

5.2 Analyse der Magenproben

Spurenelemente sind im menschlichen Organismus nicht homogen verteilt; sie können in einem Organ angereichert sein, in einem anderen hingegen in geringerer Konzentration vorliegen. Um festzustellen, wie die Verteilung der physiologisch relevanten, essentiellen und toxischen Spurenelemente in den Probenarten Magen, Kolon und Rektum aussieht, werden – für jede Probenart getrennt – zunächst die mittleren relativen Elementgehalte der Normalgewebe- und Tumorgewebe-Aufschlußlösungen bestimmt und verglichen.

5.2.1 Vergleich der mittleren relativen Elementgehalte der Magenproben

Es wurden insgesamt vier Magenproben analysiert. Ein Vergleich der durchschnittlichen relativen Elementgehalte (in $\mu\text{g/g}$ Feuchtgewebe) zeigt für alle vier Proben, daß die Größenordnungen der Gehalte für die analysierten Elemente im wesentlichen übereinstimmen. Dabei können die Gehalte in vier Konzentrationsbereiche unterteilt werden: Die Gehalte der Hauptbestandteile Phosphor und Kalium betragen $400 \mu\text{g/g}$ bis $1400 \mu\text{g/g}$, die Gehalte der Elemente Schwefel und Calcium $80 \mu\text{g/g}$ bis $160 \mu\text{g/g}$, die Elemente Eisen und Zink $10 \mu\text{g/g}$ bis $50 \mu\text{g/g}$, und alle weiteren Elemente (Ti, V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, As, Se, Rb und Sr) liegen im Spurenbereich mit Gehalten $\leq 4 \mu\text{g/g}$. Für das Element V liegen einige Werte unterhalb der Nachweisgrenze. Zr ist in keiner der analysierten Gewebeproben nachweisbar. Die mittels W_{Brems} -Anregung analysierten Elemente (Mo, Cd, Sn, Sb, I und Ba) lagen – bis auf wenige Ausnahmen, bei denen ein oder zwei Meßwerte detektiert werden konnten – unterhalb der Nachweisgrenze der analytischen Methode¹. Für eine aussagekräftige Statistik waren sie jedoch nicht ausreichend.

In den folgenden Abbildungen 5.1 - 5.3 sind die Elementgehalte der Magenproben für normales und malignes Gewebe unter Berücksichtigung ihrer jeweiligen absoluten Standardabweichung und bezogen auf ihr Feuchtgewicht (FG) dargestellt.

¹Die Nachweisgrenzen betragen für die Elemente, die mittels W_{Brems} -Anregung analysiert wurden $0,01 - 1 \mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht.

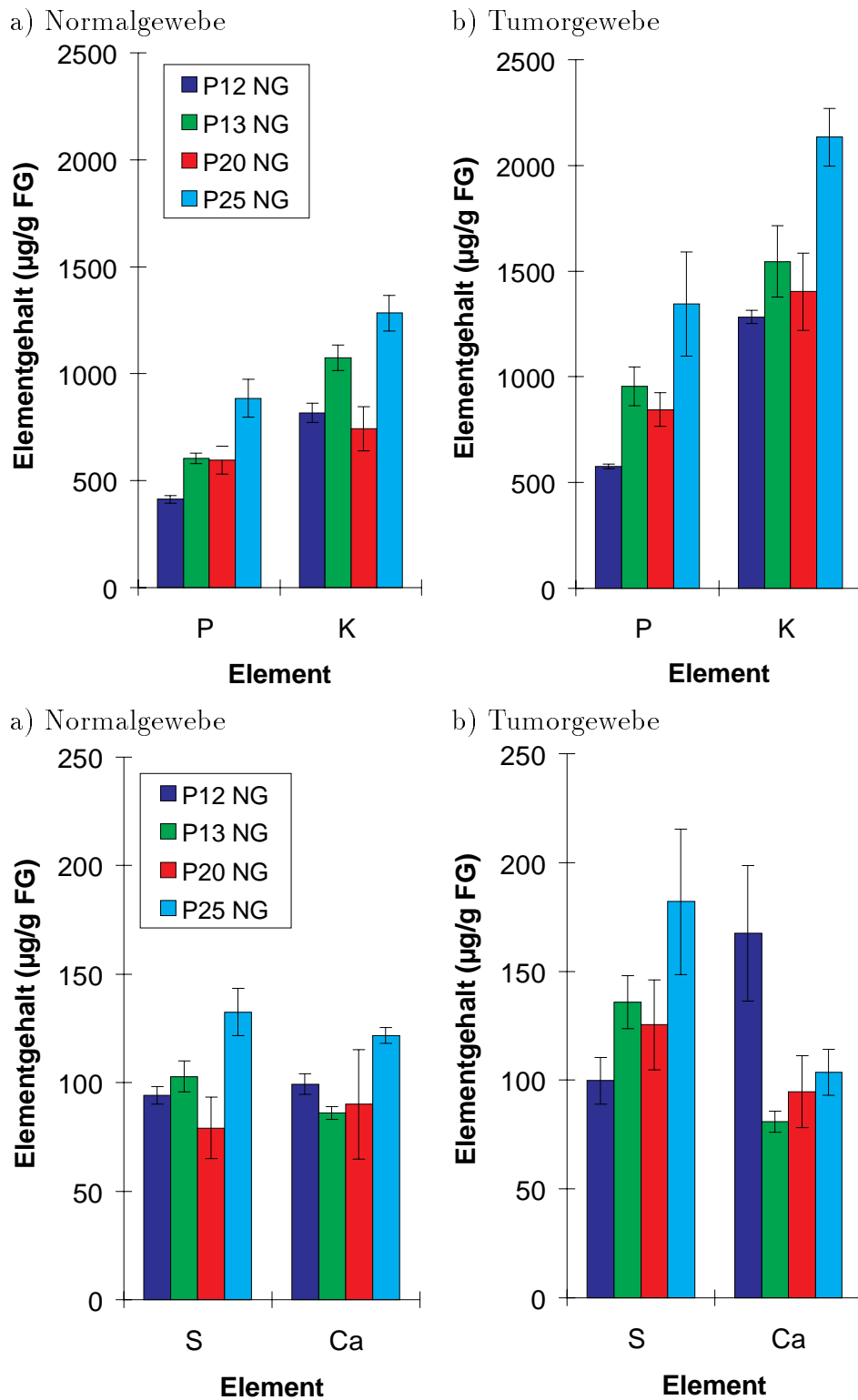


Abbildung 5.1: Magenproben: Mittelwerte und absolute Standardabweichungen der Elementgehalte im Bereich 50 - 2500 µg/g FG

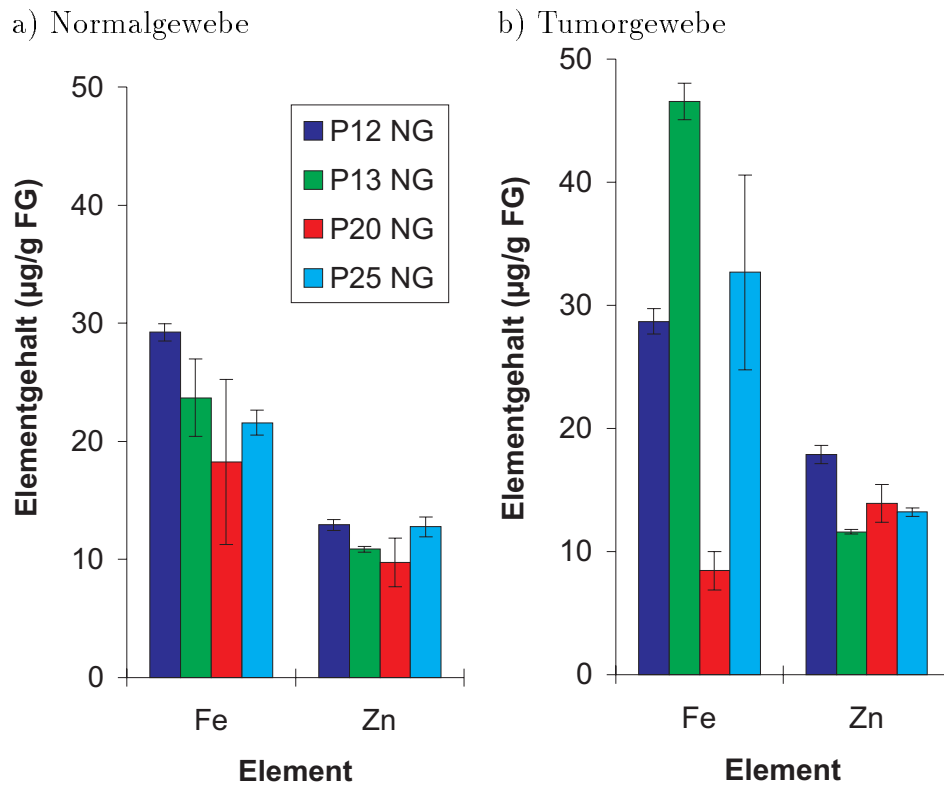


Abbildung 5.2: Magenproben: Mittelwerte und absolute Standardabweichungen der Elementgehalte im Bereich 10 - 50 $\mu\text{g/g FG}$

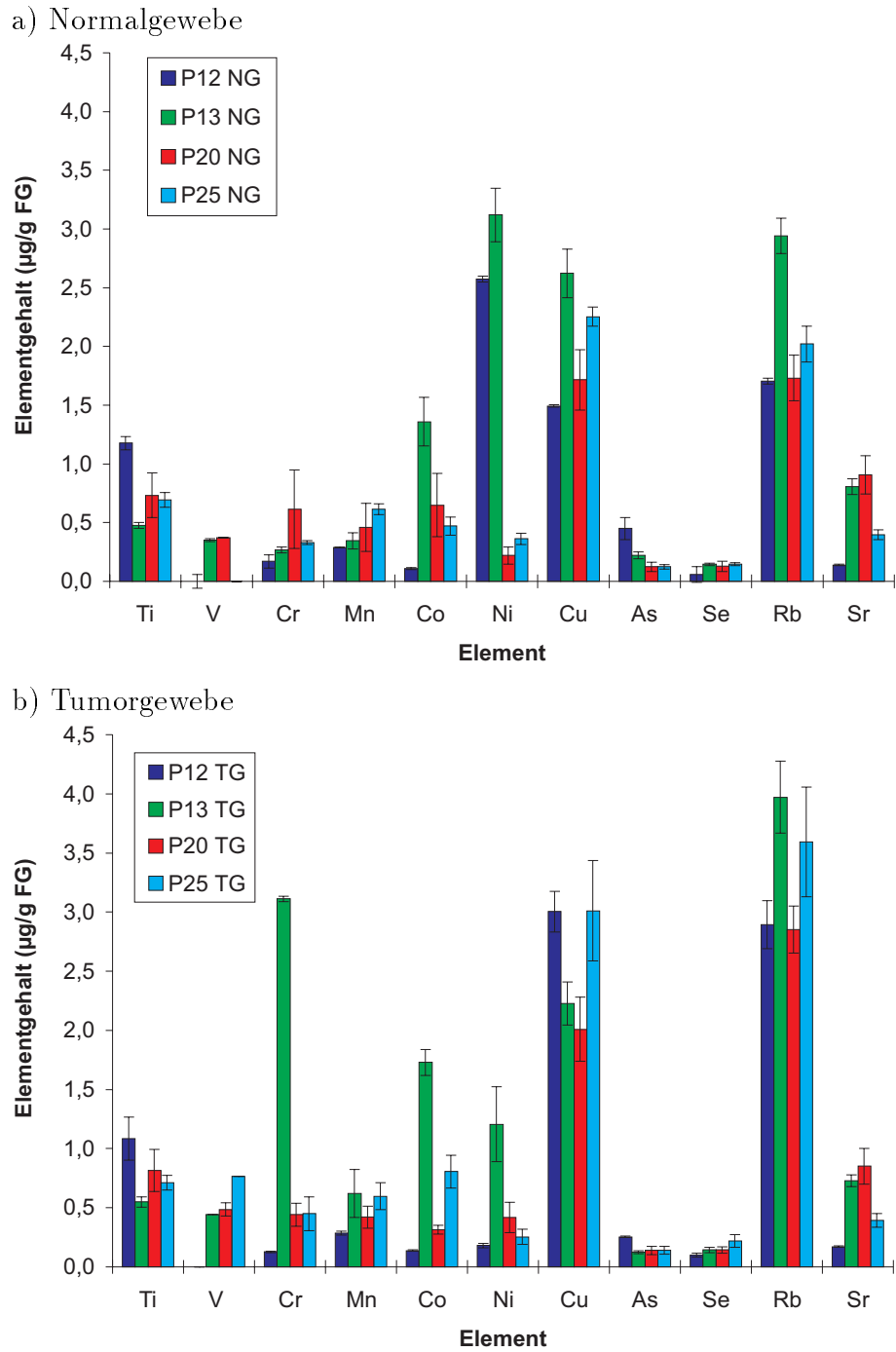


Abbildung 5.3: Magenproben: Mittelwerte und absolute Standardabweichungen der Elementgehalte im Bereich bis 5 µg/g FG

Die Säulendiagramme der Elementgehalte der Magenproben (5.1 - 5.3) zeigen für keine der untersuchten Proben einen systematischen Mehr- oder auch Minderbefund aller Elemente für eine der Proben, gleich ob Normal- oder Tumorgewebe. Die Streuung der Elementgehalte ist ebenfalls nicht systematisch und kann auf die Inhomogenität des Gewebes zurückgeführt werden. Trotz dieser Inhomogenität kann hinsichtlich einer Gruppierung der Elemente eine erste Unterscheidung durch den Vergleich der relativen Standardabweichungen (engl. Relative Standard Deviation, RSD) der Elementmittelwerte getroffen werden.

Als einziges Element hat Zink sowohl im Normalgewebe, als auch im Tumorgewebe fast konstante Gehalte. Berechnet man die relative Standardabweichung, so ergeben sich für Zn RSD-Werte von 11,5% für die Normalgewebeproben bzw. 16,3% für die Tumorgewebeproben (siehe Abb. 5.4). Trotz der geringen Probenanzahl ist die Berechnung der RSD-Werte sinnvoll, da mit Hilfe dieser Werte eine erste Klassifizierung hinsichtlich der Streuung der Elementgehalte in verschiedenen Gewebeproben gleichen Typs vorgenommen werden kann. Zudem kann ein Vergleich der RSD-Werte Aufschlüsse darüber geben, wie homogen die Elemente in der jeweiligen Gewebeart (Normalgewebe bzw. Tumorgewebe) verteilt sind.

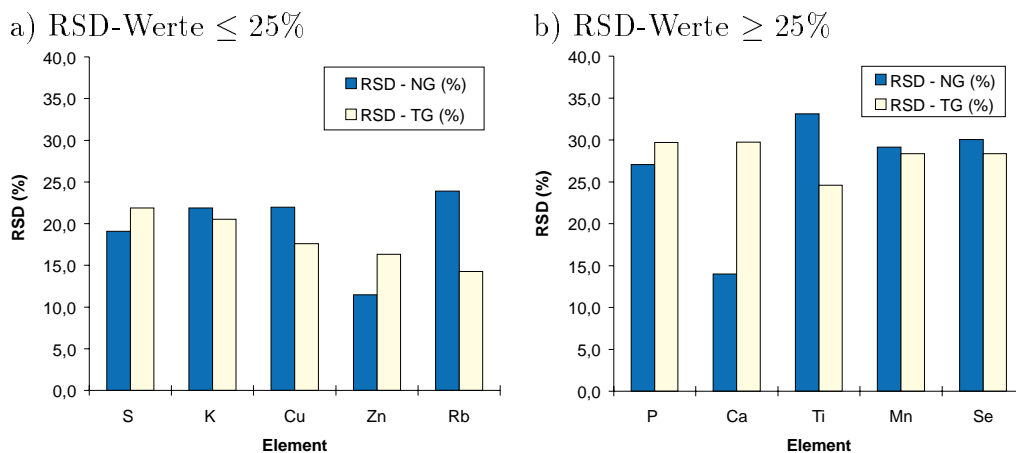


Abbildung 5.4: Magenproben: Relative Standardabweichungen der Mittelwerte der Elementgehalte

Neben dem Element Zn weisen noch die Elemente S, K, Cu und Rb – unter Berücksichtigung der Inhomogenität des Gewebes – akzeptable RSD-Werte auf. Alle übrigen Elemente haben relative Standardabweichungen, die $\geq 30\%$ betragen (siehe Abb. 5.4 und Tab. A.6 im Anhang, Seite 135). Die Elemente K, Mn und Se haben als gemeinsames Charakteristikum sehr ähnliche RSD-Werte in den Normal- wie in Tumorgewebeproben.

Nach diesem Vergleich der Einzelelementgehalte, der eine erste, grobe Klassifizierung ermöglicht, wird im nächsten Schritt ein Vergleich der Elementverhältnisse von normalem und malignem Gewebe durchgeführt.

5.2.2 Vergleich der Elementverhältnisse malignes / normales Gewebe der Magenproben

Um eine mögliche Beteiligung eines Mengen- oder Spurenelementes an den Stoffwechselprozessen im menschlichen Organismus und seinen möglichen Einfluß auf eine Tumorbildung feststellen zu können, ist es erforderlich, die Gehalte eines betreffenden Elementes im normalen und im malignen Gewebe ein und desselben Probanden miteinander zu vergleichen. Auf diese Weise können durch eine Quotientenbildung mögliche Unterschiede in den Elementgehalten sichtbar gemacht werden.

Zur Identifizierung signifikanter Elemente müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein: Erstens muß der Verhältniswert jedes Elements von normalem zu malignem Gewebe, der TG/NG-Quotient², größer oder kleiner 1 sein. Unter Berücksichtigung der zum Teil großen relativen Standardabweichungen der Elementgehalte muß zweitens, wenn man von einer *signifikanten* Akkumulation im Normal- oder Tumorgewebe sprechen will, der TG/NG-Quotient mindestens ≥ 1.5 (Akkumulation im Tumorgewebe) bzw. ≤ 0.66 (d.h. $1/1.5$: Akkumulation im Normalgewebe) sein. Eine sich andeutende Entwicklung zugunsten einer Anreicherung in einer der beiden Gewebearten, d.h. eine *Neigung* oder *Tendenz* ist für ein Element angezeigt, wenn der TG/NG-Quotient einen Wert von ≥ 1.25 (Tumorgewebe-Akkumulation) bzw. ≤ 0.8 (Normalgewebe-Akkumulation) aufweist. Zur Bildung des TG/NG-Quotienten werden die mittleren Elementgehalte aller

²Die Abkürzungen TG und NG in den Tabellen und Abkürzungen stehen für die Begriffe Tumorgewebe (TG) und Normalgewebe (NG).

Messungen einer Gewebeprobe – nach Ausschluß der mittels GRUBBS-BECK-Test ermittelten Ausreißer – verwendet.

Die Festlegung der zuvor beschriebenen Signifikanzgrenzen erfolgt willkürlich. Die statistische Bestätigung der nach der zuvor beschriebenen TG/NG-Verhältnissbildung als „signifikant“ klassifizierten Elemente erfolgt durch den Student’schen *t-Test* (mit einer statistischen Sicherheit von $P = 95\%$) [114]. Desweiteren wird eine Überprüfung in Kapitel 5.6 mittels chemometrischer Methoden vorgenommen.

Als visuelle Hilfe sind in den folgenden Abbildungen 5.5 bis 5.7 – sowie allen weiteren Abbildungen, die eine Verhältnissbildung von TG zu NG zeigen – horizontale Linien zur Markierung der zuvor beschriebenen Schwellenwerte (bei 1.5 bzw. 0.66 und 1.25 bzw. 0.8) sowie das Elementverhältnis von 1:1 (d.h. gleiche Konzentration in normalem und tumorösem Gewebe) eingezeichnet. Die Tabelle der Elementverhältniswerte der Magenproben ist im Anhang aufgelistet (Tab. A.9, Seite 138).

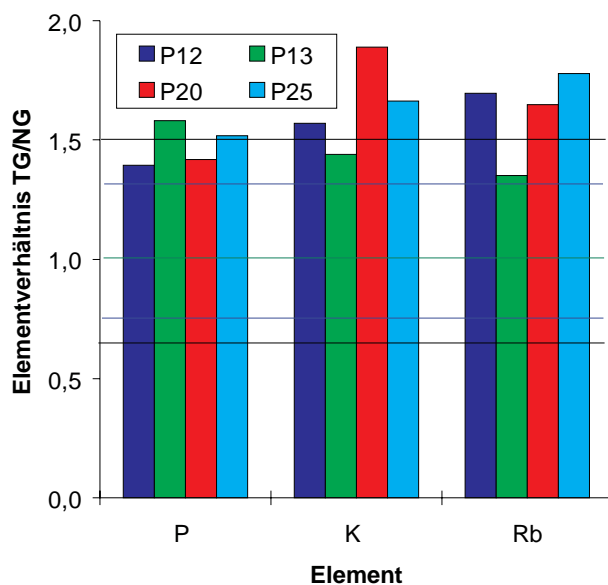


Abbildung 5.5: Magenproben: Verhältnisse der Gehalte der Elemente P, K und Rb

Abbildung 5.5 zeigt die TG/NG-Quotienten der Elemente P, K und Rb. Für die Elemente K und Rb liegen drei der vier Verhältniswerte über dem Schwellenwert von $TG/NG \geq 1,5$. Die Phosphor-Werte liegen nur in zwei Fällen über dem Signifikanzkriterium. Die beiden anderen Werte sind mit 1,40 bzw. 1,42 aber deutlich über dem

zweiten Schwellenwert von 1,25 (als Kriterium für eine tendenzielle Anreicherung), weshalb neben K und Rb auch das Element P als „signifikant im Tumorgewebe angereichert“ klassifiziert wird. Der durchgeführte t-Test bestätigt die Signifikanzen der Elemente P, K und Rb.

Kalium hat im Organismus, wie andere einwertige Kationen, die Funktion des Ladungsträgers (Elektrolyten) und ist an der Aufrechterhaltung der Zellprozesse sowie des osmotischen Gleichgewichts beteiligt. Wie andere einwertige Kationen trägt es auch zur Stabilisierung der Telomeren bei, welche die DNA-Doppelhelix an den Enden der Chromosomen abschließen [4]. Während die Rolle des Phosphors als Energieträger und seine Beteiligung an enzymatischen Prozessen (z.B. in Form alkalischer Phosphatasen, welche die Hydrolyse von Phosphorsäureestern katalysieren) bekannt sind, sind die Funktionen des Rubidiums, welches auch DRAKE und SKY-PECK [65] in malignen Gewebeproben der weiblichen Brust als signifikant identifizierten, wenig bekannt. Zur Zeit ist die Frage nach einer möglichen Essentialität von Rubidium für den tierischen und menschlichen Organismus in der aktuellen Diskussion.

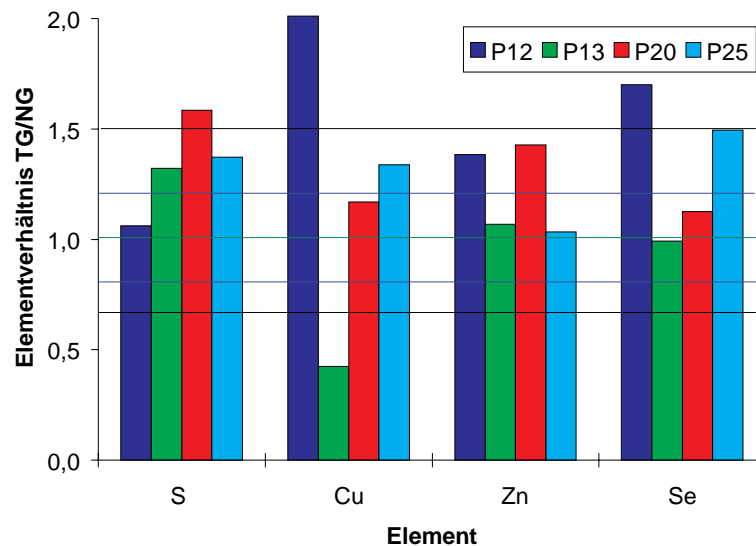


Abbildung 5.6: Magenproben: Verhältnisse der Gehalte der Elemente S, Cu, Zn und Se

In Abbildung 5.6 zeigt von den vier Elementen S, Cu, Zn und Se nur Schwefel (mit drei von vier TG/NG-Quotienten über dem Schwellenwert von 1,25) eine Tendenz zur Akkumulation im Tumorgewebe. Die übrigen drei Elemente liegen nur zu 50% über dem Kriterium von 1,25. Schwefel ist in Aminosäuren in Form verschiedener Eisen-Schwefel-Cluster an Elektronenübertragungsprozessen beteiligt [4].

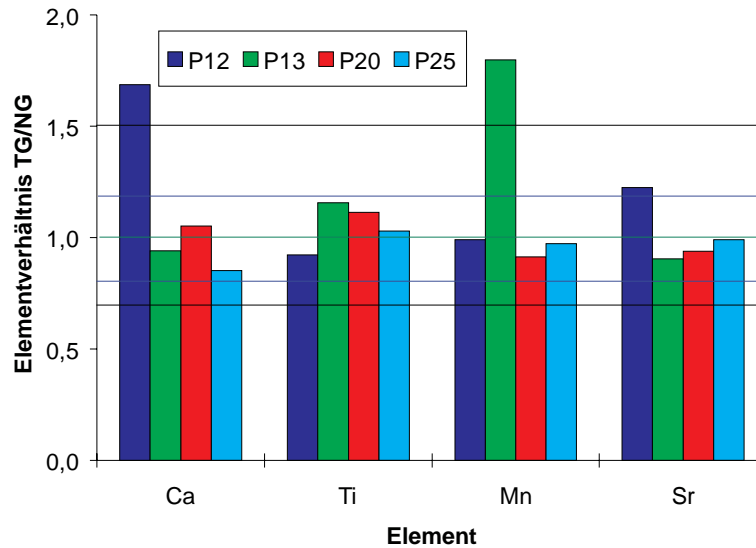


Abbildung 5.7: Magenproben: Verhältnisse der Gehalte der Elemente Ca, Ti, Mn und Sr

Konstante TG/NG-Quotienten sind bei den Elemente Ca, Ti, Mn und Sr festzustellen. Bis auf drei Ausreißer (TG/NG-Quotient für Ca und Sr in Probe P12 und Mn-Quotient in Probe P13) liegen die in Abb. 5.7 dargestellten Verhältniswerte um den Wert 1,0 und zeigen keine Tendenz einer Anreicherung im Normal- oder Tumorgewebe.

Alle übrigen Elemente (Cr, Fe, Co, Cu, As) weisen so starke Schwankungen in ihren Verhältniswerten auf, daß sie mit Hilfe linearer statistischer Methoden nicht weiter klassifiziert werden können, wie aus Abb. 5.8 gut ersichtlich ist. Lediglich das Element Ni (ein Quotient liegt am Schwellenwert von 0.66, zwei weitere deutlich darunter) zeigt eine signifikante Akkumulation im Normalgewebe. Nickel kommt – wie Phosphor – in einigen wenigen Proteinen in Form von Hydrolasen³ vor [115].

³Hydrolase sind hydrolytische Enzyme, welche die Addition oder Eliminierung der Bestandteile von

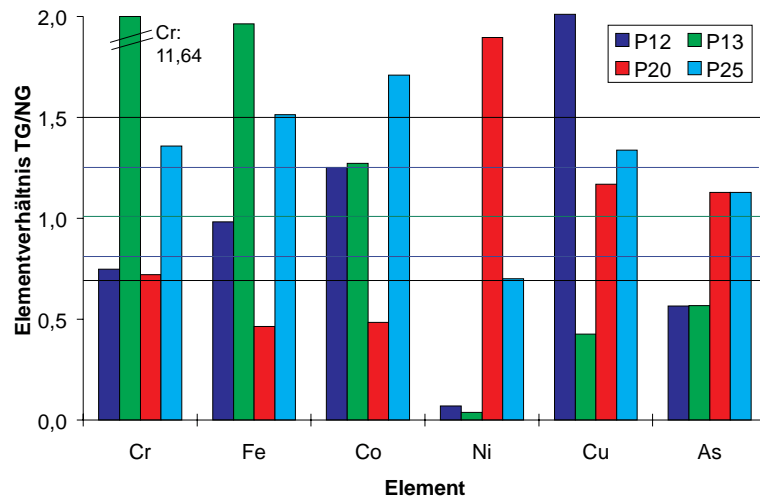


Abbildung 5.8: Magenproben: Verhältnisse der Gehalte der Elemente Cr, Fe, Co, Ni, Cu und As

Wasser an ein bzw. aus einem Substratmolekül katalysieren.