

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Kupfer und seine anorganischen Verbindungen

Beurteilungswerte in biologischem Material

S. Letzel¹, B. Roßbach¹, H. Drexler^{2,*}, A. Hartwig^{3,*}, MAK Commission^{4,*}

¹ Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Obere Zahlbacher Straße 67, 55131 Mainz

² Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Schillerstraße 25 und 29, 91054 Erlangen

³ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: Kupfer; Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert; BAT-Wert; Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert; BAR; Hintergrundbelastung

Citation Note: Letzel S, Roßbach B, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Kupfer und seine anorganischen Verbindungen. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Jul;2(3):1354-1367]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/bb744050d0023_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb744050d0023>

Manuskript abgeschlossen: 02 Feb 2016

Erstveröffentlichung (Online): 31 Jul 2017

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission [Regelungen und Maßnahmen](#) etabliert.

Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).

Das Werk enthält Elemente, die von der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz ausgeschlossen sind. Abbildung 1 wurde übernommen aus Nieboer E, Thomassen Y, Romanova N, Nikonov A, Odland JØ, Chaschin V. Multi-component assessment of worker exposures in a copper refinery. Part 2: Biological exposure indices for copper, nickel and cobalt. J Environ Monit 2007; 9: 695–700; verwendet mit freundlicher Genehmigung der Royal Society of Chemistry, genehmigt durch das Copyright Clearance Center, Inc.



Copper and its inorganic compounds

[Kupfer und seine anorganischen Verbindungen]

BAT Value Documentation in German language

S. Letzel¹, B. Roßbach², H. Drexler^{3,*}, A. Hartwig^{4,*}, MAK Commission^{5,*}

DOI: 10.1002/3527600418.bb744050d0023

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated copper (CAS No 7440-50-8) in 2016.

Due to the homeostatic regulation of copper there is no correlation between copper exposure in air and copper in blood or urine. Neither increased inhalation exposure higher than the MAK value of 0.01 mg copper/m³ nor increased oral supply lead to an increase of copper in blood or urine, even if first signs of exposure such as increased C-reactive protein (CRP) are observed. An additional occupational burden cannot be differentiated from physiological levels of copper. Therefore, the evaluation of a biological tolerance value (BAT value) and a biological reference value ("Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert" (BAR)) for copper and its inorganic compounds is not indicated.

Keywords

Kupfer; Kupfer(I)chlorid; Kupfer(II)acetat; Kupfer(II)chlorid; Kupfer(II)hydroxid; Kupfer(II)nitrat; Kupfer(II)-oxid; Kupfer(II)sulfat; Kupfer(II)sulfat-Pentahydrat; Kupfer(II)carbonat; Kupfer(II)oxysulfat; BAT-Wert; BAR; Arbeitsstoff; biologischer Toleranzwert; Toxizität

Author Information

¹ Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Obere Zahlbacher Straße 67, 55131 Mainz

² Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Obere Zahlbacher Straße 67, 55131 Mainz

³ Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schillerstraße 25 und 29, 91054 Erlangen

⁴ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁵ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Kupfer und seine anorganischen Verbindungen

BAT (2016)

nicht festgelegt

BAR (2016)

nicht festgelegt

MAK-Wert (2013)

0,01 mg Kupfer/m³ A

Spitzenbegrenzung (2013)

Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2

Hautresorption

–

Sensibilisierende Wirkung

–

Krebserzeugende Wirkung

–

Fruchtschädigende Wirkung (2006)

Gruppe C

Keimzellmutagene Wirkung

–

Synonyma

–

Chemische Bezeichnung

Cu

CAS

[7440-50-8]

Formel

Cu

Molmasse

63,55 g/mol

Schmelzpunkt

1 083 °C

Siedepunkt bei 1013 hPa

2 595 °C

Dichte bei 20 °C

8,94 g/cm³

Stoffname	CAS-Nr.	Formel	Molmasse [g/mol]	Wasserlöslichkeit
Kupfer	[7440-50-8]	Cu	63,55	unlöslich
Kupfer(I)chlorid	[7758-89-6]	CuCl	99,00	wenig löslich
Kupfer(II)acetat	[142-71-2]	Cu(CH ₃ -COO) ₂	181,64	löslich
Kupfer(II)carbonat	[1184-64-1]	CuCO ₃	123,56	unlöslich
Kupfer(II)chlorid	[7447-39-4]	CuCl ₂	134,45	löslich
Kupfer(II)hydroxid	[20427-59-2]	Cu(OH) ₂	97,56	unlöslich

Kupfer(II)nitrat	[3251-23-8]	$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	187,56	löslich
Kupfer(II)oxid	[1317-38-0]	CuO	79,55	unlöslich
Kupfer(II)oxysulfat	[12158-97-3]	$\text{Cu}_3\text{O}_2\text{SO}_4$	318,71	wenig löslich
Kupfer(II)sulfat	[7758-98-7]	CuSO_4	159,61	löslich
Kupfer(II)sulfat-Pentahydrat	[7758-99-8]	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	249,68	löslich

Kupfer ist für den Menschen ein essentielles Spurenelement und Bestandteil einer Vielzahl von Proteinen und Enzymen. Es wird vom Menschen täglich in Mengen von 1 bis 4 mg überwiegend mit der Nahrung aufgenommen (Greim 2004).

Kupfer zählt nach Aluminium zu einem der am häufigsten verwendeten Nicht-eisenmetalle und ist in der Natur weit verbreitet. Kupfer wird als Werkstoff u. a. in der Elektroindustrie und Bauwirtschaft sowie im Maschinen- und Apparatebau verwendet. Daneben wird es als Wirkstoff u. a. in Pflanzen- und Holzschutzmitteln sowie Antifoulings, in Futtermittelzusätzen und in Farbpigmenten eingesetzt.

1 Toxikokinetik und Metabolismus

Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Der wesentliche Aufnahmeweg für metallisches Kupfer am Arbeitsplatz sind die Atemwege. Zusätzlich ist über das Verschlucken kupferhaltiger Stäube sowie über Nahrungsmittel und Trinkwasser eine orale Kupferaufnahme und anschließende Resorption im Magen-Darm-Trakt möglich. Für die normale tägliche Zufuhr von Kupfer sind Werte zwischen 0,9 und 4 mg anzunehmen (BfR 2004). Eine dermale Resorption ist für die Aufnahme von Kupfer oder seine anorganischen Verbindungen nur von untergeordneter Bedeutung.

Die Kupferkonzentration im Körper ist fein reguliert. Zentrales Organ der Kupferhomöostase ist die Leber. Es wird von einer Regulation der Homöostase über einen breiten Aufnahmebereich von 0,8 bis 5,5 mg/Tag ausgegangen (Itter und Pabel 2013). Eine Ausscheidung von Kupfer erfolgt primär mit der Galle und damit mit den Faeces. Für den Urin wird eine Ausscheidung von weniger als 60 µg/Tag angegeben (Harris 1991). Bei übermäßiger Zufuhr kann jedoch eine erhöhte Ausscheidung im Urin resultieren (WHO 1998). Für die biologische Halbwertszeit von Kupfer finden sich in der Literatur Angaben von 13 bis 33 (Bolt 2012) bzw. 20 bis 35 Tagen (BfR 2004).

2 Kritische Toxizität

Kupfer ist ein lebensnotwendiges Spurenelement und Bestandteil vieler Proteine, u. a. von mehr als 20 Enzymen. Zur Vermeidung einer Unterversorgung wird eine orale Aufnahme von 1–3 mg/Tag als erforderlich angesehen (SCOEL 2014). Als tolerabel gelten Aufnahmemengen bis 5 mg/Tag (SCF 2003). Nach Inhalation werden

u.a. Reizungen der Atemwege und grippe- bzw. erkältungsähnliche Symptome („Metallrauchfieber“-ähnlich) als akute Wirkungen beschrieben.

Bei wiederholt hoher inhalativer Exposition gegen metallischen Kupferstaub traten gastrointestinale Beschwerden auf. Daneben wurden neurologische Symptome (z.B. Kopfschmerzen, Benommenheit, Gedächtnisschwäche, Konzentrationsstörungen) beschrieben. Als kritische Toxizität nach inhalativer Exposition werden entzündliche Wirkungen im Bereich der Atemwege angesehen. Eine erhöhte orale Aufnahme von Kupfer über einen längeren Zeitraum führt zu Leberfunktionsstörungen. In Bezug auf die Hepatotoxizität des Kupfers reagieren Kinder deutlich empfindlicher als Erwachsene. Für das Auftreten systemisch toxischer Effekte (z.B. im Bereich der Leber) wird für Erwachsene ein NOAEL von 10 mg Kupfer/Tag angegeben (Itter und Pabel 2013). Für weiterführende Informationen wird auf die MAK-Begründungen verwiesen (Greim 2004; Hartwig 2014).

3 Belastung und Beanspruchung

Nach beruflicher inhalativer Exposition gegen 0,64–1,05 mg Kupfer/m³ waren die Kupferkonzentrationen im Plasma von exponierten Beschäftigten nicht signifikant abweichend von nicht exponierten Kontrollpersonen (108 ± 4 µg/dl versus 99 ± 3 µg/dl) (Finelli et al. 1981). Daraus ist zu schließen, dass bis zu einer inhalativen Exposition von ca. 1 mg Kupfer/m³ keine dosisabhängigen erhöhten internen Kupferkonzentrationen zu erwarten sind (SCOEL 2014).

Bei Einhaltung des MAK-Wertes von 0,01 mg Kupfer/m³ (A) sind daher im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ebenfalls keine erhöhten Kupferkonzentrationen im Blut zu erwarten. Die Ableitung eines BAT-Wertes für Kupfer ist daher nicht sinnvoll.

In ähnlicher Weise fand sich auch nach oraler Aufnahme von Kupfer mit dem Trinkwasser über 2 Monate keine Abhängigkeit der gemessenen Kupferwerte im Serum von der Höhe der oralen Kupferzufuhr (< 0,01 bis 6 mg/L Trinkwasser). Unabhängig von den Konzentrationen im Serum (Mittelwert geschätzt ca. 18 µmol Kupfer/L oder 1,14 mg Kupfer/L) zeigte sich jedoch eine Zunahme gastrointestinaler Symptome mit steigender Kupferkonzentration (Araya et al. 2003).

Erhöhte innere Belastungen im Vergleich zu Kontrollpersonen fanden sich in einer Studie von Afridi et al. (2009). Hierzu wurde biologisches Material (Blut, Urin, Haarproben) von 56 Produktionsarbeitern, 35 Beschäftigten aus der Qualitätskontrolle sowie 75 nicht-exponierten Beschäftigten aus einem pakistanischen Walzwerk untersucht. Nähere Angaben zur äußeren Belastung liegen nicht vor. In allen drei Matrices fanden sich jedoch für die als exponiert eingestuftten Beschäftigten erhöhte Werte. Die Mittelwerte (bzw. die Bereiche der Werte) im Blut betrugen dabei für nicht-exponierte Beschäftigte 1,85 (1,63–2,36) mg/L, für Beschäftigte aus der Qualitätskontrolle 2,97 (2,24–3,66) mg/L und für Produktionsarbeiter 3,84 (3,09–4,63) mg/L. Für die Urinproben wurden Werte für nicht-exponierte Beschäftigte von 0,19 (0,14–0,25) mg/L, für Beschäftigte aus der Qualitätskontrolle von 0,37 (0,28–0,49) mg/L und für Produktionsarbeiter von 0,53 (0,46–0,62) mg/L angegeben. In den untersuchten Haarproben fanden sich Kupfergehalte von

12,2 (11,1–13,3) µg/g, 15,3 (12,8–17,8) µg/g und 17,9 (15,3–19,6) µg/g. Angaben zu möglichen, aus den Belastungen resultierenden Beanspruchungsreaktionen liegen nicht vor. In Bezug auf das am höchsten belastete Untersuchungskollektiv der Produktionsarbeiter verweisen die Autoren auf einen hohen Anteil an Personen (24 von 56 Untersuchten) mit „Nierenproblemen“. Weiterhin hatten 16 der 56 Probanden eine „abnormale Leberfunktion“. In einer Untersuchung von Beschäftigten einer russischen Kupferraffinerie konnte bei äußeren Kupferbelastungen bis etwa 2 mg/m³ (eintatembare, wasserlösliche Fraktion) kein Zusammenhang mit der Ausscheidung von Kupfer im Urin nachgewiesen werden (s. Abbildung 1). Je nach Arbeitsbereich fanden sich in den Urinproben Mittelwerte von 21 µg/L (Pyrometallurgie, 71 Arbeiter, 267 Proben) und 18 µg/L (Elektrolyse, 56 Arbeiter, 220 Proben). Angaben zu möglichen Beanspruchungsreaktionen bei den exponierten Beschäftigten liegen nicht vor (Nieboer et al. 2007).

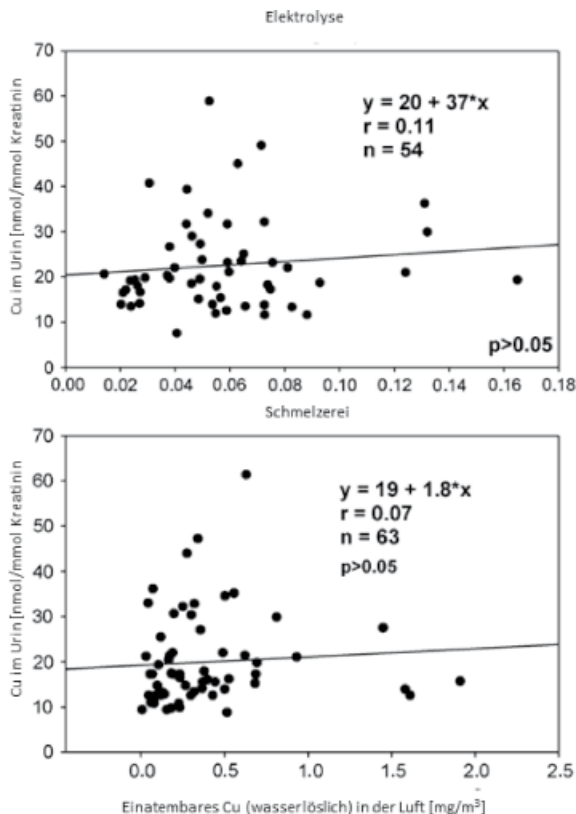


Abb. 1 Streudiagramme für den Zusammenhang zwischen äußerer Belastung mit Kupfer in der Luft und der Ausscheidung von Kupfer im Urin bei Beschäftigten einer Kupferraffinerie (aus Nieboer et al. 2007 mit Genehmigung der Royal Society of Chemistry)

Im Rahmen einer experimentellen Studie zum Auftreten systemischer Entzündungszeichen nach Inhalation von zink- bzw. kupferhaltigen Schweißrauchen wurden 15 Probanden für jeweils 6 Stunden gegen Schweißrauche exponiert, die entweder Zink, Zink und Kupfer (Zn/Cu) oder nur Kupfer (Cu) enthielten. Mit Hilfe eines Fahrradergometers wurde eine zusätzliche körperliche Belastung der Probanden simuliert (Leistung 80 W für 10 Minuten, jeweils einmal pro Stunde). Basierend auf der PM_{10} -Fraktion betrug die mittlere Luftkonzentration von Kupfer bei den beiden Expositionen mit Kupferbeteiligung $0,65 \text{ mg/m}^3$ (Zn/Cu) bzw. $0,41 \text{ mg/m}^3$ (nur Cu). In Blutproben der Probanden, die vor bzw. 24 Stunden nach den Expositionen entnommen wurden, zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Entzündungsmarkers CRP (Markert et al. 2016). Zur Untersuchung der inneren Kupferbelastung der Probanden erfolgten zusätzlich Bestimmungen von Kupfer in Spontanurinproben, die vor bzw. unmittelbar im Anschluss an die Exposition sowie 24 Stunden nach der Exposition gewonnen wurden. Ausgehend von mittleren Kupferkonzentrationen im Urin von $11,6 \text{ } \mu\text{g/L} \pm 7,5 \text{ } \mu\text{g/L}$ (Exposition Zn/Cu) bzw. $10,7 \text{ } \mu\text{g/L} \pm 6,2 \text{ } \mu\text{g/L}$ (Exposition nur Cu) zeigte sich weder nach 6 Stunden (Mittelwerte $8,6 \pm 2,6$ bzw. $8,2 \pm 4,7 \text{ } \mu\text{g/L}$) noch nach 24 Stunden ($10,8 \pm 3,2$ bzw. $12,1 \pm 8,9 \text{ } \mu\text{g/L}$) ein Anstieg der inneren Kupferbelastung. Mit Mittelwerten zwischen 5,8 und $6,7 \text{ } \mu\text{g/g}$ Kreatinin nivellierten sich die Messwerte für die einzelnen Probenahmezeitpunkte bzw. Expositionsszenarien bei Bezug auf Kreatinin eher noch mehr (Kraus 2015). Die vorliegende äußere Kupferbelastung, die über lokale Effekte für den Anstieg des Beanspruchungsmarkers verantwortlich ist, spiegelt sich nicht in einem Anstieg der systemischen inneren Belastung wider (Markert et al. 2016).

4 Auswahl der Indikatoren

Ein Nachweis von Kupfer ist im Blut bzw. Serum und Plasma sowie im Urin möglich. Die Parameter Kupfer im Serum bzw. im Urin werden in klinisch-chemischen Untersuchungen herangezogen, um krankhafte Störungen der Kupferspeicherung (z. B. Morbus Wilson, Menkes-Syndrom) oder einen ernährungsbedingten Kupfermangel nachzuweisen. Erhöhte Kupferwerte im Serum können zudem bei verschiedenen Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose, Entzündungen, diverse Tumoren) auftreten.

Während für Bestimmungen im Blut bzw. Urin grundsätzlich eine Datenbasis zur Beurteilung der Ergebnisse vorliegt, trifft dieses für Messwerte im Haar nur sehr eingeschränkt zu. Die wenigen vorhandenen Studien zeigen für nicht beruflich Exponierte eine starke Streuung der Kupfergehalte (SCOEL 2014). Mit Blick auf die überwiegende Ausscheidung von Kupfer über die Galle erscheint die renale Elimination, die auf weniger als $60 \text{ } \mu\text{g/Tag}$ geschätzt wird (Harris 1991), als Indikator der inneren Belastung eher bedingt geeignet (WHO 1998). Im Urin finden sich für Normalpersonen Konzentrationen, die etwa um den Faktor 50–60 niedriger als die entsprechenden Konzentrationen im Blut liegen (vgl. Krause et al. 1996). Aufgrund der beschriebenen homöostatischen Regulation von Kupfer dürfte dessen Konzentration im Blut und auch im Urin zudem weitgehend von der Kupferzufuhr unabhängig sein.

5 Untersuchungsmethoden

Für die Untersuchung von biologischem Material auf Kupfer liegen geprüfte Verfahren vor. Eine Bestimmung ist u.a. mittels elektrothermaler Atomabsorptionsspektrometrie (GF-AAS) oder induktiv gekoppelter Plasma-Quadrupol-Massenspektrometrie (ICP/MS) möglich (Angerer et al. 1985; Schramel et al. 2000; Winter et al. 1985). Zur Qualitätssicherung der Analytik sind entsprechende Kontrollmaterialien kommerziell erhältlich. Eine externe Qualitätssicherung ist beispielsweise durch Teilnahme am Ringversuchsprogramm für arbeits- und umweltmedizinische toxikologische Analysen (G-EQUAS) der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin möglich.

6 Hintergrundbelastung

Bezüglich der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung bestehen große Schwankungen (SCOEL 2014). Tabelle 1 gibt Messwerte für die Bestimmung von Kupfer im Blut in der Allgemeinbevölkerung wieder. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die meisten Angaben Mittelwerte darstellen und zur Ableitung eines BAR (Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert) nur sehr eingeschränkt geeignet sind. In nahezu allen Untersuchungen zeigt sich, dass Frauen eine höhere Konzentration von Kupfer im Blut aufweisen als Männer.

Für Deutschland stammen die belastbarsten Daten aus dem Umweltsurvey im Zeitraum 1990–1992 ($n = 3\,968$, Krause et al. 1996). Für das 95. Perzentil der Kupferbelastung im Blut werden für Frauen 1,5 mg/L und für Männer 1,1 mg/L angegeben. In Tabelle 2 sind Messwerte für die Bestimmung von Kupfer im Urin der Allgemeinbevölkerung zusammengefasst. Die angegebenen Werte liegen zumeist in einem Bereich bis etwa 25 µg/L Urin. Relativ gute Übereinstimmungen finden sich zwischen den Studien von Ohashi et al. (2006), Heitland und Köster (2006) sowie Krause et al. (1996), in denen für Erwachsene Mittelwerte von 9–15 µg/L angegeben werden. Wie bereits im Blut, zeigt sich auch im Urin in mehreren Untersuchungen ein Trend zu höheren Werten bei Frauen. Auf Basis der Daten aus dem deutschen Umweltsurvey ($n = 4\,002$, Krause et al. 1996) ergibt sich für das 95. Perzentil der Kupferausscheidung im Urin bei Frauen ein Wert von 24,6 µg/L und bei Männern ein Wert von 20,4 µg/L. Bezogen auf Kreatinin finden sich für das 95. Perzentil Werte von 22,9 µg/g Kreatinin für Frauen und 13,1 µg/g Kreatinin für Männer.

Tab. 1 Angaben zur Kupferbelastung im Blut

Autor	Jahr	Land	Kollektiv	n	Matrix	Kupferkonzentration im Blut		
						MW $\pm$ SD	Bereich	95. Perzentil
Karadag et al. 2004	2004	Türkei	COPD Patienten	26 ♂ 24/♀ 2	Serum	mild COPD (n = 15): 1,02 $\pm$ 0,26 mg/L		
			Kontrollen	24 ♂ 22/♀ 2		severe COPD (n = 11): 1,13 $\pm$ 0,27 mg/L Kontrollen: 0,92 $\pm$ 0,19 mg/L		
Kouremenou- Dona et al. 2006	2006	Griechenland	gesunde Blutspender (18–60 Jahre)	506 ♂ 414 ♀ 92	Serum	1,155 $\pm$ 0,236 mg/L 1,130 $\pm$ 0,220 mg/L 1,268 $\pm$ 0,271 mg/L	0,44–2,35 mg/L 0,44–2,02 mg/L 0,67–2,35 mg/L	
Krause et al. 1996	1990– 1992	Deutschland	Allgemeinbevölkerung Erwachsene (25–69 Jahre)	3 968 ♂ 1 939 ♀ 2 029	Blut	0,97 mg/L 0,89 mg/L 1,04 mg/L		1,3 mg/L 1,1 mg/L 1,5 mg/L
Rükgauer et al.	1997	Deutschland	Blutspender (22–75 Jahre)	68	Plasma	16,5 $\pm$ 4,3 μ mol/L 1,05 $\pm$ 0,27 mg/L ¹⁾	9,2–31,9 μ mol/L 0,58–2,03 mg/L ¹⁾	
Sánchez et al. 2010	2010	Spanien	Allgemeinbevölkerung	340 ♂ 167 ♀ 173	Plasma	1,37 $\pm$ 0,48 mg/L 1,31 $\pm$ 0,47 mg/L 1,42 $\pm$ 0,49 mg/L (♂ vs. ♀; p < 0,05)		
Terrés-Martos et al. 1997	1997	Spanien	Allgemeinbevölkerung	84 ♂ 33 ♀ 51	Serum	1,092 $\pm$ 0,365 mg/L 1,113 $\pm$ 0,253 mg/L 1,092 $\pm$ 0,365 mg/L	0,304–2,000 mg/L 0,648–1,76 mg/L 0,304–2,00 mg/L	

¹⁾ berechnet

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Tab. 2 Angaben zur Kupferbelastung der Allgemeinbevölkerung im Urin

Autor	Land	n	Kupferkonzentration im Urin			Methode
			MW $\pm$ SD	Bereich	95. Perzentil	
Peretz et al. 1989	Belgien	28	0,31 $\mu\text{mol/g Krea}$ 19,7 $\mu\text{g/g Krea}^1$	0,09–0,78 $\mu\text{mol/g Krea}$ 5,7–49,5 $\mu\text{g/g Krea}^1$		GF-AAS
Cornelis et al. 1975	Belgien	9		11,5–34 $\mu\text{g/d}$		NAA
Minoia et al. 1990	Italien	507	23 $\pm$ 6,9 $\mu\text{g/L}$	4,2–75 $\mu\text{g/L}$	Referenzbereich: 4,2–50 $\mu\text{g/L}$	GF-AAS, NAA
Kolachi et al. 2011	Pakistan	17 ♂ 82 ♀ 95	160 $\pm$ 30 $\mu\text{g/L}$ 170 $\pm$ 40 $\mu\text{g/L}$			F-AAS
Benes et al. 2002	Tschechische Republik	1 192 ♂ 816 ♀ 376	21,9 $\mu\text{g/g Krea}$ (sign. Differenz ♂/♀)	0,4–331 $\mu\text{g/g Krea}$	94,1 $\mu\text{g/g Krea}$	GF-AAS
Rodriguez und Diaz 1995	Teneriffa/Spanien	97 ♂ 46 ♀ 51	22,68 $\pm$ 0,99 $\mu\text{g/L}$ 23,34 $\pm$ 1,63 $\mu\text{g/L}$ 22,02 $\pm$ 1,16 $\mu\text{g/L}$	5,81–47,42 $\mu\text{g/L}$ 5,81–47,42 $\mu\text{g/L}$ 7,21–36,78 $\mu\text{g/L}$		F-AAS
Ohashi et al. 2006	Japan	1 000 nur ♀	14,9 $\mu\text{g/L}$ (Median) 12,0 $\mu\text{g/g Krea}$ (Median)	0,58–70 $\mu\text{g/L}$ 0,60–163 $\mu\text{g/g Krea}$		GF-AAS
Heitland und Köster 2006	Deutschland (West/Nord)	87 (18–65 Jahre)	9 $\mu\text{g/L}$	4–30 $\mu\text{g/L}$	13 $\mu\text{g/L}$	ICP-MS

Tab. 2 (Fortsetzung)

Autor	Land	n	Kupferkonzentration im Urin			Methode
			MW ± SD	Bereich	95. Perzentil	
Schuhmacher et al. 1994	Spanien	434	GM: 26,6 µg/g Krea GM: 39,0 µg/L			ICP-AES
Krause et al. 1996	Deutschland	4 002 (25–69 Jahre) ♂ 1 955 ♀ 2 047	11,64 µg/L 10,48 µg/L 12,75 µg/L		22,9 µg/L 20,4 µg/L 24,6 µg/L	GF-AAS

¹⁾ berechnet

Abkürzungen:

MW = Mittelwert

GM = Geometrischer Mittelwert

SD = Standardabweichung

Krea = Kreatinin

GF-AAS = Atomabsorptionsspektrometrie mit Graphitrohrtechnik

NAA = Neutronenaktivierungsanalyse

F-AAS = Flammen-Atomabsorptionsspektrometrie

ICP-MS = Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma

ICP-AES = Atomemissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma

7 Evaluierung

Mit Blick auf die in Abschnitt 3 beschriebenen Studien ist für Kupfer davon auszugehen, dass aufgrund einer homöostatischen Regulation über einen großen Expositionsbereich kein Zusammenhang zwischen äußerer Exposition und den im biologischen Material messbaren Konzentrationen besteht. Weder eine erhöhte inhalative Belastung weit oberhalb des derzeit gültigen MAK-Wertes von 0,01 mg Kupfer/m³ noch eine erhöhte orale Zufuhr von Kupfer schlägt sich in einem Anstieg der in Frage kommenden biologischen Belastungsindikatoren nieder. Darüber hinaus steht ein lokal toxischer Beanspruchungseffekt im Vordergrund, der sich nicht durch einen systemischen Effekt (Anstieg der Kupferkonzentration) nachweisen lässt. Eine möglicherweise zusätzliche berufliche Belastung lässt sich somit nicht mit Hilfe eines Biomonitorings von den physiologisch vorliegenden Konzentrationen abgrenzen. Weder die Ableitung eines BAT-Wertes (Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert) noch eines BAR (Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert) auf der Basis der Konzentration von Kupfer im Blut bzw. im Urin ist daher sinnvoll.

Ein BAT-Wert sowie ein BAR für Kupfer und seine anorganische Verbindungen wird daher nicht festgelegt.

8 Interpretation

Als essentielles Spurenelement unterliegt Kupfer einer engen homöostatischen Regulation. Hierdurch wird eine erhöhte oder verminderte Zufuhr ausgeglichen. Messbare Veränderungen der Konzentration von Kupfer im Blut bzw. der renalen Elimination treten erst auf, wenn die Anpassungsfähigkeit des Organismus nicht (mehr) gegeben ist. Dies kann bei bestimmten Erkrankungen der Fall sein, wurde bisher aber selbst bei beruflicher Exposition oberhalb der gültigen Luftgrenzwerte nicht beobachtet. Selbst wenn auf Basis der vorhandenen, relativ umfangreichen Daten zu Kupfergehalten im Blut und Urin der deutschen Allgemeinbevölkerung ein Referenzbereich festgelegt werden könnte, wäre dieser mit Blick auf die arbeitsmedizinische Prävention kaum dazu geeignet, Personen mit einer beruflich bedingten, erhöhten Kupferaufnahme zu identifizieren.

9 Literatur

- Afridi HI, Kazi TG, Kazi NG, Jamali MK, Arain MB, Sirajuddin Kandhro GA, Shah AQ, Baig JA (2009) Evaluation of arsenic, cobalt, copper and manganese in biological samples of steel mill workers by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Toxicol Ind Health* 25: 59–69
- Angerer J, Knecht U, Winter L, Fleischer M, Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ (1985) Kupfer. Bestimmung in Serum und Harn. *Flammenlose Atomabsorptionsspektrometrie*. In: Angerer J, Schaller KH, Henschler D (Hrsg) *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe*, Band 2: *Analysen in biologischem Material*, 8. Lieferung, VCH, Weinheim

- Araya M, Olivares M, Pizarro F, González M, Speisky H, Uauy R (2003) Gastrointestinal symptoms and blood indicators of copper load in apparently healthy adults undergoing controlled copper exposure. *Am J Clin Nutr* 77: 646–650
- Benes B, Spevackova V, Smid J, Cejchanova M, Kaplanova E, Cerna M, Gajewska V, Blatny J (2002) Determination of normal concentration levels of Cd, Pb, Hg, Cu, Zn and Se in urine of the population in the Czech Republic. *Cent Eur J Publ Health* 10: 3–5
- BfR (Bundesamt für Risikobewertung) (2004) Risikobewertung von Kupfer. In: Domke A, Großklaus R, Niemann B, Przyrembel H, Richter K, Schmidt E, Weißenborn A, Wörner B, Ziegenhagen R (Hrsg) Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln – Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte, Teil II. BfR Wissenschaft, Berlin, 279–291
- Bolt HM (2012) Toxikokinetische Grundlagen. In: Triebig G, Drexler H, Letzel S, Nowak D (Hrsg) Biomonitoring in Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Orientierungshilfe für Betrieb, Praxis und Klinik, Schwerpunktthema Jahrestagung DGAUM 2011, ecomed MEDIZIN, Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg, 23–27
- Cornelis R, Speecke A, Hoste J (1975) Neutron activation analysis for bulk and trace elements in urine. *Analyt Chim Acta* 78: 317–327
- Finelli VN, Boscolo P, Salimei E, Messineo A, Carelli G (1981) Anemia in men occupationally exposed to low levels of copper. In: International Conference Heavy Metals in the Environment, Amsterdam – September 1981, CEP Consultants Ltd, Edinburgh, UK, 475–478
- Greim H (Hrsg) (2004) Kupfer und seine anorganischen Verbindungen. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 39. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Hamilton EI, Sabbioni E, van der Venne MT (1994) Element reference values in tissues from inhabitants of the European Community. VI. Review of elements in blood, plasma and urine and a critical evaluation of reference values for the United Kingdom population. *Sci Total Environ* 158:165–190
- Harris ED (1991) Copper transport: an overview. *Proc Soc Exp Biol Med* 196: 130–140
- Hartwig A (2014) Kupfer und seine anorganischen Verbindungen. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 57. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Heitland P, Köster HD (2006) Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clin Chim Acta* 365: 310–318
- Itter H, Pabel U (2013) Toxikologie von Blei, Kupfer und Zink. Symposium “Alles Wild?” am BfR, 18.03.2013
<http://www.bfr.bund.de/cm/343/toxikologie-von-blei-kupfer-und-zink.pdf> (zuletzt aufgerufen am 22.06.2017)
- Karadag F, Cildag O, Altinisik M, Kozaci LD, Kiter G, Altun C (2004) Trace elements as a component of oxidative stress in COPD. *Respirology* 9: 33–37
- Kolachi NF, Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Kandhro GA, Shah AQ, Baig JA, Wadhwa SK, Khan S, Shah F, Jamali MK, Arain MB (2011) Distribution of copper, iron, and zinc in biological samples (scalp hair, serum, blood, and urine) of Pakistani viral hepatitis (A–E) patients and controls. *Biol Trace Elem Res* 143: 116–130
- Kouremenou-Dona E, Dona A, Papoutsis J, Spiliopoulou C (2006) Copper and zinc concentrations in serum of healthy Greek adults. *Sci Total Environ* 359: 76–81
- Kraus T (2015) Kammerversuche bei Schweißern. E-Mail an die Kommission vom 06.07.2015

- Krause C, Babisch W, Becker K, Bernigau W, Helm D, Hoffmann K, Nöllke P, Schulz C, Schwabe R, Seiwert M, Thefeld W (1996) Umwelt-Survey 1990/92, Band 1a: Studienbeschreibung und Human-Biomonitoring: Deskription der Spurenelementgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland, Umweltbundesamt, WaBoLu-Heft 1/96, Berlin, 135-151 (Kupfer im Blut), 277-306 (Kupfer im Urin)
- Markert A, Baumann R, Gerhards B, Gube M, Kossack V, Kraus T, Brand P (2016) Single and combined exposure to zinc- and copper-containing welding fumes lead to asymptomatic systemic inflammation. *J Occup Environ Med* 58:127–132
- Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, Pozzoli L, Gallorini M, Nicolaou G, Alessio L, Capodaglio E (1990) Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community. I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. *Sci Total Environ* 95: 89–105
- Nieboer E, Thomassen Y, Romanova N, Nikonov A, Odland JØ, Chaschin V (2007) Multi-component assessment of worker exposures in a copper refinery. Part 2: Biological exposure indices for copper, nickel and cobalt. *J Environ Monit* 9: 695–700
- Ohashi F, Fukui Y, Takada S, Moriguchi J, Ezaki T, Ikeda M (2006) Reference values for cobalt, copper, manganese, and nickel in urine among women of the general population in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 80: 117–126
- Peretz A, Neve J, Famaey JP (1989) Effects of chronic and acute corticosteroid therapy on zinc and copper status in rheumatoid arthritis patients. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 3: 103–108
- Rodriguez E, Diaz C (1995) Iron, copper and zinc levels in urine: relationship to various individual factors. *J Trace Elem Med Biol* 9: 200–209
- Rükgauer M, Klein J, Kruse-Jarres JD (1997) Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium, and zinc in the serum/plasma of children, adolescents, and adults. *J Trace Elem Med Biol* 11: 92–98
- Sánchez C, López-Jurado M, Aranda P, Llopis J (2010) Plasma levels of copper, manganese and selenium in an adult population in southern Spain: influence of age, obesity and lifestyle factors. *Sci Total Environ* 408: 1 014–1 020
- Schramel P, Dunemann L, Caroli S, Emons H, Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ (2000) Aluminium, Chrom, Cobalt, Kupfer, Mangan, Molybdän, Nickel, Vanadium. Bestimmung in Harn. ICPMS. In: Angerer J, Schaller KH, Greim H (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 14. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- SCF (Scientific Committee on Food) (2003) Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of copper. SCF/CS/NUT/UPPLEV/57 Final
- Schuhmacher M, Domingo JL, Corbella J (1994) Zinc and copper levels in serum and urine: relationship to biological, habitual and environmental factors. *Sci Total Environ* 148: 67–72
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2014) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure limits for copper and its inorganic compounds. SCOEL/SUM/171
- Terrés-Martos C, Navarro-Alarcón M, Martín-Lagos F, López-G de la Serrana H, López-Martínez MC (1997) Determination of copper levels in serum of healthy subjects by atomic absorption spectrometry. *Sci Total Environ* 198: 97–103
- WHO (World Health Organisation) (1998) Copper. Environmental Health Criteria 200, Genf <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc200.htm> (zuletzt aufgerufen am 22.06.2017)

Winter L, Schaller KH, Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ (1985) Kupfer. Bestimmung im Serum. Atomabsorptionsspektrometrie. In: Angerer J, Schaller KH, Henschler D (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 8. Lieferung, VCH, Weinheim

Autoren: S. Letzel, B. Roßbach, H. Drexler*, A. Hartwig*, MAK Commission*
Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 02. Februar 2016