						
2. – 6. Monat	1000-9000	3,9	29	59	2,6	5,2	0,4
0,5 - 4 Jahre	1500-8500	3,1	28	61	2,6	4,8	0,4

Tabelle 1.4.9-2
Leukozytenzahl und Differentialblutbild bei chronischer Kupfervergiftung

In der Tabelle verwendete Abkürzungen: Leuko = Leukozyten; Stäbe = stabförmige, Segm. = segmentförmige, Eos = eosinophile, baso = basophile, Jg = jugendliche Leukozyten; Lympho = Lymphozyten, Mono = Monozyten; My = Myelozyten, Pm = Promyelozyten, Mt = Metamyelozyten, Pl = Plasmazellen, Viroz = Virozyten, RF = reizförmige Leukozyten, Leukoz = Leukozytose. Die Bezeichnungen wurden aus den Krankenblättern übernommen

Pat. Nr.	Geb.-Datum	Unters.-Datum	Leuko gesamt	Stäbe %	Segm. %	Lympho %	Eos %	Mono %	Baso %	Bemerkungen
1-01	21.08.86	14.09.87	7100	0						
1-01	21.08.86	21.09.87	10100	6	60	34				
1-01	21.08.86	24.09.87	8100							
1-02	15.12.80	25.06.81	49600	15	58	15		12		Urosep.
1-02	15.12.80	25.07.81	18600							
1-02	15.12.80	07.09.81	19000	0	49	46				
1-02	15.12.80	16.10.81	17100	11	48	42	8	9	109?	
1-03	07.10.82	26.01.83	17400	5	26	67	1	1		
1-03	07.10.82	08.02.83	14600	4	36	55	2	3		
1-03	07.10.82	18.02.83	17300	1	46	53	0	0		
1-03	07.10.82	21.02.83	28200	2	47	50	1	0		
1-03	07.10.82	03.03.83	28700	0	46	52	0	2		
1-03	07.10.82	08.03.83	19500	4	53	39	2	2		
1-03	07.10.82	15.03.83	16100	0	50	45	1	4		
1-03	07.10.82	28.03.83	16600	3	46	43	4	3		
1-03	07.10.82	29.03.83	21800	0	58	38	0	4		
1-03	07.10.82	13.05.83	22600	0	52	48	0	0		
1-03	07.10.82	14.05.83	12700	0	51	49	0	0		
1-03	07.10.82	15.05.83	11000							
1-04	09.09.83	10.09.83	20500							
1-04	09.09.83	11.09.83	12400							
1-04	09.09.83	12.09.83	7300							
1-04	09.09.83	16.09.83	9000							
1-04	09.09.83	22.09.83	15900							
1-04	09.09.83	28.09.83	13200							

Leukozytenzahl und Differentialblutbild bei chronischer Kupfervergiftung

Pat. Nr.	Geb.- Datum	Unters.- Datum	Leuko gesamt	Stäbe %	Segm. %	Lympho %	Eos %	Mono %	Baso %	Bemerkungen
1-05	26.04.77	10.04.78	11100							
1-05	26.04.77	11.04.78	10600							
1-05	26.04.77	13.04.78	10100	2	38	60				
1-05	26.04.77	17.04.78	6600	12	39	32	0	13		2Jg.2My
1-05	26.04.77	19.04.78	9500	3	37	60				
1-05	26.04.77	21.04.78	11800	6	53	40	1			
1-05	26.04.77	24.04.78	11000	2	39	58	0	1		
1-05	26.04.77	27.04.78	11400	8	44	42	2	4		
1-05	26.04.77	03.05.78	18700	2	48	47	2	1		
1-05	26.04.77	06.05.78	11600	4	47	47	2			
1-05	26.04.77	07.05.78	13200	4	70	19	0	6		1 Jg.
1-05	26.04.77	08.05.78	12900	11	52	32	1	4		
1-05	26.04.77	09.05.78	28000							
1-06	15.02.86	15.05.87	23000							
1-06	15.02.86	21.05.87	21800							
1-07	11.09.80	13.09.81	8000							
1-07	11.09.80	14.09.81	9900							
1-07	11.09.80	05.10.81	20400							
1-07	11.09.80	08.10.81	15900							
1-08	11.09.80	10.09.81	15200							
1-08	11.09.80	19.09.81	60200							
1-09	28.11.86	25.05.87	7000	1	54	43				
1-09	28.11.86	05.05.87	9200	1	25	71	2		1	
1-09	28.11.86	16.10.87	22000							
1-09	28.11.86	19.10.87	18400							
1-09	28.11.86	23.10.87	14400	1	78	20		1		
1-09	28.11.86	24.10.87	22500							
1-09	28.11.86	27.10.87	30100							
1-10	14.11.83	18.09.84	15000	20	29	44	4	3		
1-10	14.11.83	25.09.84	22300	24	28	41	3	4		
1-10	14.11.83	07.10.84	81800	35	22	35	2	2		2Jg 1My
1-10	14.11.83	09.10.84	65300	34	31	21	1	4		5Jg 3My
1-11	25.03.91	29.03.92	Leukz.							

Leukozytenzahl und Differentialblutbild bei chronischer Kupfervergiftung

Pat. Nr.	Geb.-Datum	Unters.-Datum	Leuko-gesamt	Stäbe %	Segm. %	Lympho %	Eos %	Mono %	Baso %	Bemerkungen
1-12	29.12.85	28.08.86	21300	3	62	27	3	5		
1-12	29.12.85	30.08.86	22400	6	45	46	1	2		
1-12	29.12.85	02.09.86	27000	3	46	47	3	1		
1-12	29.12.85	04.09.86	17400	3	44	49	2			
1-12	29.12.85	08.09.86	22100	0	65	28	3	2		1Jg 1My
1-12	29.12.85	09.09.86	32400	10	75	13	1	1		
1-12	29.12.85	12.09.86	41100	12	62	22	1	3		
1-12	29.12.85	15.09.86	29700	0	54	39	0	7		
1-12	29.12.85	18.09.86	29300	5	69	18	5	3		
1-12	29.12.85	19.09.86	36400	10	55	27	1	7		
1-12	29.12.85	23.09.86	32400	22	50	20	2	4		
1-12	29.12.85	30.09.86	38700	20	62	10	3	3		1Jg 1My
1-12	29.12.85	09.10.86	33500	42	36	10	0	8		4 Jg
1-12	29.12.85	10.10.86	33200	19	57	14	3	5		2 Jg
1-12	29.12.85	11.10.86	25000	23	50	13	4	4		3Jg 3My

Pa-tient	Geburts-datum	Datum	Gesamt-zahl	Stäbe	Segment-kernige	Lympho-zyten	Eosino-phile	Mono-zyten	Baso-phile	Bemerkungen
1-13	20.09.88	05.09.89	13200	33						
1-13	20.09.88	06.09.89	17300	34	46	15				
1-13	20.09.88	07.09.89	12600	2	52	15	3	1		
1-13	20.09.88	07.09.89	14800	31	43	22	2	2		
1-13	20.09.88	08.09.89	18200	13	62	14	5	4		1 My
1-13	20.09.88	13.09.89	24700	21	50	18	3	2	1	2My3Mt
1-13	20.09.88	14.09.89	28500	27	40	22	3	4		1 Jg 1 Myeloz
1-13	20.09.88	15.09.89	19000	39	47	5	1	5		2Mt1Pm
1-13	20.09.88	15.09.89	19800							
1-13	20.09.88	16.09.89	37800	12	75	7	3	1		2Mt2Pm
1-13	20.09.88	18.09.89	17000	20	37	37	5	1		
1-13	20.09.88	18.09.89	24200							
1-13	20.09.88	20.09.89	20600	21	52	15	5	2		1 My
1-13	20.09.88	21.09.89	19500							
1-13	20.09.88	22.09.89	26900	25	45	10	5	3		2 My
1-13	20.09.88	23.09.89	46200	23	59	10	-2	2		2Jg2My

Leukozytenzahl und Differentialblutbild bei chronischer Kupfervergiftung

Pat. Nr.	Geb.- Datum	Unters.- Datum	Leuko gesamt	Stäbe %	Segm. %	Lympho %	Eos %	Mono %	Baso %	Bemerkungen
1-14	21.02.82	10.01.83	5800							
1-14	21.02.82	13.01.83	17740	7	42	43	2	6		
1-14	21.02.82	15.01.83	25050	17	40	31	8	4		
1-14	21.02.82	20.01.83	16010	11	55	29	2	1	2	
1-14	21.02.82	09.03.83	29800	13	53	17	17			
1-15	10.07.92	30.01.96	18700	0	51	35	3	11	0	
1-15	10.07.92	31.01.96	10100	10	56	30	0	4		
1-15	10.07.92	01.02.96	10200	32	28	36	0	4		
1-15	10.07.92	04.02.96	8300	2	52	34	2	10		
1-15	10.07.92	09.02.96	7700	8	48	40	4	0		
1-15	10.07.92	12.02.96	7800							
1-15	10.07.92	27.05.96	10400		64	33	0	3		
1-16	15.03.88	14.11.88	12800							
1-16	15.03.88	29.11.88	n							
1-16	15.03.88	08.05.89	19100							
1-17	13.11.81	12.01.82	12700							
1-17	13.11.81	18.01.82	12000	0	13	80	0	3		
1-17	13.11.81	04.02.82	9000	0	19	81	0	0		
1-17	13.11.81	16.02.82	6200	1	41	56	0	0	1	1 Pl
1-17	13.11.81	25.03.82	17800							
1-17	13.11.81	18.05.83	6900	1	40	53	4	2		
1-17	13.11.81	08.02.84	5500	0	44	46	2	8		
1-17	13.11.81	09.05.84	7700	0	41	57	1	1		
1-17	13.11.81	11.05.84	7200							

Leukozytenzahl und Differentialblutbild bei chronischer Kupfervergiftung

Pat. Nr.	Geb.- Datum	Unters.- Datum	Leuko gesamt	Stäbe %	Segm. %	Lympho %	Eos %	Mono %	Baso %	Bemerkungen
1-18	04.10.88	24.05.88	13800	2	18	74	1	5	0	
1-18	04.10.88	03.06.88	9600	0	21	73	5	1	0	
1-18	04.10.88	12.06.88	11400	4	36	54	2	4	0	
1-18	04.10.88	13.06.88	12000	2	33	58	5	2		
1-18	04.10.88	29.06.88	10200							
1-18	04.10.88	01.07.88	9900	1	20	72	5	1	1	
1-18	04.10.88	25.07.88	12900	1	20	65	9	5	0	
1-18	04.10.88	29.07.88	9200	0	30	60	6	4		
1-18	04.10.88	03.08.88	11600							
1-18	04.10.88	05.08.88	6100							
1-18	04.10.88	05.08.88	5500							
1-18	04.10.88	09.08.88	4600							
1-18	04.10.88	11.08.88	5400	2	24	70	1	3	0	
1-18	04.10.88	12.08.88	4600	2	19	72	4	3	0	
1-18	04.10.88	17.08.88	7800	0	39	54	3	4	0	
1-18	04.10.88	25.08.88	6900	0	23	64	8	5	0	
1-18	04.10.88	28.09.88	6800	7	44	39	3	7	0	
1-18	04.10.88	27.05.92	6300							
1-19	14.07.81	04.03.87	11200							
1-19	14.07.81	05.03.87	9400	2	68	26	2	2	0	
1-19	14.07.81	05.03.87	6300							
1-19	14.07.81	06.03.87	6700							
1-19	14.07.81	07.03.87	6300							
1-19	14.07.81	08.03.87	5500							
1-19	14.07.81	09.03.87	5300							
1-19	14.07.81	09.03.87	4200							
1-19	14.07.81	09.03.87	5500							
1-19	14.07.81	10.03.87	4600	6	66	26	0	2		
1-19	14.07.81	11.03.87	5100							
1-19	14.07.81	12.03.87	11900							
1-19	14.07.81	13.03.87	5600							
1-19	14.07.81	14.03.87	4600							
1-19	14.07.81	15.03.87	4100							
1-19	14.07.81	16.03.87	7200							
1-19	14.07.81	17.03.87	4300							
1-19	14.07.81	18.03.87	3700							
1-19	14.07.81	19.03.87	5500							
1-19	14.07.81	20.03.87	3500							

Tabelle 1.4.9-2 (Fortsetzung 5)
Leukozytenzahl und Differentialblutbild bei chronischer Kupfervergiftung

Pat. Nr.	Geb.- Datum	Unters.- Datum	Leuko gesamt	Stäbe %	Segm. %	Lympho %	Eos %	Mono %	Baso %	Bemer- kungen
2-01	03.11.80	11.05.82	5900	1	55	39	5			
2-01	03.11.80	20.05.82	3300	3	4343	8				
2-01	03.11.80	24.05.82	4400	15	40	41	4			
2-01	03.11.80	01.06.82	5700	3	47	49	1			
2-01	03.11.80	06.06.83	6900							
2-01	03.11.80	18.09.86	6600				10			
2-01	03.11.80	21.10.90	5500	0	40	49	7	4		
2-02	04.11.85	21.11.86	15100	9	40	45	1	5	0	
2-02	04.11.85	24.11.86	15100	0	41	49	6	3	1	
2-02	04.11.85	01.12.86	23200	0	41	55	1	1	2	
2-02	04.11.85	04.12.86	11100	0	45	47	2	6	0	
2-02	04.11.85	08.12.86	15100							
2-02	04.11.85	21.01.87	19800	2	53	38	5	0	1	
2-02	04.11.85	23.01.87	12900							
2-02	04.11.85	24.01.87	16200							
2-02	04.11.85	30.01.87	10800	2	78	15	0	4	0	1 Pl
2-02	04.11.85	30.01.87	12600							
2-02	04.11.85	31.01.87	12300							
2-02	04.11.85	01.02.87	11100							
2-02	04.11.85	02.02.87	9000	51	37	3	6	0		
2-02	04.11.85	04.02.87	12600	6	52	38	0	3	0	
2-02	04.11.85	05.02.87	20300	1	65	22	1	7	0	
2-02	04.11.85	09.02.87	17200	1	36	56	3	3	1	
2-02	04.11.85	13.02.87	15100	0	66	23	4	6	0	
2-02	04.11.85	19.02.87	16400							
2-02	04.11.85	27.05.87	13100	1	44	45	4	6	0	
2-02	04.11.85	01.06.87	9400	6	45	33	8	7	1	
2-02	04.11.85	10.06.87	13400	9	49	36	3	3	0	
2-02	04.11.85	21.06.87	14200							
2-02	04.11.85	24.06.87	11000	3	45	38	7	7	0	
2-02	04.11.85	02.07.87	12100	3	55	34	3	3	2	
2-02	04.11.85	06.07.87	7500							
2-02	04.11.85	13.07.87	11900							
2-02	04.11.85	29.07.87	7500	1	51	43	0	4	1	
2-02	04.11.85	04.08.87	8300	3	61	28	4	3	0	
2-02	04.11.85	13.08.87	9200	2	62	33	1	1	0	

Leukozytenzahl und Differentialblutbild bei chronischer Kupfervergiftung

Pat. Nr.	Geb.- Datum	Unters.- Datum	Leuko gesamt	Stäbe %	Segm. %	Lympho %	Eos %	Mono %	Baso %	Bemerkungen
2-02	04.11.85	15.09.87	10200	4	69	23	0	4	0	
2-02	04.11.85	21.09.87	12000							
2-02	04.11.85	22.07.88	12800	1	43	48	1	4	1	
2-02	04.11.85	01.09.88	18300							
2-03	20.09.93	27.06.94	12800	1	48	43	4	3	1	
2-03	20.09.93	28.06.94	12200	0	46	32	16	4	0	2 Viroz
2-03	20.09.93	10.08.94	7660	0	38	49	5	8	0	
2-03	20.09.93	29.09.94	6980	0	40	51	2	5	0	2 Viroz
2-03	20.09.93	12.10.94	11300	1	47	38	6	4		4 Viroz
2-03	20.09.93	26.10.94	7800							
2-03	20.09.93	17.11.94	7950	0	49	44	2	5	0	
2-03	20.09.93	21.11.94	8900							
2-03	20.09.93	22.11.94	8180	0	44	44	4	4	2	2 Viroz
2-03	20.09.93	25.11.94	10200	0	39	49	4	7	1	
2-03	20.09.93	30.11.94	8180	3	48	36	3	9		1 Viroz
2-03	20.09.93	02.12.94	8480	0	42	48	1	9		
2-03	20.09.93	08.12.94	7190	0	59	32	2	7		
2-04	23.05.86	13.10.86	13500							
2-04	23.05.86	15.10.86	13100	0	40	40	8	11	1	
2-04	23.05.86	31.10.86	11500	0	43	47	4	6		
2-04	23.05.86	04.11.86	9200	2	21	21	6	1		
2-04	23.05.86	12.11.86	9900	-						
2-04	23.05.86	15.11.86	11000	2	36	47	7	8		
2-04	23.05.86	04.12.86	13000	0	25	65	7	3		
2-04	23.05.86	18.12.86	10200	4	31	50	6	8	1	
2-04	23.05.86	30.12.86	9400	2	19	59	14	6		
2-04	23.05.86	09.01.86	7600		21	62	7	10		
2-04	23.05.86	27.01.87	6500		19	66	2	13		
2-04	23.05.86	02.03.87	8700		15	78	1	6		
2-04	23.05.86	24.03.87	8400	1	30	58	3	8		
2-04	23.05.86	08.04.87	9700	1	34	55	7	3		
2-04	23.05.86	19.05.87	9300		27	62	9	2		
2-04	23.05.86	02.06.87	9500		19	70	0	3	8	
2-04	23.05.86	08.09.87	5500	0	37	54	5	4		
2-04	23.05.86	24.11.87	10300	0	62	33	1	4		
2-04	23.05.86	17.02.88	8300	0	19	73	4	4		

Leukozytenzahl und Differentialblutbild bei chronischer Kupfervergiftung

Pat. Nr.	Geb.- Datum	Unters.- Datum	Leuko gesamt	Stäbe %	Segm. %	Lympho %	Eos %	Mono %	Baso %	Bemerkungen
2-05	11.04.87	12.10.87	8300	2	32	55	3	8		
2-05	11.04.87	14.10.87	14800							
2-05	11.04.87	20.10.87	7800							
2-05	11.04.87	23.10.87	5600		48	52	0	0		
2-05	11.04.87	28.10.87	6200							
2-05	11.04.87	29.10.87	6400							
2-05	11.04.87	04.11.87	15600							
2-05	11.04.87	19.11.87	9900		21	71	5	3		
2-05	11.04.87	01.12.87	13600	3	15	72	3	7		
2-05	11.04.87	15.12.87	14300	1	15	72	3	9		
2-05	11.04.87	07.01.88	8600	2	9	84	2	3		
2-05	11.04.87	29.01.88	19100	1	40	46	2	11		
2-05	11.04.87	23.02.88	10700	9	78	12	1	0		
2-05	11.04.87	29.03.88	12700	4	19	69	1	7		
2-05	11.04.87	26.04.88	8800	6	6	83	0	5		
2-05	11.04.87	26.07.88	8600		13	80	3	4		
2-05	11.04.87	18.04.89	4700	2	39	57	0	2		
2-06	02.08.90	28.01.91	15000							
2-07	16.02.96	11.03.97	6800							
2-07	16.02.96	28.04.97	9400	4	12	80	0	4	0	2 Rf.
2-07	16.02.96	07.05.97	6500	0	6	91	0	3	0	
2-07	16.02.96	08.05.97	8500							
2-07	16.02.96	12.05.97	5200	5	39	49	0	5	0	1 Rf.
2-07	16.02.96	13.05.97	3300	1	25	68	0	6	0	
2-07	16.02.96	15.05.97	4900	3	4	85	0	6	0	2Rz 1Pl
2-07	16.02.96	20.05.97	5700	3	11	82	0	4	0	3 Rf
2-07	16.02.96	22.05.97	6700	0	20	73	0	7	0	1 Rf
2-07	16.02.96	26.05.97	7300	0	21	75	0	4	0	

Leukozytenzahl und Differentialblutbild bei chronischer Kupfervergiftung

Pat. Nr.	Geb.- Datum	Unters.- Datum	Leuko gesamt	Stäbe %	Segm. %	Lympho %	Eos %	Mono %	Baso %	Bemerkungen
2-08	24.09.85	02.12.85	13800	5	7	86	1	1		
2-08	24.09.85	22.01.86	8000							
2-08	24.09.85	11.04.88	11600	0	37	49	7	4	1	
2-08	24.09.85	11.06.88	9800	0	41	42	12	4	1	
2-08	24.09.85	03.07.88	17100	0	59	29	7	3	1	
2-08	24.09.85	06.07.88	12800	5	32	48	13	1	1	
2-08	24.09.85	14.07.88	9200							
2-08	24.09.85	15.07.88	7400							
2-08	24.09.85	02.09.88	15700	2	28	51	15	4	0	
2-08	24.09.85	21.10.88	17900	0	46	42	7	4	1	
2-08	24.09.85	18.11.88	13900	0	46	42	6	5	1	
2-08	24.09.85	21.12.88	12500	0	38	49	7	5	1	
2-09	27.12.87	02.08.88	17400							
2-11	29.04.89	03.10.89	22300							
2-13	31.01.79	18.12.86	8800							
2-14	09.03.92	08.04.92	9250							
2-14	09.03.92	30.04.92	6950							
2-14	09.03.92	08.05.92	7250							
2-14	09.03.92	02.06.92	8150							
2-14	09.03.92	22.06.92	7400							
2-14	09.03.92	06.08.92	5600							
2-14	09.03.92	17.09.92	5900							
2-14	09.03.92	23.11.93	6900							

Anmerkung:

Bei Patient 1-01 wurde bei Verdacht auf Leukämie zusätzlich eine Knochenmarkspunktion durchgeführt. Eosinophile 6, Stabkernige 1, Lymphozyten 38, Segmentkernige 47, Monozyten 4, Viruzyten 4. Die Neutrophilen waren zum Teil toxisch granuliert. Die Erythropoese war ausreichend zu sehen, überwiegend normoblastär, ansonsten waren alle Reifestadien vorhanden. In der Granulopoese sind die Eosinophilen deutlich vermehrt. Die lymphatischen Zellen finden sich ebenfalls diffus vermehrt.

Auswertung:

Bei der Auswertung wurden nur die initial, also die unter Kupferzufuhr erhobenen Befunde berücksichtigt.

Die Leukozytenzahl wurde bei 32/33 Patienten bestimmt. Bei 22/32, also bei etwa Zweidrittel der Patienten ließ sich eine Leukozytose nachweisen: in Gruppe 1 bei 14/19 und in Gruppe 2 bei 8/13.

Ein Differentialblutbild lag von 20/33 Patienten vor.

Eine Linksverschiebung fand sich bei 5/20 Patienten, und zwar bei 4/13 der Gruppe 1 und 1/7 der Gruppe 2.

Eine Eosinophilie fand sich bei 4/20 Patienten, und zwar bei 1/13 der Gruppe 1 und 3/7 der Gruppe 2.

Tabelle 3:

Leukozytose, Linksverschiebung und Eosinophilie von Kupfervergifteten Kindern, entsprechend der Gruppeneinteilung

	Leukozytose	Linksverschiebung	Eosinophilie
Gruppe 1 (Verstorbene)	14/19	4/13	1/13
Gruppe 2 (Überlebende)	8/13	1/7	3/7
Gruppe 1+2	22/32	5/20	4/20

Legende: Die Zahlenkombinationen geben an die Zahl der Untersuchungen (Patienten) mit pathologischen Messwerten / (=bezogen auf) die Zahl der Untersuchungen (Patienten) in Gruppe 1 (Verstorbene), Gruppe 2 (Überlebende) und in Gruppe 1 und 2 zusammen

Bewertung:

Auffallend ist der hohe Anteil (14/19) von Patienten mit einer unter der Kupfervergiftung nachweisbaren Leukozytose. Ohne Kenntnis der Diagnose lässt ein solcher Befund zunächst an eine Infektion denken (s. Patient 1-02, bei dem die Diagnose Urosepsis gestellt wurde, ohne dass jedoch sichere Beweise für eine solche Infektion vorgelegen hätten).

Die Leukozytose ließ sich in beiden Patientengruppen gleich häufig nachweisen. Sie scheint also weniger von der Schwere der Vergiftungserkrankung oder deren Stadium als vielmehr mit der Kupfervergiftung als solcher zusammen zu hängen.

Im Gegensatz zur Leukozytose konnte eine Linksverschiebung weniger häufig nachgewiesen werden (bei nur 5/20 Patienten). Aus dieser Beobachtung könnte man nun ableiten, dass die chronische Kupfervergiftung (zumindest im fortgeschrittenen Stadium) mit einer Leukozytose ohne gleichzeitige Linksverschiebung charakterisiert ist. Man sollte jedoch berücksichtigen, dass der Begriff Linksverschiebung hier durch die relative und nicht durch die absolute Zahl der Vorläuferzellen der weißen Reihe definiert ist.

Ebenfalls selten zeigte sich eine Eosinophilie (bei 4/20 Patienten) oder eine sonstige auffallende Vermehrung von einer speziellen Zellreihe. Aus dieser Beobachtung könnte man ableiten, dass die chronische Kupfervergiftung (zumindest im fortgeschrittenen Stadium) mit einer Leukozytose ohne gleichzeitige Vermehrung einer speziellen Zellreihe charakterisiert ist.

4.9. Gesamtkupfer, freies Kupfer und Coeruloplasmin im Serum

4.9.1. Coeruloplasmin (Cp)

Cp ist ein zu den α_2 -Globulinen gehörendes blau gefärbtes Glykoprotein, das vorwiegend in den Leberzellen synthetisiert wird und aus einer glykosylierten Polypeptidkette besteht. Folgt man den Angaben in der Literatur, so soll es sechs bis acht Atome Cu enthalten (47). Untersuchungen mit neueren Analysemethoden weisen jedoch darauf hin, dass jedes Coeruloplasmin-Molekül exakt sechs Atome Cu strukturell integriert enthält (16).

Die Halbwertszeit des Cp im Serum beträgt etwa vier Tage. Elektrophoretisch ist es Teil der α_2 -Globulinfraktion.

Es wird einerseits zu den Akute-Phase-Proteinen, andererseits zu den Transportproteinen gerechnet.

Als Akute-Phase-Protein hat es eine katalytische Funktion bei der Oxidation verschiedener Polyamine, Katecholamine und Polyphenole (104).

Als Transportprotein ist es für den Transport des Kupfers auf dem Blutweg von der Leber zu den verschiedenen Organen verantwortlich.

Das Gesamtkupfer im Serum des Menschen lässt zwei Kompartimenten zuordnen: dem Coeruloplasmin-Kupfer-Kompartiment (Cp-Cu-Kompartiment) und dem nichtCp-Cu-Kompartiment. Über die Verteilung des Kupfers im Serum auf diese beiden Kompartimente gibt es widersprüchliche Angaben. In den meisten Publikationen wird der Anteil des nichtCp-Cu mit 5 - 10% und der Anteil des Cp-Cu entsprechend mit 90 - 95% des Gesamt-Serum-Kupfers angegeben. Wirklich „freies“ Kupfer im Serum gibt es wahrscheinlich überhaupt nicht, im nichtCp-Cu-Kompartiment ist das Kupfer vorwiegend an Albumin und Aminosäuren gebunden.

Tabelle 1:

Die altersabhängigen Normwerte des Coeruloplasmin

Patientenalter	Coeruloplasmin in mg/dl
1. – 3. Monat	25-81
4. – 12. Monat	25-81
2. – 5. Jahr	35-69

4.9.2 Das Gesamtkupfer

30-50% des mit der Nahrung aufgenommenen Kupfers werden im Duodenum resorbiert und anschließend an Albumin gebunden in die Leber transportiert, in welcher es gespeichert oder von der es als Coeruloplasmin-Kupfer über das Blut auf andere Organe weiterverteilt oder mit der Galle wieder ausgeschieden wird.

Die Konzentration des Kupfers im Serum wird bestimmt, in dem es aus seiner Eiweißbindung freigesetzt wird. wird als Gesamtkupfer gemessen in dem sowohl das Coeruloplasmin-Kupfer (95 %) als auch das Albumin-Kupfer (5 %) enthalten sind (47, 104).

Tabelle 2:

Die altersabhängigen Normwerte des Serum-Gesamt-Kupfers

Patientenalter	Serum-Gesamt-Kupfer in $\mu\text{g/dl}$
1-12 Monate	40-80
1-5 Jahre	66-136

4.9.3. Das „Freie Serumkupfer“ (Nicht-Coeruloplasmin-gebundenes Kupfer)

Als freies Kupfer wird der Anteil des Kupfers im Serum bezeichnet, welcher nicht in Coeruloplasmin inkorporiert vorliegt, sondern locker an Albumin oder Aminosäuren gebunden ist.

Allgemein geht man davon aus, dass 90- 95% des Serumkupfers in Coeruloplasmin inkorporiert sind und nur 5- 10% locker an Albumin und Aminosäuren gebunden (= freies Kupfer) transportiert werden (89).

Die Berechnung des „freien“ Kupfer-Gehaltes eines Serums kann unter Verwendung der folgenden Formel erfolgen:

„Freies“ Cu im Serum = Gesamtes Cu (gemessen) - Cu/Cp-Koeffizient x Cp (gemessen).

Cu/Cpl-Koeffizient, der Kupfer-Coeruloplasmin-Koeffizient, wird berechnet aus dem Atomgewicht des Cu (63,5 Dalton), der Anzahl der Cu-Atome pro Molekül Cp (n = 6) und dem Molekulargewicht des Cp (132.000 Dalton) unter Verwendung der Formel:

$\text{Cu/Cpl-Koeffizient} = 63,5 \text{ Dalton} \times 6 \text{ dividiert durch } 132000 \text{ Dalton} = 0,0029 \text{ (0,29\%)}$, aufgerundet 0,003 (=0,3%).

Daraus kann geschlossen werden, dass 0,3% (0,29%) des gemessenen Coeruloplasmin aus Kupfer bestehen. Zieht man nun von dem gemessenen Gesamtserumkupfer den Anteil des Coeruloplasmin- gebundenen Kupfers ab, erhält man den Anteil, welcher nicht-Coeruloplasmin- gebunden ist und damit „frei“ im Serum an Albumin und Transcuprein transportiert wird (Normwerte siehe Tabelle 3).

Als Beispiel für die Berechnung werden hier die Messwerte der Patienten 1-02 (Tabelle 4) verwendet, dessen Cp 31 mg/dl und Ges. Serum Cu 186 µg/dl betrug:

„Freies“ Kupfer = 186 µg/dl minus 0,003 x 31000 µgCp/dl = 93 µgCu/dl.

Von den im Serum gemessenen 186 µgCu/dl sind demnach 93 µg/dl oder 50% „freies“, also nicht an Cp gebundenes Kupfer.

Tabelle 3:
Normwerte für das „freie“ Serumkupfer

Patientenalter	„Freies“ Serumkupfer in % maximal	„Freies“ Serumkupfer in µg/dl maximal
1. -12. Monat	10	4 - 8
2. – 5. Jahr	10	6,6 - 13,6

In der folgenden Tabelle werden alle Messwerte von Cu und Cp der Kupfervergifteten Kinder und die nach der oben angegebenen Methode berechneten Konzentrationen des „freien“ Kupfers als absolute und anteilige (in Prozent des Gesamtkupfers) angegeben.

Tabelle 4:
Coeruloplasmin, Gesamt-Serum-Kupfer und freies Kupfer bei chronischer Kupfervergiftung

In der Tabelle werden folgende Abkürzungen verwendet:

Cp = Coeruloplasmin, Cu = Kupfer, Ges.Cu = Gesamt-Serumkupfer.

Patient	Geb.Dat.	Unters.Dat.	Cp in mg/dl	Ges.Cu in µg/dl	„Freies“ Cu in %	„Freies“ Cu in µg/dl
1-01	21.08.86	08.09.87	29	-	-	-
1-02	15.12.80	25.06.81	31	186	50	93
1-03	07.10.82	28.01.83	23	-	-	-
1-05	26.04.77	30.04.78	-	151	-	-
1-06	15.02.86	15.05.87	-	erhöht	-	-
1-08	11.09.80	13.09.81	35	135	23	30
1-09	28.11.86	27.10.87	N	N	-	-
1-11	25.03.91	30.03.92	28	184	54	100
1-11	25.03.91	Kontrolle	32	247	61	151
1-11	25.03.91	30.04.92	20	299	80	239
1-12	29.12.85	28.08.86	-	145	-	-
1-12	29.12.85	18.09.86	29	139	37	52
1-12	29.12.85	30.09.86	28	128	34	44
1-12	29.12.85	02.10.86	30	-	-	-
1-12	29.12.85	09.10.86	-	170	(54)	(80)
1-13	20.09.88	07.09.89	43	159	19	30
1-13	20.09.88	12.09.89	35	191	45	86
1-13	20.09.88	20.09.89	-	367	-	-
1-14	21.02.82	10.03.83	27	178	54	97
1-15	10.07.92	27.05.96	26	108	28	30
1-16	15.03.88	29.11.88	25,3	157	52	81
1-16	15.03.88	05.12.88	26,1	182	57	106
1-17	13.11.81	08.02.84	48	210	31	66

Coeruloplasmin, Gesamt-Serum-Kupfer und freies Kupfer bei chronischer Kupfervergiftung

Patient	Geb.Dat.	Unters.Dat.	Cp in mg/dl	Ges.Cu in µg/dl	„Freies“ Cu in %	„Freies“ Cu in µg/dl
1-18	04.10.87	25.05.88	37	164	33	53
1-18	04.10.87	13.06.88	36	136	20	28
1-18	04.10.87	24.05.89	-	181	-	-
1-18	04.10.87	23.06.89	-	131	-	-
1-18	04.10.87	27.07.89	43	89	0	0
1-18	04.10.87	21.08.89	-	150	-	-
1-18	04.10.87	29.09.89	-	177	-	-
1-18	04.10.87	13.10.89	-	109	-	-
1-18	04.10.87	02.01.90	50	-	-	-
1-18	04.10.87	24.01.90	-	225	(33)	(75)
1-19	14.07.81	05.03.87	-	73	-	-
1-19	14.07.81	10.03.87	30	-	(0)	(0)
2-01	03.11.80	11.05.82	-	173	-	-
2-02	04.11.85	24.11.86	-	205	-	-
2-02	04.11.85	01.12.86	-	241	-	-
2-02	04.11.85	16.02.87	33	150	34	51
2-03	20.09.93	?	40	-	-	-
2-03	20.09.93	25.11.94	29,5	132	33	43
2-03	20.09.93	16.08.95	28,6	101	14	15
2-03	20.09.93	25.01.96	29,5	132	33	43
2-03	20.09.93	06.03.96	38,4	113	0	0
2-03	20.09.93	19.03.97	48,8	157	6	10
2-03	20.09.93	18.08.97	42,1	113	0	0
2-04	23.05.86	05.11.86	19	87	36	40
2-04	23.05.86	28.11.86	31	104	11	11
2-04	23.05.86	04.12.86	32	111	14	15
2-04	23.05.86	18.12.86	35	105	100	0
2-04	23.05.86	09.01.87	32	75	100	0
2-04	23.05.86	26.01.87	34	128	80	26
2-04	23.05.86	24.03.87	26	103	76	25
2-04	23.05.86	02.06.87	38	116	98	2
2-04	23.05.86	28.07.87	27	192	58	111
2-04	23.05.86	06.08.87	42	166	24	40
2-04	23.05.86	20.08.87	47	140	0	0
2-04	23.05.86	08.09.87	33	130	24	31

Coeruloplasmin, Gesamt-Serum-Kupfer und freies Kupfer bei chronischer Kupfervergiftung

Patient	Geb.Dat.	Unters.Dat.	Cp in mg/dl	Ges.Cu in µg/dl	„Freies“ Cu in %	„Freies“ Cu in µg/dl
2-05	11.04.87	14.10.87	34	167	39	65
2-05	11.04.87	23.10.87	32	149	36	53
2-05	11.04.87	16.12.87	46	155	11	17
2-05	11.04.87	07.01.88	40	128	6	8
2-05	11.04.87	18.04.89	31	91	0	0
2-06	02.08.90	28.01.91	16	84	43	36
2-06	02.08.90	22.05.97	43	160	19	31
2-07	16.02.96	16.05.97	36	118	9	10
2-08	24.09.85	13.06.88	-	292	-	-
2-08	24.09.85	06.07.88	89	388	31	121
2-08	24.09.85	18.11.88	-	347	-	-
2-08	24.09.85	21.12.88	-	138	-	-
2-09	27.12.87	24.05.88	25	166	55	91
2-09	27.12.87	02.08.88	-	107	-	-
2-10	08.05.87	19.10.87	61	118	0	0
2-10	08.05.87	23.10.87	-	119	-	-
2-11	29.04.89	29.11.89	30	135	34	45
2-11	29.04.89	11.09.92	42	141	11	15
2-12	09.08.87	24.06.88	-	100	-	-
2-13	31.01.79	28.11.86	45,6	124	0	0
2-13	31.01.79	18.12.86	51	120	0	0
2-13	31.01.79	30.12.86	45	102	0	0
2-13	31.01.79	24.03.87	38	162	30	48
2-13	31.01.79	08.09.87	34	150	32	48
2-13	31.01.79	17.02.88	45	210	36	75
2-14	09.03.92	17.09.92	26	108	25	30
2-14	09.03.92	17.09.92	26	108	43	30
2-14	09.03.92	23.11.93	35	137	23	32

Legende: N bedeutet, dass in den Arztbriefen nur angegeben war, dass die Coeruloplasminspiegel im Normbereich lagen.

Es wurden für die Bewertung nur zeitgleiche Messungen von Cu- und Cp berücksichtigt. Darüber hinaus wurden nur Messdaten aus Zeiten berücksichtigt, in denen die Patienten Kupfer exponiert waren.

Tabelle 5 Bewertung von Coeruloplasmin (Cp), Gesamtserumkupfer und freiem Kupfer bei CKV entsprechend der Gruppeneinteilung

	Cp	Ges. Cu ↑	Freies Cu in % ↑	Freies Cu in µg/dl ↑
Gruppe 1 (Verstorbene)	0/12	10/12	9/9	9/9
Gruppe 2 (Überlebende)	1↑/2↓/12	11/13	7/11	7/11
Gruppe 1+2	1↑/2↓/24	21/25	16/20	16/20

Bewertung (siehe Tabelle 3):

Bei 24/33 Kupfervergifteten Patienten wurde unter Kupferbelastung die Coeruloplasminkonzentration gemessen.

Das war bei 2/24 Patienten niedrig, und zwar bei 0/12 der Patienten der Gruppe 1 (Verstorbene) und bei 2/12 Patienten der Gruppe 2 (Überlebende). Patient 2-08 hatte ein erhöhtes Coeruloplasmin.

Erniedrigte Werte werden normalerweise beim Morbus Wilson gefunden. Die verminderten Coeruloplasminwerte bei den genannten Patienten normalisierten sich jedoch im Verlauf, so dass ein Morbus Wilson ausgeschlossen werden konnte.

Das Serumkupfer war bei 21/25 Patienten über dem Normbereich, bei 10/12 der Gruppe 1 und bei 11/13 der Gruppe 2.

Das freie Cu in % bzw. als Absolutwert in µg/dl konnte (Formel siehe oben) bei 20/33 Patienten berechnet werden:

Es war erhöht bei 16/20 Patienten, bei 9/9 der Gruppe 1 und 7/11 der Gruppe 2.

4.10. Blutgerinnung

Quick-Test:

Die Bestimmung der Thromboplastinzeit (Quick) ist bei Verdacht auf plasmatische Gerinnungsstörungen induziert.

In einer Plasmaprobe wird die Fibrinbildung durch Zugabe von Gewebsthromboplastin und Calciumionen ausgelöst. Die Gerinnungszeit ist in diesem System abhängig von der Konzentration der Faktoren II, V, VII, und X sowie des Fibrinogens.

Bei Lebererkrankungen ist die Thromboplastinzeit eine der empfindlichsten Messgrößen zur Verlaufskontrolle eines Leberleidens.

Sind die Thrombozytenzahl, die Blutungszeit und die Thrombinzeit normal, so spricht eine Verlängerung der Thromboplastinzeit für eine Verminderung der in der Leber gebildeten Vitamin K- abhängigen Faktoren II, VII und X (104).

PTT:

Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) wird als Suchtest auf Vorliegen einer Gerinnungsstörung im endogenen System verwendet. Er dient als so genannter Globaltest oder Suchtest. Sie ist verlängert bei einer Verminderung der Faktoren I; II; V; VIII; IX; X; XI; XII (104).

Tabelle 1 Normwerte für Quick und PTT

Patientenalter	Normwert für Quick in %	Normwert für PTT in s
alle	70-120	<40

Tabelle 2 Untersuchungsbefunde für Quick und PTT der Patienten mit CKV

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungsdatum	Quick in %	PTT in s
1-01	21.08.86	14.09.87	32	
1-01	21.08.86	15.09.87	47	89
1-01	21.08.86	21.09.87	29	66
1-01	21.08.86	23.09.87	36	103
1-01	21.08.86	24.09.87	23	100
1-01	21.08.86	25.09.87	38	65
1-02	15.12.80	07.09.81	56	43
1-02	15.12.80	17.10.81	47,5	
1-03	07.10.82	29.01.83	65	60
1-03	07.10.82	14.05.83	38	61
1-05	26.04.77	12.04.78	43	42
1-05	26.04.77	17.04.78	40	55
1-05	26.04.77	23.04.78	52	35
1-05	26.04.77	03.05.78	29	71,9
1-05	26.04.77	05.05.78	23	67,5
1-05	26.04.77	05.05.78	25	80,6
1-05	26.04.77	06.05.78	33	90,2
1-05	26.04.77	07.05.78	29	65,5
1-05	26.04.77	08.05.78	28	98,0
1-05	26.04.77	08.05.78	28	
1-05	26.04.77	09.05.78	20	116
1-06	15.02.86	15.05.87	22	
1-06	15.02.86	21.05.87	19	80
1-07	11.09.80	03.09.81	33,8	58,2
1-07	11.09.80	20.09.81	17	
1-07	11.09.80	25.09.81		67
1-07	11.09.80	08.10.81	8	
1-08	11.09.80	15.08.81	12	
1-09	28.11.86	23.10.87	26	
1-09	28.11.86	24.10.87	42	45,6
1-09	28.11.86	27.10.87	30	66
1-10	14.11.83	18.09.84	37	53
1-10	14.11.83	25.09.84	46	37
1-10	14.11.83	26.09.84	43	55
1-10	14.11.83	08.10.84	20,5	>100
1-10	14.11.83	09.10.84	14	121

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungsdatum	Quick in %	PTT in s
1-12	29.12.85	28.08.86	40	66
1-12	29.12.85	29.08.86	36	71
1-12	29.12.85	29.08.86	37	80
1-12	29.12.85	30.08.86	50	62
1-12	29.12.85	02.09.86	50	44
1-12	29.12.85	04.09.86	59	39
1-12	29.12.85	08.09.86	53	61
1-12	29.12.85	08.09.86	67	58
1-12	29.12.85	08.09.86	48	55
1-12	29.12.85	08.09.86	62	54
1-12	29.12.85	09.09.86	56	45
1-12	29.12.85	12.09.86	53	48
1-12	29.12.85	18.09.86	36	66
1-12	29.12.85	20.09.86	37	67
1-12	29.12.85	23.09.86	36	65
1-12	29.12.85	30.09.86	33	70
1-12	29.12.85	02.10.86	30	64
1-12	29.12.85	09.10.86	16	72
1-12	29.12.85	09.10.86	33	77
1-12	29.12.85	10.10.86	26	73
1-12	29.12.85	11.10.86	25	60
1-13	20.09.88	05.09.89	60	53
1-13	20.09.88	12.09.89	32	46
1-13	20.09.88	12.09.89	36	50
1-13	20.09.88	15.09.89	55	34
1-13	20.09.88	19.09.89	34	46
1-13	20.09.88	23.09.89	22	76
1-14	21.02.82	14.01.83	30	
1-15	10.07.92	30.01.96	55	69
1-15	10.07.92	31.01.96	44	65
1-15	10.07.92	01.02.96	50	55
1-15	10.07.92	04.02.96	55	49
1-15	10.07.92	08.02.96	40	45
1-15	10.07.92	12.02.96	70	40
1-15	10.07.92	27.02.96	44	
1-15	10.07.92	28.05.96	28	

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungsdatum	Quick in %	PTT in s
1-16	15.03.88	14.11.88	44	
1-16	15.03.88	29.11.88	20	
1-17	13.11.81	18.01.82	100	35
1-17	13.11.81	26.02.82	100	44,4
1-17	13.11.81	18.01.83	70	33
1-17	13.11.81	09.05.84	71	38
1-17	13.11.81	16.05.92	55	
1-18	04.10.87	24.05.88	95	50
1-18	04.10.87	25.05.88	83	46
1-18	04.10.87	13.06.88	99	45
1-18	04.10.87	27.06.88	88	51
1-18	04.10.87	01.07.88	100	45,2
1-18	04.10.87	26.07.88	84	53
1-18	04.10.87	28.07.88	88	42
1-18	04.10.87	03.08.88	77	49
1-18	04.10.87	04.08.88	85	37
1-18	04.10.87	25.08.88	80	51
1-19	14.07.81	04.03.87	15	80
1-19	14.07.81	05.03.87	16	77
1-19	14.07.81	05.03.87	<10	76
1-19	14.07.81	Substitution von Gerinnungsfaktoren 21.03.87	21	
2-01	03.11.80	23.12.83	70	32
2-01	03.11.80	18.09.86	89	40
2-01	03.11.80	21.10.90	100	36
2-02	04.11.85	05.12.86	55	64
2-02	04.11.85	21.01.87	41	83
2-02	04.11.85	24.01.87	48	67
2-02	04.11.85	25.01.87	42	72
2-02	04.11.85	26.01.87	47	72
2-02	04.11.85	28.01.87	59	59
2-02	04.11.85	30.01.87	49	76
2-02	04.11.85	02.02.87	46	76
2-02	04.11.85	11.02.87	42	75
2-02	04.11.85	19.02.87	43	
2-02	04.11.85	27.05.87	45	68
2-02	04.11.85	02.07.87	44	74
2-02	04.11.85	13.07.87	62	62
2-02	04.11.85	29.07.87	48	57
2-02	04.11.85	04.08.87	41	55
2-02	04.11.85	13.08.87	46	54
2-02	04.11.85	21.09.87	80	59
2-02	04.11.85	11.01.88	64	
2-02	04.11.85	22.07.88	55	40
2-02	04.11.85	01.09.88	55	51

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungsdatum	Quick in %	PTT in s
2-03	20.09.93	27.06.94	75	50
2-03	20.09.93	29.06.94	77	49
2-03	20.09.93	12.10.94	57	42
2-03	20.09.93	25.11.94	44	40
2-03	20.09.93	02.12.94	39	42
2-03	20.09.93	08.12.94	38	40
2-03	20.09.93	23.12.94	41	
2-04	23.05.86	13.10.86	71	43
2-04	23.05.86	29.10.86	63	46
2-04	23.05.86	29.10.86	50	>200
2-04	23.05.86	31.10.86	77	42
2-04	23.05.86	28.11.86	100	46
2-05	11.04.87	08.10.87	41	60
2-05	11.04.87	10.10.87	60	43
2-05	11.04.87	12.10.87	56	47
2-05	11.04.87	13.10.87	63	32
2-05	11.04.87	20.10.87	60	34
2-05	11.04.87	23.10.87	83	36
2-05	11.04.87	28.10.87	91	46
2-06	02.08.90	28.01.91	40	
2-06	02.08.90	04.04.91	54	
2-07	16.02.96	03.03.96	60	
2-07	16.02.96	12.03.96	67	
2-07	16.02.96	28.04.96	51	
2-07	16.02.96	21.02.96	63	
2-07	16.02.96	25.02.96	61	
2-07	16.02.96	11.06.96	73	
2-07	16.02.96	28.04.97	51	44,7
2-07	16.02.96	07.05.97	37	57,8
2-07	16.02.96	15.05.97	59	27,9
2-07	16.02.96	26.05.97	53	43,3
2-08	24.09.85	02.12.85	6	185
2-08	24.09.85	11.04.88	100	28
2-08	24.09.85	11.06.88	77	32
2-08	24.09.85	06.07.88	120	30,3
2-08	24.09.85	12.07.88	45	41
2-08	24.09.85	Gabe von Konaktion 14.07.88	>120	
2-08	24.09.85	02.09.88	112	
2-11	29.04.89	03.10.89	78	40
2-13	31.01.79	18.12.86	98	37

Anmerkung: Initial pathologische Befunde sind fett gedruckt. Eine exogene Zufuhr von Gerinnungsfaktoren wurde, soweit bekannt, gesondert vermerkt.

Bewertung (siehe Tabelle 3):

Der Quick- Test wurde bei 30/33 Patienten durchgeführt. Er war initial bei 21/30 pathologisch niedrig, und zwar bei 16/18 der Patienten aus Gruppe 1 (Verstorbene) und bei 5/12 der Patienten aus Gruppe 2 (Überlebende).

Der PTT- Test wurde bei 26/33 Patienten durchgeführt. 19/26 hatten initial pathologische verlängerte Zeiten, Patienten der Gruppe 1 14/15 pathologisch, Gruppe 2 5/11.

Im Verlauf konnte innerhalb der ersten Gruppe das progressive Leberversagen anschaulich anhand der fallenden Quick- Werte sowie der steigenden PTT dokumentiert werden. In der Gruppe 2 normalisierten sich beide Parameter im Verlauf außer bei Patient 2-02.

Tabelle 3 Bewertung des Quick und der PTT bei Patienten mit CKV entsprechend der Gruppeneinteilung

	Quick	PTT/ pathologisch
Gruppe 1 (Verstorbene)	16/18	14/15
Gruppe 2 (Überlebende)	5/12	5/11
Gruppe 1 + 2 Gesamt	21/30	19/26

4.11 AFP

AFP (α - Fetoprotein) wird im Fetalleben im Gastrointestinaltrakt sowie in der Leber gebildet und in das Serum sowie in andere die Körperflüssigkeiten abgegeben.

Als mögliche physiologische Bedeutung in der Fetalzeit wird eine Schutzfunktion für den Feten vor den mütterlichen Östrogenen sowie eine gewisse Ersatzfunktion für das erst später gebildete Albumin diskutiert (104).

Neuere Untersuchungen konnten zeigen, dass AFP ein biochemisches Struktur analogon zu Albumin darstellt (57, 95).

Im fetalen Kreislauf wird Kupfer nach dem Eintritt über die Plazenta anfänglich an Transcuprein und an AFP gebunden.

Die klinische Bedeutung des AFP liegt in seiner Eigenschaft als Tumormarker für das primäre Leberzell-Carcinom und für Keimzelltumoren (83).

Die AFP- Konzentrationen können bis 500 ng/ml bei Hepatitis, Leberzirrhose, Morbus Crohn und Polypose erhöht sein.

Konzentrationen über 2000 ng/ ml deuten entweder auf ein hepatozelluläres Karzinom oder auf ein Teratom hin (104).

Bei Kindern jedoch können erhöhte AFP- Werte physiologisch sein. In der Haunerschen Kinderklinik werden folgende in Tabelle 1 aufgeführte AFP- Normbereiche in ng/ml für Kinder bis zum zweiten Lebensjahr verwendet.

Tabelle 1 AFP- Normwerte

Patientenalter in Tagen	Normbereiche
61-90	0-21878
91-120	0-18620
121-150	0-8318
151-180	0-4365
181-270	0-2630
271-360	0-832
361-720	0-372
> 720 Tage	0-10

Jenseits des Kleinkindsalters sind Konzentrationen über 10 ng/ml als pathologisch anzusehen.

Tabelle 2 Untersuchungsbefunde für AFP der Patienten mit CKV

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungstag	Konzentration in ng/ml	Normwert
1-01	21.08.86	10.09.87	35	0-372
1-05	26.04.77		Negativ	
1-08	11.09.80		Negativ	
1-09	28.11.86	27.10.87	41	0-832
1-10	14.11.83	08.10.84	Positiv	
1-12	29.12.85	03.09.86	70	1-2630
1-13	20.09.88	08.09.89	2	
1-14	21.02.82	17.01.83	349	0-832
1-16	13.11.81	18.01.82	18700	19-21878
		04.08.82	56	1-2630
1-18	04.10.87	26.05.88	15,5	1-2630
		12.08.88	24,2	0-832
2-01	03.11.80	21.06.82	16	0-372
2-02	04.11.85	05.12.86	1670	0-372
		09.12.86	1123	0-372
		21.01.87	500	0-372
2-03	20.09.94	27.06.94	234	0-832
		10.08.94	52	0-832
		29.09.94	24	0-372
2-04	23.05.86	29.10.86	94500	3-4365
2-05	11.04.87	09.10.87	321104	3-4365
		12.10.87	285899	1-2630
		09.11.87	340976	1-2630
		20.11.87	28260	1-2630
		08.01.88	730	1-2630
		26.07.88	37	0-372
2-06	02.08.90	28.01.91	505	3-4365
		04.04.91	317	1-2630
2-07	16.02.96	22.04.96	2994	19-21878
		23.07.96	2838	3-4365
		21.02.97	150	0-372
		13.05.97	806	0-372
		11.06.97	370	0-372
		17.06.97	335	0-372
		02.10.97 (Z. n Transplantation)	9,7	0-372
2-09	27.12.87	02.08.88	94	1-2630
2-14	09.03.92	24.11.93	113	0-372

Anmerkung: N bedeutet, dass die Konzentrationen im Normbereich lagen. Positiv bedeutet, dass eine erhöhte AFP- Konzentration festgestellt wurde, ein genaues Ergebnis nicht vorliegt. Pathologische Befunde > 10 ng/ml sind fett markiert, altersabhängige pathologische Befunde sind fett und kursiv gekennzeichnet.

AFP wurde bei 20/33 Patienten untersucht. Es war initial (bei pathologischen Werten über 10 ng/ml) bei 15/20 pathologisch erhöht, und zwar bei 7/10 der Patienten aus Gruppe 1 (Verstorbene) und bei 8/10 der Patienten aus Gruppe 2 (Überlebende).

Es war initial (bei Verwendung der altersabhängigen Referenzwerte der Haunerschen Kinderklinik) nur noch bei 4/20 pathologisch erhöht, und zwar bei 0/10 der Patienten aus Gruppe 1 (Verstorbene) und bei 4/10 der Patienten aus Gruppe 2 (Überlebende).

Tabelle 3 Bewertung des AFP bei Patienten mit CKV entsprechend der Gruppeneinteilung

	AFP (> 10 ng/ml)	AFP (nach Calaminus)
Gruppe 1 (Verstorbene)	7/10	0/10
Gruppe 2 (Überlebende)	8/10	4/10
Gruppe 1 + 2 Gesamt	15/20	4/20

4.12. Urinuntersuchungen

4.12.1. Kupfer im Urin

Die physiologische Kupferausscheidung beträgt maximal 60 µg/d. Beim Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration) ist die Urinkupferausscheidung erhöht (über 100 µg/d) und kann durch D- Penicillamin- Gabe vervielfacht werden. Eine Hypercuprurie findet sich zudem bei Patienten mit nephrotischem Syndrom (104).

Tabelle 1 Untersuchungsbefunde für Kupfer im Urin der Patienten mit CKV

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungstag	Kupfer µg/l	D- Penicillamin += ja; -= nein
1-11	25.03.91	29.04.92	267	+
1-11	25.03.91	30.04.92	214	+
1-12	29.12.85	13.10.86	159	+
1-13	20.09.88	08.09.89	4200	-
1-13	20.09.88	12.09.89	2771	+
1-13	20.09.88	14.09.89	1406	+
1-14	21.02.82	11.03.83	91/d	-
1-18	04.10.87	26.05.88	34	-
1-19	14.07.81	06.03.86	55/d	-
2-01	03.11.80	01.06.82	11,2/d	-
2-01	03.11.80	27.11.90	8,6/d	-
2-02	04.11.85	16.01.87	425	-
2-02	04.11.85	16.02.87	770	-
2-02	04.11.85	13.07.87	108	-

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungstag	Kupfer $\mu\text{g/l}$	D- Penicillamin += ja; -= nein
2-03	20.09.93	18.11.94	260/d	-
2-03	20.09.93	16.12.94	925/d	+
2-03	20.09.93	14.05.96	36,6/d	+
2-04	23.05.86	05.11.86	456	-
2-04	23.05.86	02.12.86	334	+
2-04	23.05.86	23.12.86	169	+
2-04	23.05.86	30.12.86	155	+
2-04	23.05.86	09.01.87	164	+
2-04	23.05.86	27.01.87	265	+
2-04	23.05.86	13.04.87	83	-
2-04	23.05.86	29.01.87	230	+
2-04	23.05.86	04.03.87	226	+
2-04	23.05.86	26.03.87	132	-
2-04	23.05.86	19.05.87	65	-
2-04	23.05.86	04.06.87	205	-
2-04	23.05.86	24.06.87	236	-
2-04	23.05.86	10.07.87	42	-
2-04	23.05.86	15.07.87	123	-
2-04	23.05.86	28.07.87	140	-
2-04	23.05.86	05.08.87	302	-
2-04	23.05.86	19.08.87	47	-
2-04	23.05.86	15.09.87	105	-
2-04	23.05.86	01.12.87	19	-
2-05	11.04.87	03.11.87	231	-
2-05	11.04.87	04.11.87	1543	+
2-05	11.04.87	18.11.87	172	+
2-05	11.04.87	01.12.87	81	
2-05	11.04.87	15.12.87	57	
2-05	11.04.87	07.01.88	94	
2-05	11.04.87	20.04.89	<10	
2-07	16.02.96	16.05.96	3,6/d	-
		26.05.97	68,2	+
2-08	24.09.85	07.07.88	74	-
2-13	31.01.79	23.12.86	270	-
2-13	31.01.79	30.12.86	<10	-
2-13	31.01.79	29.01.87	<10	-
2-13	31.01.79	26.03.87	8,5	-
2-13	31.01.79	13.04.87	19	-
2-13	31.01.79	22.05.87	8	-
2-13	31.01.79	15.08.87	18	-
2-14	09.03.92	08.09.92	38,6	-

Initial pathologische Befunde sind fett gekennzeichnet (Kupfer im Urin >50 µg/l oder >60 µg/d; nach D- Penicillamingabe von >100 µg/l). Einheit, wenn nicht anders angegeben µg/l.

Bewertung (siehe Tabelle 2):

Das Urinkupfer wurde bei 15/33 Patienten untersucht. Davon wurde bei 13 Patienten die spontane Kupferausscheidung untersucht, bei 2 Patienten die Ausscheidung nur nach Stimulation mit D- Penicillamin, bei 5 Patienten Beides bestimmt.

Es war initial die spontane Kupferausscheidung bei 8/13 pathologisch erhöht, und zwar bei 2/4 der Patienten aus Gruppe 1 (Verstorbene) und bei 6/9 der Patienten aus Gruppe 2 (Überlebende).

Die Ausscheidung nach Stimulation mit D- Penicillamin war bei 7/7 pathologisch erhöht, und zwar bei 3/3 der Patienten aus Gruppe 1 (Verstorbene) und bei 4/4 der Patienten aus Gruppe 2 (Überlebende).

Tabelle 2 Bewertung des Kupfer im Urin bei Patienten mit CKV entsprechend der Gruppeneinteilung

	Urinkupfer spontan	Urinkupfer Penicillamin
Gruppe 1 (Verstorbene)	1/3	3/3
Gruppe 2 (Überlebende)	6/8	4/4
Gruppe 1 + 2 Gesamt	7/11	7/7

4.12.2. Andere pathologische Urinbefunde

Bei einigen Patienten fanden sich bei der Urinuntersuchung noch andere pathologische Urinbefunde. Die Untersuchungsbefunde sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1 Untersuchungsbefunde für andere pathologische Urinbefunde der Patienten mit CKV

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungstag	Urinbefunde
1-05	26.04.77	09.05.78	Hyperaminoacidurie
1-06	15.02.86	21.05.87	Aminoacidurie
1-09	28.11.86	27.10.87	Hyperaminoacidurie
1-10	14.11.83	18.09.84	Normale Aminoacidurie
1-12	29.12.85	05.09.86	Erniedrigte Aminoacidurie
1-13	20.09.88	12.09.89	Oligurie
1-16	15.03.88	29.11.88	Bilirubinurie, Methioninurie, Thyrosinurie
1-17	13.11.81	01.06.83	Normale Aminoacidurie
1-18	04.10.87	03.06.88	Normale Aminoacidurie
1-19	14.07.81	07.03.87	Methioninurie, Threoninurie
2-02	04.11.85	29.01.87	Proteinurie, Hyperaminoacidurie
2-03	20.09.93	29.09.94	Lactat- und Ketonurie Oxalsäure +, Glycerinurie
2-04	23.05.86	28.10.86	Normale Aminoacidurie
2-05	11.04.87	09.10.87	Hyperaminoacidurie

Patient	Geburtsdatum	Untersuchungstag	Urinbefunde
2-07	16.02.96	?	Thyrosylurie
2-11	29.04.89	27.10.89	Hämaturie
2-13	31.01.79	28.10.86	Normale Aminoacidurie
2-14	09.03.92	02.07.92	Normale Aminoacidurie

Tabelle 2 Bewertung der anderen pathologischen Urinbefunde bei Patienten mit CKV entsprechend der Gruppeneinteilung

	Hyperaminoacidurie	Hypoaminoacidurie	Pathologische Urinbefunde
Gruppe 1 (Verstorbene)	5/9	1/9	Oligurie, Bilirubinurie
Gruppe 2 (Überlebende)	4/8	0/5	1 Protein- /Laktat- /Keton- /Oxalsäureurie
Gruppe 1 + 2 Gesamt	9/17	1/14	

Bei 17/33 Patienten wurde der Urin auf Aminosäuren untersucht. Bei 9/17 fand sich eine erhöhte Ausscheidung von Aminosäuren. 5/9 Patienten der Gruppe 1 und 4/8 Patienten der Gruppe 2 hatten hierbei eine pathologisch erhöhte Ausscheidung.

Nur Patient 1-14 hatte eine verminderte Aminosäureausscheidung.

Bei einem Patient der Gruppe 1 fand sich eine Oligo- und Bilirubinurie, bei Patienten der Gruppe 2 je eine Protein-, Laktat-, Keton- und Oxalazidurie.

Tabelle 3 zeigt quantitativ die Hyperaminoacidurie von Patient 2-05.

Tabelle 3 Aminosäureausscheidung von Patient 2-05 vom 09.10.87 (geb. 11.04.87)

Aminosäuren	Patient 2-05	Normwerte 6-12 Monat
Threonin	8089	206-1146
Serin	8500	342-2117
Glutamin	5956	190-2250
Glycin	12423	1422-5754
Alanin	7948	428-2064
Methionin	1816	Nicht angegeben
Thyrosin	2782	103-944
Lysin	1278	391-1661
Histidin	6087	877-3346

Bei Patientin 1-12 wurden am 06.10.86 im Säulenchromatogramm der Urin- Aminosäuren eine sehr niedrige Aminosäurekonzentration festgestellt. Methionin und Tyrosin, welche beide bei Hepatopathien häufig vermehrt ausgeschieden werden, waren in diesem Chromatogramm überhaupt nicht nachweisbar.

5. Untersuchungen von Kupfer (Cu) und Coeruloplasmin (Cp) im Serum bei Patienten mit CKV, Morbus Wilson und einer Kontrollgruppe

5.1. Einleitung

Das Gesamtkupfer im Serum des Menschen lässt sich zwei Kompartimenten zuordnen: dem Coeruloplasmin-Kupfer-Kompartiment (Cp-Cu-Kompartiment) und dem nichtCp-Cu-Kompartiment. Über die Verteilung des Kupfers im Serum auf diese beiden Kompartimente gibt es widersprüchliche Angaben. In den meisten Publikationen wird der Anteil des nichtCp-Cu mit 5 - 10% und der Anteil des Cp-Cu entsprechend mit 90 - 95% des Gesamt-Serum-Kupfers angegeben. Wirklich „freies“ Kupfer im Serum gibt es wahrscheinlich überhaupt nicht, im nichtCp-Cu-Kompartiment ist das Kupfer vorwiegend an Albumin und Aminosäuren gebunden.

Wegen der engen Korrelation zwischen Serumkupfer und Coeruloplasmin einerseits und den nur in Spuren nachweisbaren Konzentrationen des Nicht-Coeruloplasmin-Kupfers andererseits liegen z.B. bei Neugeborenen oder jungen Säuglingen mit ihren niedrigen Coeruloplasmin - Spiegeln die Serumkupfer - Konzentrationen niedrig und bei Patienten mit entzündlichen oder malignen Erkrankungen, aber auch bei Schwangeren oder bei Frauen unter hormoneller Antikonzeption (Östrogene) mit ihren hohen Coeruloplasmin-Spiegeln die Serumkupferkonzentrationen hoch. Der Quotient aus Cu und Coeruloplasmin ist hier immer konstant.

Eine solche Hypercuprämie, die hier mit „Hypercupraemia simplex“ bezeichnet werden soll, weil ihr lediglich eine Erhöhung des Coeruloplasmin und somit keine „echte“ Erhöhung der Cu-Konzentration zugrunde liegt (Cu und Coeruloplasmin sind synchron erhöht, entsprechend der Cu/Coeruloplasmin - Quotient nicht erhöht), muss abgegrenzt werden von der echten Hypercuprämie, der „Hypercupraemia vera“, bei der neben dem Coeruloplasmin-Kupfer nennenswerte Konzentration von Nicht-Coeruloplasmin-Kupfer messbar sind (Cu/Coeruloplasmin - Quotient erhöht).

Sucht man im Körper von Patienten mit CKV nach dem die Vergiftung auslösenden Agens, dem Kupfer, so stößt man auf die Hypercupraemia vera (Kapitel 4.9.), also auf eine gegenüber der Norm erhöhte nichtCp-Cu Menge (Cu/Coeruloplasmin - Quotient erhöht).

Die Hypercupraemia vera ist pathognomonisch für Störungen im Kupferstoffwechsel. Sie kommt zudem bei Patienten mit einem (nicht behandelten) Morbus Wilson, der sog. endogenen Kupfervergiftung vor (17).

Die Hypercupraemia vera der endogenen Kupfervergiftung (Morbus Wilson) unterscheidet sich von der exogenen Kupferüberladung (bei der Vergiftung) dadurch, dass in der Regel bei Morbus Wilson der Coeruloplasmin-Spiegel niedrig, bei der Vergiftung dagegen normal, manchmal sogar leicht erhöht ist (21).

Eine Hypercupraemia vera wird aber auch bei Patienten mit Störungen der Kupferausscheidung wie bei cholestatischen Störungen beobachtet (89). Sie ist deshalb nicht pathognomonisch für die chronische Kupfervergiftung oder einen Morbus Wilson; sie kann aber ein deutlicher Hinweis auf eine Störung im Kupferstoffwechsel und somit auf die Diagnose chronische Kupfervergiftung sein.

Im folgenden Abschnitt soll nun untersucht werden, ob sich eine Veränderung des Kupfer-Coeruloplasmin - Quotient bei Patienten mit CKV und Morbus Wilson statistisch im Vergleich zu zufällig ausgewählten pädiatrischen Patienten bestätigen lässt.

In 520 Serumproben wurden Cu und Cp parallel gemessen. Darunter waren Serumproben von 28 Patienten mit CKV, 11 Patienten mit Morbus Wilson und 481 Patienten der Haunerschen Kinderklinik mit anderen Diagnosen.

Für diese Untersuchung wurde der Kupfer-Coeruloplasmin-Quotient (Cu $\mu\text{mol/l}$ /Coeruloplasmin $\mu\text{mol/l}$) bestimmt, auf eine Berechnung der Hypercupraemia vera (absolutes „Freies“ Cu im Serum) wurde verzichtet.

5.2. Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt sind die 520 Proben im Einzelnen aufgelistet, die im Hauslabor in der Haunerschen Kinderklinik München analysiert worden sind.

Probe	Cu	Kupfer	Cp	Cp	Cu/Cp	Diagnose
Nr.	$\mu\text{g/dl}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	mg/dl		
1	105	16,5	2,7	35	6,2	0
2	44	6,9	1,2	16	5,7	0
3	143	22,5	4,5	60	5,0	0
4	151	23,8	4,6	61	5,1	0
5	190	29,9	3,5	46	8,6	0
6	204	32,1	4,1	54	7,8	0
7	148	23,3	3,3	43	7,2	0
8	96	15,1	1,9	25	7,9	0
9	147	23,1	3,5	46	6,6	0
10	116	18,3	4,3	57	4,2	0
11	156	24,6	4,4	58	5,6	0
12	116	18,3	2,2	29	8,4	0
13	112	17,6	3,6	47	5,0	0
14	126	19,8	3,6	48	5,5	0
15	108	17,0	2,7	35	6,4	0
16	74	11,6	2,1	28	5,5	0
17	66	10,4	2,9	38	3,6	0
18	104	16,4	2,1	28	7,8	0
19	146	23,0	2,3	31	9,8	0
20	120	18,9	3,4	45	5,5	0
21	134	21,1	3,5	46	6,1	0
22	114	17,9	3,0	39	6,1	0
23	144	22,7	3,0	39	7,7	0
24	191	30,1	2,7	35	11,3	1
25	122	19,2	3,5	46	5,5	0
26	94	14,8	2,7	36	5,4	0
27	108	17,0	3,2	42	5,3	0
28	126	19,8	2,9	38	6,9	0
29	144	22,7	3,4	45	6,6	0
30	278	43,8	4,2	56	10,3	0
31	265	41,7	4,7	62	8,9	0
32	100	15,7	3,6	48	4,3	0
33	175	27,5	4,6	61	6,0	0
34	180	28,3	5,0	66	5,7	0
35	181	28,5	5,2	68	5,5	0
36	134	21,1	3,5	46	6,1	0
37	210	33,1	4,0	53	8,2	0

Probe	Cu	Kupfer	Cp	Cp	Cu/Cp	Diagnose
Nr.	µg/dl	µmol/l	µmol/l	mg/dl		
38	169	26,6	4,4	58	6,1	0
39	338	53,2	4,3	57	12,3	0
40	175	27,5	4,8	63	5,8	0
41	87	13,7	1,4	19	9,6	1
42	102	16,1	3,4	45	4,7	1
43	178	28,0	2,0	27	13,7	1
44	91	14,3	1,9	25	7,5	1
45	90	14,2	2,2	30	6,3	0
46	115	18,1	2,4	31	7,6	1
47	185	29,1	4,8	63	6,1	0
48	167	26,3	2,6	34	10,3	1
49	149	23,5	2,7	35	8,8	1
50	131	20,6	2,6	34	8,1	1
51	190	29,9	5,2	69	5,7	0
52	120	18,9	3,1	41	6,1	0
53	98	15,4	2,3	30	6,8	0
54	104	16,4	2,9	38	5,7	0
55	99	15,6	2,9	38	5,4	0
56	148	23,3	3,3	44	7,0	0
57	266	41,9	3,7	49	11,3	0
58	126	19,8	3,5	46	5,7	0
59	93	14,6	3,0	39	5,0	0
60	73	11,5	2,3	30	5,1	0
61	143	22,5	4,3	57	5,2	0
62	159	25,0	4,5	59	5,6	0
63	175	27,5	4,5	60	6,1	0
64	146	23,0	3,3	43	7,1	0
65	162	25,5	4,5	60	5,6	0
66	59	9,3	1,7	23	5,3	0
67	218	34,3	3,0	39	11,5	0
68	388	61,1	6,7	89	9,1	1
69	144	22,7	3,1	41	7,3	0
70	147	23,1	3,2	42	7,3	0
71	210	33,1	4,9	65	6,7	0
72	110	17,3	3,9	51	4,5	0
73	110	17,3	3,9	51	4,5	0
74	115	18,1	3,4	45	5,3	0
75	171	26,9	4,2	56	6,3	0
76	96	15,1	2,4	32	6,2	0
77	152	23,9	3,5	46	6,9	0
78	69	10,9	1,6	21	6,8	0
79	36	5,7	2,0	26	2,9	0
80	54	8,5	1,7	22	5,1	0
81	108	17,0	2,4	32	7,0	0
82	98	15,4	2,6	34	6,0	0
83	92	14,5	3,6	47	4,1	0
84	118	18,6	3,0	40	6,1	0
85	170	26,8	4,5	59	6,0	0
86	104	16,4	1,7	22	9,6	0
87	96	15,1	3,0	39	5,1	0
88	140	22,0	3,3	44	6,6	0

Probe	Cu	Kupfer	Cp	Cp	Cu/Cp	Diagnose
Nr.	µg/dl	µmol/l	µmol/l	mg/dl		
89	166	26,1	4,0	53	6,5	0
90	188	29,6	4,6	61	6,4	0
91	191	30,1	5,3	70	5,7	0
92	219	34,5	5,2	69	6,6	0
93	231	36,4	5,9	78	6,2	0
94	90	14,2	1,7	23	8,1	0
95	42	6,6	5,2	68	1,3	0
96	67	10,5	2,1	28	5,0	0
97	86	13,5	3,0	39	4,6	0
98	104	16,4	2,9	38	5,7	0
99	112	17,6	3,8	50	4,7	0
100	194	30,5	5,6	74	5,4	0
101	52	8,2	1,4	19	5,7	0
102	143	22,5	3,4	45	6,6	0
103	98	15,4	2,5	33	6,2	0
104	116	18,3	3,1	41	5,9	0
105	116	18,3	3,1	41	5,9	0
106	132	20,8	3,0	40	6,9	0
107	138	21,7	3,1	41	7,0	0
108	140	22,0	3,9	51	5,7	0
109	220	34,6	5,4	71	6,4	0
110	156	24,6	3,2	42	7,7	0
111	70	11,0	1,6	21	6,9	0
112	102	16,1	2,7	35	6,1	0
113	114	17,9	2,9	38	6,2	0
114	174	27,4	5,2	68	5,3	0
115	182	28,6	4,2	56	6,8	0
116	255	40,1	6,4	84	6,3	0
117	135	21,2	5,3	70	4,0	0
118	134	21,1	3,9	52	5,4	0
119	222	34,9	5,8	76	6,1	0
120	83	13,1	1,9	25	6,9	0
121	94	14,8	1,9	25	7,9	0
122	117	18,4	2,3	31	7,8	0
123	119	18,7	2,5	33	7,5	0
124	123	19,4	2,4	32	8,0	0
125	135	21,2	3,0	39	7,1	0
126	93	14,6	2,1	28	6,9	0
127	148	23,3	4,5	59	5,2	0
128	114	17,9	3,2	42	5,6	0
129	97	15,3	1,8	24	8,3	0
130	104	16,4	2,3	31	7,1	0
131	154	24,2	2,5	33	9,6	0
132	198	31,2	5,8	76	5,4	0
133	111	17,5	3,1	41	5,6	0
134	216	34,0	4,0	53	8,4	0
135	64	10,1	2,3	30	4,4	0
136	152	23,9	3,5	46	6,8	0
137	196	30,9	5,6	74	5,5	0
138	116	18,3	2,7	36	6,7	0
139	200	31,5	5,5	73	5,7	0

Probe	Cu	Kupfer	Cp	Cp	Cu/Cp	Diagnose
Nr.	µg/dl	µmol/l	µmol/l	mg/dl		
140	118	18,6	3,4	45	5,4	0
141	119	18,7	4,6	61	4,1	0
142	130	20,5	5,7	75	3,6	0
143	220	34,6	4,8	63	7,3	0
144	221	34,8	6,5	86	5,3	0
145	49	7,7	1,1	14	7,3	0
146	68	10,7	2,5	33	4,3	0
147	106	16,7	3,5	46	4,8	0
148	73	11,5	3,0	39	3,9	0
149	116	18,3	3,0	39	6,2	0
150	55	8,7	1,5	20	5,7	0
151	185	29,1	2,8	37	10,4	0
152	84	13,2	2,0	26	6,7	0
153	103	16,2	2,8	37	5,8	0
154	217	34,2	5,9	78	5,8	0
155	92	14,5	2,7	36	5,3	0
156	68	10,7	1,3	17	8,3	0
157	112	17,6	2,8	37	6,3	0
158	130	20,5	4,0	53	5,1	0
159	162	25,5	4,5	60	5,6	0
160	95	15,0	2,6	34	5,8	0
161	108	17,0	2,2	30	7,6	0
162	60	9,4	2,7	36	3,5	0
163	92	14,5	3,0	40	4,8	0
164	68	10,7	1,5	20	7,1	0
165	91	14,3	2,6	34	5,6	0
166	109	17,2	1,9	25	9,1	0
167	126	19,8	3,5	46	5,7	0
168	60	9,4	1,7	23	5,4	0
169	112	17,6	2,8	37	6,3	0
170	157	24,7	4,3	57	5,7	0
171	58	9,1	1,7	23	5,2	0
172	268	42,2	2,7	36	15,5	0
173	135	21,2	3,6	48	5,8	0
174	135	21,2	3,0	40	7,0	0
175	197	31,0	5,8	77	5,3	0
176	203	32,0	3,9	52	8,1	0
177	226	35,6	5,8	77	6,1	0
178	217	34,2	5,9	78	5,8	0
179	58	9,1	1,6	21	5,7	0
180	112	17,6	3,4	45	5,2	0
181	132	20,8	3,7	49	5,6	0
182	166	26,1	4,7	62	5,6	0
183	120	18,9	4,0	53	4,7	0
184	120	18,9	3,8	50	5,0	0
185	144	22,7	1,9	25	12,0	0
186	161	25,3	4,7	62	5,4	0
187	120	18,9	2,9	38	6,6	0
188	180	28,3	2,9	38	9,8	0
189	150	23,6	4,1	54	5,8	0

Probe	Cu	Kupfer	Cp	Cp	Cu/Cp	Diagnose
Nr.	µg/dl	µmol/l	µmol/l	mg/dl		
190	100	15,7	2,9	38	5,5	0
191	110	17,3	2,7	35	6,5	0
192	41	6,5	1,4	18	4,7	0
193	41	6,5	1,4	18	4,7	0
194	42	6,6	1,1	15	5,8	0
195	45	7,1	1,7	22	4,2	0
196	58	9,1	2,0	26	4,6	0
197	81	12,7	3,0	40	4,2	0
198	98	15,4	5,1	67	3,0	0
199	128	20,1	4,0	53	5,0	0
200	198	31,2	6,6	87	4,7	0
201	269	42,3	6,8	90	6,2	0
202	58	9,1	2,0	26	4,6	0
203	82	12,9	3,1	41	4,2	0
204	202	31,8	5,7	75	5,6	0
205	202	31,8	5,7	75	5,6	0
206	208	32,7	6,5	86	5,0	0
207	232	36,5	5,3	70	6,9	0
208	89	14,0	2,7	36	5,1	0
209	148	23,3	4,5	59	5,2	0
210	116	18,3	3,0	39	6,2	0
211	42	6,6	1,1	15	5,8	2
212	44	6,9	1,2	16	5,7	2
213	48	7,6	1,1	14	7,1	2
214	121	19,0	3,2	42	6,0	0
215	165	26,0	4,1	54	6,3	0
216	84	13,2	2,2	29	6,0	0
217	192	30,2	4,6	61	6,5	0
218	162	25,5	4,8	64	5,3	0
219	88	13,9	2,7	35	5,2	0
220	108	17,0	3,0	40	5,6	0
221	114	17,9	3,3	43	5,5	0
222	200	31,5	3,0	40	10,4	0
223	120	18,9	3,4	45	5,5	0
224	210	33,1	3,6	47	9,3	0
225	128	20,1	2,1	28	9,4	1
226	131	20,6	1,9	25	10,9	1
227	110	17,3	2,8	37	6,2	0
228	48	7,6	1,0	13	7,7	0
229	108	17,0	3,1	41	5,5	0
230	75	11,8	2,0	26	6,0	0
231	212	33,4	4,6	61	7,2	0
232	128	19,8	2,4	32	8,2	0
233	90	14,1	2,6	34	5,5	0
234	144	23,1	3,0	39	7,8	0
235	133	20,9	3,3	44	6,3	0
236	128	20,1	3,7	49	5,4	0
237	78	12,3	1,3	17	9,5	2
238	133	20,9	3,3	44	6,3	0
239	184	29,0	5,8	76	5,0	0
240	92	14,5	3,6	47	4,1	0

Probe	Cu	Kupfer	Cp	Cp	Cu/Cp	Diagnose
Nr.	µg/dl	µmol/l	µmol/l	mg/dl		
241	102	16,1	3,7	49	4,3	0
242	82	12,9	2,2	29	5,9	0
243	108	17,0	2,8	37	6,1	0
244	212	33,4	5,2	68	6,5	0
245	116	18,3	2,8	37	6,5	0
246	90	14,2	2,7	35	5,3	0
247	103	16,2	2,3	31	6,9	0
248	94	14,8	2,4	32	6,1	0
249	106	16,7	3,3	43	5,1	0
250	100	15,7	4,0	53	3,9	0
251	144	22,7	3,2	42	7,1	0
252	197	31,0	5,2	69	5,9	0
253	197	31,0	5,2	69	5,9	0
254	189	29,7	4,4	58	6,8	0
255	12	1,9	0,2	2	11,8	2
256	25	3,9	0,2	2	24,6	2
257	104	16,4	3,1	41	5,3	0
258	106	16,7	2,4	32	6,9	0
259	210	33,1	3,6	48	9,1	1
260	74	11,6	2,0	27	5,7	0
261	79	12,4	2,7	36	4,6	0
262	112	17,6	2,9	39	6,0	0
263	116	18,3	1,9	26	9,4	0
264	119	18,7	3,3	44	5,6	0
265	210	33,1	6,5	86	5,1	0
266	94	14,8	1,1	15	13,4	0
267	88	13,9	2,7	35	5,2	0
268	72	11,3	1,6	21	7,1	0
269	74	11,6	1,5	20	7,6	0
270	55	8,7	0,9	12	9,5	1
271	58	9,1	1,0	13	9,5	1
272	96	15,1	2,7	35	5,7	0
273	96	15,1	2,0	26	7,7	0
274	168	26,4	4,5	59	5,9	0
275	145	22,8	3,8	50	6,0	0
276	90	14,2	2,9	38	4,9	0
277	80	12,6	2,7	35	4,7	0
278	90	14,2	3,1	41	4,6	0
279	81	12,7	2,6	34	4,9	0
280	110	17,3	2,9	38	6,0	0
281	182	28,6	3,9	51	7,4	0
282	202	31,8	4,6	61	6,9	0
283	215	33,8	5,6	74	6,0	0
284	114	17,9	2,6	34	7,0	0
285	160	25,2	3,6	48	6,9	0
286	159	25,0	3,3	44	7,5	1
287	146	23,0	4,4	58	5,2	0
288	128	20,1	3,3	43	6,2	0
289	90	14,2	0,1	1	207,8	2
290	132	20,8	2,9	38	7,2	0
291	85	13,4	2,4	32	5,5	0

Probe	Cu	Kupfer	Cp	Cp	Cu/Cp	Diagnose
Nr.	µg/dl	µmol/l	µmol/l	mg/dl		
292	132	20,8	3,2	42	6,5	0
293	200	31,5	5,2	68	6,1	0
294	90	14,2	3,1	41	4,6	0
295	90	14,2	2,6	34	5,5	0
296	160	25,2	3,8	50	6,6	0
297	126	19,8	3,9	51	5,1	0
298	131	20,6	3,0	40	6,8	0
299	138	21,7	2,6	34	8,4	0
300	54	8,5	1,4	18	6,2	0
301	82	12,9	1,2	16	10,5	0
302	116	18,3	1,3	17	14,2	0
303	108	17,0	3,0	39	5,8	0
304	57	9,0	1,6	21	5,6	0
305	154	24,2	4,0	53	6,0	0
306	78	12,3	2,1	28	5,8	0
307	113	17,8	2,7	36	6,5	0
308	118	18,6	2,7	36	6,8	0
309	134	21,1	2,7	36	7,7	0
310	90	14,2	2,5	33	5,7	0
311	91	14,3	3,0	39	4,8	0
312	146	23,0	3,4	45	6,7	0
313	157	24,7	4,3	57	5,7	0
314	171	26,9	4,5	60	5,9	0
315	180	28,3	3,3	43	8,7	0
316	114	17,9	2,7	35	6,8	0
317	166	26,1	3,0	40	8,6	0
318	100	15,7	1,7	22	9,4	0
319	88	13,9	2,4	32	5,7	0
320	76	12,0	3,0	40	3,9	0
321	59	9,3	1,9	25	4,9	0
322	160	25,2	5,2	69	4,8	0
323	182	28,6	5,1	67	5,6	0
324	118	18,6	2,0	26	9,5	0
325	132	20,8	2,7	36	7,7	0
326	162	25,5	4,9	65	5,2	0
327	162	25,5	3,7	48	7,0	0
328	132	20,8	2,3	31	8,8	0
329	104	16,4	2,9	38	5,7	0
330	118	18,6	3,1	41	6,0	0
331	108	17,0	3,1	41	5,5	0
332	109	17,2	3,2	42	5,4	0
333	130	20,5	3,8	50	5,4	0
334	176	27,7	4,9	65	5,6	0
335	188	29,6	5,8	76	5,1	0
336	183	28,8	6,1	80	4,8	0
337	99	15,6	1,7	22	9,3	0
338	110	17,3	2,8	37	6,2	0
339	96	15,1	2,7	36	5,5	0
340	80	12,6	2,4	32	5,2	0
341	84	13,2	1,9	25	7,0	0
342	114	17,9	3,0	39	6,1	0

Probe	Cu	Kupfer	Cp	Cp	Cu/Cp	Diagnose
Nr.	µg/dl	µmol/l	µmol/l	mg/dl		
343	131	20,6	3,2	42	6,5	0
344	156	24,6	3,9	52	6,2	0
345	76	12,0	2,2	29	5,4	0
346	113	17,8	2,8	37	6,3	0
347	97	15,3	2,3	31	6,5	0
348	110	17,3	2,4	32	7,3	1
349	137	21,6	2,3	31	9,3	1
350	166	26,1	1,9	25	14,1	1
351	63	9,9	2,0	27	4,8	0
352	102	16,1	2,9	38	5,6	0
353	108	17,0	3,0	39	5,8	0
354	116	18,3	3,0	39	6,2	0
355	146	23,0	3,2	42	7,2	0
356	162	25,5	3,6	47	7,1	0
357	80	12,6	1,4	18	9,2	2
358	180	28,3	4,3	57	6,6	0
359	118	18,6	3,0	39	6,3	0
360	188	29,6	3,7	49	8,0	0
361	95	15,0	2,8	37	5,3	0
362	122	19,2	2,5	33	7,6	1
363	122	19,2	2,7	36	7,0	0
364	122	19,2	2,6	34	7,5	0
365	204	32,1	5,2	68	6,2	0
366	120	18,9	2,5	33	7,6	0
367	42	6,6	1,2	16	5,5	0
368	154	24,2	4,0	53	6,0	0
369	154	24,2	2,9	39	8,2	0
370	128	20,1	3,6	47	5,7	0
371	133	20,9	3,0	40	6,9	0
372	163	25,7	3,6	47	7,2	0
373	143	22,5	3,8	50	5,9	0
374	151	23,8	4,2	55	5,7	0
375	171	26,9	4,8	63	5,6	0
376	171	26,9	3,3	44	8,1	0
377	211	33,2	3,9	52	8,4	0
378	136	21,4	3,7	49	5,8	0
379	118	18,6	2,7	36	6,8	0
380	140	22,0	3,3	43	6,8	0
381	92	14,5	2,0	27	7,1	0
382	102	16,1	3,0	40	5,3	0
383	204	32,1	4,1	54	7,8	0
384	64	10,1	1,5	20	6,6	0
385	182	28,6	4,1	54	7,0	0
386	158	24,9	4,1	54	6,1	0
387	104	16,4	2,8	37	5,8	0
388	72	11,3	2,1	28	5,3	0
389	72	11,3	2,1	28	5,3	0
390	83	13,1	2,2	29	5,9	0
391	96	15,1	3,0	39	5,1	0
392	107	16,8	3,0	39	5,7	0
393	107	16,8	2,5	33	6,7	0

Probe	Cu	Kupfer	Cp	Cp	Cu/Cp	Diagnose
Nr.	µg/dl	µmol/l	µmol/l	mg/dl		
394	110	17,3	2,5	33	6,9	0
395	112	17,6	2,6	34	6,8	0
396	116	18,3	1,0	13	18,5	0
397	28	4,4	2,1	28	2,1	0
398	98	15,4	2,0	27	7,5	0
399	131	20,6	1,8	24	11,6	0
400	79	12,4	3,0	39	4,2	0
401	85	13,4	3,1	41	4,3	0
402	72	11,3	2,3	31	4,8	0
403	126	19,8	4,3	57	4,6	0
404	92	14,5	3,5	46	4,2	0
405	147	23,1	3,4	45	6,8	0
406	102	16,1	2,9	38	5,6	0
407	78	12,3	2,4	32	5,1	0
408	94	14,8	2,6	34	5,7	0
409	44	6,9	1,4	18	5,1	0
410	128	20,1	4,3	57	4,7	0
411	160	25,2	4,1	54	6,2	0
412	164	25,8	5,2	68	5,0	0
413	98	15,4	2,0	27	7,5	0
414	102	16,1	2,3	30	7,1	0
415	69	10,9	1,4	19	7,5	0
416	114	17,9	2,7	35	6,8	0
417	120	18,9	2,8	37	6,7	0
418	232	36,5	5,8	76	6,3	0
419	236	37,1	5,8	76	6,5	0
420	135	21,2	2,3	30	9,3	1
421	113	17,8	3,0	40	5,9	0
422	26	4,1	2,8	37	1,5	0
423	122	19,2	3,3	44	5,8	0
424	84	13,2	2,2	29	6,0	0
425	120	18,9	2,8	37	6,7	0
426	116	18,3	3,3	44	5,5	0
427	86	13,5	2,7	36	5,0	0
428	104	16,4	3,7	49	4,4	0
429	147	23,1	3,5	46	6,6	0
430	148	23,3	3,8	50	6,1	0
431	107	16,8	3,3	43	5,2	0
432	130	20,5	3,5	46	5,9	0
433	99	15,6	2,9	38	5,4	0
434	200	31,5	4,1	54	7,7	0
435	122	19,2	2,6	34	7,5	0
436	44	6,9	1,4	19	4,8	0
437	131	20,6	3,6	48	5,7	0
438	84	13,2	3,9	51	3,4	0
439	132	20,8	2,9	38	7,2	0
440	136	21,4	3,6	47	6,0	0
441	136	21,4	3,0	39	7,2	0
442	139	21,9	4,0	53	5,4	0
443	196	30,9	5,2	68	6,0	0
444	56	8,8	3,0	39	3,0	0

Probe	Cu	Kupfer	Cp	Cp	Cu/Cp	Diagnose
Nr.	µg/dl	µmol/l	µmol/l	mg/dl		
445	104	16,4	3,5	46	4,7	0
446	66	10,4	1,8	24	5,7	0
447	130	20,5	3,2	42	6,4	0
448	98	15,4	3,8	50	4,1	0
449	168	26,4	4,8	64	5,5	0
450	130	20,5	4,7	62	4,4	0
451	95	15,0	2,5	33	6,0	0
452	119	18,7	3,3	43	5,7	0
453	115	18,1	3,3	43	5,6	0
454	72	11,3	3,0	40	3,7	0
455	133	20,9	3,4	45	6,1	0
456	190	29,9	5,1	67	5,9	0
457	194	30,5	6,0	79	5,1	0
458	240	37,8	4,0	52	9,5	0
459	85	13,4	2,0	26	6,8	0
460	170	26,8	4,6	61	5,8	0
461	120	18,9	5,6	74	3,4	0
462	122	19,2	2,6	34	7,5	0
463	106	16,7	3,0	39	5,6	0
464	142	22,4	3,9	51	5,8	0
465	223	35,3	3,0	39	11,9	0
466	98	15,4	2,5	33	6,2	0
467	192	30,2	3,0	39	10,2	0
468	38	6,0	1,2	16	4,9	0
469	102	16,1	2,3	31	6,8	0
470	88	13,9	2,7	35	5,2	0
471	216	34,0	2,7	35	12,8	0
472	58	9,1	2,7	35	3,4	0
473	85	13,4	2,5	33	5,4	0
474	118	18,6	2,7	35	7,0	0
475	66	10,4	1,3	17	8,2	0
476	78	12,3	2,3	30	5,4	0
477	82	12,9	3,4	45	3,8	0
478	110	17,3	3,9	51	4,5	0
479	164	25,8	3,6	48	7,1	0
480	192	30,2	3,5	46	8,7	0
481	66	10,4	3,7	49	2,8	0
482	222	34,9	5,6	74	6,2	0
483	128	20,1	3,6	48	5,5	0
484	115	18,1	3,0	40	6,0	0
485	112	17,6	2,8	37	6,3	0
486	197	31,0	2,9	38	10,8	1
487	108	17,0	2,0	26	8,6	1
488	112	17,6	2,0	26	9,0	1
489	138	21,7	3,0	39	7,4	1
490	151	23,8	2,7	35	9,0	1
491	181	28,5	4,7	62	6,1	0
492	73	11,5	1,8	24	6,3	0
493	214	33,7	5,3	70	6,4	0
494	154	24,2	2,1	27	11,7	0
495	154	24,2	3,9	51	6,3	0

Probe	Cu	Kupfer	Cp	Cp	Cu/Cp	Diagnose
Nr.	µg/dl	µmol/l	µmol/l	mg/dl		
496	71	11,2	1,9	25	5,9	0
497	136	21,4	3,5	46	6,1	0
498	56	8,8	1,7	22	5,3	0
499	64	10,1	2,3	30	4,4	0
500	140	22,0	3,7	49	5,9	0
501	169	26,6	4,3	57	6,2	0
502	144	22,7	3,9	51	5,9	0
503	148	23,3	2,5	33	9,3	1
504	178	28,0	3,1	41	9,0	1
505	126	19,8	2,3	30	8,7	0
506	118	18,6	2,8	37	6,6	0
507	92	14,5	3,7	49	3,9	0
508	74	11,6	2,1	28	5,5	0
509	118	18,6	3,0	40	6,1	0
510	102	16,1	2,8	37	5,7	0
511	28	4,4	0,5	6	9,7	2
512	28	4,4	0,2	2	29,1	2
513	122	19,2	1,8	24	10,6	2
514	26	4,1	1,2	16	3,4	0
515	52	8,2	1,2	16	6,8	0
516	96	15,1	2,6	34	5,9	0
517	102	16,1	2,6	34	6,2	0
518	118	18,6	2,1	28	8,7	0
519	138	21,7	3,9	51	5,6	0
520	150	23,6	3,9	51	6,1	0

5.3. Statistische Auswertung

Die Patientengruppe 0 (= keine Kupferbelastung) mit 481 Proben hat einen Cu/Cp Quotienten Mittelwert von 6,24. Der Median liegt bei 6,0, die Varianz bei 3,03, Standardabweichung bei 1,74. Das Minimum beträgt 1,3, das Maximum 18,5, die Spannweite damit 17,2.

Die Patientengruppe 1 (= Patienten mit CKV) mit 28 Proben hat einen Cu/Cp- Quotienten Mittelwert von 9,19. Der Median liegt bei 9,1, die Varianz bei 3,54, die Standardabweichung beträgt 1,88. Das Minimum beträgt 4,7, das Maximum 14,1, die Spannweite damit 9,4.

Die Patientengruppe 2 (= Patienten mit Morbus Wilson) mit 11 Proben hat einen Cu/Cp-Quotienten- Mittelwert von 16,37. Der Median liegt bei 9,7, die Varianz bei 238,03, Standardabweichung bei 15,45. Das Minimum beträgt 5,7, das Maximum 57,0, die Spannweite damit 51,3.

Tabelle 1 Univariate Statistik

	Patientengruppe 0	Patientengruppe 1	Patientengruppe 2
Mittelwert	6,24	9,18	16,37
Median	6,00	9,10	9,70
Varianz	3,03	3,54	238,90
Standardabweichung	1,74	1,88	15,45
Minimum	1,30	4,70	5,70
Maximum	18,50	14,10	57,00
Spannweite	17,20	9,40	51,30

Die Befunde wurden statistisch mit dem Mann-Whitney-Test analysiert.

Im Vergleich der Patientengruppe 0 (481 Proben) zu Patientengruppe 1 (28 Proben) zeigt sich eine asymptotische Signifikanz $<0,000$ (Mann-Whitney-U 1331,5; Wilcoxon-W 117252,5; Z -7,144).

Im Vergleich der Patientengruppe 0 (481 Proben) zu Patientengruppe 2 (11 Proben) zeigte sich eine asymptotische Signifikanz $<0,000$ (Mann-Whitney-U 736,000; Wilcoxon-W 116657,0; Z -4,097).

Im Vergleich der Patientengruppe 0 (481 Proben) zu Patientengruppe 1+2 (39 Proben) zeigte sich ebenfalls eine asymptotische Signifikanz $<0,000$ (Mann-Whitney-U 2067,50; Wilcoxon-W 117988,5; Z -8,105).

Im Vergleich der Patientengruppe 0 (481 Proben, nicht Kupferbedingte Erkrankung) zu Patientengruppe 2 (11 Proben, Morbus Wilson) zeigte sich eine asymptotische Signifikanz $<0,000$ (Mann-Whitney-U 736,000; Wilcoxon-W 116657,0; Z -4,097).

Im Vergleich der Patientengruppe 0 (481 Proben, nicht Kupferbedingte Erkrankung) zu Patientengruppe 1+2 (39 Proben, CKV und Morbus Wilson) zeigte sich ebenfalls eine asymptotische Signifikanz $<0,000$ (Mann-Whitney-U 2067,50; Wilcoxon-W 117988,5; Z -8,105).

Tabelle 2 Mann-Whitney-Test

Variable	Anzahl der Proben	Mittlerer Rang	Rangsumme
0	481	243,77	117252,5
1	28	447,95	12542,5
0	481	242,53	116657,0
2	11	420,09	4621,0
0	481	245,3	117988,5
1+2	39	447,99	17471,5

Beurteilung:

In dieser Untersuchung wurden retrospektiv anhand der Messwerte von Kupfer und Coeruloplasmin in jeweils ein und derselben Serumproben von 520 Patienten des Haunerschen Kinderspitals der Kupfer/Coeruloplasmin-Quotient (Cu/Cp-Quotient) berechnet und die Quotienten entsprechend den Diagnosen der Patienten drei Gruppen zugeordnet.

In Gruppe 0 sind Messwerte von Patienten zusammengefasst, bei denen keine bekannte Kupfervergiftung oder Kupferstoffwechselstörung vorlag (bzw. bekannt war).

In Gruppe 1 sind die Messwerte von Kupfervergifteten Patienten und in Gruppe 2 die Messwerte von Patienten mit einem Morbus Wilson zusammengefasst.

Die Ergebnisse wurden zum einen univariant statistisch und zum anderen mit dem Mann-Whitney-Test analysiert.

Bei der **univariant statistischen Analyse** fielen sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 (im Vergleich zur Gruppe 0) deutlich erhöhte Mittel- und Medianwerte der Cu/Cp-Quotienten auf; in Bezug auf den Coeruloplasmin-Gehalt war Kupfergehalt dieser Seren also deutlich erhöht: Mittelwerte 9,18 (Gruppe 1) und 16,37 (Gruppe 2) im Vergleich zu 6,24 (Kontrollgruppe 0).

und Median 9,1 (Gruppe 1) und 9,7 (Gruppe 2) im Vergleich zu 6,0 (Gruppe 0). Die Abweichungen sind hochsignifikant. Die Patienten mit Kupfervergiftung haben – wie die mit Morbus Wilson – also eine signifikant erhöhte Konzentration des nicht-Coeruloplasmin-gebundenen Kupfer im Serum.

Im **Mann-Whitney-Test** fanden sich ebenfalls beim Vergleich der Gruppe 1 oder der Gruppe 2 mit der Gruppe 0 und beim Vergleich der beiden Gruppen 1 und 2 mit der Gruppe 0 signifikanter Unterschiede in derselben Richtung, also auch hier ein signifikant erhöhter Anteil des nicht- Coeruloplasmin-gebundenen Kupfers.

6. Diskussion

In dieser Arbeit sollte nach Befunden und Hinweisen gesucht werden, mit deren Hilfe die Diagnose „Chronische Kupfervergiftung (CKV)“ intra vitam sicher, möglichst bereits im Frühstadium und ohne für den Patienten eingreifende Untersuchungen, wie z.B. eine Leberbiopsie, gestellt werden kann. Die Bewertung und Zuordnung aller im Zusammenhang mit dieser Arbeit aufgefallenen Beobachtungen (eigen- und familienanamnestische Angaben, körperliche Untersuchungsbefunde und Laborbefunde) bei in Deutschland bekannt gewordenen Kupfervergifteten Patienten sollen hier unter verschiedenen Gesichtspunkten zusammen mit solchen aus der Literatur besprochen und bewertet werden.

6.1. Die Krankheitsbezeichnung

Die durch eine chronische Kupfervergiftung ausgelöste Krankheit, die weltweit aufgetreten ist und weiterhin auftritt (21), wurde bevor die ihr zu Grunde liegende Vergiftung erkannt wurde, mit Namen wie „Indian Childhood Cirrhosis“, „Tirolian Childhood Cirrhosis“, „Bavarian Childhood Cirrhosis“ oder „Idiopathic Copper Toxicosis“ bezeichnet. Autoren, die weiterhin eine genetisch bedingte Störung als einzige Krankheitsursache oder als einen ätiologisch wirksamen Kofaktor (neben dem Kupfer) ansehen, halten weiterhin an diesen Krankheitsbezeichnungen fest. Dies hat zur Folge, dass die Krankheit, insbesondere ihre Ursache, weiterhin falsch verstanden und entsprechende Schutzmaßnahmen gegen die Vergiftung nicht konsequent genug ergriffen werden. Denn von einer Erbkrankheit – so die Argumentation – können in der Bevölkerung nur einige wenige betroffen sein; ein Schutz der gesamten Bevölkerung vor der Vergiftung erscheint dann nicht notwendig.

Weder die in dieser Arbeit beschriebenen eigenen Beobachtungen (siehe unten), noch die in der Literatur beschriebenen Beobachtungen anderer Autoren geben Hinweise darauf, dass die Erkrankung anders als durch eine zu hohe Kupferzufuhr, also eine Vergiftung, erklärt werden kann. Deshalb wird in dieser Arbeit nur die Bezeichnung „Chronische Kupfervergiftung“ verwendet und bei Verweisen auf die Literatur die historischen Bezeichnungen für die Erkrankung (siehe oben) in „Chronische Kupfervergiftung“ transformiert. Mit der Verwendung dieser Krankheitsbezeichnung werden auch alle Schwierigkeiten beseitigt, die sich daraus ergeben, dass in der Vorphase der Erkrankung (während der Überkupferung des Organismus ohne nachweisbare Organschäden) und in ihrer Frühphase (während der noch keine Symptome, aber Organschäden durch laborchemische Untersuchungen erkennbar sind) die früher Namengebende Leberzirrhose sich noch gar nicht entwickelt haben kann und die Erkrankung deshalb auch nicht so benannt werden darf.

Mit dem Terminus „Chronische Kupfervergiftung“ wird hier ein Zustand bezeichnet, bei dem eine sich ständig über eine längere Zeitspanne (Wochen, Monate bis Jahre) wiederholende Kupferzufuhr stattfindet, die so groß ist, dass die Ausscheidungskapazität des menschlichen Organismus überschritten wird und es zur Anreicherung von Kupfer in den Organen kommt.

Die durch die Vergiftung hervorgerufenen Krankheiten können mit und ohne Symptome bzw. mit und ohne Zeichen einhergehen. Dabei sollen hier unter Symptomen alle subjektiven Beobachtungen des Patienten selbst und unter Zeichen alle objektiv nachweisbaren Befunde verstanden werden. Da in Deutschland vorwiegend Säuglinge, von denen Angaben zu Symptomen nicht gewonnen werden können, an der Kupfervergiftung erkrankt und verstorben sind, beziehen sich die Analysen dieser Arbeit fast ausschließlich auf Krankheitszeichen im obigen Sinn.

6.2. Die vermeintlich genetisch bedingte Störung als Ursache für die Erkrankung

Das familiäre Auftreten der Erkrankung, d.h. die Beobachtung, dass in ein und derselben Familie mehrere Kinder erkranken, hat – zu Recht – zu der Vermutung geführt, die Erkrankung könne genetisch bedingt sein. Jedoch hat keine der formalgenetischen Untersuchungen (sämtlich durchgeführt bevor die Rolle des Kupfers bei der Erkrankung erkannt wurde) einen sicheren Anhalt für einen klassischen Erbmodus erbracht. Die Beobachtungen, dass in betroffenen Familien einerseits Jungen und Mädchen und andererseits vorwiegend nur Geschwister erkranken, waren mit einem x-chromosomal oder einem autosomal-dominanten Erbgang als Krankheitsursache nicht vereinbar. Darüber hinaus war die Zahl der erkrankten Kinder in den betroffenen Familien für eine autosomal-rezessive Erbkrankheit zu hoch (61).

Mit einer Erbkrankheit überhaupt nicht vereinbar waren außerdem einerseits Beobachtungen in Indien, die ein überproportional häufiges Erkranken der erstgeborenen Söhne in den betroffenen Familien aufdeckten (93), und andererseits Beobachtungen in Tirol, die zeigten, dass das Auftreten der Erkrankung innerhalb einer Geschwisterreihe des Öfteren eher der Geburtenfolge als einer zufälligen Verteilung unter den Geschwistern zugeordnet werden konnte (92). So waren in einigen Familien die in der Geburtenfolge zuerst, in anderen die nachfolgend und in wieder anderen die später geborenen Kinder betroffen. In den deutschen Familien (siehe Tabelle 1) sind in der Geburtenfolge häufiger die später als die früher geborenen Kinder betroffen. Diese Beobachtungen sind sämtlich nicht vereinbar mit einer genetischen Ursache für die Erkrankung. Sie lassen sich dagegen leicht erklären durch eine Noxe (hier das Kupfer), welche im Haushalt einer Familie zu einer bestimmten Zeit und unter bestimmten Umständen vorkommt.

Unter den Hindus, die in Indien fast ausschließlich von der Erkrankung betroffen waren, unterliegt der erstgeborene Sohn einer solchen Wertschätzung, dass er häufig nicht gestillt, sondern mit der als kräftiger geltenden Büffelmilch ernährt wird. Diese, nicht aber die Frauenmilch, mit der die Töchter und nachfolgenden Söhne häufiger ernährt (gestillt) wurden, war - wie in den 80er Jahren entdeckt wurde – häufig in nicht oder schlecht verzinntem Kupfer- oder Bronzegerätschaften aufbewahrt oder erhitzt worden. Ein solches Geschirr wurde in Indien vorwiegend im Haushalt der Hindus benutzt. Die Ernährung vorwiegend der erstgeborenen Söhne mit Milch aus diesem Geschirr hat dann dazu geführt, dass diese Söhne häufiger an der chronischen Kupfervergiftung erkrankten und verstarben als ihre Geschwister.

In Tirol lässt sich – wie später bekannt wurde (61) - die Erkrankung auf Kupfertiegel zurückführen, in denen in den vorwiegend betroffenen Bauernfamilien eine aus Kuhmilch hergestellte Säuglingsnahrung erhitzt und dabei Kupfer kontaminiert wurde. Die von Schuler beschriebene Bindung der Erkrankung an die Geburtenfolge (s. o.) lässt sich wohl am besten dadurch erklären, dass innerhalb der ein bis zwei Jahrzehnte, in denen die damals in der Regel große Zahl von Kindern einer Familie geboren und aufgezogen wurde, nicht kontinuierlich, sondern nur für die Zeitspanne mehrerer Jahre der nicht verzinnte Kupfertiegel in Gebrauch war. Nur die in dieser Zeit geborenen und nicht gestillten Kinder konnten dann die zumeist tödliche Vergiftung erleiden.

Überhaupt nicht vereinbar mit einer genetisch bedingten Störung ist eine weitere Beobachtung, die Schuler (92) in seiner Arbeit besonders hervorhebt: unter den verstorbenen Tiroler Kindern fand er drei Kinder aus drei verschiedenen Familien („Kinder von drei unterschiedlichen Müttern“), die nicht in ihren Familien, sondern von einer Tagesmutter in deren Haus aufgezogen wurden und tödlich erkrankten. Schuler folgert aus dieser

Beobachtung - ohne Kenntnis der Krankheitsursache Kupfer -, dass die Ursache der Erkrankung „nicht eigentlich familiär, sondern vielmehr hausgebunden“ sein müsse. Man kann mit großer Sicherheit aus dieser Beobachtung schließen, dass die Tagesmutter, nicht aber die Familien der betroffenen Kinder, einen kupfernen Tiegel zur Erhitzung der Säuglingsnahrung verwendet hat.

Die Beobachtungen in Deutschland geben keinen Hinweis auf eine genetisch bedingte Störung (Kapitel 2): unter den Kindern der betroffenen Familien gibt es einerseits kein erkranktes Kind, das nicht Kupfer belastet gewesen wäre. Andererseits sind die nicht Kupferbelasteten Kinder fast ohne Ausnahme gesund geblieben und zwar nicht nur in ihrer Säuglingszeit, sondern auch in der jetzt (im Jahr 2005) inzwischen 20 bis 30 Jahren dauernden Nachbeobachtungszeit.

Einige Autoren zitieren gelegentlich Arbeiten, aus denen sie ableiten, dass die Erkrankung auch ohne Kupferbelastung auftreten könne. Liest man die zitierten Arbeiten jedoch genauer, so findet man entweder gar keinen Hinweis darauf, dass in den Häusern der betroffenen Familien überhaupt oder am richtigen Ort nach Kupfer gesucht wurde. So erwähnen Maggiore und Mitarbeiter (51) 1987 und Lefkowitz und Mitarbeiter (46) 1982, dass sich in den Häusern der von ihnen beschriebenen Patienten mit der Erkrankung (ICC) kein Kupfergeschirr befunden habe; an eine mögliche Kupferbelastung des Patienten durch Kupfer im Trinkwasser aus kupfernen Rohren haben die Autoren jedoch nicht gedacht. Diese Variante der chronischen Kupfervergiftung wurde zwar erstmals 1973 von Walker-Smith und Blomfield (108) für möglich gehalten und als Differentialdiagnose zum Morbus Wilson erwähnt und dann 1980 von Portmann und Mitarbeitern (77) um die Differentialdiagnose ICC erweitert. Offen blieb aber auch danach die Frage, ob eine Kupferexposition ohne genetische Prädisposition eine ICC auslösen kann (61).

Ein zusätzliches Argument gegen eine genetische Ursache der Erkrankung ist, dass nach der Warnung der Bevölkerung vor dem Gebrauch von nicht verzinnem Kupfergeschirr die Erkrankung in Indien verschwunden ist (6).

6.3. Die vermeintlich prädisponierenden genetischen Faktoren bei der chronischen Kupfervergiftung

Nachdem erkannt worden war, dass die Krankheit durch Kupfer in der Nahrung ausgelöst wird, verschob sich der Schwerpunkt der Diskussion von der ausschließlich genetischen Ursache der Erkrankung zur genetischen Mitursache: das Kupfer wurde von einigen Autoren nur als ätiologisch wirksamer Cofaktor akzeptiert.

Eine vermeintliche Bestätigung fand diese Hypothese durch die Veröffentlichung von Müller (61), die - nach den vorausgehenden Publikationen von (92), Gögl (29) und Födisch (25) - erneut die Suche nach der Krankheitsursache der Tiroler Erkrankung aufgenommen haben und diese schließlich als ökogenetisch („ecogenetic“) bedingt deuten zu können meinen. Den Autoren sind jedoch bei ihren Untersuchungen einige gravierende methodische Fehler unterlaufen. Nach Abschluss der formalgenetischen Untersuchungen, die ein Auftreten der Erkrankung bei etwa einem Viertel (21 %) der Geschwister von Indexpatienten ergaben und deshalb für die Tiroler Erkrankung durchaus einen autosomal-rezessiven Erbgang vermuten lassen konnten, wurde in Deutschland die chronische Kupfervergiftung entdeckt, die histopathologisch identisch war mit der Tiroler Erkrankung (25, 58, 59, 60). Bereits Schuler

(92) erwähnt in seiner Arbeit Parallelen zwischen der Indischen Krankheit und der von ihm minutiös untersuchten Tiroler Krankheit.

Veranlasst durch die Beobachtungen in Deutschland haben Müller und Mitarbeiter dann nach einer möglichen „Kupferquelle“ auch bei den Familien in Tirol gesucht und die Kupfertiegel gefunden, die in der Zeit bis 1972 (dem letzten Jahr des Auftretens der Erkrankung in Tirol) benutzt worden sind zur Erhitzung der Säuglingsnahrung. Daraufhin haben die Autoren die Erkrankung, die von ihnen zuvor als eine rein genetisch bedingte Erkrankung angesehen wurde, umgedeutet in eine „ökogenetisch bedingte Erkrankung“: bei einer zugrunde liegenden autosomal- rezessiven Störung, die mit einer „Überempfindlichkeit gegenüber Kupfer“ verbunden ist, soll bei einem Überangebot an Kupfer (das nach Ansicht der Autoren für alle genetisch nicht belasteten Menschen unschädlich ist) zur Entwicklung der Erkrankung kommen; unter Kupferbelastung sollen deshalb in einer Geschwisterreihe nur die Kinder mit, nicht aber die Kinder ohne diese Störung erkranken können. Diese Deutung der Befunde schien so einleuchtend und passend, dass sie ohne jeden Einwand akzeptiert worden ist.

Aus verschiedenen Gründen kann man aber die Richtigkeit der Müllerschen Interpretation der Daten bezweifeln. Zum einen widersprechen die Untersuchungen dieser Arbeit der Müllerschen Hypothese: in den in Deutschland bekannt gewordenen und hier bezüglich der Ernährung der Säuglinge so genau wie möglich befragten Familien erkrankten unter den Geschwistern von Indexpatienten zwar auch nur eine Minderheit (hier 8 bzw. 11%; in der Arbeit von Müller 21%); von den Kupferbelasteten Geschwistern erkrankt dagegen eine Mehrheit, nämlich – je nach Berechnungsmethode - 4 von 6 bzw. 6 von 8 Geschwistern. Wichtiger für die Diskussion ist aber die Feststellung, dass unter den Geschwistern der Indexpatienten nur vier von 48 bzw. sechs von 56 Geschwistern manifest erkrankten (siehe Tabelle D-1).

Tabelle D-1:
Familien mit Kindern mit Kupferinduzierter Zirrhose

Kind:	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7	Nr. 8	Nr. 9	Nr.10
<u>Familie</u>										
01	♂□	♂□	♂■?,1	♂■‡						
02	♀■‡	♂□	♂□							
03	♂□l	♀■‡	♂■Z,1	♂□l	♂□l					
04	♀□	♀□	♂■Z,1							
05	♀■‡	♀□								
06	♀■‡	♂□								
07	♂□	♀■?,1	♂■‡							
08	♂□	♂■‡	♂□							
09	♂■‡	♂□	♂□							
10	♀□	♀□	♀□	♂■‡						
11	♂□	♀□	♀□	♂■Z,1						
12	♀■‡	♂□	♂□							
13	♂□	Zw♀■‡	Zw♂■‡							
14	♀□	♀■‡	♀□							
15	♂□	♂■‡								
16	♀■‡									
17	♀□	♂□	♀□	♂□	♀□	♀□	♀□	♀□	♂■‡	♂□
18	♀□	♀■‡	♂■‡	♂■‡						
19	♂■‡	♂□	♂□							
20	♂□	♂■‡								
21	♀□	♂□	♀■‡							

Legende:

- ♂ = Junge
- ♀ = Mädchen
- Z, ‡ = Kind kupferexponiert, mit tödlicher Erkrankung
- Z, 1 = Kind kupferexponiert, überlebt mit Zirrhose
- ?, 1 = Kind kupferexponiert, lebt (keine Untersuchungen)
- l = Kind nicht exponiert, lebt

Anmerkung zu Tabelle 1:

Patient 02 wurde erst nach Abschluss der Arbeiten zu dieser Dissertation der Erfassungsstelle gemeldet. Er wurde in diese Tabelle aufgenommen, seine übrigen Daten konnten in den übrigen Analysen nicht berücksichtigt werden.

Die Kinder der Familien lassen sich vier Gruppen zuteilen:

Gruppe 1 (Symbol ■Z, ‡) n =

Kupferexponierte Kinder mit tödlicher Erkrankung

Gruppe 2 (Symbol ■Z,1) n =

Kupferexponierte Kinder mit Leberzirrhose, die überlebt haben

Gruppe 3 (Symbol ■?,1) n =

Kupferexponierte Kinder, die nie untersucht wurden und die überlebt haben

Gruppe 4 (Symbol □l) n =

Nichtexponierte, lebende Kindern

Ein so erheblicher Unterschied in der Krankheitsfrequenz ist nur so zu erklären, dass in der Arbeit von Müller und Mitarbeiter ein entscheidender methodischer Schritt fehlt. Bei der Umdeutung der Untersuchungsergebnisse von „rein genetisch“ zu „ökogenetisch“ wurde die unbedingt notwendige Zuordnung der Probanden in die Gruppen „kupferexponiert“ und „nicht kupferexponiert“ nicht durchgeführt. Die Notwendigkeit dieses Schrittes sei im Folgenden erklärt.

Bei einer rein genetisch bedingten Erkrankung bleiben alle genetisch nicht belasteten Geschwister gesund.

Bei einer ökogenetischen Erkrankung im Sinne von Müller (61) bleiben zum einen die genetisch nicht belasteten, zum anderen aber auch die der Noxe nicht exponierten Geschwister gesund. Man darf deshalb bei den formalgenetischen Analysen nur die der Noxe tatsächlich exponierten Geschwister in die Analyse aufnehmen. Das sind dann aber in einer Geschwisterreihe nur die Kinder, die nicht gestillt wurden und die eine Milchpräparation erhielten, die mit Kupfer kontaminiertem Wasser zubereitet worden war.

Berücksichtigt man dieses Postulat, steigt die Erkrankungshäufigkeit (tödlicher oder schwerer Krankheitsverlauf mit nachgewiesener Leberzirrhose) unter den Geschwistern der Indexpatienten in unserer Patientenserie von 8 bzw. 11 (bei falscher Berechnung) auf 66 bzw. 75% (bei korrekter Berechnung), also um das Sechs- bis Siebenfache.

Diesen notwendigen methodischen Schritt konnte von Müller (61) nicht durchgeführt werden, weil den Autoren die entsprechenden Angaben zur Ernährung der Kinder im ersten Lebensjahr (gestillter oder nicht gestillter Säugling) 20 bis 70 Jahre nach deren Geburt nicht mehr erhalten konnten. Die Autoren machen zur Ernährung der Kinder in den betroffenen Tiroler Familien pauschal die Angabe, alle Kinder seien nicht gestillt. Eine solche pauschale Angabe darf man anzweifeln, weil es äußerst unwahrscheinlich ist, dass in den 50 Jahren zwischen 1920 und 1970 in den betroffenen Familien innerhalb einer bäuerlichen Population in Tirol kein Kind gestillt worden sein soll. Darüber hinaus steht die Müllersche Angabe im Widerspruch zu den Angaben der beiden „Zeitzeugen“ Schuler (92) und Gögl (29), die beide in ihren Veröffentlichungen (Schuler im Jahr 1942; Gögl 1947) als Erstbeschreiber der Tiroler Erkrankung und gewissermaßen als Zeitzeugen berichten, dass in denselben Familien, die später von Müller in den formalgenetischen Analyse miteingefasst wurden, ca. 2/3 der Kinder gestillt wurden. Das aber würde bedeuten, dass von den 79% der Geschwister, die von der Krankheit verschont blieben zwei Drittel deshalb nicht erkrankten (erkranken konnten), weil sie – gestillt – gar nicht oder erheblich weniger kupferexponiert waren.

Die Frequenz der tödlich verlaufenen Erkrankung in Tirol würde nach Berücksichtigung der Expositionsfrequenz von nur einem Fünftel auf zwei Drittel ansteigen und damit eine autosomal-rezessive Störung bei weitem übersteigen.

Aus methodischen Gründen konnten darüber hinaus in der Müllerschen Studie Patienten, welche die chronische Kupfervergiftung überlebt haben (siehe dazu die Auswertung im folgenden Kapitel) nicht mit erfasst werden, so dass die (korrigierte) Erkrankungsfrequenz tatsächlich noch höher gewesen sein dürfte.

Man muss also feststellen, dass es weltweit keine methodisch korrekt durchgeführte Studie gibt, aus der geschlossen werden könnte oder müsste, dass die chronische Kupfervergiftung nur Menschen mit einer genetisch bedingten Kupferüberempfindlichkeit trifft. Das aber bedeutet, dass jeder entsprechend Kupfer exponierte Mensch eine chronische Kupfervergiftung erleiden kann.

6.4. Die eine chronische Kupfervergiftung überlebenden Patienten

Die CKV galt als eine in der Regel tödlich verlaufende Erkrankung. Von einzelnen Überlebenden wurde jedoch sowohl aus Indien (6) als auch aus Tirol (92) berichtet. Nachdem sich nun herausgestellt hat, dass der Erkrankung keine Stoffwechselstörung, sondern eine Kupfervergiftung zugrunde liegt, muss man sich fragen, weshalb die Zahl der Überlebenden der Vergiftung nicht größer ist. Denn die Krankheit müsste sich ja – in Abhängigkeit von der Menge des täglich aufgenommenen Kupfers und der Dauer der Exposition – als ein breites Krankheitsspektrum präsentieren, das von leichtesten bis schwersten Verlaufsformen reicht. Dies ist aber offensichtlich nicht der Fall.

Über die Gründe für diese Beobachtung kann man nur Vermutungen anstellen. Wahrscheinlich liegt das „Fehlen“ leichter Verlaufsformen darin begründet, dass – wie der Krankheitsverlauf bei den in dieser Arbeit erfassten schwer Erkrankten zeigt – die Vergiftungskrankheit charakterisiert ist durch eine monatelange symptomlose „Inkubationszeit“. Weniger schwer Vergiftete müssen deshalb gar nicht manifest erkranken. Außerdem endet beim Säugling in Deutschland die Vergiftung in der Regel in dem Monat, in dem seine Ernährung von „Flaschenmilch“ auf Folgenahrung oder Kuhmilch umgestellt wird, wenn also die Säuglingsnahrung kein (Kupfer belastetes) Trinkwasser mehr enthält. Bei vergifteten Säuglingen, bei denen sich bis zur Umstellung der Ernährung keine Symptome gezeigt haben und die deshalb auch nicht entsprechend untersucht werden, wird die Vergiftung deshalb nie entdeckt. Ein weiterer Grund dafür ist der, dass die Erkrankung ausheilen kann. Dies hat sich in Deutschland bei den schwer erkrankten Patienten (2-01, 2-02, 2-04, 2-05) gezeigt.

Aus der Kombination dieser beiden Gründe kann man ableiten, dass möglicherweise die überwiegende Mehrheit der Vergifteten „nur“ inapparent und vorübergehend erkrankt.

Von den in Deutschland diagnostizierten schwer erkrankten Säuglingen mit chronischer Kupfervergiftung haben fünf überlebt. Bei drei dieser Kinder wurde die Diagnose *intra vitam* gestellt und die Kinder mit der Auflage nach Hause entlassen, das häusliche kupferhaltige Wasser nicht weiter zur Nahrungszubereitung zu verwenden. Der Krankheitsverlauf ist deshalb streng genommen nicht als Spontanverlauf zu bewerten. Das vierte Kind hat ohne Kenntnis der Diagnose überlebt, möglicherweise deshalb, weil es nur solange Kupfer belastet war wie seine Nahrung mit dem Wasser aus einem Warmwasserboiler erhielt. Das fünfte Kind schließlich war (zu Hause) stark kupferexponiert, wurde jedoch wegen schwerer rezidivierender Bronchitiden dreimal für längere Zeit in drei Kliniken stationär aufgenommen und dadurch seine Kupferexposition (zu Hause) unterbrochen.

Zwei Kinder wurden präfinal Leber transplantiert. Sie gelten deshalb als „lebertot“ und müssen somit denen an der Erkrankung Verstorbenen zugerechnet werden.

Als Beweis für die Annahme, dass inapparente Vergiftungen auftreten sei hier die Erkrankung eines Säuglings beschrieben, bei dem die chronische Kupfervergiftung rechtzeitig diagnostiziert werden konnte (Tabelle D-2). Aufgefallen ist der Säugling dadurch, dass sich bei ihm die chronische Kupfervergiftung – als solche unerkannt – als gastrointestinale Erkrankung manifest wurde. Zur ausführlichen Beschreibung des Krankheitsverlaufs dieses Kindes siehe Kapitel 2, Patient 2-11.

Dieses Beispiel einer sich gleichzeitig durch lokale (gastrointestinale) Symptome äußernde und mit systemischen (hepatologischen) Zeichen einhergehenden Vergiftung, die jedoch bezüglich der systemischen Symptome inapparent verlaufen ist, bestätigt die Vermutung, dass es außer den schwer verlaufenden Vergiftungen, mit denen sich diese Arbeit hauptsächlich beschäftigt, unerkannt gebliebene Vergiftungen gegeben hat und gibt. Diese heilen wahrscheinlich aus. Nicht ganz ausgeschlossen ist jedoch, dass sie möglicherweise bisher unbekannte Spätfolgen haben können.

6.5. Gastrointestinale Symptome bei der chronischen Kupfervergiftung

Aus den anamnestischen Angaben (siehe Kapitel 2) lässt sich ableiten, dass chronische gastrointestinale Beschwerden bei der chronischen CKV der Kinder nicht im Vordergrund stehen. Bei einer Reihe der Säuglinge wurde zwar über Erbrechen, nächtliches Schreien (gedeutet als Darmkoliken) und Durchfall berichtet, das Auftreten der Symptome wurde aber nur in zeitlich engem Zusammenhang mit dem Manifestwerden der Hepatopathie und nicht als selbständiges, länger anhaltendes „kupferspezifisches“ Symptom beschrieben. Typisch war vielmehr, dass das Erbrechen, wenn überhaupt, nur wenige Tage vor der Gelbsucht auftrat.

Generell sind gastrointestinale Symptome und Zeichen bei der Kupfervergiftung wiederholt beschrieben worden (20, 76, 97). Die Symptome und Zeichen waren aber – auch wenn die Kupfervergiftung als solche nicht erkannt worden ist – so schwerwiegend oder belastend, dass sie meist eine rasche Änderung der Ernährungsgewohnheiten zur Folge hatten. Das Fehlen länger anhaltender gastrointestinaler Symptome bei der chronischen Kupfervergiftung macht diese besonders gefährlich, weil dadurch ein bzw. das entscheidende Warnsymptom ausbleibt (siehe Patient 1-14).

Möglich erscheint deshalb, dass Säuglinge, bei denen sich keine gastrointestinalen Symptome entwickeln, durch die chronische Kupfervergiftung besonders gefährdet sind. Kommt es dagegen im Verlauf der Vergiftung zu ausgeprägten gastrointestinalen Symptomen und im Folgenden zu erweiterter Diagnostik, kann die Vergiftung entdeckt werden.

So wird es verständlich, weshalb – wie in dieser Arbeit für Deutschland beschrieben – oder wie auch aus anderen Ländern, vereinzelt von überlebenden Patienten der Erkrankung berichtet wird.

Ist die täglich aufgenommene Menge des toxischen Agens nicht zu groß oder die Expositionszeit nicht zu lang ist, kann der menschliche Organismus sich offensichtlich vom akkumulierten Kupfer wieder befreien und sich erholen. So haben von den in Deutschland bekannt gewordenen Kindern mit CKV vier trotz manifester Erkrankung (mit nachgewiesener Leberzirrhose) überlebt.

Der Grund, weshalb diese Kinder überlebt haben ist bei dreien in der Tatsache zu sehen, dass die Diagnose noch rechtzeitig gestellt und in der Folge die Kupferexposition beendet worden ist. Beim vierten der Kinder wurde die Diagnose nicht gestellt, längere stationäre Behandlungen in mehreren Kliniken haben die Kupferexposition (zu Hause) jedoch jedes Mal unterbrochen, so dass das Kind schließlich ein Alter erreicht hat, in dem die mit Milchpulver und Wasser aus der Kupferleitung (Flachennahrung) durch Kuhmilch ersetzt und so die tägliche Kupferbelastung (unwissentlich) stark vermindert worden ist.

Wie die anamnestischen Untersuchungen zeigen verläuft die systemische Vergiftung zumeist für mehrere Monate inapparent und es ist deshalb durchaus möglich, dass sich bei „rechtzeitigem Abbruch“ der Vergiftung eine klinisch manifeste Erkrankung gar nicht entwickelt.

Entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung der sonst tödlichen verlaufenden Erkrankung ist deshalb, dass die Diagnose rechtzeitig gestellt und die erhöhte Kupferzufuhr sofort beendet wird. Voraussetzung dafür ist die Kenntnis der typischen Symptome und Zeichen der Erkrankung beim Patienten selbst und – da es sich um eine exogene Vergiftung handelt – die Kenntnis von verdächtigen Beobachtungen in seiner Umgebung.

6.6. Symptome und Zeichen der systemischen chronischen Kupfervergiftung

In diesem Kapitel werden alle Symptome und Zeichen besprochen, die nicht den gastrointestinalen Störungen zugeordnet werden können, sondern die dadurch entstehen, dass die Noxe Kupfer (aus dem Darm) in den Körper gelangt (systemische Vergiftung). Zunächst werden die Befunde besprochen, die anhand der Untersuchungen bei den schwer erkrankten Patienten, also im fortgeschrittenen Stadium der Vergiftung erhoben werden konnten (Abschnitt 6.6.1). Es folgt dann die Besprechung der Befunde der Patienten, die erst kurze Zeit oder in geringerer Menge kupferexponiert waren (Abschnitt 6.6.2).

6.6.1.) Symptome und Zeichen im fortgeschrittenen Stadium

6.6.1.1.) Die Kupferakkumulation im Kupferbelasteten Organismus

Bei Arbeitern in Kupferminen, Kupferhütten oder in Kupferverarbeitenden Betrieben sind Symptome und Zeichen aufgefallen, die auf eine Kupferakkumulation im Körper hinwiesen: grünliche oder grüngelbliche Färbung der Haut, der Schleimhäute und der Haare, ein dunkler oder auch purpurroter Saum des Zahnfleisches, sowie Kupfergeschmack; Erbrochenes und der Stuhl der Arbeiter waren ebenfalls grün verfärbt. Bei der Obduktion verstorbener Arbeiter fiel neben der *„grünlichen Färbung der Haut und der Haare auch der der Weichtheile und Knochen“* auf, darüber hinaus *„lässt sich Kupfer überall nachweisen“* (43) Damals wurden diese Symptome und Zeichen jedoch nicht als Hinweis auf eine chronische Kupfervergiftung angesehen.

Die Verkennung der Kupfervergiftung ist wohl so zu erklären, dass sich bei den Kupferexponierten keine Erkrankung von der Art entwickelte, wie sie von anderen Metallvergiftungen bekannt war.

Die Grünfärbung der inneren und äußeren Organe wurde zwar mit einer Kupferüberladung zurückgeführt, man schrieb dem Kupfer aber keine pathogenetische Bedeutung zu. So konnte sich die Meinung durchsetzen, eine chronische Kupfervergiftung gäbe es beim Menschen nicht.

Diese Ansicht musste, bedingt durch die Beobachtungen über die chronische Kupfervergiftung der Säuglinge und Kleinkinder, sowie die bei Erwachsenen, revidiert werden. Der früheren Ansicht kann heute auch deshalb leichter widersprochen werden, weil in Folge der Veröffentlichung von Wilson im Jahre 1912 über den „Morbus Wilson“ die durch eine endogene Kupferüberladung ausgelöste Krankheitseinheit erkannt und deren

Symptome und Zeichen bekannt wurden. Niemand wird deshalb heute noch daran zweifeln können, dass neben der endogenen auch eine exogene Kupferüberladung zu einer chronischen tödlichen Vergiftungskrankheit führen kann (69).

Im Folgenden werden die Befunde, die eine Überkuperung der Vergifteten anzeigen als erste diskutiert. Die überkuperten Patienten können über längere Zeit (bei den exogen vergifteten Säuglingen sind es mehrere Monate, bei den endogen vergifteten Patienten mit Morbus Wilson mehrere Jahre) symptomfrei bleiben, der Zustand ist jedoch als hoch pathologisch anzusehen, weil er bei Fortbestehen eine schwere, tödliche Krankheit auslösen kann. Es liegt nahe, die Überkuperung der Vergifteten mit der Hyperglykämie der Patienten mit Diabetes mellitus zu vergleichen: die hohen Konzentrationen von Kupfer oder Glukose lösen während einer längeren Phase der Inapparenz Organschäden aus, die bei dem späten Manifestwerden der Erkrankung dann häufig nicht mehr reversibel sind und zum Tod des Patienten führen.

6.6.1.1.1.) Die Hypercuprämie

Sucht man im Körper nach dem die Vergiftung auslösenden Agens, dem Kupfer, so stößt man auf die Hypercuprämie, also auf eine gegenüber der Norm erhöhte Serum-Kupferkonzentration (S-Cu-Konz). Es ist jedoch zu beachten, dass eine Messung allein des S-Cu ohne gleichzeitige Messung des Coeruloplasmins, diagnostisch wertlos ist. Denn beim Menschen wird unter normalen Bedingungen die S-Cu-Konz von der Coeruloplasminkonzentration bestimmt: das Coeruloplasminmolekül enthält nämlich - fest in das Molekül integriert - sechs Atome Kupfer (24) und neben dem im Coeruloplasmin gebundenen Kupfer kommt im Serum praktisch kein weiteres Kupfer vor (die Konzentrationen des Nicht-Coeruloplasmin-Kupfers (in $\mu\text{mol/l}$) liegt (bei einem Gesamtkupfer von ca. $20 \mu\text{mol/l}$) unter $0,2 \mu\text{mol/l}$ oder bezogen auf das Gesamtkupfer unter 1%.

Wegen der engen Korrelation zwischen S-Cu und Coeruloplasmin einerseits und den nur in Spuren nachweisbaren Konzentrationen des Nicht-Coeruloplasmin-Kupfers andererseits liegen z.B. bei Neugeborenen oder jungen Säuglingen mit ihren niedrigen Coeruloplasmin-Spiegeln die S-Cu-Konz niedrig und bei Patienten mit entzündlichen oder malignen Erkrankungen, aber auch bei Schwangeren oder bei Frauen unter hormoneller Antikonzeption (Östrogene) mit ihren hohen Coer-Spiegeln die S-Cu-Konz hoch. Eine solche Hypercuprämie, die hier mit „Hypercupraemia simplex“ bezeichnet werden soll, weil ihr lediglich eine Erhöhung des Coeruloplasmins und somit keine „echte“ Erhöhung der Cu-Konz zugrunde liegt (Cu und Coeruloplasmin sind synchron, entsprechend dem Cu/Coer-Koeffizienten erhöht), muss abgegrenzt werden von der echten Hypercuprämie, der „Hypercupraemia vera“, bei der neben dem Coeruloplasmin-Kupfer nennenswerte Konzentration von Nicht-Coeruloplasmin-Kupfer messbar sind.

Die Hypercupraemia vera ist pathognomonisch für Störungen im Kupferstoffwechsel. Sie kommt vor z.B. bei Patienten mit einem (nicht behandelten) Morbus Wilson, der sog. endogenen Kupfervergiftung, und - wie auch die Untersuchungen dieser Arbeit zeigen - bei Patienten mit der (exogenen) chronischen Vergiftung durch Kupfer im Trinkwasser. Walker-Smith and Bloomfield (108) waren 1973 die ersten, die - bei damals allerdings noch fraglicher Diagnose - bei einem 14 Monate alten australischen Kind, das - wie wir heute wissen - an der chronischen Kupfervergiftung starb, im eiweißfreien Serum eine Kupferkonzentration, also eine echte Hypercuprämie von $70 \mu\text{gCu/dl}$ oder $11 \mu\text{mol/l}$ (Vergleichswert: $<0,2 \mu\text{gCu/dl}$) gemessen haben. Anhand dem von den Autoren in ihrer Veröffentlichung außerdem angegebenen (errechneten) Coer-Spiegel von $14,5 \mu\text{g/dl}$ oder $1,1 \mu\text{mol/l}$, dem aus den Kontrollwerten zu errechnenden Cu/Coer-Koeffizienten von 7,18, dem somit zu erwartenden

S-Cu von 50 µg/dl oder 7,9 µmol und der gemessenen Gesamt-Cu-Konz von 117 µg/dl (18,4 µmol) lässt sich nach der in dieser Arbeit verwendeten Formel ($\mu\text{molNicht-Cpl-Cu/l} = 18,4 \mu\text{molCu/l} - 7,18 * 1,1 \mu\text{molCpl/l} = 18,4 \mu\text{molCu/l} - 9,9 \mu\text{molCu/l} = 10,5 \mu\text{molCu/l}$ (oder 67 µgCu/dl) ein erheblicher Kupferüberschuss errechnen. Dieser Wert weicht nur unwesentlich ab von dem von den Autoren gemessenen Wert von 70 µg/dl oder 11 µmol/l (s. o.).

Die Hypercupraemia vera der endogenen Kupfervergiftung (Morbus Wilson) unterscheidet sich von der exogenen Kupferüberladung (bei der Vergiftung) dadurch, dass in der Regel bei Morbus Wilson der Coeruloplasmin-Spiegel niedrig, bei der Vergiftung dagegen (Kapitel 4.9.) normal, manchmal sogar leicht erhöht ist (21).

Eine Hypercupraemia vera wird aber auch bei Patienten mit Störungen der Kupferausscheidung beobachtet, also z.B. bei cholestatischen Störungen einhergehen (89). Sie ist deshalb nicht pathognomonisch für die chronische Kupfervergiftung; sie kann aber ein deutlicher Hinweis auf eine Störung im Kupferstoffwechsel und somit auf die Diagnose chronische Kupfervergiftung sein.

Die diagnostische Bedeutung der Hypercupraemia vera würde jedoch erheblich eingeschränkt, wenn sie nicht direkt Folge der erhöhten Kupferaufnahme, sondern lediglich Folge der durch die chronische Kupfervergiftung hervorgerufenen Hepatopathie wäre. So leitet Bremner, 1974 (9) aus dem Krankheitsverlauf der chronischen Kupfervergiftung bei Tieren, insbesondere bei Schafen, ab, dass die Hypercuprämie ein Zeichen der zweiten Phase der Vergiftung ist. In dieser Phase, die ausgelöst wird durch eine plötzliche Freisetzung des in den Leberzellen (während der vorangehenden, von ihm als passive oder Akkumulations-Phase bezeichneten Periode der Vergiftung) gespeicherten Kupfers kommt es akut zum Leberzellzerfall und zur Hämolyse, als deren Folge dann die Hypercuprämie anzusehen wäre. Da die meisten Ergebnisse dieser Arbeit auf Untersuchungen bei Kindern im präfinalen Stadium der chronischen Kupfervergiftung beruhen, lassen sie sich nicht als Argument gegen die Deutung der Befunde durch Bremner verwenden. Außerdem ist es nicht nur möglich, sondern sogar wahrscheinlich, dass während einer akuten Hepatolyse mit gleichzeitiger Hämolyse, die aus den Hepatozyten und Erythrozyten freigesetzten Cuproproteine eine starke Hypercuprämie hervorrufen.

Auch wäre es möglich, dass eine sich während der chronischen Kupfervergiftung bereits in frühem Stadium entwickelnde Cholestase, als deren Korrelat die zu beobachtenden histopathologischen Veränderungen an den intrahepatischen Gallengängen anzusehen wären, eine Hypercuprämie bedingen könnten.

Andererseits hat sich – wie die Untersuchungen von Eife und Mitarbeitern in den Familien Kupfervergifteter Kinder gezeigt haben – die Hypercupraemia vera nachweisen lassen nicht nur bei den betroffenen Kindern, sondern auch bei einigen ihrer völlig gesund erscheinenden und in den laborchemischen Untersuchungen normale Blut- und Lebermesswerte zeigenden Angehörigen, die ebenfalls, wenn auch schwächer als die Patienten, kupferexponiert waren (Eife, persönliche Mitteilung).

Eine Hypercupraemie vera kann deshalb als ein primäres Zeichen der chronischen Kupfervergiftung angesehen werden.

6.6.1.1.2. Die Kupferakkumulation in der Leber

Eine Kupferakkumulation bzw. -speicherung in der Leber war der entscheidende Befund, der in Deutschland zur Entdeckung der chronischen Kupfervergiftung geführt hat (Patient 2-04). Den entsprechenden Untersuchungsbefund erhält man jedoch nur mittels Biopsie, ein Untersuchungsverfahren also, das nur bei fortgeschrittener Erkrankung gerechtfertigt ist und das sich - so das Ziel dieser Arbeit – bei eindeutigen Untersuchungsbefunden möglichst erübrigen sollte.

6.6.1.1.3. Die Kupferakkumulation in anderen Organen

Der Vollständigkeit halber sei hier erwähnt, dass die Speicherung des Kupfers bei der CKV kein auf die Leber beschränktes Ereignis ist: auch in anderen Organen wie Gehirn, Lungen, Herz, Pankreas, Muskulatur und Haaren wurde gespeichertes/akkumuliertes Kupfer gefunden. Äußerlich sichtbar wird die Speicherung in der Haut und in den Haaren. Deren Grünfärbung ist als Hinweis auf eine Kupfervergiftung bzw. auf Kupfer im Wasser anzusehen. Kupferspeicherung in Haaren wurde bei Arbeitern in Kupferminen und in Kupfer verarbeitenden Betrieben, aber auch – wie jüngste Arbeiten zeigen (106) - bei Probanden gefunden, denen eine Nahrung zugeführt wurde, deren Kupfergehalt über dem Siebenfachen der Norm lag.

6.6.1.1.4. Die Hypercuprurie

Als weiteres Kriterium des Cuprismus wurden in dieser Arbeit alle Daten erfasst, die Hinweise auf eine Hypercuprurie, geben können. Im Urin gesunder Menschen findet man nur Spuren von Kupfer, im Urin von Patienten mit endogener Kupfervergiftung dagegen hohe Konzentrationen. Es war deshalb zu erwarten, dass auch bei der exogenen Kupfervergiftung die Konzentrationen erhöht sind.

Tatsächlich ließ sich eine solche nachweisen (Kapitel 4.12.1.).

Ein D-Penicillamin-Test, durchgeführt bei zwei der Patienten, zeigte einen starken Anstieg der renalen Kupferexkretion.

Bei zwei der überlebenden Patienten konnte durch wiederholte Messungen von Kupfer im Urin nach Ende der Kupfervergiftung beobachtet werden, wie die Hypercuprurie allmählich abnahm und schließlich (nach ca. 1 Jahr) verschwunden ist. Ein D-Penicillamin-Test zu der Zeit fiel normal aus.

Auch für dieses Kriterium der chronischen Kupfervergiftung gilt, dass es – zumindest in voller Stärke – nicht spezifisch ist, denn eine erhöhte renale Kupferausscheidung findet man auch bei anderen Lebererkrankungen (82).

6.6.1.2. Die Hepatopathie – Hepatologische Befunde

Bei allen Patienten mit chronischer Kupfervergiftung im fortgeschrittenen Stadium ließ sich eine Hepatopathie nachweisen, so dass man diese als die Hauptmanifestation der CKV ansehen kann. Diese Beobachtung ist insofern wichtig, als in frühen Untersuchungen über die chronische Kupfervergiftung diese nicht mit einer Lebererkrankung in Verbindung gebracht worden ist. Dies liegt sicherlich einerseits daran, dass laborchemische Untersuchungen, wie z.B. die Bestimmung der Transaminasen, noch nicht möglich waren. Andererseits haben frühe Untersucher der chronischen Kupfervergiftung die Erkrankung nicht mit einer Erkrankung der Leber assoziiert. So erwähnt Kobert in seinem Lehrbuch der Intoxikationen von 1893 (43) bei Patienten im Finalstadium einer Erkrankung, die man aus heutiger Sicht auf eine chronische Kupfervergiftung zurückführen würde, zwar die „Kupferkoliken“, macht aber zur Leber bzw. zu einer Hepatopathie keine Aussagen, außer der Feststellung, dass diese (wie die anderen inneren Organe) grün gefärbt sei. Dass die Leber damals als hauptsächlich betroffenes Organ der Kupfervergiftung gar nicht in Betracht gezogen wurde, wird auch aus der Beschreibung der Untersuchungen von Fosbroke (26) deutlich. Der Autor geht bei seinen Studien über mögliche chronische Kupfervergiftung in Kupferhütten methodisch so vor, dass er zunächst alle Kupferbelasteten Arbeiter mit einer vergrößerten oder verhärteten Leber (Palpationsbefunde) aus seinen Studien ausschloss mit der Begründung, die Betroffenen seien wegen ihrer offensichtlich Alkohol bedingten Lebererkrankung keine geeigneten Probanden für die Studien.

Wenn man in frühen Arbeiten über die chronische Kupfervergiftung vergeblich nach Hinweisen auf eine Hepatopathie sucht, sollte man nicht vergessen, dass den frühen Untersuchern der Morbus Wilson unbekannt war, dass uns dagegen die Verbindung Kupfervergiftung und Hepatopathie zumindest in Verbindung mit der endogenen Vergiftung durchaus geläufig ist.

6.6.1.2.1. Hepatomegalie

Ein klinisches Zeichen der Hepatopathie ist die Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie). Eine solche wurde bei allen in dieser Arbeit erfassten Kindern (außer bei dem Neugeborenen 1-04) mit chronischer Kupfervergiftung bei der körperlichen Untersuchung entdeckt. Durchgeführt wurde diese 1. weil von den Eltern der Kinder eines der beiden Leitsymptome (ausladendes Abdomen (dicker Bauch) und Gelbsucht) entdeckt worden war oder 2. weil anderes Symptom, bei dem primär nicht an eine Hepatopathie gedacht werden musste (starke Blässe, Fieber, Nasenbluten, Gewichtsabnahme, Gewichtsstillstand) beobachtet wurde oder 3. bei einer routinemäßig durchgeführten Vorsorgeuntersuchung. Die durch den Palpationsbefund erkannte Hepatopathie wurde dann durch die blutchemischen Befunde (s. u.) bestätigt.

Nach genauer Durchsicht der Krankenakten muss man jedoch feststellen, dass bei Fehlen einer Hepatomegalie eine CKV keinesfalls ausgeschlossen ist. So wurde bei Patient 1-16 Wochen vor dem Manifestwerden seiner CKV (durch einen Ikterus) noch keine Hepatomegalie entdeckt und bei Patient 1-06 ließ sich die anlässlich der U5 entdeckte Hepatomegalie bei einer Kontrolluntersuchung einige Tage später nicht mehr finden. Erst später, präfinal, war sie wieder nachweisbar.

Die Hepatomegalie ist somit also das häufigste und diagnostisch verlässlichste Kriterien der CKV, sie ist jedoch ein – wie pathogenetisch nicht anders zu erwarten – sich erst nach

längerer (hier: monatelanger) Kupferexposition entwickelndes Zeichen. Man muss sie den Spätzeichen der CKV zurechnen.

6.6.1.2.2. Leberzellschädigung

Transaminasenerhöhung

In den fortgeschrittenen Stadien der CKV waren die Leberenzyme (GOT, GPT) regelmäßig erhöht. Darüber hinaus zeigte ein hoher De-Ritis-Quotient von >2 bei 10 von 11 der verstorbenen Patienten eine schwere Leberzellschädigung an.

Die Transaminasen im Krankheitsverlauf

Bei einigen Patienten (Patienten 1-07, 2-04, 2-11) wurde innerhalb weniger Tage nach der stationären Aufnahme in der Klinik ein Absinken der Transaminasen festgestellt. Dies kann zwei verschiedenen Ursachen haben. Als erstes kann ein rapid fortschreitender Leberzellzerfall mit „Ausbrennen“ der Hepatopathie in Betracht kommen (siehe dazu unten). Als zweites kann eine rasche „Erholung“ der Leber im kupferfreien Milieu der Klinik in Betracht kommen. Gestützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung bei zwei Patienten, bei denen nach ihrer Aufnahme in die Klinik die Transaminasen abfielen und nach ihrer (in Unkenntnis der Diagnose) erfolgten Entlassung aus der Klinik und einer damit verbundenen (nicht beabsichtigten) erneuten Kupferexposition zu Hause die Transaminasen wieder anstiegen (Exposition, vorübergehende Nichtexposition und Reexposition). Dem Wiederanstieg folgte dann bei den Patienten ein zweites Absinken der Transaminasen, nachdem einer der beiden Patienten erneut in die Klinik aufgenommen wurde (Patient 2-11) und der andere zu Hause kein kupferhaltiges Wasser mehr erhielt (Patient 2-04) (=endgültige Nichtexposition).

In dieser Abhängigkeit der Hepatopathie von Exposition, Nicht-Exposition und Re-Exposition durch Kupfer sehen wir ein verlässliches, die Kupfervergiftung beweisendes diagnostisches Kriterium.

Ein Absinken der Transaminasen nach Klinikaufnahme kann aber auch Zeichen einer weit fortgeschrittenen CKV sein, wie sich aus den Beobachtungen an Patient 1-08 erkennen lässt: nach der stationären Aufnahme des Patienten, der sich bereits im präfinalen Stadium der Vergiftung befand, sind die zuvor erhöhten Transaminasen deutlich abgesunken. Gleichzeitig stieg jedoch die Bilirubinkonzentration weiter an. Diese gegenläufigen Prozesse setzten sich bis zum Tod des Patienten fort. Hier zeigte das Absinken der Transaminasen keine Besserung, sondern im Gegenteil – trotz des kupferfreien Milieus – einen Zusammenbruch der Leberfunktionen an.

Hingewiesen sei hier besonders auch auf die Untersuchungsbefunde bei Patient 1-04, der – geboren nach einer Kupferbelasteten Schwangerschaft – am Tag nach der Geburt und in den folgenden Wochen ohne direkte Belastung durch Kupfer im Trinkwasser eine Hepatopathie mit parenchymatöser und cholestatischer Komponente aufwies, was mit einer intrauterinen Belastung zu erklären sein müsste.

Bilirubin

Als Ursachen für die Erhöhungen des Bilirubins kommt einerseits die immer nachweisbare Hepatopathie, andererseits auch eine mögliche durch die Kupfervergiftung hervorgerufene Hämolyse in Betracht, die besonders aus der Veterinärmedizin bekannt ist (30). Demnach ist die deutliche Erhöhung lediglich des **indirekten Bilirubins** als Hinweis auf die Leberzellschädigung und - in Verbindung mit der bei einigen Patienten gefundene Retikulozytose - als Hinweis auf eine Hämolyse oder auf die Kombination von

Parenchymschädigung der Leber und Hämolyse anzusehen. Die Erhöhung des **direkten Bilirubins** ist als Hinweis auf eine cholestatische Störung anzusehen. Bei einigen Patienten lassen die Befunde auf die Kombination aller dieser Störungen schließen.

6.6.1.2.3. Cholestase - Gestörter Galletransport

Cholestase

Störungen der Leberzellfunktionen können sich auch als Galletransportstörungen (Cholestase) zu erkennen geben. Im Serum lassen sich dann erhöhte Konzentrationen der γ GT, der AP, des direkten Bilirubins und – wie auch aus neueren systematischen Untersuchungen bei Kindern (73) zu schließen ist – des Nicht-Coeruloplasmin-Kupfers nachweisen.

So war bei 30 von 33 Patienten die γ GT und bei 23 von 28 Patienten das direkte Bilirubin erhöht.

Bei allen Patienten wurde auch eine Hypercuprämie in Form der Hypercupraemia vera nachgewiesen. Diese kann bedingt sein einerseits durch eine die Kupferexkretion übersteigende Zufuhr, andererseits durch eine Cholestase.

Die Hypercuprämie der chronischen Kupfervergiftung ist jedoch wohl nur zum geringen Teil durch die Cholestase, zum größeren jedoch durch den Cuprismus bedingt. Denn Patienten mit chronischer Kupfervergiftung (noch) ohne Zeichen einer Hepatopathie haben bereits eine Hypercuprämie.

Der cholestatische Prozess hat möglicherweise die Kupferausscheidung der Leber beeinträchtigt und die Hypercuprämie verstärkt (63).

6.6.1.2.4. Störungen der Leberfunktionen

Das oft erniedrigte C4 könnte ebenfalls auf eine eingeschränkte Leberfunktion zurückzuführen sein.

Blutungsneigung (Nasenbluten und gastrointestinale Blutungen, letztere vor allem in Verbindung mit Ösophagusvarizen) lassen sich bei der fortgeschrittenen chronischen Kupfervergiftung mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls der Hepatopathie zuordnen als Folge der Synthesestörung für Gerinnungsfaktoren (Quick-Wert).

Im Zusammenhang mit der Hepatopathie stehen einerseits die Blutungsneigung (Mangel an Gerinnungsfaktoren), die sich z.B. durch Nasenbluten zu erkennen gab (Patient 1-15) und die Entwicklung von Ösophagusvarizen (Umgehungskreislauf bei Leberzirrhose), die zu den schweren Massenblutungen führte (Patient 2-02 mit Schock und Dezerebrierung).

Alle Zeichen einer Hepatopathie, die keiner anderen Erkrankung sicher zuzuordnen sind, verlangen deshalb differentialdiagnostisch eine CKV in Betracht zu ziehen und machen die Suche nach einer solchen dringend erforderlich.

Insbesondere eine „Besserung des Patienten“, auf die (nahe liegend) aus dem Verschwinden oder dem Milderwerden von Symptomen oder Zeichen in der Klinik geschlossen wird, darf nicht als Zeichen einer milden, belanglosen hepatischen Störung geschlossen werden. Hinter dieser kann sich vielmehr die Reaktion des Organismus auf den „Entzug“ der Noxe Kupfer, der mit dem Wechsel vom häuslichen Milieu in die Klinik verbunden ist, verbergen.

6.1.3.) Hämatologische Befunde

6.1.3.1.) Rotes Blutbild

Eine starke Blässe ist nach den Beobachtungen dieser Arbeit ein häufiges Initialzeichen der CKV. Sie lässt sich zurückführen auf eine zumeist normochrome Anämie.

Diese könnte zum einen Ausdruck einer direkten Hämolyse durch das Kupfer sein, das – wie von einigen Tierspezies bekannt ist – bei Vergiftungen hämolytisch wirkt.

Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, dass eine erhöhte Kupferaufnahme zu einer verminderten Aktivität der Glukose-6-Phosphatase, damit zu einer verminderten Glukosekonzentration und zur Hämolyse führen kann (15, 30). Zum anderen könnte sie auch durch eine Hämolyse in der bei den meisten Patienten deutlich vergrößerten Milz bedingt sein (14).

6.6.1.3.2. Weißes Blutbild

Fast alle Patienten hatten im fortgeschrittenen Stadium der chronischen Kupfervergiftung eine erhebliche Leukozytose.

Die Ursache der Leukozytose ist nicht bekannt. Man darf sie sicherlich am ehesten als Ausdruck einer allgemeinen Entzündungsreaktion (104) ansehen, muss jedoch beachten, dass sie nicht infektiöser Natur ist. Denn ihre Stärke steht in keinem Zusammenhang mit dem häufig normalen oder nur leicht erhöhten CRP-Werten der Patienten. Wir sehen demnach in der Dissoziation zwischen extremer Leukozytose und CRP ein Charakteristikum der chronischen Kupfervergiftung.

Ein Kupfermangel dagegen ist gekennzeichnet durch eine Leukopenie.

Die Zahl der Leukozyten kann dabei so stark erhöht sein, dass – wie bei Patient 1-01– zunächst eine Leukämie für möglich gehalten wird.

6.6.1.4. Weitere Symptome und Zeichen der chronischen Kupfervergiftung

6.6.1.4.1. α -Fetoprotein (AFP)

Hohe Titer des α -Fetoproteins (AFP) sind in der Fetalzeit und absinkend in der frühen Säuglingszeit normal. Später gelten sie als Hinweis auf ein Hepatom oder Teratom. Sie können aber auch bei Leberzirrhosen vorkommen. Die in dieser Studie beobachteten Spiegel (Maximum bis 320000 bei Patient 2-05) sind aber deutlich über den bei Leberzirrhosen sonst beobachteten Konzentrationen. Möglicherweise bleibt es auch als Zeichen einer ungenügenden Leberzellreifung erhalten (65).

6.6.1.4.2. Immunstörungen

1. Hohe Spiegel der drei Hauptklassen der Immunglobuline (IgG, IgM, IgA). Ob es sich hierbei um eine generelle Erhöhung oder um hohe Konzentrationen spezifischer Antikörper handelt, muss durch weitere Untersuchungen geprüft werden.

Differentialdiagnostisch kann eine Erhöhung der γ -Globulinfraction sowie Hyper-Ig-ämien bei vielen akuten und chronischen Lebererkrankungen beobachtet werden.

2. Stark eingeschränkte Interferon-Bildung von Lymphozyten in vitro (Eife, persönliche Mitteilung).

6.6.1.4.3. Stark eingeschränkte Aktivität der sog. Natural-Killerzellen (NK-Zellen).

Pathologische Befunde zu 2. und 3. wurden nicht nur bei den Indexpatienten, sondern auch bei einigen ihrer (weit aus weniger Kupferbelasteten) Geschwister als einzige Auffälligkeit gefunden. Die beiden immunologischen Untersuchungsverfahren scheinen daher eine chronische Kupfervergiftung besonders empfindlich anzeigen zu können.

6.2) Zeichen im Frühstadium der systemischen chronischen Kupfervergiftung

Während der langen Inapparenz, welche - wie diese Untersuchungen zeigen - die chronische Vergiftung durch Trinkwasser aus Kupferrohren auszeichnet, wirken die Säuglinge in der Regel nicht krank, ja sie gedeihen in der Mehrzahl sehr gut, so dass sie – bis kurz vor dem Tod – als völlig gesund angesehen werden. Dies unterscheidet die exogen vergifteten Kinder von Kindern, die unter den verschiedenen angeborenen Stoffwechselstörungen leiden. Es gibt deshalb aus dieser Phase der Erkrankung so gut wie keine laborchemischen Untersuchungen der später dann manifest an der chronischen Kupfervergiftung erkrankten Kinder. Auch bei den Vorsorgeuntersuchungen sind, selbst dann wenn diese nur wenige Wochen vor Ausbruch der Erkrankung durchgeführt wurden, keine pathologischen Befunde aufgefallen; lediglich hatte ein Patient eine interkurrente Hepatomegalie.

Untersuchungsbefunde von Kindern mit chronischer Kupfervergiftung in der Latenzphase sind deshalb eine Rarität. Aus den Befunden lassen sich jedoch wichtige Rückschlüsse auf die Erkrankung ziehen; deshalb werden sie hier im Einzelnen besprochen.

Unter den Kindern, die Kupfer bedingt eine gastrointestinale Erkrankung durchmachten, kann die bei Patient 2-11 beschriebene Abhängigkeit der Hepatopathie von der Kupfer-Exposition, der unterbrochenen Exposition und der folgende Re-Exposition und dem dann folgenden Ende der Exposition anschaulich beobachtet werden.

Obwohl die meisten Kinder im Frühstadium nur an unspezifischen Störungen leiden, könnten die entsprechenden Symptome auf die Vergiftung hinweisen. Diese müssen jedoch richtig gedeutet werden. Ein Beispiel hierfür wird im folgenden Kapitel diskutiert. Die Erkrankung bei den übrigen während der Latenzphase diagnostizierten Vergiftungen sind durch Untersuchungen aufgedeckt worden, durch die Ärzte sich durch familienanamnestische Beobachtungen veranlasst sahen (Kapitel 6.2.1 und 6.2.2).

6.6.2.1.) Die Hypercuprämie im Kupferbelasteten Organismus

Die „echte Hypercuprämie“ ist nach den oben beschriebenen Beobachtungen, aber auch nach den Beobachtungen von Walker- Smith (108) ein Charakteristikum der schweren, präfinalen chronischen Kupfervergiftung. Sie ist aber offensichtlich auch ein Frühsymptom und – so darf man sicher annehmen - essentiell für die Entwicklung der Erkrankung.

Bei zwei Kindern konnten früh Cu und Coeruloplasmin gemessen und das Nicht-Cp-Cu errechnet werden.

Das Erste der beiden früh untersuchten Kinder (Patient 2-11) war vom 3 bis zum 6. Lebensmonat kupferexponiert und litt unter permanentem Erbrechen. Seine Vergiftung wurde nach ca. 122 Tagen Exposition diagnostiziert (siehe im folgenden Kapitel 6.2.2) und am selben Tag Kupfer und Coeruloplasmin bestimmt. Die Nicht-CpCu-Konzentration lag bei $>3 \mu\text{mol/l}$ und war bei einer zweiten Untersuchung ohne Exposition zwei Jahre später nicht mehr vorhanden.

Das Zweite der beiden Kinder war der nachfolgende Bruder der an der chronischen Kupfervergiftung verstorbenen Patientin 1-12, deren Mutter in der zweiten Schwangerschaft noch mehrere Monate lang Kupfer belastet war. Auf Drängen des Geburtshelfers wurde der Junge nach der Geburt am 2. Lebenstag untersucht: es zeigte sich im Serum – untypisch für das Lebensalter – eine hohe Cp- und ein hohe Cu-Konzentration, eine Dissoziation zwischen beiden und echte Hypercupriämie. Der Junge erhielt nur normales Trinkwasser und die Untersuchung wurde im 1. Lebensjahr wiederholt; die Werte waren dem Alter entsprechend normal, die Hypercupriämie war verschwunden.

6.6.2.2.) Die Hepatopathie im Frühstadium der chronischen Kupfervergiftung

Die Erhöhung der Leberwerte als Zeichen einer Leberzellschädigung wurde bei allen Patienten mit chronischer Kupfervergiftung im Spätstadium beschrieben. Meist hatten die Patienten zu diesem Zeitpunkt jedoch bereits histologische Veränderungen und eine reduzierte Leberfunktion als Folge einer lang anhaltenden Schädigung.

In dieser Arbeit konnten zwei Patienten vorgestellt werden, bei denen sich eine sehr frühe Veränderung der Transaminasen ohne schwere Zeichen der Erkrankung fand.

Bei dem unter 6.2.1. beschriebenen Patienten 2-11 fanden sich im Rahmen der Abklärung des Erbrechens die Transaminasen milde erhöht, waren nach 4 Tagen ohne Exposition rasch rückläufig.

In Unkenntnis der Ätiologie zeigte sich nach 17 Tagen unter erneuter Exposition rasch die gleiche Symptomatik mit Erbrechen, bei der zweiten stationären Aufnahme konnten die zwischenzeitlich normalisierten Transaminasen abermals erhöht gemessen werden.

Nach der endgültigen Beendigung der Exposition 70 Tage nach Kupferentzug fielen die Transaminasen in den Normbereich ab und blieben auch im Verlauf unauffällig.

Ähnliches zeigte sich bei Patient 2-09. Nur durch Pressemitteilungen über die mögliche Gefährdung durch Kupfer im Trinkwasser alarmiert, wurde von der Mutter vor dem Auftreten von Symptomen und Zeichen eine Labordiagnostik veranlasst. Auch hier fand sich eine milde Erhöhung der Transaminasen, welche sich nach Beendigung der Exposition rasch normalisierte.

Es bleibt daraus zu folgern, dass eine milde Erhöhung der Transaminasen, auch in Kombination mit gastrointestinaler Symptomatik, differentialdiagnostisch an eine CKV denken lassen muss.

6.7. Die Sicherheit der Diagnose „Chronische Kupfervergiftung“ bei den in Deutschland bekannt gewordenen und gemeldeten Patienten

Die Auswertung aller Beobachtungen, an den in der Erfassungsstelle für Kupfervergiftungen gemeldeten Patienten, ergibt – wie in den vorangehenden Kapiteln beschrieben –, dass es *den Befund* oder *die Messgröße*, aus welcher die Diagnose chronische Kupfervergiftung verlässlich abgeleitet werden kann, nicht gibt. Die CKV teilt eine Reihe von Symptomen und Zeichen mit anderen Erkrankungen, so dass keines von ihnen als spezifisch angesehen werden kann. Die Diagnose lässt sich jedoch aus bestimmten Konstellationen (Spektralen) von Befunden und Beobachtungen durchaus sicher bzw. mit großer Wahrscheinlichkeit ableiten.

Teilt man den Sicherheitsgrad der Diagnose in drei Stufen, so ergibt sich die in der folgenden Tabelle wiedergegebene Einteilung.

Tabelle D-2

Die Klassifizierung (A) gesicherter, (B) wahrscheinlicher und (C) möglicher Kupfervergiftungen

(A) gesicherte Kupfervergiftung

- A-1 Erkrankung mit einer Kupferakkumulation in der Leber, die quantitativ mit einer normalen Kupferaufnahme nicht vereinbar ist.
- A-2 Erkrankung mit den für die Kupfervergiftung bzw. der ICC typischen histologischen Kriterien (Leber)
- A-3 Erkrankung mit Symptomen und Zeichen, deren Auftreten, Verschwinden und wieder auftreten abhängig von Kupferexposition, Kupferentzug und Kupfer-Reexposition beobachtet wurde.

(B) Wahrscheinliche Kupfervergiftung

- B-1 Erkrankung eines Patienten, dessen Geschwister – mit gesicherter Kupfervergiftung – an einer identischen oder ähnlichen Erkrankung litt.
- B-2 Erkrankung, die in einer Geschwisterreihe nur bei den Kupferexponierten, nicht aber bei den Nicht-Kupferexponierten auftritt
- B-3 Erkrankung, deren Symptome und Zeichen während einer Kupferexposition beobachtet wurden, bei Kupferentzug jedoch verschwunden sind.
- B-4 Erkrankung mit einem für die Kupfervergiftung typischen Verlauf
- B-5 Zustand mit den spezifischen Zeichen des Kuprismus (Hypercupraemia vera und Hypercuprurie) während einer Kupferexposition

(C) Mögliche Kupfervergiftung

- C-1 Erkrankung bei einem Kupferbelasteten Kind, die anderweitig nicht zu erklären ist
- C-2 Zustand mit erhöhter Kupfermenge in Leber, Blut oder Urin ohne Hinweis auf eine andere Störung oder Erkrankung, welche die Überkupferung erklären könnten.
- C-3 Erkrankung eines Patienten ohne Trinkwasseranalyse, aber mit anderen Hinweisen auf eine Kupferbelastung des Trinkwassers (z.B. Erkrankung anderer Bewohner des Hauses oder Erkrankung von Haustieren (Hunde, Fische), Wasserrohrbruch, Verfärbung der Haare).

6.8. Vergleich zwischen der chronischen Kupfervergiftung in Deutschland und der Indian Childhood Cirrhosis (vorwiegend in Indien)

Die chronische Kupfervergiftung in Deutschland und die sog. ICC müssen heute - wie oben beschrieben und diskutiert – als identische Erkrankungen angesehen werden. Nachdem die Untersuchungen dieser Arbeit für die chronische Kupfervergiftung ein Spektrum von Symptomen und Zeichen aufgedeckt haben, das die Diagnose sicher zu stellen erlaubt, soll anhand dieses Spektrum nach Unterschieden und Gemeinsamkeiten der Erkrankungen in Indien und Deutschland gesucht werden. Gemeinsamkeiten würden die Annahme, dass es sich um identische Erkrankungen (jeweils Kupfervergiftungen) handelt, bestätigen, Unterschiede würden die Annahme möglicherweise in Frage stellen.

Hier sollen verglichen werden der Zeitpunkt der Erstmanifestation und die Erstsymptome, sowie die laborchemischen Befunde. Besonders soll auch überprüft werden, ob - wie bei den Patienten in Deutschland - auch bei den Patienten in Indien die Hypercuprämie (in Form der Hypercupraemia vera) beobachtet wurde.

Da die ICC aus Indien verschwunden ist, nachdem die Bevölkerung vor der Verwendung von Kupfer- und Bronzegefäß im Haushalt gewarnt worden war (6), wird hier von der Erkrankung als eine Krankheit der Vergangenheit gesprochen – im Gegensatz zur Kupfervergiftung in Deutschland, die bei uns noch immer präsent ist. Die Tiroler Form der chronische Kupfervergiftung wird in diese Gegenüberstellung nicht aufgenommen, weil sie – aus laborchemischer Sicht – zu früh (Hauptmanifestationszeit waren die 40er Jahre) nicht mehr aufgetreten ist und deshalb mangels laborchemischer Befunde und jeglichem Fehlen von Kupferbestimmungen keine zu Vergleichen verwertbaren Informationen vorliegen.

Tabelle 3: Vergleich zwischen CKV und ICC

<u>Untersuchungsbefunde</u>	<u>Chronische Kupfervergiftung</u> (Anzahl der patholog. Befunde / entspr. untersuchte Patienten)	<u>Indian Childhood Cirrhosis</u> (Literaturangabe)
Erstsymptome	Ikterus Nahrungsverweigerung dicker Bauch	Dicker Bauch Fieber Ikterus (9)
Zeitpunkt der Erstmanifestation	1. und 2. Lebensjahr	2. bis 5. Lebensjahr (64)
Kupfergehalt der Leber	Erhöht (14/14)	Erhöht (86)
Hämoglobin	Vermindert (17/33)	n. u.
Erythrozytenzahl	Vermindert (22/33)	Vermindert (14)
Mikroskopische Besonderheiten der Erythrozyten	Anisozytose (9/33) Polychromasie (5/33) Poikilozytose (5/33)	Anisozytose, Poikilozytose (14)
Haptoglobin	Selten vermindert (2/11)	n. u.
MCV, MCH und MCHC	Meist normal	MCV vermindert (14)
Retikulozyten	Meist erhöht (22/26)	n. u.
Immunglobuline: IgA, IgM und IgG	Oft erhöht IgG (7/20), IgA (7/20), IgM (11/20)	Alle erhöht (92)
Bilirubin, gesamt	Meist erhöht (27/33)	Ikterus (64)
Komplement-Faktoren C3, C4	C3 normal, C4 vermindert (7/8)	C3 n. u., C4 vermindert (0)
Leberenzym GOT	erhöht (32/33)	n. u.
Leberenzym GPT	erhöht (31/33)	mäßig erhöht ()
De Ritis Quotient (GOT/GPT)	meist >2	n. u.
Leberenzym γ-GT	erhöht (30/32)	Immer erhöht (29)
Alk. Phosphatase	variabel (14/28)	Variabel (29)
Leukozyten	Leukozytose (22/31)	Leukozytopenie (14)
Quick PTT	verminderter Quick (21/30), verlängerte PTT (19/26)	n.u.
AFP	erhöht (4/20)	erhöht (59)
Kupfer im Serum	erhöht (21/25)	normal oder erhöht (64)
Coeruloplasmin im Serum	normal (20/24)	normal oder erhöht (64)
Nicht-Coeruloplasmin- gebundenes Kupfer	erhöht (16/20)	erhöht (64)
Urin-Kupfergehalt	erhöht (7/11)	erhöht (66)

Legende: n.u. = nicht untersucht

Kommentar

Aus der Gegenüberstellung der wichtigsten Charakteristika in Tab. 3 lässt sich ablesen, dass es außer dem Erkrankungsalter bzw. dem Alter der Patienten beim Tod und den Abweichungen der Leukozytenzahlen alle Befunde übereinstimmen. Um die völlige Identität beider Erkrankung beweisen zu können, müsste eine Erklärung für die Abweichungen gefunden werden. Dies wird im Folgenden versucht.

In Deutschland lassen sich die Patienten drei Gruppen zuordnen:

Gruppe I (eine kleine Gruppe):

Erstmanifestation in den ersten vier Lebensmonaten

Gruppe II (die größte Gruppe):

Erstmanifestation im fünften bis fünfzehnten Lebensmonat

Gruppe III (eine kleine Gruppe):

Erstmanifestation im Alter zwischen 1,5-5,8 Jahren.

In Indien war das Manifestationsalter in der Regel höher und zwar zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr. Eine frühere Manifestation kam nur selten vor (839).

In Deutschland ist die Mehrzahl der vergifteten Kinder im Alter von einem Jahr, in Indien dagegen im Kleinkindalter, also im zweiten bis vierten Lebensjahr verstorben.

Diese beiden Beobachtungen scheinen auf den ersten Blick der Annahme einer identischen Erkrankung (chronische Vergiftung), in Indien und Deutschland zu widersprechen. Tatsächlich bestätigen sie aber (indirekt) die Annahme. Denn in beiden Ländern ist zwar die Noxe Kupfer identisch, der Zeitpunkt ihrer Einnahme ist jedoch verschieden. Die Kinder in Deutschland erhalten das Kupfer über die kontaminierte Säuglingsnahrung, für deren Zubereitung Milchpulver in Trinkwasser aus Kupferleitungen gelöst wird. Im zweiten Lebenshalbjahr bereits wird die Säuglingsnahrung allmählich durch Kuhmilch ersetzt. Mit dieser Umstellung nimmt die überhöhte Kupferzufuhr ab, weil immer weniger Trinkwasser für die Zubereitung der Säuglingsnahrung (Auflösen des Milchpulvers) verwendet wird. Die Kinder in Indien dagegen erhielten das Kupfer über kontaminierte Kuh- oder Büffelmilch, die erhitzt oder aufbewahrt wurde in nicht- oder schlecht verzinnnten Kupfer- oder Bronzegefäßen. Diese Milch erhielten die Säuglinge kontinuierlich, d.h. auch über die Säuglingszeit hinaus. Die Kupfervergiftung in Indien ist also im Gegensatz zu der in Deutschland nicht obligat mit Ende der Säuglingszeit beendet. Das Auftreten der Erkrankung in unterschiedlichem Lebensalter der Kinder ist somit leicht zu erklären.

Diese Erklärung ist auch vereinbar mit der Beobachtung über die ungewöhnliche späte bzw. frühe Erkrankung einiger Kinder in Deutschland. Bei zwei Kindern entwickelte sich die Erkrankung erst spät: sie waren als Säuglinge nicht kupferexponiert und tranken später große Mengen kupferhaltigen Trinkwasser mit Tee. Bei zwei weiteren Kindern entwickelte sich die Erkrankung ungewöhnlich früh: ihre Mütter waren während der gesamten Schwangerschaft kupferexponiert, so dass die Vergiftung der Kinder mit Sicherheit bereits intrauterin begonnen hat.

6.9. Die entscheidenden diagnostischen Kriterien

Aus den eigenen Untersuchungen und dem Vergleich dieser mit denen bei Kupfervergifteten Kindern aus anderen Ländern ergibt sich, dass die Diagnose chronische Kupfervergiftung auf verschiedene Weise gesichert werden kann.

Wichtig ist die Noxe Kupfer im Patienten nachzuweisen. Dies kann durch Messung bzw. Berechnung des Nicht-Cp-Cu im Serum, Kupfermessungen in Organen (insbesondere im Hauptspeicherorgan, der Leber) oder im Urin geschehen.

Am besten dokumentiert ist die Hepatopathie, die durch Leberzelluntergang und eingeschränkter Leberfunktion, einschließlich einer Cholestase äußern kann.

Immunstörungen mit einerseits Stimulation der Immunglobulin-Synthese und andererseits Suppression lymphozytärer Funktionen, wie Interferon-Bildung und NK-Aktivität scheinen charakteristisch für die chronische Kupfervergiftung, sind jedoch nur bei wenigen Patienten systematisch untersucht worden.

Die Kupferinduzierte Hämolyse, die bei einer Reihe von Tierspezies Haupt-Todesursache ist, wird auch bei den vergifteten Säuglingen beobachtet. In ihrer Häufigkeit steht sie, wie auch beim Morbus Wilson, hinter der Hepatopathie.

Das „familiäre“ Auftreten der Erkrankung ist nicht genetisch, sondern durch die Kupferbelastung in den Häusern der betroffenen Familien erklärt.

7. Zusammenfassung

Zeitgleich mit der Einführung der Kupferrohre als Leitungen in der Trinkwasserinstallation in Wohnhäusern ist in Deutschland eine Erkrankung aufgetreten, die zunächst nicht als Entität erkannt und für die auch keine Ursache gefunden werden konnte. Die Krankheit befällt vor allem nichtgestillte Säuglinge, die fast alle bis kurz vor ihrem Tod völlig gesund erscheinen und manifestiert sich vorwiegend als Lebererkrankung. 1986 wurde als ihre Ursache eine chronische Kupfervergiftung (CKV) entdeckt, die ausgelöst wird durch erhöhte Konzentrationen von Kupfer (Cu) in der Säuglingsnahrung. Das Kupfer stammt aus den kupfernen Leitungen der Trinkwasserinstallation. Mit dieser Erkenntnis wurde verständlich, weshalb die Krankheit bevorzugt nichtgestillte Säuglinge befällt: ihre „Flaschenmilch“ wird in der Regel aus Milchpulver hergestellt, das in Wasser aufgelöst wird; ist das Wasser kupferhaltig erhält der Säugling außer dem Kupfer im Milchpulver das Kupfer des Trinkwassers, in jedem Fall eine Überdosis. Beginn, Dauer und Stärke der Exposition bestimmen dann den Verlauf der so induzierten CKV. Gleichzeitig mit dieser Erkenntnis wurde entdeckt, dass die Erkrankung histopathologisch identisch ist mit einer Erkrankung, die seit dem Ende des 18. Jahrhunderts in Indien endemisch auftrat und als „Indian childhood cirrhosis“ (ICC) bezeichnet wird.

Nach der Entdeckung der Erkrankung wurde im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München ein Dokumentations- und Informationszentrum für die chronische Kupfervergiftung bei Kindern eingerichtet. Dem Zentrum wurden in den folgenden Jahren ca. 100 Patienten bekannt (durch Meldungen von Patienten, Angehörigen und Nachbarn, von niedergelassenen Ärzten und Klinikärzten, von Pathologen und durch familien- und nachbarschaftsanamnestische Erhebungen der Zentrumsmitarbeiter), bei denen sich kupferbedingte Störungen und Erkrankungen nachweisen ließen.

Ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung und der Vergiftung durch Kupfer galt jedoch nur als gesichert, wenn sich in der Leber hohe Kupferkonzentrationen oder das typische Bild der ICC nachweisen ließ. Diese Befunde konnten jedoch nur durch eine Biopsie (oder Autopsie) gewonnen werden. Aus der Sicht der Pädiater war dieser Zustand unbefriedigend, denn eine Diagnose sollte möglichst früh (d.h. möglichst im Frühstadium einer Erkrankung und nicht erst nach Entwicklung einer Leberzirrhose) und möglichst ohne eingreifende, den Patienten sehr belastende Untersuchungen gestellt werden können.

In dieser Arbeit werden von Kindern, die an einer schweren Form der chronischen Kupfervergiftung erkrankten, alle anamnestischen Angaben, Lebens-, Ernährungs- und Umweltbedingungen (insbesondere die Wasserversorgung und die Art der Wasserleitungen), sowie die klinischen und laborchemischen Untersuchungsbefunde zusammengetragen und bewertet. Die Untersuchungen umfassen Aufzeichnungen über 33 schwer erkrankte (19 verstorbene und 14 überlebende) Patienten in Deutschland. Außerdem werden die Befunde verglichen mit veröffentlichten Befunden von Kindern und Erwachsenen aus anderen Ländern, bei denen sich ebenfalls eine CKV entwickelt hat. Ziel der Untersuchungen war es, ein Befundmuster zu finden, anhand dessen die Diagnose CKV mit großer Sicherheit gestellt werden kann.

Eigenanamnestische Befunde

Die Anamnese war bei der Mehrzahl der schwer erkrankten Säuglinge und Kleinkinder leer. Insbesondere fehlten fast bei allen Erkrankten die von der akuten Kupfervergiftung (aKV) bekannten gastrointestinalen Symptome Übelkeit, Koliken, Erbrechen und Diarrhöe. Die

Kinder sind gut gediehen und haben gut getrunken, bei einigen wurde im zweiten Lebenshalbjahr über einen auffallenden Durst berichtet.

Familienanamnestische Befunde

Eine tödlich verlaufende Erkrankung ist – mit nahezu identischem Verlauf – in einer Familie bei drei und in zwei Familien bei zwei Kindern (einmal bei zweieiigen Zwillingen) aufgetreten. In einer weiteren Familie ist ein Kind verstorben und ein zweites schwer erkrankt; es hat jedoch überlebt, nachdem die Diagnose gestellt wurde und das Kind kein Wasser mehr aus der Kupferleitung des Hauses erhalten hat.

Bei gesund erscheinenden, weniger stark kupferexponierten Geschwistern, Eltern und Großeltern der Patienten konnte eine echte Hypercuprämie nachgewiesen werden haben.

Einige Familienangehörige (Eltern, Großeltern) litten unter gastrointestinalen Beschwerden, wenn sie Wasser aus der Kupferleitung ihrer Häuser tranken.

Nachbarschaftliche Anamnese

Einige Nachbarn der Familien mit kupfervergifteten Kindern litten ebenfalls unter gastrointestinalen Beschwerden nach dem Trinken von kupferhaltigem Wasser in ihren Häusern. Bei anderen wurden Verfärbungen (Grünfärbung) der Haare beobachtet.

Zeitliches und örtliches Auftreten der Erkrankung in Deutschland

Das Auftreten der Erkrankung konnte bis 1978 zurückverfolgt werden, wahrscheinlich ist sie – nicht diagnostiziert - aber bereits früher aufgetreten. Da bis jetzt immer wieder neue Erkrankungen gemeldet werden, muss man die Erkrankung als in Deutschland endemisch bezeichnen.

Krankheitsmeldungen kamen aus dem Bayerischen Wald, dem Emsland, aus Niederbayern, dem Sauerland, dem Odenwald, dem Schwarzwald und dem Elbsandsteingebirge.

Kupferbelastung der Patienten

Alle Patienten erhielten Wasser aus Kupferleitungen. Keines ihrer Geschwister, das als Säugling vor Einbau oder nach Ausbau der Kupferleitungen in denselben Häusern oder in anderen Häusern ohne Kupferleitungen lebte, ist erkrankt.

Erstsymptome

Da alle in dieser Arbeit erfassten Patienten Säuglinge und junge Kleinkinder waren, konnten Symptome im Sinne subjektiv empfundener Beschwerden nicht ermittelt werden. Nur eines der Kinder hat viel, vor allem nachts, geschrien; bei diesem Patienten wurde die Erkrankung früh diagnostiziert.

Erstzeichen

Erstzeichen im Sinne objektiver Beschwerden waren (mit abnehmender Häufigkeit) Ikterus, Nahrungsverweigerung, ausladendes Abdomen, Dystrophie, Müdigkeit, Erbrechen, Blässe, helle Stühle, Unruhe und Schreien, Polydipsie, Muskelhypotonie, Gewichtsverlust, Fieber, Nasenbluten, Husten, Juckreiz. Diese Krankheitszeichen, die nicht sämtlich kausal mit der Krankheit zusammenhängen müssen, waren der Anlass für weitere Untersuchungen bei den Patienten.

Zeitpunkt der Erstmanifestation

Entsprechend dem Zeitpunkt des Auftretens von Erstzeichen und Erstsymptom lassen sich 31 der Patienten drei Krankheitsgruppen zuordnen: Gruppe 1: frühes Manifestationsalter: 1. bis 3. Lebensmonat (n = 10); Gruppe 2: „übliches“ Manifestationsalter: 4. bis 17. Lebensmonat (n = 17); Gruppe 3: spätes Manifestationsalter: ab 18. Lebensmonat (n = 4).

Krankheitsverlauf

Die schwere CKV der Säuglinge führt bei der Mehrzahl zum Tod zwischen dem 9. und 13. Lebensmonat. Krankheitszeichen werden erst unmittelbar (in der Regel Tage bis wenige Wochen) vor dem Tod erkennbar. Häufigstes Krankheitszeichen im Spätstadium ist ein großes Abdomen, das verursacht wird durch eine Hepatomegalie, die wiederum (in dem Stadium) immer ertastet werden konnte.

Trotz (histologisch gesicherter) Leberzirrhose haben einige der Patienten, deren Krankheit relativ früh diagnostiziert wurde, überlebt (inzwischen mehr als 18 Jahre), nachdem sie nur noch kupferfreies Wasser erhielten und die Krankheitszeichen innerhalb von 2 Jahren verschwunden sind.

Körperliche Untersuchungsbefunde

Die körperliche Untersuchung deckte bei allen Patienten eine Hepatomegalie auf. Anlass der Untersuchung war entweder ein Erstzeichen oder eine der empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen bei Kindern.

Laborchemische Untersuchungen

Diese deckten bei allen verstorbenen und bei der Mehrzahl der überlebenden Patienten eine **Hepatopathie** mit einer Erhöhung der Transaminasen SGOT, SGPT und γ GT. Ihr Absinken unmittelbar nach der stationären Aufnahme in die Klinik (und damit der Beendigung der Kupferexposition zu Hause) kann einerseits als diagnostisches Kriterium angesehen werden und andererseits als prognostisch gutes Zeichen gelten. Letzteres gilt jedoch nur, wenn sich die Bilirubinspiegel gleichsinnig verhalten. Ein Absinken der Transaminasen bei gleichzeitigem Ansteigen des Bilirubins erwies sich dagegen als infaustes Zeichen. Prognostisch ungünstig erwies sich auch ein auf >2 erhöhter DeRitis-Quotient.

Aus toxikologischer Sicht die Diagnose beweisend ist ein erneuter Anstieg der Transaminasen nach (unbeabsichtigter) Kupferreexposition, wie es bei Patienten beobachtet werden konnte, die – als ihre Erkrankung noch nicht als Vergiftung erkannt worden war - vorübergehend nach Hause und damit ins kupferhaltige Milieu entlassen worden waren.

Eine **cholestatiche Komponente** der Hepatopathie ließ sich bei etwa der Hälfte der Patienten durch eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der LDH nachweisen.

Hinweisend auf die **Schwere der Hepatopathie** war die **Minderung der Cholinesterase**, **Verlängerung der PTT** und **Verminderung des Quick-Wertes**, die bei fast allen verstorbenen Patienten gefunden wurde.

Eine besondere Bedeutung kommt der bei vier Patienten beobachteten starken **Erhöhung des α -Fetoproteins** zu. Dieser Tumormarker für das primäre Leberzellcarcinom und für Keimzelltumoren kann bei der CKV differentialdiagnostisch fehlleiten.

Unter den **Blutbildbefunden** ist besonders die **Leukozytose** beachtenswert, die Zweidrittel der Patienten gefunden wurde. Bei einem Patienten war sie so ausgeprägt, dass anfänglich eine Leukämie vermutet wurde. Auch kann sie, insbesondere zusammen mit der ebenfalls beobachteten Linksverschiebung, differentialdiagnostisch fehlleiten und eine schwere Infektion vortäuschen. Dem klinischen Zeichen Blässe entspricht die bei fast allen verstorbenen Patienten gefundene **Anämie** mit **verminderter Erythrozytenzahl** und **Retikulozytose**.

Auffallend häufig wurden auch pathologische **immunologische Befunde** gemessen: eine **Hypergammaglobulinämie** aller drei Hauptklassen, die **verminderte NK-Zellaktivität** und die **Erhöhung der C3-Komplementfraktion**

Keiner der bisher genannten Befunde kann als spezifisch für die CKV angesehen werden, das Spektrum insgesamt ist jedoch sehr ungewöhnlich, so dass es allein deshalb den Verdacht auf eine ungewöhnliche Erkrankung lenken kann.

Anders verhält es sich dagegen mit den **kupferspezifischen Befunden**.

Regelmäßig gefunden wurden **Hypercupriurie** und die **echte Hypercuprämie**, also ein Missverhältnis zwischen Coeruloplasmin (Cp) und Cu (hier mit einem erheblichen Cu-Überschuss). Die Cp-Konzentrationen lagen dabei immer im Normbereich.

8. Literaturverzeichnis:

1. Adamson M, et al.: Indian childhood cirrhosis in an American child. *Gastroenterology* 1992;102:1771-1777
2. Airede AI: Serial copper and ceruloplasmin levels in African newborns with emphasis on the sick and stable preterm infant, and their antioxidant capacities. *Early Hum Dev* 1998;52:199-210
3. Aljajeh IA, et al.: Indian childhood cirrhosis- like liver disease in an Arab. *Child. A brief report. Virchows Archiv* 1994;424:225-7
4. Baker A, Gormally S, et al.: Copper- associated liver disease in childhood. *J Hepatol* 1995 Nov;23(5):538-43
5. Bartok L, et al.: Juvenile Zirrhose mit hochgradiger Kupferspeicherung in der Leber. *Acta hepato- splenol.* 1971 18:119-28
6. Bavdekar AR, et al.: Long term survival in Indian childhood cirrhosis treated with D- penicillamine. *Arch Dis Child* 1996;74:32-5
7. Bent S, Böhm K: Kupferinduzierte Leberzirrhose bei einem 13 Monate alten Jungen. *Gesundh.- Wes.* 1995; 57: 667-69).
8. Bhave SA, et al.: Incidence and clinical features of ICC. *Indian Pediatr* 1983;20:741-52
9. Bremner I.: Manifestations of copper excess. *Am J Clin Nutr.* 1998 May;67(5 Suppl):1069S-1073S. Review.
10. Brown NL, et al.: Bacterial resistances to mercury and copper. *J Cell Biochem* 1991;46:106-14
11. Carmichael PL, et al.: Detection of bulky DNA lesions in the liver of patients with Wilson's disease and primary haemochromatosis. *Mutat Res* 1995;326:235-43
12. Casaril M, et al.: Serum copper and ceruloplasmin in early and in advanced hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic relevance. *Tumori* 1989 31;75:498-502
13. Cauza E, et al.: Screening for Wilson's disease in patients with liver diseases by serum coeruloplasmin. *J Hepatol* 1997;27:358-62
14. Chandhary SK: Anaemia in ICC. *J Trop Pediatr* 1986;32:206-7
15. Clopton DA, Saltman P: Copper- specific damage in human erythrocytes exposed to oxidative stress. *Biol Trace Elem Res* 1997;56:231-40

16. Daimon M, et al.: Fine structure of the human ceruloplasmin gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1995 Mar 28;208(3):1028-35
17. Danks DM: Hereditary disorders of copper metabolism in Wilson's disease and Menkes' disease. In: Stanbury JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill 1983;1251-68.
18. Dassel de Vergara J, et al.: 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. *Eur J Med Res* 1999;4:475-82
19. Degenhardt S, et al.: Hämolytische Krise mit Leberversagen als Erstmanifestation eines Morbus Wilson. *Dtsch. Med. Wschr.* 1994;119:1421-6
20. Eife R, et al.: Chronic poisoning by copper in tap water: I. Copper intoxication with predominantly gastrointestinal symptoms. *Eur J Med Res* 1999;4:219-23
21. Eife R, et al.: Chronic poisoning by copper in tap water: I. Copper intoxication with predominantly systemic symptoms. *Eur J Med Res* 1999;4:224-28
22. Emenaker NJ, et al.: Copper-related blood indexes in kidney dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1996 Nov;64(5)757-60
23. Epstein O: Liver copper in health and disease. *Postgrad Med J* 1983;59(4):88-94
24. Fleming RE, Gitlin JD: Primary structure of rat ceruloplasmin and analysis of tissue specific gene expression during development. *J Biol Chem* 1990;265:7701-7
25. Födisch HJ, Plattner H: Licht und elektronenmikroskopische Befunde bei infantiler (endemischer) Leberzirrhose. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1969;52:557-62
26. Fosbroke G. H.: Notes of some suspicious cases of copper poisoning. *Trans Soc Med Officers Health* 1883; 484-5
27. Foster R, Jahroudi N, Varshney U, Gedamu L: Structure and expression of the human metallothionein_IG gene. Differential promotor activity of two linked metallothionein-I genes in response to heavy metals. *J Biol Chem* 1988 15;263:1528-35
28. Fox PL, Mukhopadhyay C, Ehrenwald E: Structure, oxidant activity, and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin. *Life Sci* 1995;56(21):1749-58
29. Gögl H: Pathologisch- anatomische Untersuchungen über Leberzirrhose bei Säuglingen und Kleinkindern (infantile Leberzirrhose) mit endemischer Häufung. In: Priesel R, ed *Wiener Beiträge zur Kinderheilkunde*, vol 1. Wien: Wilhelm Maudrich, 1947:77
30. Goldberg A.,et al: Haemolytic anemia in chicken induced by the admistration of copper. *J Laboratory and Clin. Med* 1992 48;XII; 442-453
31. Gupta V, et al.: Serum gamma glutamyl transferase in ICC. *J Indian Med Assoc* 1983;80:6-7

32. Harris ED, Qian Y, Reddy MC: Genes regulating copper metabolism. *Mol Cell Biochem* 1988 Nov;188(1-2):57-62
33. Hasan N; et al.: Chronic copper intoxication due to ingestion of coins: a report of an unusual case. *Hum Exp Toxicol* 1995 Jun;14(6):500-2
34. Horslen SP, et al.: Copper associated childhood cirrhosis. *Gut* 1994;35:1497-1500
35. Ishida M, et al.: Iron and copper deposition in chronic active hepatitis and liver cirrhosis: pathogenetic role in progressive liver cell damage. *Eur J Histochem* 1995;3:221-36
36. Kalra V, Ghai OP, Roy S: Immunomodulation: A therapeutic approach to ICC
37. Kalra V, et al.: Circulating immune complexes in Indian childhood cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 1982 Oct; 50(1):1-6
38. Kanno S, et al.: Enhanced synthesis of metallothionein as a possible cause of abnormal copper accumulation in LEC rats. *J Inorg Biochem* 1994 ;56:117-25
39. Klass HJ, Kelly JK, Warnes TW: Indian childhood cirrhosis in United Kingdom. *Gut* 1980 Apr;21(4):344-350
40. KleinWJ Jr, Metz EN, Price AR: Acute copper intoxication. *Arch Intern Med* 1972;129:578-82
41. Kleinbaum H: Coeruloplasmin, direkt reagierendes Kupfer und Gesamtkupfergehalt bei verschiedenen Infektionskrankheiten und entzündlichen Zustandsbildern. *Z Kinderheilk.* 1968;102:84-94
42. Klevay LM, et al.: The human requirement for copper. *Am J Clin Nutr* 1980;33:45-50
43. Kobert R.: *Lehrbuch der Intoxikationen.* Enke Verlag Stuttgart 1893; 286-90
44. Koizumi M, et al.: A marked increase in free copper levels in the plasma and liver of LEC rats: an animal model for Wilson disease and liver cancer. *Free Radic Res* 1998;28:441-50
45. Kreuzpaintner G, et al.: Orthotope Lebertransplantation bei Morbus Wilson und akuter Leberinsuffizienz. *DMW* 1988;113:1097-1100
46. Lefkowitsch JH et al.: Hepatic copper overload and features of Indian Childhood Cirrhosis in an American sibship. *New Engl. J. Med.* 1982;307:271-5
47. *Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie.* Hrsg. H. Greiling; A. M. Gressner Aufl. - Stuttgart; New York: Schattauer, 1995
48. Levy DA, et al.: Surveillance for waterborne- disease outbreaks—United States, 1995-1996. *Mor Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 1998 Dec 11;47(5):1-34

49. Lim CT, Choo KE: Wilson's disease in a 2 year old child. *Journal of the Singapore Pediatric Society* 1979;21:99-102
50. Luza SC, Speisky HC: Liver copper storage and transport during development: implications for cytotoxicity. *Am J Clin Nutr* 1996;63:812S-20S
51. Maggiore G, et al.: Idiopathic hepatic copper toxicosis in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:980-3
52. Marwaha N, et al.: The role of excess hepatic copper in the evolution of ICC. *Ind J Med Res* 1981;73:395-403
53. Mason KE: A conspectus research on copper metabolism and requirements of man. *J Nutri* 1979;109:1979-2066
54. Miatto O, et al.: Diagnostic and prognostic value of serum copper and plasma fibrinogen in hepatic carcinoma. *Cancer* 1985 15;55:774-8
55. Mills A: the possible relation of copper to disease among the Koran people. *J. Amer. Med Ass* 1925; 84:1326
56. Milner JA: Trace minerals in the nutrition of children. *J Pediatr* 1990;117(2Pt2):S147-55
57. Mizejewski GJ: Alpha- Fetoprotein as a biologic response modifier: relevance to domain and subdomain structure. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997 Sep;215(4):333-62
58. Müller- Höcker J. et al.: Copper storage disease of the liver and chronic dietary copper intoxication in two further German infants mimicking Indian childhood cirrhosis. *Path Res Pract* 1988;183:39-45
59. Müller- Höcker J. et al.: Fetal copper storage disease of the liver in one german infant resembling Indian childhood cirrhosis. *Virchows Archiv* 1987;411; 379-85
60. Müller- Höcker J. et al.: Pathomorphology of the liver in exogenic infantile copper intoxication in Germany. *Eur J Med Res* 1999;4; 229-32
61. Muller T, Feichtinger H, Berger H, Muller W.: Endemic Tyrolean infantile cirrhosis: an ecogenetic disorder. *Lancet* 1996 Mar 30; 347(9005):877-880
62. Nagasaka H., et al.: Indian Childhood Cirrhosis- like disease in a Japanese boy undergoing liver transplantation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1999;29:598-600
63. Nagasue N, et al.: Iron, copper and zinc levels in serum and cirrhotic liver of patients with and without hepatocellular carcinoma. *Oncology* 1989;46(5):293-6
64. Nayak NC, Ramalingaswami V: ICC. *Clin Gastroenterol* 1975;4:333-349
65. Nayak NC, et al.: α - Fetoprotein in Indian childhood cirrhosis. *Lancet* 1972:68-9

66. Nayak NC: ICC. In: Mac Sween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ (Eds). Pathology of the liver New York: Churchill Livingstone 1987 (2. Auflage):358-60
67. Olivares M, et al.: Copper in Infant Nutrition: Safety of World Health Organization Provisional Guideline value for copper content of drinking water. Journal of Ped Gastro and Nutr 1998;26:251-7
68. O'Donohue, et al.: A case of adult chronic copper self- intoxication resulting in cirrhosis. Eur J Med Res 1999;4:252
69. O'Reilly S, Weber PM, Oswald M: Abnormalities of the physiology of copper in Wilson's disease. III: the excretion of copper. Arch Neurol 1971;25:28-32
70. Pandit AN, Bhave SA: Copper and ICC. Indian Pediatr 1983;20:893-899
71. Pandit AN: Proceedings of workshops on ICC. Indian Pediatr 1982:1051-61
72. Patel SR, et al.: Copper in urine and hair in ICC. Arch Dis Child 1988;63:970-2
73. Pelz R.: Untersuchungen über die normale Konstellation der Kupfer-/Coeruloplasminkonzentrationen im Serum des Menschen. 2005; Dissertation Universität München Hauner'sche Kinderklinik
74. Pemberton S, et al.: A molecular model for the triplicate A domains of human factor VIII based on the crystal structure of human ceruloplasmin. Blood 1997 1;89:2413-21
75. Pettersson R, Rasmussen F: Daily intake of copper from drinking water among young children in Sweden. Environ Health Perspect 1999 Jun;107(6):441-6
76. Pizarro F., Olivares M., Araya M., Gidi V., Uauy R.: Gastrointestinal effects associated with soluble and insoluble copper in drinking water. Environ Health Perspect. 2001 Sep;109(9):949-52.
77. Portmann B, Walker Smith SA, Tanner MS: Wilson's disease, chronic copper poisoning, or Indian childhood cirrhosis? Arch Dis Child. 1980 Feb;55(2):163-4.
78. Price LA, Walker NI, Clague AE, Pullen ID: Chronic Copper toxicosis presenting as liver failure in an Australian child. Pathology 1996;28:316- 320
79. Pschyrembel: Klinisches Wörterbuch. 257., neubearbeitete Auflage; Walter de Gruyter Berlin NewYork:1994
80. Puchkova LV, et al.: Comparative analysis of the molecular heterogeneity of ceruloplasmin from human blood and breast milk. Biochemistry (Mosc) 1997 Aug;62(8):928-30
81. Ramakrishna B, et al.: Atypical copper cirrhosis in Indian children. Annals of Tropical Paediatrics 1995;15:237-42
82. Reed GB, et al.: Copper in childhood liver disease. A histologic, histochemical and chemical survey. Arch Pathol 1972;93:249-55

83. Rick W: Klinische Chemie und Mikroskopie. Berlin 1976 (6. Aufl. 1990); Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
84. Rousseau J- J: Von der Schädlichkeit des Kupfergeschirrs in der Haushaltung. In: Briefe an Herausgeber des Mercure de France. Frankfurt und Leipzig 1754
85. Ryan TP, Grover TA, Aust SD: resistance to proteolysis and kinetic comparison with human ceruloplasmin. Arch Biochem Biophys 1992 Feb 14;293(1):1-8
86. Salaspuro M, Sipponen P: Demonstration of an intracellular copper binding protein by orcein staining in long standing cholestatic liver disease. Gut 1976;17:787
87. Sansinanea AS, et al.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in erythrocytes from chronically copper- poisoned sheep. Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol 1996 Jul;114(3):197-200
88. Saxena S, et al.: A study of serum and hepatic copper in ICC. Indian Pediatr 1983;20:27-30
89. Scheinberg IH, Sternlieb I: Copper metabolism. Pharmacol Rev 1960;12:355-81
90. Schilsky ML, et al.: Hepatocellular copper toxicity and its attenuation by zinc. J Clin Invest 1989 Nov;84(5):1562-8
91. Schimmelpfennig W., Dieter H., Tabert M., Meyer E.: Frühkindliche Leberzirrhose und Kupferexposition über das Leitungswasser Umweltmed Forsch Prax 2 (2) 63-70(1997) D ecomed verlagsgesellschaft Ag & co KG, D- 86899 Landsberg
92. Schuler F: Endemisches Auftreten von Leberzirrhosen im frühen Kindesalter. Arch Kinderheilkunde 1942;126:5-30
93. Sharda B.: Male predominance in Indian childhood cirrhosis (ICC) Indian J Pediatr. 1984 Nov-Dec;51(413):755.
94. Smallwood RA, et al.: Liver- copper levels in liver disease. Lancet 1968:1310-3
95. Spear BT: Alpha- fetoprotein gene regulation: lessons from transgenic mice. Semin Cancer Biol 1999 Apr;9(2):109-16
96. Srivastava VK, et al.: Serum copper in ICC and other hepatic disorders. Indian Pediatr 1989;26:268-70
97. Stenhammar L.: Diarrhoea following contamination of drinking water with copper. Eur J Med Res. 1999 Jun 28;4(6):217-8.
98. Strand S, et al.: Hepatic failure and liver cell damage in acute Wilson's disease involve CD95 (APO-1/Fas) mediated apoptosis. Nat Med 1998;4:588-93
99. Suzuki KT, Kanno S, Misawa S, Aoki Y: Copper metabolism leading to and following acute hepatitis in LEC rats. Toxicology 1995 31;97:81-92

100. Suzuki KT, et al.: Copper increases in both plasma and red blood cells at the onset of acute hepatitis in LEC rats. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1999;103:189-94
101. Takahashi N, Ortel TL, Putnam FW: Single- chain structure of human ceruloplasmin: the complete amino acid sequence of the whole molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 Jan;81(2):390-4
102. Tanner MS, et al.: Early introduction of copper- contaminated animal milk feeds as a possible cause of ICC. *Lancet* 2 1983:992-995
103. Tanner MS, et al.: Immunological abnormalities in ICC. *Indian Pediatr* 1984;21:338-43
104. Thomas L.: *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden. 4. überarbeitete Auflage Marburg: Die Medizinische Verlagsgesellschaft* 1992
105. Tomar BS, et al.: D- Penicillamine in the treatment of ICC- a preliminary report. *Indian J Pediatr* 1983;50:613-8
106. Turnlund JR, et al: Long-term high copper intake: effects on indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young men. *Am J Clin Nutr.* 2004 Jun;79(6):1037-44.
107. Uauy R, Olivares M, Gonzalez M: Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr* 1998 May;67(5 Suppl):952S-9S
108. Walker- Smith JA, Blomfield J: Wilson's disease or chronic copper poisoning. *Archives of Disease in Childhood* 1973;48:476-9
109. Wijmenga C, et al.: Endemic Tyrolean infantile cirrhosis is not an allelic variant of Wilson's disease. *Eur J Hum Genet* 1998 Nov- Dec;6(6):624-8
110. Winge D.: Normal physiology of copper metabolism. *Sem in Liver Dis* 1984;4:239-51
111. Yelin G, et al.: Copper toxicity following massive ingestion of coins. *Am J Forensic Med Pathol* 1987;8:78-85

9. Lebenslauf:*Persönliche Daten:*

Kittel Jochen

Sohn der Eheleute Heinz und Christa Kittel, geb. Baur

86167 Augsburg

Seidererstr. 11

24.08.1975 in Augsburg

Ledig

Deutsch

Schulbildung:

09/1982 – 07/1986

Grundschule Augsburg

09/1986 - 06/1995

Jakob- Fugger Gymnasium Augsburg

06/1995

Abschluss mit der allgemeinen Hochschulreife

10/1995 – 04/2002

Medizinstudium LMU München

04/2002

Approbation als Arzt

seit 08/2002

Assistenzarzt in der Kinderklinik Josefinum Augsburg