

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Bestimmung von Elementgehalten in Gewebeproben aus dem Magen-Darm-Trakt (Magen, Kolon und Rektum) des Menschen. Ziel dieser Arbeit war es, das während chirurgischer Eingriffe entnommene maligne und normale Gewebematerial ein und desselben Patienten hinsichtlich seiner Elementverteilungen und -konzentrationen an essentiellen und toxischen Elementen mit Hilfe der Totalreflexionsröntgenfluoreszenzanalyse (TRFA) zu untersuchen und eine charakteristische Elementverteilung in Abhängigkeit von der Entnahmestelle des Tumors zu ermitteln. Dazu wurden nach salpetersaurem Druckaufschluß zunächst die mittleren, relativen Elementgehalte von 20 Elemente in den drei Probenarten Magen, Kolon und Rektum quantitativ bestimmt. Die Gehalte der Gewebeproben waren in vier Konzentrationsbereiche aufgeteilt, wobei P und K als Hauptbestandteile (mit Gehalten zwischen 250 und 1500 $\mu\text{g/g}$ Feuchtgewebe), S, Ca, Fe und Zn als Nebenbestandteile (10 - 250 $\mu\text{g/g}$) und alle übrigen Elemente (Ti, V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, As, Se, Br, Rb und Sr) als Spurenbestandteile (mit Gehalten $\leq 5 \mu\text{g/g}$) bestimmt wurden.

Zur Identifizierung derjenigen Elemente, die durch unterschiedliche Gehalte in normalem und malignem Gewebe charakterisiert sind, wurde für jedes Element der Quotient aus dem Elementgehalt in den Aufschlußlösung der beiden Gewebestati (Tumorgewebe und Normalgewebe), der „TG/NG-Quotient“, gebildet. Für die drei untersuchten Probenarten Magen, Kolon und Rektum konnten Elemente bestimmt werden, die signifikant (P, K, Rb) oder tendenziell (Ti, Fe, Co, Cu, Zn, Se) im tumorösen bzw. normalen Gewebe (Ni) akkumuliert waren. Dabei war es möglich, ein für jede Probenart charakteristisches „Muster signifikanter Elemente“ zu erstellen. Durch Vergleich der Elementverhältnisse der drei untersuchten Probenarten konnte, trotz der geringen Anzahl analysierter Proben, für einige der Elemente eine zu- (P, Ti, Ni) bzw. abnehmende

(Fe, Co, Zn) Anreicherungstendenz bei Betrachtung der Probenarten Magen – Kolon – Rektum aufgezeigt werden. Die signifikant im Tumorgewebe angereicherten Elemente Phosphor und Kalium weisen, da sie für die Energieversorgung der Zellen verantwortlich sind, auf einen vermehrten Energiebedarf der malignen Zellen hin. Die signifikante Akkumulation von Nickel im Normalgewebe deutet zudem auf das Fehlen eines Enzyms in den Tumorzellen, welches aufgrund der genetischen Veränderung nicht mehr gebildet wird. An dieser Stelle sind weitere Untersuchungen, z.B. von Zellaufschlüssen, zur genaueren Charakterisierung der Funktion des Elementes Nickel erforderlich.

Neben der Auswertung mit Hilfe der klassischen Statistik wurden zur Validierung der Ergebnisse und um der – aufgrund der komplexen Matrix der Gewebeproben – Vielschichtigkeit der Analysen Rechnung zu tragen, leistungsstarke multivariate Auswerteverfahren wie die Clusteranalyse und die Hauptkomponentenanalyse (PCA) eingesetzt. Die Resultate der PCA bestätigten in vielen Fällen die mittels linearer Statistik als signifikant klassifizierten Elemente Phosphor und Kalium; diese konnten durch Clusterbildung identifiziert werden. Darüber hinaus konnte auch für diejenigen Elemente, die nach Auswertung ihrer Gehaltsmittelwerte und der Quotienten von malignen gegenüber normalen Elementgehalten keine oder nur geringe Signifikanz zur Akkumulation zeigten (z.B. Cr, Mn, Fe, Co im Kolongewebe), mit Hilfe der Hauptkomponentenanalyse ähnliche Eigenschaftsmerkmale zugeordnet, und dadurch Abhängigkeiten der Spurenelemente sichtbar gemacht werden. Die eingesetzten chemometrischen Verfahren waren auf diese Weise gute Ergänzungen zur klassischen, linearen Auswertestatistik.

Abschließend wurde ein Vergleich der Verhältnisse von malignem zu normalem Elementgehalt (d.h. der TG/NG-Quotienten) in Abhängigkeit von der Art der Probenvorbereitung – Druckaufschluß bzw. Mikrotomschnitt – gezogen. Dabei zeigte sich bei Gegenüberstellung der Elementmuster deutlich, daß die ermittelten Verteilungen sowohl im normalen wie im malignen Gewebe z.T. stark voneinander abwichen. Gründe für diese Differenzen liegen zum einen in der eingesetzten Probenmenge und zum anderen in der Inhomogenität des Humangewebes. Bei steigender Anzahl analysierter Gewebeproben ist eine bessere Übereinstimmung zu erwarten, wie der Vergleich der analysierten Kolonproben schon zeigte.

Die Identifizierung von essentiellen und toxischen Elementen, die sich in ihren Elementgehalten in normalem und malignem Gewebe unterscheiden, ist ein wichtiger

Schritt, um deren Funktionen in den Stoffwechselprozessen des menschlichen Organismus aufklären zu können. Für einige dieser Elemente (z.B. Fe, Cu, Zn, Ca) sind deren biologische Funktionen bereits gut bekannt; für andere Elemente (z.B. Co, Ni, Rb, Ti) sind die Zellstoffwechselreaktionen weniger erforscht. Weitere Metalle (z.B. Ti, Rb, Cr) werden zur Zeit als biologisch essentiell diskutiert.

Insgesamt bietet die Anwendung der nachweisstarken, matrixunempfindlichen Totalreflexionsröntgenfluoreszenzanalyse (TRFA) in Verbindung mit multivariater Datenanalyse die Möglichkeit, signifikante Elemente in verschiedenen Probenarten zu identifizieren. Weitere Analysen, speziell von einzelnen Zellschichten, sind durchzuführen um auf diese Weise fachübergreifend zur weiteren Aufklärung der biologischen Funktionen der Spurenelemente bzw. ihrer Beteiligung an Zellstoffwechselprozessen beizutragen.