

**Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Abteilung Dermatologie (Allgemeine Dermatologie mit Poliklinik)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken**

**Prospektive Querschnittsstudie zur Ermittlung der
Selenkonzentrationen im Blutserum bei Melanompatienten
in verschiedenen klinischen Stadien**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Frank David Pelz
aus
Nürtingen
2008**

**Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Abteilung Dermatologie (Allgemeine Dermatologie mit Poliklinik)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken**

**Prospektive Querschnittsstudie zur Ermittlung der
Selenkonzentrationen im Blutserum bei Melanompatienten
in verschiedenen klinischen Stadien**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Frank David Pelz
aus
Nürtingen
2008**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Fierbeck

2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Bruchelt

gewidmet meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Materialien und Methoden	4
2.1 Vorgehen bei der Auswahl des Patientenkollektivs	4
2.1.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	4
2.1.2 Einteilung nach klinischen Stadien	4
2.2 Selenbestimmung	5
2.2.1 Blutentnahme	5
2.2.2 Überführung und Lagerung der Proben	5
2.2.3 Geräte und Reagenzien	5
2.2.4 Messung	6
2.2.5 Datenspeicherung	6
2.3 Qualitätssicherung	7
2.3.1 Richtigkeit	7
2.3.2 Präzision	8
2.3.3 Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze	9
2.4 Statistische Auswertungsverfahren	10
3. Ergebnisse	11
3.1 Allgemeine Erläuterungen zur Darstellung der Ergebnisse	11
3.2 Darstellung der Altersverteilung	12
3.3 Darstellung der geschlechtsspezifischen Selenkonzentrationen	13
3.4 Darstellung der Selenkonzentrationen im Blutserum von Melanompatienten	14
3.4.1 Selenkonzentrationen im Blutserum von Melanompatienten im klinischen Stadium I (IA und IB)	14
3.4.2 Selenkonzentrationen im Blutserum der Melanompatienten im klinischen Stadium II (IIA bis IIC)	15
3.4.3 Selenkonzentrationen im Blutserum der Melanompatienten im klinischen Stadien III (IIIA bis IIIC)	16
3.4.4 Selenkonzentrationen im Blutserum der Melanompatienten im klinischen Stadium IV	17
3.4.5 Selenkonzentrationen im Blutserum der Melanompatienten im Gesamtkollektiv	18
3.4.6 Darstellung der Selenkonzentrationen der Melanompatienten in den klinischen Stadien I bis IV und im Gesamtkollektiv	19
4. Diskussion	20
4.1 Diskussion der Methodik	20
4.1.1 Die Wahl des Analysemediums	20
4.1.2 Diskussion der Analytik	21
4.2 Diskussion der Messergebnisse	23

4.2.1 Selenkonzentrationen von gesunden Kollektiven im Vergleich mit den Melanompatienten dieser Studie	23
4.2.2 Selenkonzentrationen von Melanompatienten im Vergleich mit anderen Studien	24
4.2.3 Der Einfluss von Alter und Geschlecht auf den Selenspiegel	28
4.2.4 Selenkonzentrationen im Blutserum von Melanompatienten in verschiedenen klinischen Stadien	29
4.2.5 Die Abnahme des Selenspiegels bei Tumorprogression als Ursache von oxidativem Stress und Tumorkachexie	32
5. Zusammenfassung	34
6. Anhang	35
6.1 Tabelle zur Stadieneinteilung von Melanompatienten nach der TNM - Klassifikation der AJCC (American Joint Committee on Cancer)	35
6.2 Gesamtdatenliste	36
6.3 Ergebnistabellen	40
6.3.1 Ergebnistabellen zur Altersverteilung	40
6.3.2 Ergebnistabelle zur geschlechtsspezifischen Verteilung der Selenkonzentrationen	40
6.3.3 Ergebnistabelle zur Verteilung der Selenkonzentrationen in den klinischen Stadien und dem Gesamtkollektiv	41
6.3.4 Ergebnistabelle der statistischen Auswertung zum arithmetischem Mittel, Standardabweichung, Maximum, Minimum und Patientenanzahl	42
6.3.5 Ergebnistabelle zur Überprüfung auf Signifikanz	42
6.4 Vergleichstabellen	43
6.4.1 Tabelle zu den Selenkonzentrationen im Blutserum bei gesunden Vergleichskollektiven	43
6.4.2 Tabelle zu den Selenkonzentrationen im Blutserum bei Melanompatienten	44
7. Literaturangaben	45
7.1 Alphabetisches Literaturverzeichnis	45
7.2 Literaturverzeichnis	55
8. Danksagung	63
9. Lebenslauf	64

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASS	Atomabsorptionsspektrometrie
BG	Bestimmungsgrenze
BMI	Body-Mass-Index
et al.	und andere
n	Anzahl
NWG	Nachweisgrenze
p	Signifikanzniveau
r	Korrelationskoeffizient
SD	Standardabweichung
Se	Selen
TNM	Tumor(Primärtumor), Nodus (Lymphknotenmetastasen), Metastasen (Fernmetastasen)
UICC	International Union against Cancer
VF	Verdünnungsfaktor
WR	Wiederfindungsrate
z.B.	zum Beispiel

Einheiten

°C	Grad Celsius
g	Gramm
kg	Kilogramm
l	Liter
µg	Mikrogramm
µg/l	Mikrogramm pro Liter
µg/kg	Mikrogramm pro Kilogramm
U/min	Umdrehungen pro Minute
ml	Milliliter
min	Minuten

1. Einleitung und Fragestellung

Als der schwedische Mönch und Forscher Jöns Jacob Berzelius im Jahre 1817 bei Untersuchungen von rotbraunen Bergwerkssedimenten einen neuen „Stoff“ isolierte, konnte er nicht ahnen, zu welchen Kontroversen seine Entdeckung in der zukünftigen wissenschaftlichen Forschung noch führen würde. Anfänglich noch als eine spezielle Form des damals schon bekannten Schwefels angesehen, handelte es sich doch um ein eigenständiges Element, das lediglich schwefelähnliche Eigenschaften aufzeigte und den Namen Selen erhielt. Dieses neu gefundene Element Selen durchlief seither einen fortwährenden Wandel in seiner Beurteilung für die Gesundheit des Menschen, der bis heute noch nicht abgeschlossen zu sein scheint. Lange Zeit war das nach der griechischen Mondgöttin Selene benannte Element nur aufgrund seiner toxischen Wirkungen bekannt und wurde zu Beginn des 20. Jahrhunderts sogar als hoch kanzerogen eingestuft [1-3]. Erst in den 50iger Jahren des letzten Jahrhunderts konnte dann durch Schwartz und Foltz gezeigt werden, dass Selen ein essentielles Spurenelement für Ratten darstellt [4]. Dieses Forschungsergebnis stellte dabei gewissermaßen einen Wendepunkt dar, weg von der einseitigen Vorstellung Selen als einen reinen Gefahrenstoff zu sehen und hin zu einer differenzierten Betrachtung, bei der auch ein Nutzen für den menschlichen Stoffwechsel nicht mehr auszuschließen war. Jedoch sollte es noch einige Zeit dauern, bis man diesen Nachweis erbringen konnte. So konnte erst im Jahre 1973 gezeigt werden, dass Selen ein Bestandteil der humanen Glutathionperoxidase ist [5, 6]. Dieses Enzym schützt vor Schäden durch oxidative Zerstörung, indem es zusammen mit Vitamin E, Superoxiddismutase, Katalase und Glutathiontransferasen den Abbau von Wasserstoffperoxid, Phospholipidhydroperoxid und kleineren organischen Hydroperoxiden katalysiert. In jeder Untereinheit der Glutathionperoxidase ist in der Nähe des aktiven Zentrums Selenocystein, eine selenhaltige Aminosäure, eingebaut [7-19]. Bis zum heutigen Tag konnten darüber hinaus noch viele weitere dieser sogenannten Selenoproteine nachgewiesen werden, über deren exakte Funktion die Wissenschaft oftmals noch Antworten schuldig bleibt [20, 21]. Als dann ebenfalls in den 1970iger Jahren bekannt wurde, dass die Ursache für zwei schwere endemische Erkrankungen, die Keshan- und die Kashin-Beck-Krankheit, in einem ernährungsbedingten Mangel an Selen begründet liegen, erhielt dieses

Spurenelement erneut besondere Aufmerksamkeit. Bei der Keshan-Krankheit handelt es sich um eine Kardiomyopathie, die hauptsächlich Kinder und Jugendliche betrifft und zu tödlich verlaufenden Herzmuskelnekrosen führen kann [22-26]. Zusätzlich zu einer unzureichenden Selenversorgung gehört als Krankheitsursache eine Infektion des Coxsackie-Virus B3, das durch einen Mangel an Selen virulent wird [27]. Die Kashin-Beck-Krankheit, die auch unter dem Namen „Big Joint Disease“ bekannt ist, zeichnet sich dagegen durch schmerzhafte und entzündlich-degenerative Gelenkdeformationen aus [28-30]. Beide Krankheiten traten gehäuft im Südwesten Chinas auf und konnten durch eine gezielte Selensubstitution zum Rückgang gebracht werden [7, 26, 31, 32]. Durch diese Erkenntnisse wurde erstmal die Notwendigkeit einer Selenzufuhr für die Gesundheit des Menschen aufgezeigt. Daraufhin setzte ein Boom in der Selenforschung ein, bei der unter anderem Zusammenhänge bei der Entstehung von Atherosklerose, Herzgefäßerkrankungen, Arthritis, männlicher Unfruchtbarkeit, immunologischen Fehlsteuerungen und auch der Tumorprävention erforscht wurden [33-39]. Insbesondere die Erforschung einer möglichen Beeinflussung des Krebsrisikos bzw. die Funktion des Selens bei bestehender maligner Tumorerkrankung wurde Thema vieler Studien und wird bis heute kontrovers diskutiert. In einer Vielzahl von klinischen Untersuchungen wurden signifikant erniedrigte Selenkonzentrationen in Nägeln, Erythrozyten, Urin, Plasma oder Serum bei Tumorpatienten im Vergleich zu gesunden Normalkollektiven gemessen. Darüber hinaus konnte in epidemiologischen Studien gezeigt werden, dass ein niedriger Selenstatus mit einem höheren Krebsrisiko korreliert. Die Ergebnisse dieser Forschungsarbeiten bescheinigen Selen eine präventive Wirkung unter anderem für Tumoren der Prostata [40-46], der Lunge [47-51], der Brust [52-55], des Kolons [56-60] und der Haut [58, 61-67]. Unterstützt werden diese Erkenntnisse außerdem durch Laborarbeiten an Zellkulturen und im Tiermodell. Neben dem Schutz vor oxidativer Zerstörung konnte in ihnen ein Absterben von Tumorzellen beobachtet werden [68-79]. Ließen sich diese Ergebnisse verifizieren, wäre die Metamorphose des Selens perfekt und es hätte sich vom kanzerogenen Stoff zu einem Therapeutikum gegen Krebsleiden gewandelt. Jedoch lassen ebenso viele Studien, die keinerlei Beziehungen zwischen dem Selenstatus und einer möglichen Tumorprävention erkennen lassen, eine solche eindeutige Bestätigung nicht zu und jene schon erwähnten Kontroversen, die Berzelius nicht vorhersehen konnte, liegen eben darin begründet. Auch kann auf den Erkenntnissen dieser

Forschungsarbeiten nicht generell von einer Beziehung zwischen den Selenkonzentrationen und dem Vorhandensein einer Krebserkrankung im Sinne einer umgekehrt proportionalen Korrelation ausgegangen werden [80-97]. Entsprechend dieser widersprüchlichen Ergebnisse besteht hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen dem Spurenelement Selen und der Tumorentstehung, sowie den Auswirkungen des Tumorwachstums auf den Selenstatus der Patienten bis heute Uneinigkeit und wird auch in der Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit Forschungsgrundlage sein. In ihr werden die Selenkonzentrationen im Serum von Patienten, die an einem malignen Melanom erkrankt sind, untersucht und es soll zu den nachfolgenden Fragen Stellung genommen werden.

Fragestellung der vorliegenden Studie zur Ermittlung der Selenkonzentrationen im Blutserum bei Melanompatienten in verschiedenen klinischen Stadien:

- 1.) Unterscheiden sich die Selenkonzentrationen im Serum von Melanompatienten gegenüber der bekannten Normalkonzentration?
- 2.) Korreliert der Selenspiegel von Melanompatienten mit dem klinischen Stadium?
- 3.) Besteht bei Zunahme der Tumormasse ein erhöhter oxidativer Stress, der zu einem Absinken des Selenspiegels führt?

2. Materialien und Methoden

2.1 Vorgehen bei der Auswahl des Patientenkollektivs

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 163 Patienten (84 Frauen und 79 Männer) der Universitäts-Hautklinik Tübingen im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 15.08.2006 untersucht. Alle Studienteilnehmer waren an einem malignen Melanom erkrankt.

2.1.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden ausschließlich Patienten mit der eindeutigen Diagnose malignes Melanom aufgenommen. Diese Diagnose wurde durch Hautärzte der Universitäts-Hautklinik Tübingen gestellt und ist als gesichert zu betrachten. Melanompatienten, die vor der Blutentnahme eine Substitution mit Selen erhielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.1.2 Einteilung nach klinischen Stadien

Bei allen Studienteilnehmern wurde zum Zeitpunkt der Blutentnahme eine Einstufung in den standardisierten TNM-Status der AJCC (American Joint Committee on Cancer) vorgenommen und vermerkt. Beurteilt werden dabei neben der Dicke des Primärtumors, auch das Auftreten und die Anzahl von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Anhand dieser Klassifikation kann jedem Patienten ein individuelles klinisches Stadium zugeordnet werden. Die exakte Einteilungssystematik kann dem Anhang (siehe Kapitel 6.1) entnommen werden. Neben dem Gesamtkollektiv wurden die klinischen Stadien I (IA und IB), II (IIA bis IIC), III (IIIA bis IIIC) und IV statistisch ausgewertet.

2.2 Selenbestimmung

2.2.1 Blutentnahme

Den Studienteilnehmern wurde einmalig eine Blutprobe von 10 ml Blut entnommen. Die Abnahme erfolgte mit Monovetten ohne chemische Zusatzstoffe direkt aus einem peripheren, venösen Blutgefäß.

2.2.2 Überführung und Lagerung der Proben

Die Monovetten wurden unmittelbar nach Blutentnahme im Kühlschrank bei 10°C gekühlt und zur Weiterverarbeitung innerhalb der nächsten 12 Stunden ins Institut für Arbeits- und Sozialmedizin des Universitätsklinikums Tübingen überstellt. Dort wurden die Blutproben ohne weitere Lagerung für 10 min bei 4000 U/min zentrifugiert. Anschließend wurde der für die Analyse benötigte Serumüberstand abpipettiert und bis zur Selenbestimmung bei -20°C gelagert. Die Analyse der im Serum enthaltenen Selenkonzentration erfolgte mittels Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie (AAS). Nach der Auswertung wurden die Proben vernichtet.

2.2.3 Geräte und Reagenzien

Die Proben wurden mit dem AAS-Gerät Unicam SolarM (ThermoElectron Spectroscopy GmbH) gemessen.

Für die Analyse wurden nachfolgende Lösungen benötigt:

- 1.) Salpetersäure (70%) Ultrapur (Fa. Baker)
- 2.) Selen – AAS – Standardlösung (Fa. Baker)
- 3.) Palladium Matrix Modifier (Fa. Fluka)
- 4.) Magnesium Matrix Modifier (Fa. Fluka)
- 5.) Destilliertes Wasser
- 6.) Lösung: Salpetersäure (0,2%) in destilliertem Wasser
- 7.) Lösung: Triton X (0,2%) in destilliertem Wasser

2.2.4 Messung

Am AAS-Gerät Unicam SolaarM (ThermoElectron Spectroscopy GmbH) wurde das Element Selen mittels Graphitrohrtechnik bei 196,0 nm Wellenlänge bestimmt. Die Proben wurden im Graphitofen bei 1400 °C verascht und bei 2200 °C atomisiert. Um unspezifische spektrale Störungen bei der Messung zu eliminieren, wurde die Zeemann-Untergrundkompensation verwendet. Zur Vermeidung von Analysefehlern wurde bei jeder Messreihe eine Kalibration mit einem Kontrollserum bekannter Selenkonzentration durchgeführt. Für diese Kalibration wurde aus einer Selen-Standardlösung mit einer Konzentration von 1000 µg/ml eine Standardlösung mit einer Konzentration von 20 µg/ml in Verdünnungslösung selbst hergestellt. Als Verdünnungslösung wurden 0,2% Salpetersäure und 0,2 % Triton X-100 in destilliertem Wasser verwendet. Die Serumproben wurden anschließend mit dieser Verdünnungslösung im Verhältnis 1 zu 5 verdünnt und danach zweimal analysiert. Jeder Probenwert besteht somit aus einer Doppelbestimmung aus diesem Verdünnungsansatz. Für die Selenanalyse wurde zusätzlich eine 0,1% Palladium-Modifizier und 0,1% Magnesium Modifizierlösung dem Probenansatz zugegeben, um eine höhere thermische Stabilität von Selen zu erreichen. Dadurch wird das in der Analyseprobe enthaltene Selen bei einer höheren Temperatur als die vorhandenen Begleitsubstanzen verascht. Damit werden Messfehler, die durch Störungen dieser Substanzen hervorgerufen werden könnten, beseitigt.

2.2.5 Datenspeicherung

Die Untersuchungsergebnisse wurden auf standardisierten Auftragsformularen zur Untersuchung für Metalle und Halbmetalle des Instituts für Arbeits- und Sozialmedizin Tübingen dokumentiert und zur weiteren Analyse an die Universitäts-Hautklinik Tübingen übersandt. Auf diesen Formularen war neben der analysierten Selenkonzentration im Serum, auch Alter und Geschlecht des Studienteilnehmers, sowie das Datum der Probenentnahme eingetragen. Diese Daten wurden zur Auswertung in elektronische Speichermedien überführt.

2.3 Qualitätssicherung

Die Gewährleistung der analytischen Zuverlässigkeit wurde mit Richtigkeit, Präzision und der Nachweis-, sowie Bestimmungsgrenze überprüft.

2.3.1 Richtigkeit

Die Richtigkeit dient der Beurteilung, ob die gemessenen Werte auch dem tatsächlichen Selengehalt der Blutproben entsprechen. Dabei wird die Richtigkeit mit Hilfe der Messung von Referenzmaterial einer bekannten Selenkonzentration geprüft. Für diese Studie wurde das ClinChek[®]-Kontrollserum der Firma Recipe Chemicals + Instruments GmbH verwendet und dem normalen Analyseverfahren unterzogen. Die Richtigkeitsprüfung erfolgte im Rahmen der internen Qualitätssicherung vor jeder Selenbestimmung. Von den insgesamt 50 durchgeführten Messungen fielen jeweils 25 auf Proben mit den Chargennummern 141/I bzw. 323/II. Der Sollwert des Kontrollserums betrug 62 µg/l bei den Messungen in der Charge mit der Nummer 141/I, sowie 112 µg/l in der Charge mit der Nummer 323/II.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die Messergebnisse.

Tabelle 1: Ergebnisse zur Richtigkeitskontrolle

Angaben der Kontrollseren in µg/l;

Die gemessene Abweichung ist prozentual angegeben

Chargennummer	Anzahl der Messungen	Sollwert des Kontrollserums (µg/l)	gemessene Abweichung (in %)
141/I	25	62	92,7 - 107,9
323/II	25	112	92,5 - 106,1

Zusätzlich wurde die Richtigkeit des Verfahrens durch die Teilnahme am 34. und 37. Ringversuch in Zusammenhang mit der Qualitätssicherung arbeits- und umweltmedizinischer Analysen der Universität Erlangen im Oktober 2004 und Frühjahr 2006 überprüft und mit Erfolg zertifiziert.

Die nachstehende Tabelle 2 zeigt die Versuchsergebnisse.

Tabelle 2: Ergebnisse der Teilnahme am 34. und 37. Ringversuch,
Angaben in $\mu\text{g/l}$ Selen im Serum

Ringversuch (Nummer)	Bestandteil	Ergebnis ($\mu\text{g/l}$)	Sollwert ($\mu\text{g/l}$)	Toleranzwert ($\mu\text{g/l}$)	Bewertung
34	Selen im Serum Probe A	71,1	78,1	60,0 - 96,1	im Toleranz- bereich
34	Selen im Serum Probe B	133,1	154,0	124,0 - 184,0	im Toleranz- bereich
37	Selen im Serum Probe A	89,0	93,0	78,7 - 109,8	im Toleranz- bereich
37	Selen im Serum Probe B	119,8	133,5	117,7 - 149,9	im Toleranz- bereich

2.3.2 Präzision

Die Präzision gibt die Streuung eines Messwertes nach wiederholter Messung an. Eine Überprüfung der Präzision erfolgte durch Mehrfachmessungen derselben Serumprobe und anschließender quantitativer Darstellung durch den Variationskoeffizienten VK. Dabei stellt VK den Wert der Standardabweichung des arithmetischen Mittelwertes in % dar.

Die Bestimmung des Referenzmaterials erfolgte mit ClinChek[®]-Kontrollserum der Firma Recipe Chemicals + Instruments GmbH. Die Messung zur Präzision wurde an jedem Messtag durchgeführt und erfolgte aus praktischen Gründen im Rahmen der Richtigkeitskontrolle. Die Vorgehensweise entsprach dabei der in 2.3.1 beschriebenen Methode. Die ermittelten Werte sind in Tabelle 3 aufgeführt:

Tabelle 3: Ergebnisse zur Präzision

Angaben zum Sollwert, Mittelwert und zur Standardabweichung in $\mu\text{g/l}$;

Die Angaben zum Variationskoeffizienten erfolgen prozentual

Chargennummer	Anzahl der Messungen	Sollwert des Kontrollserums ($\mu\text{g/l}$)	Mittelwert \bar{x} ($\mu\text{g/l}$)	Standardabweichung s ($\mu\text{g/l}$)	Variationskoeffizient vk in %
141/I	25	62	61,35	4,56	4,14
323/II	25	112	109,97	1,98	3,24

2.3.3 Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze

Die Nachweisgrenze (NWG) ist ein Maß für den Gehalt des Analyten bei dessen Überschreitung mit einer bestimmten statistischen Sicherheit noch erkannt wird, dass der Analysegehalt in der Analysenprobe größer ist als derjenige in der Leerwertprobe. Unter Bestimmungsgrenze (BG) versteht man den kleinsten Gehalt eines Analyten, der mit einer bestimmten statistischen Sicherheit bei einmaliger Analyse quantitativ mit einem geringen Fehlerrisiko bestimmt werden kann [98]. Ihre Berechnung erfolgt anhand der nachstehenden Formeln. Diese wurden aus der Qualitätskontrolle von AAS-Gerät AAS Zeenit 60 (Analytik Jena) übernommen.

$$1.) \text{ Nachweisgrenze (NWG)} = VF * 3 * SD / \text{Anstieg der Kalibrierkurve}$$

$$2.) \text{ Bestimmungsgrenze (BG)} = VF * 14,1 * SD / \text{Anstieg der Kalibrierkurve}$$

Hierbei bezeichnet VF den Probenverdünnungsfaktor und SD die Standardabweichung des Blindwertes.

Die Bestimmungsgrenze lässt sich, bei vorhandener Nachweisgrenze, aus dieser nachfolgenden Formel berechnen:

$$3.) \text{ Bestimmungsgrenze (BG)} = 4,7 * \text{NWG (der vom Jena-Gerät ermittelte Wert)}$$

Die Nachweisgrenze für Selen im Serum beträgt $5 \mu\text{g/l}$.

Hieraus errechnet sich nach obiger Formel eine Bestimmungsgrenze von $23,5 \mu\text{g/l}$.

2.4 Statistische Auswertungsverfahren

Für die statistische Datenauswertung wurden zur Überprüfung eines signifikanten Unterschiedes in den Selenkonzentrationen der vier klinischen Stadien die nichtparametrischen U-Tests nach Wilcoxon, sowie nach Mann und Whitney herangezogen [99]. Bei vorliegender stetiger Verteilung der gemessenen Werte dient der Mann-Whitney-Test zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben, der Wilcoxon-Test um zwei abhängige Stichproben zu vergleichen. Bei beiden ist eine Normalverteilung der Ergebnisse nicht erforderlich. Überprüft wurde die zweiseitige asymptotische Signifikanz, wobei das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt wurde. Die ermittelten Daten wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Zusätzlich wurden Maxima und Minima dargestellt.

Um eine signifikante Beziehung zwischen den gemessenen Selenkonzentrationen und dem Alter, bzw. dem Geschlecht der Patienten aufzuzeigen, wurde die Korrelation nach Pearson verwendet. Dabei wird der Korrelationskoeffizient r bestimmt, der einen linearen Zusammenhang zwischen zwei zu untersuchenden Datensätzen, sowie das Ausmaß bzw. die Stärke des Zusammenhangs darstellt, jedoch nicht einen kausalen Zusammenhang oder eine Übereinstimmung [100]. Der Koeffizient kann Werte zwischen $+1$ und -1 annehmen. Bei einem Korrelationskoeffizient von 0 besteht keine Korrelation zwischen den beiden Werten. Je deutlicher sich der r -Wert $+1$ bzw. -1 annähert, desto ausgeprägter ist die Korrelation [101].

Die Durchführung der statistischen Berechnungen erfolgte mit Hilfe der Programme Microsoft Excel (Microsoft Inc., Redmond, Washington, USA) und Statistical Packages for Social Sciences (Spss Inc., Chicago, Illinois, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Erläuterungen zur Darstellung der Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Studie in übersichtlicher Form dargestellt. Die Analyseergebnisse werden einheitlich in „µg Selen pro l Serum“ angegeben und als „µg/l“ abgekürzt. Bei den gemessenen Proben handelt es sich um die Selenkonzentrationen im Blutserum der in die Studie aufgenommenen Patienten. Die Angaben zum Alter der Studienteilnehmer beziehen sich auf vollendete Lebensjahre und wurden zum Zeitpunkt der Blutentnahme bestimmt. Alle gesammelten Daten wurden in einer Gesamtliste zusammengestellt und sind aus Übersichtsgründen in tabellarischer Form dem Anhang (siehe Kapitel 6.2) beigefügt. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung wurden in Ergebnistabellen abgelegt. Sie können ebenfalls dem Anhang (siehe Kapitel 6.3) entnommen werden. Die nachfolgenden Abbildungen wurden auf Grundlage der Einzelwerte dieser Ergebnistabellen angefertigt. Sie enthalten unter anderem die Werte für das arithmetische Mittel, die Standardabweichung, das Maximum und das Minimum. Für jede Abbildung ist ein Verweis auf die verwendete Tabelle angegeben. Bei der Datenauswertung wurden die klinischen Stadien auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Alle in die Studie aufgenommenen Melanompatienten bilden das Gesamtkollektiv. Auch dieses wurde statistisch ausgewertet. Bei der graphischen Darstellung der Ergebnisse wurde auf eine Gegenüberstellung der klinischen Stadien und des Gesamtkollektivs geachtet.

3.2 Darstellung der Altersverteilung

Das Alter der Melanompatienten wurde in vollendeten Lebensjahren zum Zeitpunkt der Blutentnahme bestimmt. Die Darstellung der Altersverteilung in den klinischen Stadien I bis IV und dem Gesamtkollektiv zeigt Abbildung 1. Die Einzelwerte der statistischen Auswertung können der Ergebnistabellen 6 im Anhang (siehe Kapitel 6.3.1) entnommen werden.

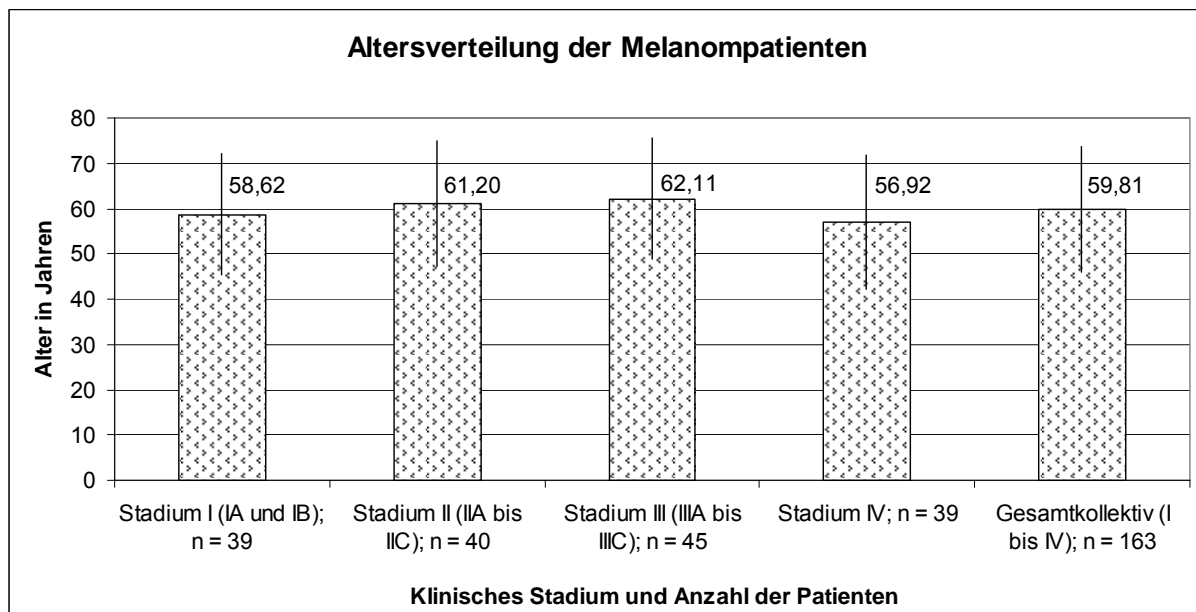


Abbildung 1: Altersverteilung der Melanompatienten in den klinischen Stadien I bis IV und im Gesamtkollektiv; Altersangaben in vollendeten Lebensjahren; n = Anzahl der Patienten.

Die Ergebnisse lassen auf eine gleichmäßige Altersverteilung der Patienten in den zu betrachtenden klinischen Stadien schließen. Das durchschnittliche Lebensalter zum Zeitpunkt der Blutentnahme betrug in allen Stadien $59,81 \pm 13,88$ Jahre. Es besteht nach statistischer Überprüfung kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Selenkonzentration.

3.3 Darstellung der geschlechtsspezifischen Selenkonzentrationen

Das Geschlecht der Melanompatienten wurde in Rahmen der Datenerhebung aus den Patientenkarten ermittelt. Die statistische Auswertung der Selenkonzentration im Serum in Bezug auf das Geschlecht wird in Abbildung 2 veranschaulicht. Die Einzelwerte der statistischen Auswertung können der Ergebnistabelle 7 im Anhang (siehe Kapitel 6.3.2) entnommen werden.

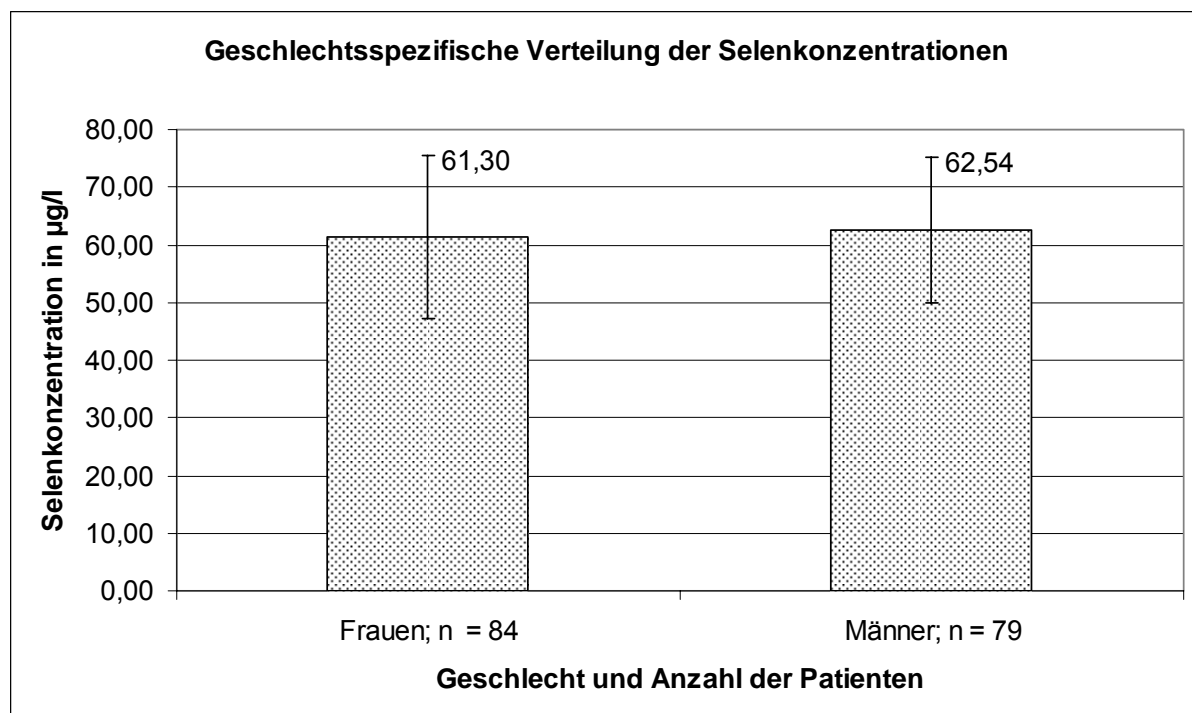


Abbildung 2: Darstellung der geschlechtsspezifischen Selenkonzentration der Melanompatienten; Angaben der Selenkonzentrationen in µg/l; n = Anzahl der Patienten

In die Studie wurden 84 Frauen und 79 Männer aufgenommen. Die Ergebnisse zeigten eine nahezu gleich hohe Selenkonzentration im Blutserum von Frauen und Männern. Es besteht nach statistischer Überprüfung kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Selenkonzentration.

3.4 Darstellung der Selenkonzentrationen im Blutserum von Melanompatienten

3.4.1 Selenkonzentrationen im Blutserum von Melanompatienten im klinischen Stadium I (IA und IB)

Die Abbildung 3 stellt die Analyseergebnisse der Serumproben der 39 Patienten im klinischen Stadium I (IA und IB) graphisch dar. Die Einzelwerte der statistischen Auswertung können der Ergebnistabelle 8 im Anhang (siehe Kapitel 6.3.3) entnommen werden.

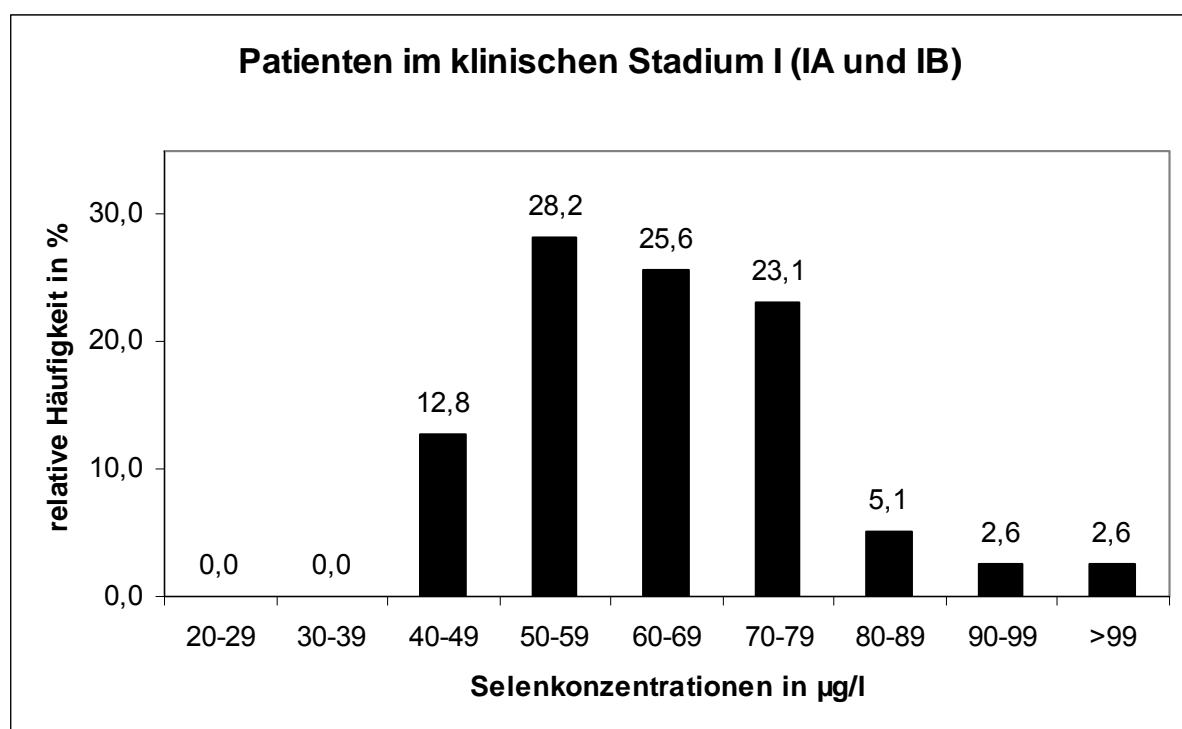


Abbildung 3: Selenkonzentrationen im Blutserum der Patienten im klinischen Stadium I (IA und IB); Angaben zur relativen Häufigkeit in % des Teilkollektivs ($n_{kS1}=39$); Angaben der Selenkonzentrationen in µg/l

Statistische Parameter (Angaben der Selenkonzentration in µg/l Serum):

Minimum:	42	Maximum:	102
Arithmetisches Mittel:	63,46	Standardabweichung:	±13,14

Eine Selenkonzentration im Blutserum von 50 bis 90 µg/l zeigten 82 % der Melanompatienten im klinischen Stadium I (IA und IB). Nur 5,2 % der Proben wiesen Selenkonzentrationen von über 90 µg/l auf. 12,8 % der Patienten besaßen Konzentrationen unter 50 µg/l. Kein Wert lag unter 42 µg/l, keiner über 102 µg/l.

3.4.2 Selenkonzentrationen im Blutserum der Melanompatienten im klinischen Stadium II (IIA bis IIC)

Die Abbildung 4 stellt die Analyseergebnisse der Serumproben der 40 Patienten im klinischen Stadium II (IIA bis IIC) graphisch dar. Die Einzelwerte der statistischen Auswertung können der Ergebnistabelle 8 im Anhang (siehe Kapitel 6.3.3) entnommen werden.

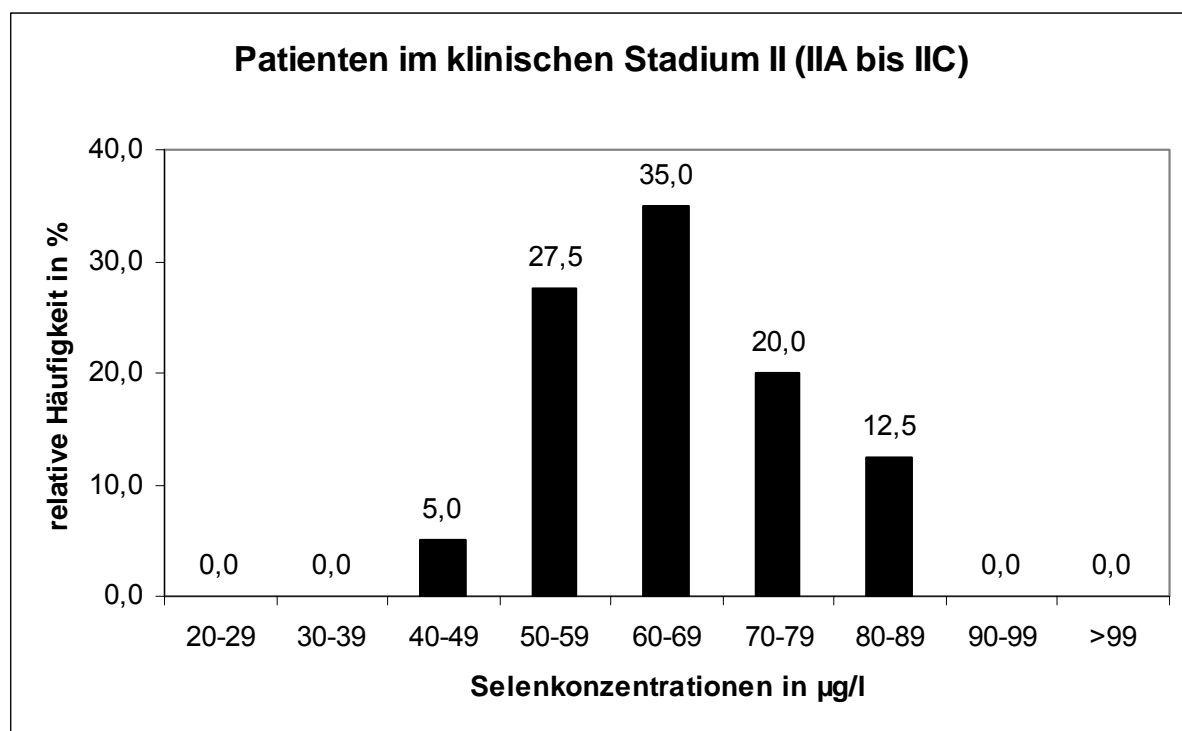


Abbildung 4: Selenkonzentrationen im Blutserum der Patienten im klinischen Stadium II (IIA bis IIC); Angaben zur relativen Häufigkeit in % des Teilkollektivs ($n_{kS2}=40$); Angaben der Selenkonzentrationen in µg/l

Statistische Parameter (Angaben der Selenkonzentration in µg/l Serum):

Minimum:	47	Maximum:	89
Arithmetisches Mittel:	65,08	Standardabweichung:	$\pm 10,65$

95 % aller Proben im klinischen Stadium II (IIA bis IIC) zeigten Selenkonzentrationen im Blutserum von 50 bis 90 µg/l auf. Darunter lagen lediglich 5 % der gemessenen Proben im Bereich zwischen 40 und 49 µg/l. Kein Patient hatte eine Konzentration im Blutserum von unter 47 µg/l, keine lag über 89 µg/l.

3.4.3 Selenkonzentrationen im Blutserum der Melanompatienten im klinischen Stadium III (IIIA bis IIIC)

Die Abbildung 5 stellt die Analyseergebnisse der Serumproben der 45 Patienten im klinischen Stadium III (IIIA bis IIIC) graphisch dar. Die Einzelwerte der statistischen Auswertung können der Ergebnistabelle 8 im Anhang (siehe Kapitel 6.3.3) entnommen werden

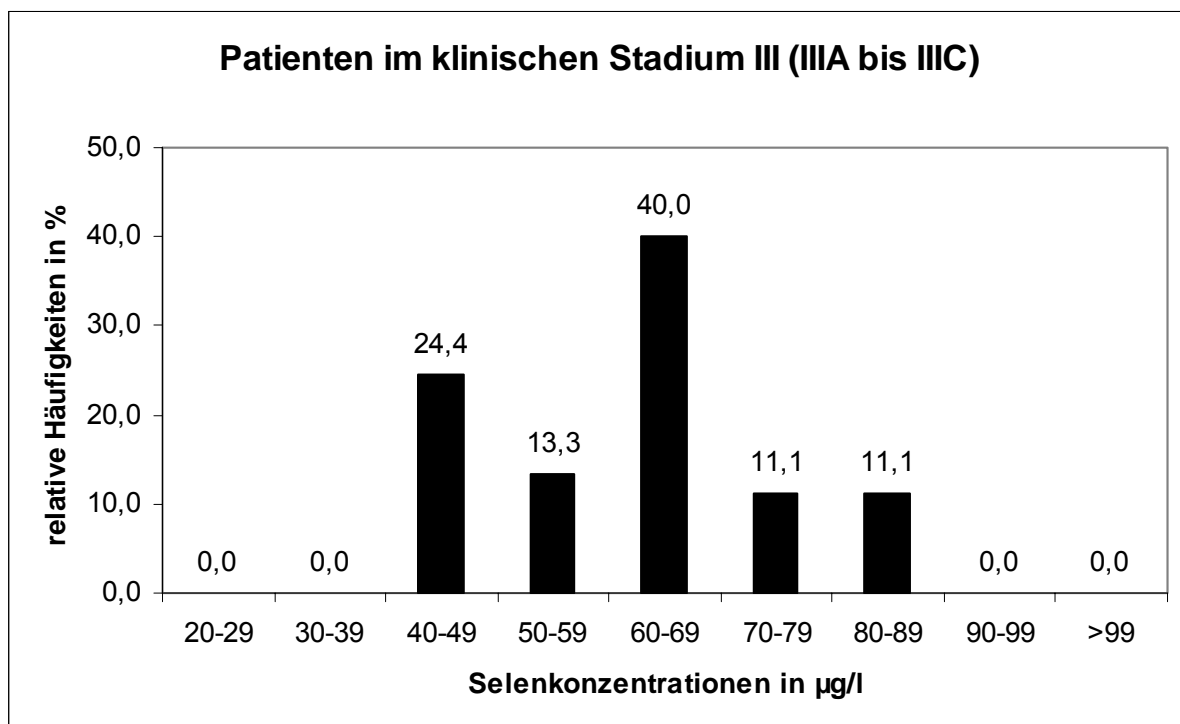


Abbildung 5: Selenkonzentrationen im Blutserum der Patienten im klinischen Stadium III (IIIA bis IIIC); Angaben zur relativen Häufigkeit in % des Teilkollektivs ($n_{kS3}=45$); Angaben der Selenkonzentrationen in µg/l

Statistische Parameter (Angaben der Selenkonzentration in µg/l Serum):

Minimum:	41	Maximum:	88
Arithmetisches Mittel:	61,87	Standardabweichung:	±12,1

Im klinischen Stadium III (IIIA bis IIIC) wiesen 75,5 % aller Melanompatienten eine Selenkonzentration im Bereich von 50 bis 90 µg/l auf. 24,4 % der Serumproben lagen im Bereich von 40 bis 49 µg/l. Keine Probe lag unter einer Konzentration von 41 µg/l, keine über 88 µg/l.

3.4.4 Selenkonzentrationen im Blutserum der Melanompatienten im klinischen Stadium IV

Die Abbildung 6 stellt die Analyseergebnisse der Serumproben der 39 Patienten im klinischen Stadium IV graphisch dar. Die Einzelwerte der statistischen Auswertung können der Ergebnistabelle 8 im Anhang (siehe Kapitel 6.3.3) entnommen werden.

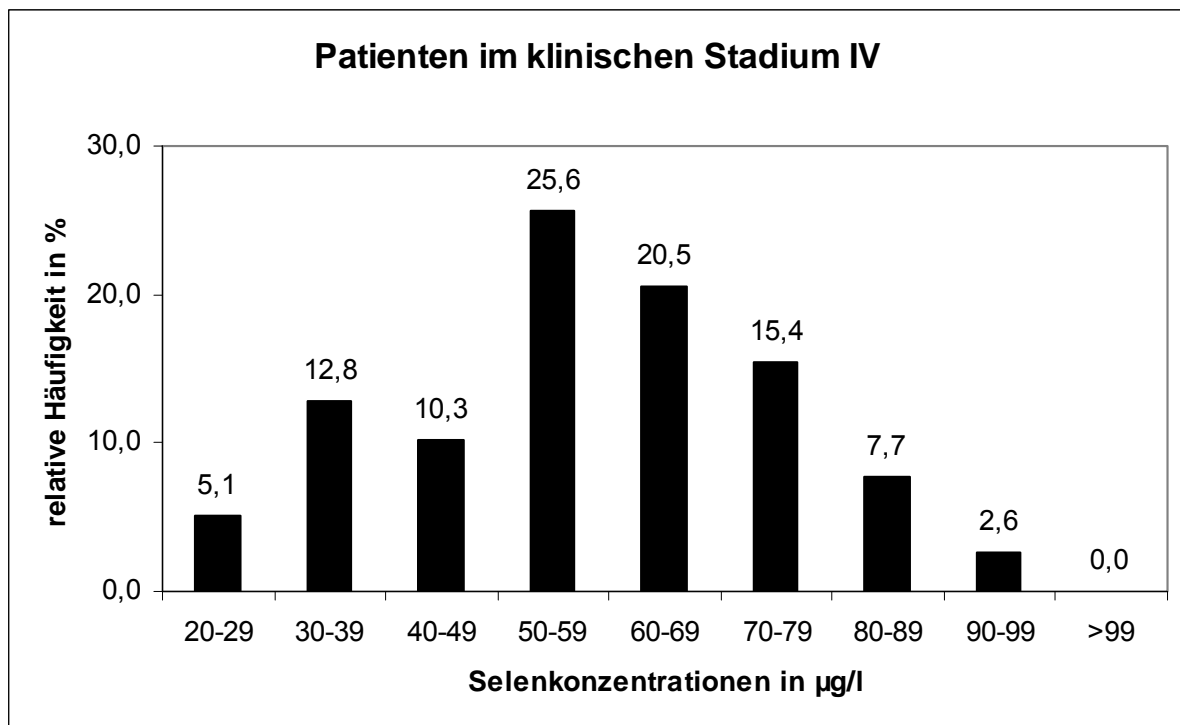


Abbildung 6: Selenkonzentrationen im Blutserum der Patienten in Tumorstadium IV, Angaben zur relativen Häufigkeit in % des Teilkollektivs ($n_{kS4}=41$); Angaben der Selenkonzentrationen in µg/l

Statistische Parameter (Angaben der Selenkonzentration in µg/l Serum):

Minimum:	28	Maximum:	91
Arithmetisches Mittel:	57,13	Standardabweichung:	±15,93

Im klinischen Stadium IV zeigten 69,2 % der Patienten eine Selenkonzentration im Blutserum zwischen 50 und 90 µg/l auf. 2,6 % aller Proben in dieser Gruppe befanden sich im Bereich von 90 bis 99 µg/l, wobei keine Probe über einem Wert von 91 µg/l lag. Der Anteil der Patienten mit einer Konzentration von weniger als 50 µg/l betrug 28,2 %. Keine Selenkonzentration lag unterhalb von 28µg/l.

3.4.5 Selenkonzentrationen im Blutserum der Melanompatienten im Gesamtkollektiv

Die Abbildung 7 stellt die Analyseergebnisse der Serumproben aller 163 Patienten graphisch dar. Die Einzelwerte der statistischen Auswertung können der Ergebnistabelle 8 im Anhang (siehe Kapitel 6.3.3) entnommen werden

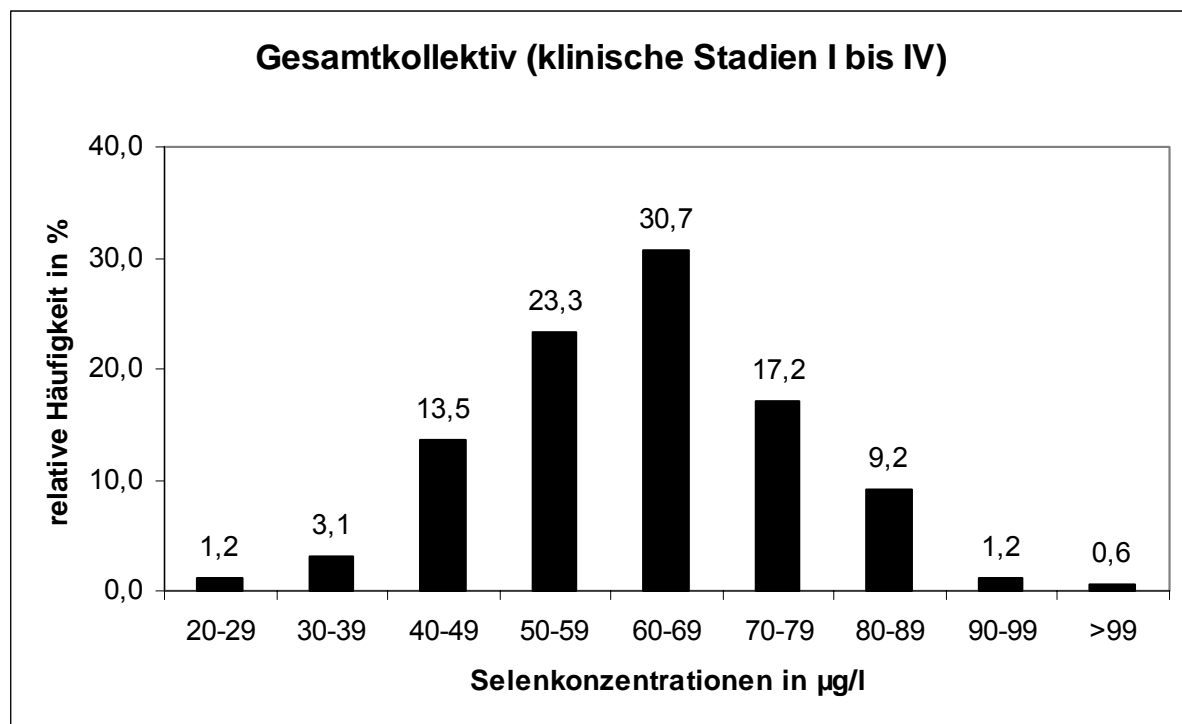


Abbildung 7: Selenkonzentration im Blutserum der Patienten im Gesamtkollektiv, Angaben zur relativen Häufigkeit in % des Gesamtkollektivs ($n_{\text{gesamt}}=163$); Angaben der Selenkonzentrationen in µg/l

Statistische Parameter (Angaben der Selenkonzentration in µg/l Serum):

Minimum:	28	Maximum:	102
Arithmetisches Mittel:	61,90	Standardabweichung:	±13,37

Im Gesamtkollektiv wiesen 80,4 % der Melanompatienten eine Selenkonzentration im Blutserum zwischen 50 und 90 µg/l auf. Eine Konzentration von über 90 µg/l zeigten lediglich 1,8 % aller Patienten. 17,8 % aller Analyseproben lagen im Bereich unter 50 µg/l. Keine Selenkonzentration lag höher als 102 µg/l, keine unter 28 µg/l.

3.4.6 Darstellung der Selenkonzentrationen der Melanompatienten in den klinischen Stadien I bis IV und im Gesamtkollektiv

Abbildung 8 zeigt die arithmetische Mittelwerte und die Standardabweichung der Selenkonzentrationen der Patienten in den klinischen Stadien I bis IV und dem Gesamtkollektiv. Die Einzelwerte der statistischen Auswertung können den Ergebnistabellen 9 und 10 im Anhang (siehe Kapitel 6.3.4 und 6.3.5) entnommen werden.

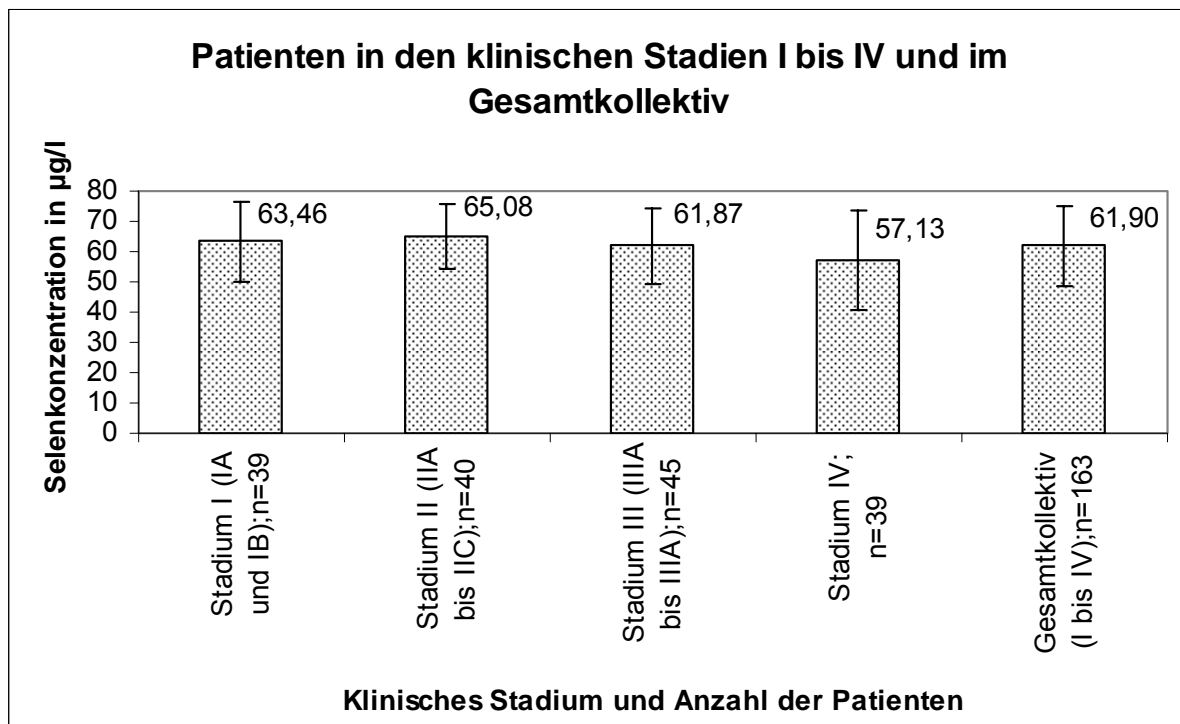


Abbildung 8 : arithmetische Mittel und Standardabweichungen der Selenkonzentrationen in den klinischen Stadien I bis IV und im Gesamtkollektiv; Angaben der Selenkonzentration in µg/l, n = Anzahl der Patienten

Das arithmetische Mittel der Selenkonzentrationen im Blutserum des Gesamtkollektivs betrug $61,90 \pm 13,37$ µg/l. Der statistische Vergleich der arithmetischen Mittel der klinischen Stadien I (IA und IB), II (IIA bis IIC), III (IIIA bis IIIC) und IV untereinander ergab einen signifikanten Unterschied der Selenkonzentrationen zwischen dem Stadium II und IV ($p = 0,030$).

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Die Wahl des Analysemediums

In der vorliegenden Arbeit wurde das Blutserum für die Bestimmung des Selenstatus der Melanompatienten gewählt. Mit Hilfe des Blutserums kann eine Beurteilung des Selenspiegels über einen mittelfristig andauernden Zeitraum erfolgen [102]. Die Höhe der Serumkonzentrationen korreliert dabei mit dem Gehalt an Selen in den Weichteilorganen, wodurch Rückschlüsse auf eine ausreichende Versorgung mit diesem Spurenelement möglich sind. Diese Methode hat sich in einer Vielzahl von Studien ähnlichen Designs, die ebenfalls die Auswirkung einer bestehenden Tumorerkrankung auf den Selenstatus untersuchten, bewährt [51, 56, 60, 62]. Die Bestimmung des Status mittels des Selengehaltes in Zehennägeln erscheint dagegen zu ungenau. Sie wird meist in epidemiologischen Studien zur Langzeitbestimmung des Selenstatus der Probanden herangezogen. Auffällig häufig konnten in diesen Studien, die zumeist einen Nachweis für eine tumorpräventive Wirkung bei ausreichender Selenversorgung erbringen wollten, keinerlei signifikante Korrelationen aufgezeigt werden. So war es weder der Arbeitsgruppe um Garland, noch der um van den Brandt möglich, eine signifikante Beziehung zwischen dem Selengehalt der Nägel und dem Auftreten von Brustkrebs festzustellen. In beiden Arbeiten wurden die Zehennägel von jeweils über 60000 Frauen analysiert [92, 93]. Auch in einer Untersuchung der Zehennägel von Melanompatienten aus Italien konnte kein Unterschied im Selengehalt gegenüber einer Vergleichsgruppe festgestellt werden [85]. Ebenso wenig zeigte sich in einer Studie aus Holland mit 120658 Teilnehmern eine signifikante Beziehung zwischen dem Selengehalt der Zehennägel und dem Risiko für die Entstehung von Tumoren des Magen-Darm-Traktes [94]. Dagegen konnten in den meisten epidemiologischen Studien, in denen das Blutserum oder das Blutplasma untersucht wurden, signifikante Korrelationen mit dem Risiko der Tumorentstehung nachgewiesen werden [38, 60, 62, 64]. So zeigten Salonen et al. erniedrigte Selenkonzentrationen im Blutserum bei an Krebs verstorbenen Patienten gegenüber einer nach Alter, Geschlecht und Rauchgewohnheit korrigierten Vergleichsgruppe auf. Darunter Patienten, die an

gastrointestinalen und respiratorischen Tumoren erkrankt waren. In dieser Studie wurden die Daten einer groß angelegten epidemiologischen Untersuchung, die unter dem Namen Eastern Finland Heart Survey bekannt ist, herangezogen und von insgesamt 12155 Teilnehmer die Serumproben analysiert [60]. Auch eine 1983 im Lancet publizierte Arbeit von Willet et al. zeigte, dass prädiagnostisch niedrige Selenkonzentrationen im Blutserum das Risiko für die Entstehung von Tumoren erhöhen [38]. Möglicherweise kann bei der Analyse der Zehennägel eine Kontamination mit Selen durch Kosmetika und Shampoo, wie sie bei Fingernägeln und Haaren beschrieben ist, nicht mit abschließender Sicherheit ausgeschlossen werden [103-105]. Ein Rückschluss auf den Selenstatus der Probanden anhand der Analyse von Zehennägeln erscheint daher problematisch und wurde unter anderen von Schrauzer in Frage gestellt [106]. In der vorliegenden Studie wurde daher auf eine Untersuchung der Zehennägel verzichtet. Neben Nägeln und Haaren wurde auch Urin als Analysemedium in Betracht gezogen. Urin stellt sich jedoch bei der Analyse des Selengehaltes über das Verfahren der Atomabsorptionsspektrometrie, wie sie in der vorliegenden Arbeit angewendet wurde, als nachteilig gegenüber dem Blutserum dar. So besitzt die Urinmatrix einen vergleichsweise großen analytischen Störuntergrund, der zu einer Erhöhung der analytischen Nachweisgrenze führt [107]. Aus diesem Grund erschien die Verwendung von Urin zur Bestimmung des Selenstatus der Melanompatienten hinsichtlich der Fragestellung als schlechtere Methode und wurde verworfen. Neben dem Blutserum wurde in verschiedenen Studien der Selengehalt in Blutplasma und Vollblut analysiert [53, 58, 84, 97]. In der einschlägigen Literatur fanden sich jedoch keine Vorteile gegenüber der Analyse des Blutserums.

4.1.2 Diskussion der Analytik

In diesem Abschnitt wird das methodische Vorgehen der Analyse der Serumproben diskutiert. Dabei stellen neben der Probengewinnung und -lagerung, auch die Analysedurchführung und -methode, sowie Maßnahmen zur Qualitätssicherung, die Dokumentation und die Laborroutine mögliche Fehlerursachen dar [108]. Die Probenentnahme erfolgte mithilfe von Monovetten ohne chemische Zusatzstoffe, wodurch eine Kontamination mit Selen vermieden wurde. Daneben wurde darauf

geachtet, dass die Blutentnahme eine kurze Stauung des Armes, sowie einen langsamen Bluteinstrom unter Benutzung großer Kanüledurchmesser vorsah. Dadurch sollte eine eventuell auftretende Hämolyse unterbunden werden. Die Erythrozyten besitzen eine relativ hohe Selenkonzentration und würden so zu einer erhöhten Freisetzung von Selen in das Blutserum führen [109]. Um eventuelle Beeinflussungen durch eine lange Lagerzeit der Proben zu vermeiden, wurden diese innerhalb der nächsten 12 Stunden der Analyseaufbereitung zugeführt. Außerdem erfolgte eine unmittelbare Kühlung nach Blutentnahme im Kühlschrank bei -10°C , sowie des abpipettierten Serumüberstandes bei -20°C . Dadurch konnte ein bestehender Einfluss der Lagertemperatur minimiert werden. Bei der Analysedurchführung stand die Vermeidung etwaiger Kontaminationen im Vordergrund der Bemühungen. So kamen nur speziell für die Analyse gefertigte Reagenzien und Labormaterialien zur Anwendung, welche mit entsprechenden Qualitätsmerkmalen ausgezeichnet waren. Eine Verunreinigung der Proben durch die verwendeten Stoffe und Materialien kann daher als unwahrscheinlich erachtet werden. Die Analyse der Serumproben erfolgte mittels Atomabsorptionsspektrometrie. Dieses Verfahren hat sich bei der Bestimmung des Selengehaltes bewährt und ist allgemein anerkannt [110, 111]. Zur Sicherung der Qualität wurde neben der Richtigkeit, auch die Präzision der Methode mithilfe von Referenzmaterial bestimmt (siehe Kapitel 2.3). Dabei konnte die Richtigkeit bei insgesamt 50 durchgeführten Messungen im Rahmen des institutseigenen Qualitätsmanagements bestätigt werden. Zudem wurde auch bei der Teilnahme an zwei Ringversuchen die Richtigkeit der Methode mit Erfolg zertifiziert. Die Bestimmung der Präzision ergab bei je 25 Messungen mit zwei unterschiedlichen Chargen Variationskoeffizienten von 4,14% und 3,24%. Anhand dieser Ergebnisse kann die Qualität der Messungen in der vorliegenden Studie als gesichert gelten. Des weiteren wurde im Rahmen der Qualitätssicherung die Bestimmungsgrenze von Selen im Blutserum berechnet. Diese ergab bei einer Nachweisgrenze von $5\ \mu\text{g/l}$ einen Wert von $23,5\ \mu\text{g/l}$ (siehe Kapitel 2.3.3), welcher in seiner Höhe unterhalb der zu erwartenden Selenkonzentrationen lag und daher toleriert werden konnte. Die Dokumentation erfolgte entsprechend der Angaben zur Datenspeicherung (siehe Kapitel 2.2.5). Etwaige Fehler bei der Datenauswertung können ausgeschlossen werden. Daneben kann auch die Routine in der Laborarbeit angesichts der eingespielten Arbeitsabläufe der Mitarbeiter als Fehlerquelle vernachlässigt werden.

4.2 Diskussion der Messergebnisse

4.2.1 Selenkonzentrationen von gesunden Kollektiven im Vergleich mit den Melanompatienten dieser Studie

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich unter anderem mit der Frage, ob Patienten mit malignen Melanomen erniedrigte Selenkonzentrationen im Blutserum gegenüber dem bekannten Normwert aufweisen. Die in dieser Studie vorzunehmende wissenschaftliche Bewertung der analysierten Serumproben setzt dabei zwingend die Kenntnis der Normalkonzentration an Selen im Blutserum voraus. Ohne diese Referenz kann eine abschließende Beurteilung der Ergebnisse nicht erfolgen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Selenkonzentrationen im internationalen und nationalen Vergleich starken Schwankungen unterliegen [112]. Ursache hierfür scheinen die teils großen regionalen Unterschieden in Selengehalt der Böden und somit auch der aufgenommenen Nahrung zu sein [7]. Die bekannten Normwerte für Erwachsene weisen aus diesem Grund deutliche Spannweiten auf, die je nach Literaturangabe in ihren Grenzwerten variieren. So liegt der vom Umweltbundesamt im Jahr 2002 proklamierte Normalbereich für Selenkonzentrationen im Blutserum und –plasma zwischen 50 µg/l und 120 µg/l [107]. Eine andere Quelle gibt als Referenzbereich Werte von 74 µg/l bis 139 µg/l an [113]. Deutschland zählt im internationalen Vergleich zu den Ländern, in denen die Bevölkerung einen niedrigen Selenstatus aufzeigt. So weisen die überwiegende Anzahl der Einwohner in Deutschland Selenkonzentrationen im Serum von 60 µg/l bis 90 µg/l auf [102]. Vergleichbare Ergebnisse zeigen auch Untersuchungen an gesunden Probanden aus dem Großraum Stuttgart und Tübingen, der dem Einzugsgebiet der Melanompatienten der vorliegenden Studie entspricht [114-119]. Die Daten aus diesen Studien sind dem Anhang beigefügt (siehe Kapitel 6.4.1). In diesen Untersuchungen wurden durchschnittliche Selenkonzentrationen von 77 µg/l (118-50 µg/l) [115] bis zu 56,69 µg/l (80,31-40,94 µg/l) [117] im Blutserum und –plasma bestimmt. Dabei wurde teils der Median, teils das arithmetische Mittel berechnet. Alle diese Mittelwerte liegen im unteren Drittel des vom Umweltbundesamt ausgewiesenen Normalbereichs, bei dem ab einer Konzentration unter 50 µg/l von einer Mangelversorgung ausgegangen werden kann. Die Berechnung der

Durchschnittskonzentration in der vorliegenden Arbeit erfolgte mithilfe des arithmetischen Mittels und ergab für alle in die Studie aufgenommenen Melanompatienten einen Wert von 61,90 µg/l (102-28 µg/l). Dieser Wert liegt in dem vom Bundesumweltamt angegebenen Normalbereich. Auch fallen die separat für jedes klinische Stadium berechneten arithmetischen Mittelwerte nicht unter den Grenzwert des Normalbereichs von 50 µg/l ab (siehe Kapitel 6.3.4).

4.2.2 Selenkonzentrationen von Melanompatienten im Vergleich mit anderen Studien

In der einschlägigen Literatur konnten nur zwei klinische Studien gefunden werden, welche die Selenkonzentrationen des Blutserums von Melanompatienten untersuchten. Eine dieser Arbeiten stammt von Reinhold et al. aus dem Jahr 1989, in der 101 Melanompatienten aus dem Raum Bonn untersucht wurden [66]. Die andere Arbeit wurde im Jahr 1994 von der Arbeitsgruppe um Deffuant veröffentlicht [120]. In dieser Studie aus Frankreich wurden 200 Melanompatienten untersucht. In beiden Arbeiten wurde die Bestimmung der Selenkonzentrationen im Blutserum mittels Atomabsorptionsspektrometrie durchgeführt. Die Analysetechnik entspricht somit derjenigen in der vorliegenden Studie. Sowohl in der Arbeit von Reinhold et al., als auch in der von Deffuant et al. wurden die arithmetischen Mittel der Selenkonzentrationen aller untersuchter Melanompatienten (Gesamtkollektive) bestimmt. In der Arbeit von Reinhold et al. betrug das Mittel des Gesamtkollektivs $69,6 \pm 1,2$ µg/l, bei Deffuant et al. lag es mit 81 ± 27 µg/l deutlich höher. In beiden Arbeiten wurde ein signifikant erniedrigter Selenspiegel im Vergleich mit einer Kontrollgruppe aufgezeigt. Das arithmetische Mittel der Kontrollgruppen betrug in der Untersuchung von Reinhold et al. $81,2 \pm 2,0$ µg/l, wohingegen in der Arbeit von Deffuant et al. mit 92 ± 16 µg/l wiederum eine vergleichsweise höhere Durchschnittskonzentration bestimmt wurde. Eine graphische Darstellung der genannten Ergebnisse findet sich in der nachfolgenden Abbildung 9. In beiden Studien wurden, wie in der vorliegenden Arbeit, zusätzlich auch die arithmetische Mittel der Selenkonzentrationen für jedes einzelne klinische Stadium bestimmt. Die ermittelten Daten können der Tabelle 12 im Anhang entnommen werden (Kapitel 6.4.2). Dabei erfolgte die Stadieneinteilung der Melanompatienten in den genannten Studien auf der Grundlage verschiedener Stagingssysteme. Die Unterschiede in den jeweiligen Einteilungssystemen werden im

nachfolgenden Kapitel 4.2.4 bei der Diskussion der Selenkonzentrationen im Blutserum von Melanompatienten in verschiedenen klinischen Stadien beschrieben.

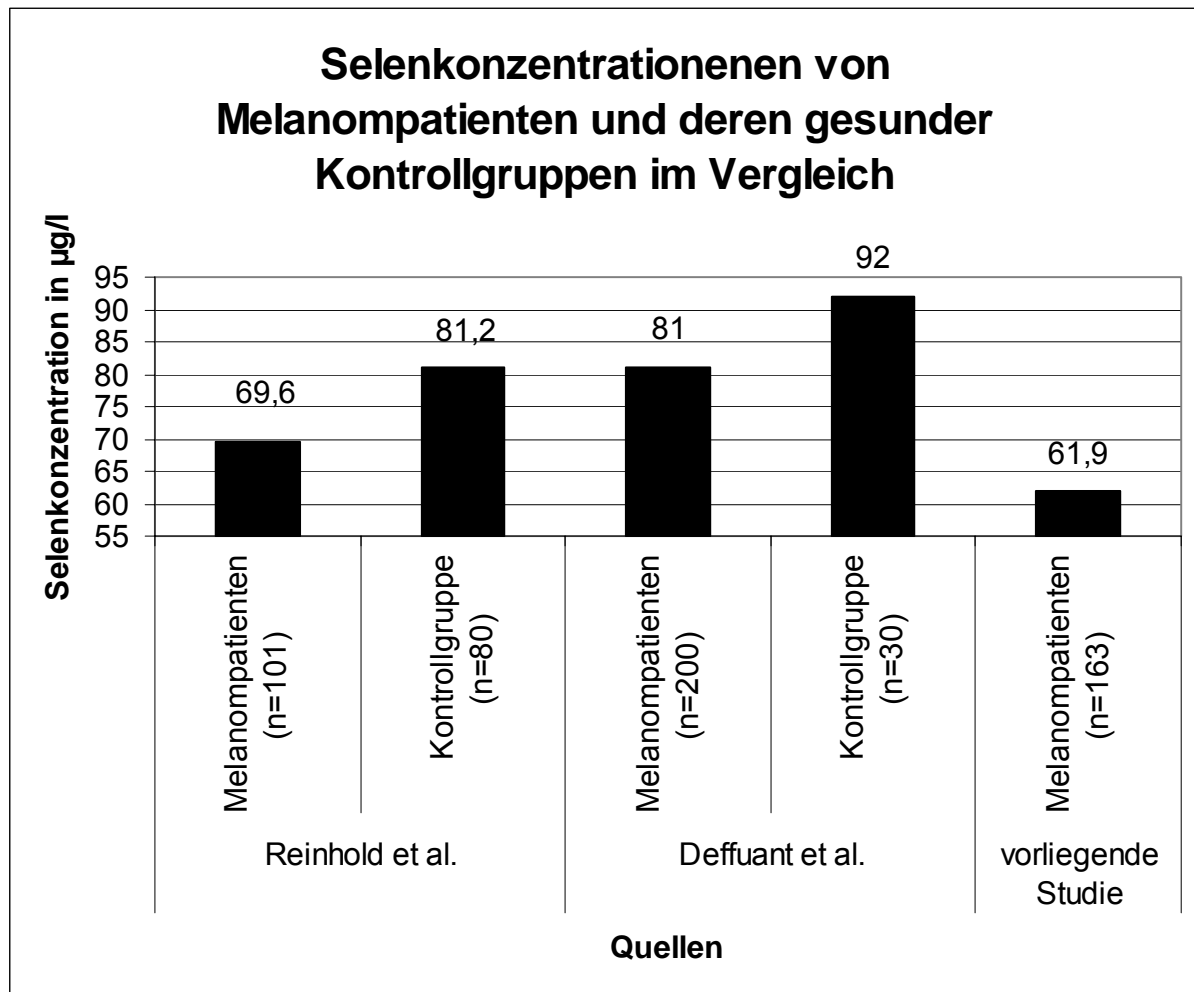


Abbildung 9: Arithmetische Mittel der Selenkonzentrationen im Blutserum bei Melanompatienten und gesunden Kontrollgruppen in den Vergleichsstudien und der vorliegenden Arbeit
Selenkonzentrationen in µg/l
n = Teilnehmeranzahl

Bei Betrachtung der arithmetischen Mittel sind die deutlich höheren Selenkonzentrationen im Blutserum der Melanompatienten aus Frankreich gegenüber den ermittelten Werten der Untersuchung von Reinhold et al. und der vorliegenden Arbeit besonders auffällig. Neben den Melanompatienten zeigt auch der Vergleich der Selenspiegel beider Kontrollgruppen einen entsprechend hohen Unterschied auf. Interessanterweise besitzen die Melanompatienten in der Studie von Deffuant et al. nahezu gleich hohe Werte an Selen im Blutserum wie die

gesunde Vergleichsgruppe in der von Reinhold et al. publizierten Studie. Die Ursache hierfür kann in den international und national teils sehr stark differierenden Normwerte gefunden werden [112]. Gerade die Bevölkerung Frankreichs scheint im Vergleich zur deutschen einen höheren Selenstatus zu besitzen. So zeigte eine groß angelegte Studie zur Bestimmung des Selenstatus der französischen Bevölkerung mit 13017 Teilnehmern, dass lediglich 2% der Untersuchten eine Selenkonzentration im Blutserum von unter 75 $\mu\text{mol/l}$ aufwiesen [121]. Dies entspricht ungefähr einer Selenkonzentration von 59 $\mu\text{g/l}$ (der Umrechnungsfaktor von $\mu\text{g/l}$ auf $\mu\text{mol/l}$ beträgt für Selen ungefähr 0,0127). Die Männer dieser Studie besaßen eine durchschnittliche Serumkonzentration von $1,14 \pm 0,19 \mu\text{mol/l}$ (zirka $89,8 \pm 14,9 \mu\text{g/l}$), bei den Frauen konnte eine durchschnittliche Konzentration von $1,09 \pm 0,20 \mu\text{g/l}$ (zirka $85,8 \pm 15,7 \mu\text{g/l}$) aufgezeigt werden. In Deutschland einem ausgeschriebenen Selenmangelgebiet liegen die Serumkonzentrationen, wie dies bei der Diskussion des Normalbereiches ausgeführt wurde (siehe Kapitel 4.2.1), deutlich tiefer.

Die große internationale Variabilität des Normalbereiches für Selen ist bekannt. Sie zeigte sich auch im Vergleich anderen Studien zur Bestimmung des Selenstatus bei Tumorpatienten. Dies soll nachfolgend an einem Beispiel veranschaulicht werden. So wurde in einer Studie an 80 Frauen aus Griechenland, die an Brustkrebs erkrankt waren, eine durchschnittliche Selenkonzentration von 42,5 $\mu\text{g/l}$ im Blutserum ermittelt. Die Durchschnittskonzentration der Kontrollgruppe dieser Arbeit lag mit 67,6 $\mu\text{g/l}$ signifikant höher [52]. Eine entsprechende signifikante Korrelation konnte in einer vergleichbaren Studie aus Spanien erbracht werden. Für die Brustkrebspatientinnen konnte hier jedoch eine durchschnittliche Selenkonzentration von 81,1 $\mu\text{g/l}$ bestimmt werden. Bei der in dieser Arbeit herangezogenen Vergleichsgruppe von Frauen, die unter keiner Tumorerkrankung litten, betrug die Durchschnittskonzentration sogar 98,5 $\mu\text{g/l}$ [122]. Obgleich sich beide Studien in ihrer Grundaussage entsprechen, besitzen die Brustkrebspatientinnen aus Spanien somit deutlich höhere Selenkonzentrationen im Blutserum als die gesunden Teilnehmerinnen der Studie aus Griechenland.

Vergleicht man das arithmetische Mittel der Melanompatienten der vorliegenden Studie mit denen aus der Arbeitsgruppe um Reinhold, kann dennoch trotz gleicher nationaler Herkunft der Studienteilnehmer ebenfalls eine deutliche Differenz der

Selenkonzentrationen aufgezeigt werden. Das vergleichsweise höhere arithmetische Mittel bei den Patienten der Studie von Reinhold et al. kann man dabei teilweise auf eine ungleiche Verteilung der Anzahl von Melanompatienten in die verschiedenen klinischen Stadien zurückführen. So befanden sich 77 von 101 Melanompatienten im klinischen Stadium I, dessen arithmetisches Mittel ($71,2 \pm 1,4 \mu\text{g/l}$) signifikant höher lag als das im klinischen Stadium III ($61,1 \pm 3,8 \mu\text{g/l}$), in dem sich aber nur 14 Patienten befanden (siehe Kapitel 6.4.2). Dies führte zwangsläufig zu einer Erhöhung des arithmetischen Mittels im Gesamtkollektiv. In der hiesigen Arbeit wurde dagegen vorab unter Annahme einer mit dem klinischen Stadium abnehmenden Selenkonzentration auf eine annähernd gleiche Verteilung der Melanompatienten in den einzelnen Stadien geachtet. Eine Verschiebung des Mittelwertes für das Gesamtkollektiv zugunsten eines klinischen Stadiums kann daher in der vorliegenden Studie vernachlässigt werden. Möglicherweise kann die Differenz zwischen den arithmetischen Mitteln beider Studien zum Teil auch durch regionale Unterschiede in der Selenversorgung zurückzuführen sein. So konnte durch Hartfiel und Schulte ein Nord-Süd-Gefälle im Selengehalt landwirtschaftlicher Böden aufgezeigt werden [123]. Inwieweit dies jedoch angesichts importierter Lebensmittel aus dem selenreicheren Ausland einen Einfluss auf die Selenversorgung der regionalen Bevölkerung hat, sei dahingestellt. Dennoch fällt auf, dass die Durchschnittskonzentration der Kontrollgruppe aus Bonn bei Reinhold et al. höher lag als bei allen im Großraum Stuttgart und Tübingen bestimmten Mittelwerten (siehe Kapitel 6.4.1).

Sowohl in der Arbeit von Reinhold et al. und Deffuant et al. konnte ein signifikanter Unterschied zu einer gesunden Kontrollgruppe aufgezeigt werden. Bezogen auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit lag jedoch auch bei diesen Studien das arithmetische Mittel der Selenkonzentrationen im Blutserum der Melanompatienten im Normalbereich von 50 bis $120 \mu\text{g/l}$. Dies zeigt sich sowohl bei der Betrachtung der Gesamtkollektive, als auch innerhalb der einzelnen klinischen Stadien (siehe Kapitel 6.3.4 und 6.4.2).

4.2.3 Der Einfluss von Alter und Geschlecht auf den Selenpiegel

In mehreren Studien konnte eine Korrelation des Selenstatus mit dem Alter, jedoch nicht mit dem Geschlecht nachgewiesen werden [124-127]. Ein entsprechendes Ergebnis wurde auch in einer Untersuchung im Stuttgarter Katharinenhospital an Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Alter zwischen einem Monat und 75 Jahren aufgezeigt. In dieser Arbeit konnten niedrigere Selenkonzentrationen im Blutplasma bei Probanden im hohen Alter bestimmt werden, jedoch war es nicht möglich, geschlechtsspezifische Unterschiede festzustellen [114]. In anderen Untersuchungen zeigte sich darüber hinaus auch kein Zusammenhang zwischen dem Selenpiegel und dem Alter der untersuchten Kollektive. In einer Studie aus dem Jahr 1998, die unter dem Namen EVA bekannt ist, konnte bei Frauen und Männern im Alter von 59 bis 71 Jahren keine signifikante, altersabhängige Korrelation des Selenpiegels nachgewiesen werden [128]. In weiteren Studien aus Spanien, Italien und den Niederlanden wurde ebenfalls weder eine alters-, noch eine geschlechtabhängige Veränderung der Selenkonzentrationen im Blutserum festgestellt [129-131]. Auch die Analyse der Selenkonzentrationen im Blutserum und -plasma an 347 gesunden Frauen und Männer aus dem Raum Dresden ergab keinerlei signifikanten Zusammenhänge mit dem Alter und Geschlecht [132]. In der vorliegenden Arbeit wurden 84 Frauen und 79 Männer aufgenommen. Das Geschlechterverhältnis war damit nahezu ausgeglichen. Das arithmetische Mittel der Selenkonzentrationen im Blutserum betrug bei allen in die Studie aufgenommenen Frauen $61,3 \pm 14,00 \mu\text{g/l}$, bei allen Männern $62,54 \pm 12,64 \mu\text{g/l}$. Das Durchschnittsalter lag bei den 163 Studienteilnehmern zum Zeitpunkt der Blutentnahme bei $59,92 \pm 13,88$ Jahren. Die statistische Auswertung nach Pearson ergab keine signifikante Korrelation der Selenkonzentrationen mit dem Alter und Geschlecht (siehe Kapitel 6.3.1). Auch in der Studie von Deffuant et al. konnte keine signifikante geschlecht- und altersabhängige Korrelation der Selenkonzentrationen im Blutserum bei den Melanompatienten festgestellt werden. In dieser Arbeit wurden zwei Altersgruppen von Melanompatienten miteinander verglichen. Die eine Gruppe beinhaltete Patienten im Alter von unter 50 Jahren, die andere Melanompatienten über 50 Jahre. Ebenfalls keine signifikante Beziehung der Selenkonzentrationen mit dem Geschlecht und Alter konnte in der Arbeit von Reinhold et al., sowohl für die Kontrollgruppe, als auch für die Melanompatienten des Gesamtkollektivs

nachgewiesen werden. Dabei fiel jedoch auf, dass bei den Melanompatienten die Selenkonzentrationen der Frauen ($68,5 \pm 1,8 \mu\text{g/l}$) leicht erniedrigte Werte gegenüber den Männern ($70,4 \pm 1,7 \mu\text{g/l}$) aufzeigten, wohingegen sie in der Kontrollgruppe höhere Konzentrationen besaßen (Frauen $82,6 \pm 3,6 \mu\text{g/l}$, Männer $79,6 \pm 2,2 \mu\text{g/l}$). Auch in der vorliegenden Arbeit wiesen die Selenkonzentrationen der Melanompatientinnen niedrigere Werte als bei den männlichen Patienten auf.

4.2.4 Selenkonzentrationen im Blutserum von Melanompatienten in verschiedenen klinischen Stadien

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen dem klinischen Stadium der Melanompatienten und den Selenkonzentrationen im Blutserum besteht. Die Arbeitsgruppen um Reinhold und Deffuant wiesen eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen dem Selenspiegel und dem klinischen Stadium nach. Dabei wurden die niedrigsten Selenkonzentrationen bei den Melanompatienten im höchsten Stadium bestimmt. In beiden Arbeiten kam, wie bereits erwähnt, ein anderes Stagingssystem als in der hiesigen Studie zur Anwendung. In der Arbeitsgruppe um Reinhold wurde die veraltete Stadieneinteilung der International Union Against Cancer (UICC) verwendet. Dabei wird den Melanompatienten mit Primärtumoren ohne Metastasen das klinische Stadium I zugeordnet, den Patienten mit Lymphknotenmetastasen das klinische Stadium II und denjenigen mit Fernmetastasen das klinische Stadium III. Eine entsprechende Einteilung wurde auch von Deffuant et al. vorgenommen, wenn auch nicht namentlich auf eine spezielle Klassifikation verwiesen wird. Dagegen beruht die Einteilung der vorliegenden Arbeit auf dem neuen Stagingssystem des AJCC-Melanom-Staging-Committee (siehe Kapitel 6.1), das einige Veränderungen gegenüber den alten Einteilungssystemen beinhaltet [133]. Eine der grundlegendsten Unterschiede besteht darin, dass die Melanompatienten beim AJCC-Staging in vier klinische Stadien eingeordnet werden und nicht wie beim alten System der UICC nur in drei Stadien. Die Ursache hierfür liegt in einer differenzierteren Betrachtung des Primärtumors beim Stagingssystem der AJCC gegenüber den alten Systemen. Dabei unterscheiden sich die klinischen Stadien I und II in der Größe des Primärtumors. Wohingegen bei der Einteilung nach Vorgaben der UICC eine solche Differenzierung

nicht erfolgte und unabhängig von der Größe des Primärtumors jedem Patienten das klinische Stadium I zugewiesen wurde [134].

Die Arbeitsgruppe um Reinhold stellte einen signifikanten Unterschied zwischen den Selenkonzentrationen im Blutserum von Melanompatienten mit Fernmetastasen (klinisches Stadium III) gegenüber Patienten mit Lymphknotenmetastasen (klinisches Stadium II) und Patienten mit Primärtumor ohne klinisch nachweisbaren Filiae (klinisches Stadium I) fest. Die Konzentrationen der Melanompatienten mit Primärtumoren unterschieden sich in dieser Untersuchung dabei nicht signifikant von den Patienten mit Lymphknotenmetastasen. In der Studie von Deffuant et al. waren die Selenkonzentrationen bei den Melanompatienten mit Metastasen (klinische Stadien II und III) signifikant gegenüber den Patienten ohne Metastasen (klinisches Stadium I) erniedrigt. Die statistische Auswertung der vorliegenden Studie ergab einen signifikanten Unterschied (siehe Kapitel 6.3.5) in den Selenkonzentrationen zwischen dem klinischen Stadium II ($65,08 \pm 10,65 \mu\text{g/l}$) und IV ($57,13 \pm 15,93 \mu\text{g/l}$). Im klinischen Stadium IV besaßen mit 28,2% insgesamt mehr Melanompatienten eine Selenkonzentration von unter $50 \mu\text{g/l}$ als im Stadium II, in dem nur 5% der Patienten eine solch niedrige Selenkonzentration im Blutserum aufzeigten. Ab dieser Konzentration kann nach Angaben des Umweltbundesamtes von einer Selenunterversorgung ausgegangen werden. Das Absinken der Selenspiegel ist eindeutig auf die Tumorerkrankung zurückzuführen. Eine Überprüfung der hiesigen Daten ergab, dass ein Teil der Melanompatienten im klinischen Stadium IV, die durch extrem niedrige Selenkonzentrationen aufgefallen sind, zum Zeitpunkt der Blutentnahme schwer erkrankt (präfinal) waren. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Studien von Reinhold et al. und Deffuant et al. kann somit auch in der vorliegenden Arbeit aufgezeigt werden, dass sich die Selenkonzentrationen im Blutserum von Melanompatienten mit Primärtumoren ohne nachweisbare Filiae gegenüber Patienten mit Fernmetastasen signifikant unterscheiden. Ebenfalls übereinstimmend nehmen die in den genannten Studien und der hiesigen Arbeit gemessenen Selenkonzentrationen mit dem Anstieg des klinischen Stadiums schrittweise ab. Die niedrigeren Konzentrationen des klinischen Stadium I gegenüber dem Stadium II in der vorliegenden Untersuchung fallen dabei etwas aus der Reihe. Wie schon beschrieben, handelt es sich jedoch auf Grundlage des Staging-Systems der AJCC in beiden Stadien um Melanompatienten ohne Metastasen, die sich

lediglich in der Größe des Primärtumors unterscheiden. Würde man beide Stadien zusammenfassen, wie das in den alten Einteilungssystemen der anderen Studien gemacht wurde, erhielte man auch in der vorliegenden Arbeit ein lineares, schrittweise Absinken. Die arithmetischen Mittel der Selenkonzentrationen, die in den genannten Studien bestimmt wurden, sowie diejenigen der vorliegenden Arbeit sind in Abbildung 10 graphisch dargestellt. Die Einzelwerte können dem Anhang (siehe Kapitel 6.3.4 und 6.4.2) entnommen werden.

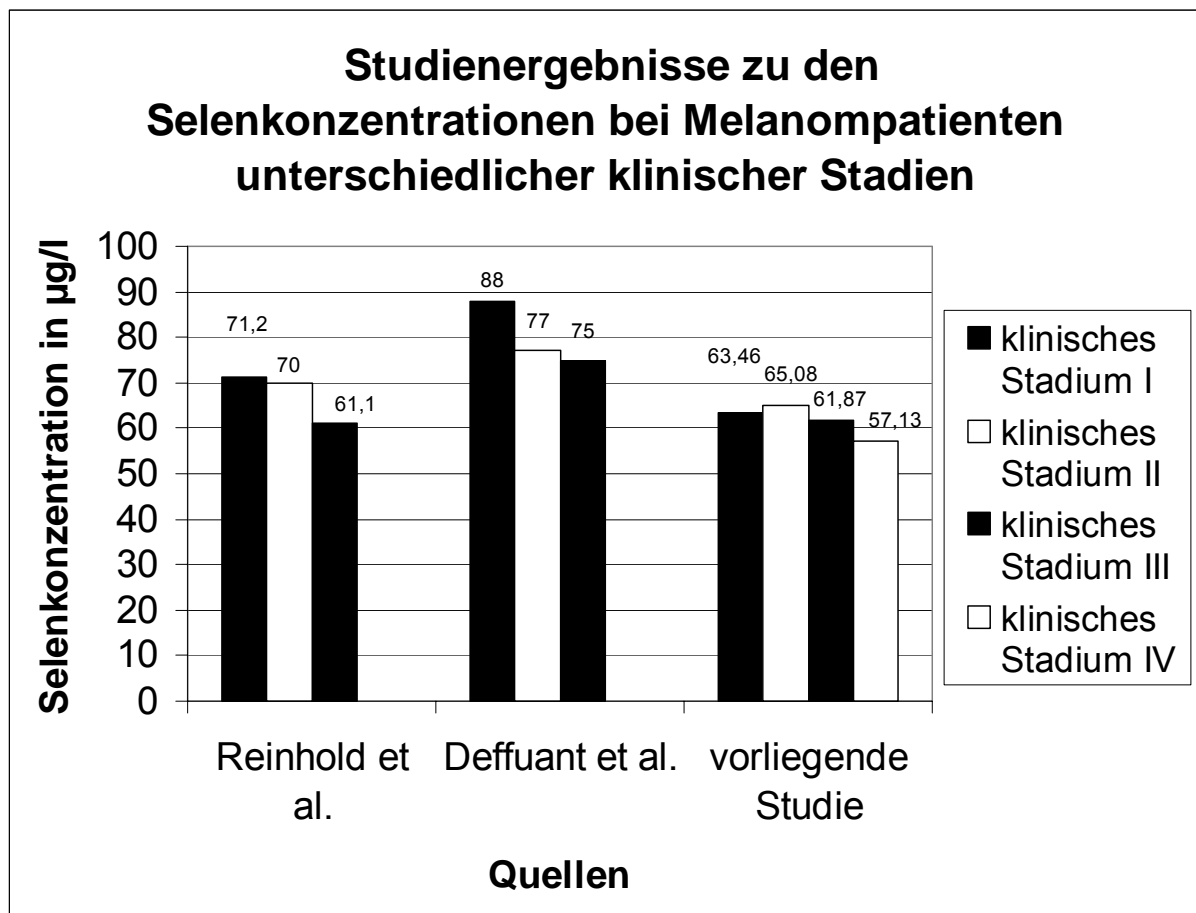


Abbildung 10: Arithmetische Mittel der Selenkonzentrationen im Blutserum bei Melanompatienten in verschiedenen klinischen Stadien in den Vergleichsstudien und der vorliegenden Arbeit
Selenkonzentrationen in µg/l

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und den Studien von Reinhold et al. und Deffuant et al. kann eine mit dem Fortschreiten der Tumorerkrankung abnehmende Selenkonzentrationen im Blutserum bei Melanompatienten aufgezeigt werden. Vergleichbare Ergebnisse wurden in klinischen Studien erbracht, in denen

ebenfalls die Selenspiegel von Tumorpatienten verschiedener klinischer Stadien untersucht wurden. Darunter Patienten, die an Brust- und Lungenkrebs, sowie Tumoren des Magen-Darm-Traktes erkrankt waren. Auch sie zeigten eine inverse Korrelation zwischen abnehmenden Selenkonzentrationen und dem Fortschreiten der Erkrankung [135-139]. Als Ursache hierfür werden sowohl die Zunahme des oxidativen Stresses aufgrund einer stetigen Tumorprogression, als auch eine mit dem Fortschreiten der Erkrankung einhergehende Verschlechterung der körperlichen Verfassung und damit auch des Ernährungszustandes aufgeführt. Beide Gründe werden nachfolgend diskutiert.

4.2.5 Die Abnahme des Selenspiegels bei Tumorprogression als Ursache von oxidativem Stress und Tumorkachexie

In den meisten klinischen Studien wurden bei Tumorpatienten niedrigere Selenspiegel als bei Gesunden gemessen. Die Gründe für den niedrigen Selenstatus sind bis heute nicht geklärt. Unter anderem wird ein tumorbedingter Anstieg des oxidativen Stresses diskutiert. Eine Schlüsselrolle nimmt dabei die Glutathionperoxidase ein, die als Schutzenzym Schäden durch oxidative Zerstörung vorbeugt, indem es zusammen mit Vitamin E, Superoxiddismutase, Katalase und Glutathiontransferasen den Abbau von Wasserstoffperoxid, Phospholipidhydroperoxid und kleineren organischen Hydroperoxiden katalysiert und zu Alkoholen reduziert [9-19]. Dieses Enzym gehört zu den sogenannten Selenoproteinen, da in der Nähe des aktiven Zentrums Selenocystein, eine selenhaltige Aminosäure, eingebaut ist [9-19]. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Höhe der Selenkonzentrationen im Blutserum mit der Aktivität der selenhaltigen Peroxidase korreliert [140-142]. Auch war es umgekehrt möglich, eine Normalisierung der Aktivität der Peroxidase durch gezielte Substitution von Selen zu erreichen [143]. Der Hypothese nach führe nun die Progression eines Tumors und damit die Zunahme der Tumorlast zu einem erhöhten oxidativen Stress im Körper der Patienten. Dadurch soll der Verbrauch des Schutzenzym Glutathionperoxidase und damit auch des Selens im Körper ansteigen, wodurch sich der Selenspiegel im Blutserum der Tumorpatienten entsprechend reduziere. Gerade die Ergebnisse der Studien, in denen signifikante Unterschiede bei Tumorpatienten in unterschiedlich

weit fortgeschrittenen Stadien aufgezeigt werden konnten, scheinen diese Hypothese zu untermauern [66, 120, 135-139]. In ihnen konnte eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen einem Absinken der Selenkonzentrationen und der Zunahme der Tumormasse gefunden werden. Auch in der vorliegenden Studie wurden die niedrigsten Selenkonzentrationen bei den Melanompatienten im klinischen Stadium IV bestimmt. Der aufgezeigte, signifikante Unterschied in den Selenkonzentrationen im Blutserum zwischen dem klinischen Stadium II und IV deutet dabei auf die Verifizierung der Hypothese hin.

Als weitere Ursache für die erniedrigten Selenkonzentrationen bei Tumorkranken wird eine krankheitsbedingte Appetitlosigkeit diskutiert. Bei fortgeschrittener Krankheit kann von einer Verschlechterung des Hungergefühls und einer beginnenden Tumorkachexie ausgegangen werden. Im Endstadium der Erkrankung sind die Patienten kaum noch in der Lage Nahrung aufzunehmen. Eine ausreichende Ernährung spielt für die Aufnahme des Selen in den menschlichen Körper die entscheidende Rolle. Die Selenzufuhr erfolgt dabei hauptsächlich über feste Nahrung, wohingegen eine alleinige Aufnahme von Selen über Trinkwasser zu gering ist, um eine adäquate Versorgung für den Körper gewährleisten zu können [144, 145]. So ist leicht vorstellbar, dass gerade bei Patienten, die im finalen Stadium der Tumorerkrankung nicht ausreichend feste Nahrung zu sich nehmen, der Selenkonzentration absinkt. Auch kann eine eingeschränkte Resorptionsleistung und Metabolisierung im Magen-Darm-Trakt bei diesen Patienten als wahrscheinlich erachtet werden. So erfolgt die Aufnahme des in pflanzlicher und tierischer Nahrung vorkommenden organisch gebundenen Selen über einen aktiven Transport im Dünndarm [7, 146, 147]. Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass die Vitamine A, C und E die Resorption von Selen fördern [148]. Da auch sie wegen der sistierenden Nahrungsaufnahme vermindert eingenommen werden, kann zusätzlich von einer geringeren Selenresorption ausgegangen werden.

Sowohl ein höherer Verbrauch der Glutathionperoxidase aufgrund steigendem oxidativen Stress, als auch eine reduzierte Nahrungsaufnahme können für die niedrigen Selenkonzentrationen bei Tumorkranken als Ursache in Frage kommen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Selenkonzentrationen im Blutserum von insgesamt 163 Melanompatienten (84 Frauen und 79 Männer) mittels Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie analysiert. Zum Zeitpunkt der Blutentnahme erfolgte bei jedem Patienten eine Einstufung in den standardisierten TNM-Status der AJCC (American Joint Committee on Cancer). Eine vorherige Substitution mit Selen galt als Ausschlusskriterium. Neben dem Gesamtkollektiv wurden die klinischen Stadien I (IA und IB), II (IIA bis IIC), III (IIIA bis IIIC) und IV statistisch ausgewertet.

Das arithmetische Mittel der gemessenen Selenkonzentrationen betrug für alle in die Studie aufgenommenen Melanompatienten (Gesamtkollektiv) $61,90 \pm 13,37 \mu\text{g/l}$. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen ($61,3 \pm 14,00 \mu\text{g/l}$) und Männern ($62,54 \pm 12,64 \mu\text{g/l}$) aufgezeigt werden. Das Durchschnittsalter im Gesamtkollektiv lag bei $59,81 \pm 13,88$ Jahren. Eine Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und den Selenkonzentrationen im Blutserum war ebenfalls nicht nachweisbar. Patienten mit malignen Melanomen unterschieden sich in den Selenkonzentrationen nicht von gesunden Vergleichskollektiven [114-119]. Allerdings zeigte sich in den verschiedenen klinischen Stadien ein Unterschied zwischen den Selenkonzentrationen der Melanompatienten. Im klinischen Stadium I (IA und IB) lag das arithmetische Mittel der Selenkonzentrationen bei $63,46 \pm 13,14 \mu\text{g/l}$, im klinischen Stadium II (IIA bis IIC) bei $65,08 \pm 10,65 \mu\text{g/l}$, im klinischen Stadium III (IIIA bis IIIC) bei $61,87 \pm 12,1 \mu\text{g/l}$ und im klinischen Stadium IV war es mit $57,13 \pm 15,93 \mu\text{g/l}$ am niedrigsten. Keine der ermittelten Durchschnittskonzentration fiel unter den vom Umweltbundesamt proklamierten Normalbereich von unter $50 \mu\text{g/l}$ ab [107]. Die statistische Überprüfung ergab einen signifikanten Unterschied ($p=0,030$) in den arithmetischen Mitteln der Selenkonzentrationen zwischen dem klinischen Stadium II und IV. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Selenkonzentrationen im Blutserum der Melanompatienten mit Fernmetastasen gegenüber den Patienten mit Primärtumoren niedriger waren. Entsprechende Resultate konnten in vergleichbaren Studien an Melanompatienten erbracht werden [66, 120].

6. Anhang

6.1 Tabelle zur Stadieneinteilung von Melanompatienten nach der TNM - Klassifikation der AJCC (American Joint Committee on Cancer)

<i>Klinisches Stadium</i>	<i>Primärtumor (T)</i>	<i>Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)</i>	<i>Fernmetastasen (M)</i>
Stadium I A	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
Stadium I B	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder 1,01 – 2,0 mm keine Ulzeration	Keine	Keine
Stadium II A	1,01 – 2,0 mm mit Ulzeration oder 2,01 – 4,0 mm keine Ulzeration	Keine	Keine
Stadium II B	2,01 – 4,0 mm mit Ulzeration oder > 4,01 mm keine Ulzeration	Keine	Keine
Stadium II C	> 4,01 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
Stadium III A	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikrometastasen	Keine
Stadium III B	Jede Tumordicke, keine/mit Ulzeration	Mikrometastasen; Bis zu drei Makrometastasen; Keine Satellitenmetastasen	Keine
Stadium III C	Jede Tumordicke, keine/mit Ulzeration	Bis zu drei Makrometastasen; Mit Satellitenmetastasen	Keine
Stadium IV			Fernmetastasen

Tabelle 4: TNM-Klassifikation der AJCC für maligne Melanome

Die Dicke des Primärtumors wurde in Millimetern (als mm abgekürzt) angegeben.

6.2 Gesamtdatenliste

Tabelle 5: Gesamtliste aller ermittelten Daten

Angaben des Geschlechts in „m“ für männlich und „w“ für weiblich

Angaben des Alters in vollendeten Lebensjahren

Angaben der Selenkonzentration in Blutserum in $\mu\text{g/l}$

(„ μg Selen pro Liter Serum“)

<i>Nummer</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Alter in Jahren</i>	<i>Selenkonzentration im Blutserum ($\mu\text{g/l}$)</i>	<i>Klinisches Stadium</i>
1	w	43	45	IB
2	m	73	71	IB
3	w	31	57	IB
4	m	62	102	IB
5	w	67	61	IB
6	w	77	42	IA
7	m	56	60	IB
8	m	65	71	IB
9	w	65	46	IA
10	w	31	87	IB
11	w	73	49	IA
12	w	72	51	IB
13	m	57	57	IA
14	m	60	65	IB
15	w	78	65	IB
16	m	66	86	IB
17	m	67	52	IB
18	w	71	55	IB
19	m	63	57	IB
20	w	34	90	IB
21	w	27	61	IB
22	m	49	67	IB
23	w	46	77	IB
24	w	70	52	IB
25	m	65	59	IB
26	m	63	71	IB
27	m	63	65	IB
28	m	44	71	IB
29	w	51	53	IB
30	m	50	58	IB
31	w	64	75	IB
32	m	63	51	IA
33	w	68	65	IB
34	m	79	71	IB
35	w	48	71	IB
36	w	54	60	IB

37	w	62	71	IB
38	w	47	42	IB
39	m	62	66	IB
40	m	70	64	IIB
41	m	72	70	IIA
42	w	57	68	IIA
43	w	59	47	IIA
44	m	75	80	IIA
45	w	41	74	IIB
46	m	42	58	IIB
47	m	66	70	IIA
48	m	69	52	IIA
49	w	38	60	IIA
50	m	34	65	IIA
51	w	55	56	IIB
52	w	71	87	IIA
53	w	47	74	IIA
54	m	82	64	IIA
55	m	58	69	IIB
56	m	40	60	IIA
57	m	64	77	IIA
58	m	73	49	IIA
59	w	65	59	IIA
60	m	44	57	IIA
61	m	63	89	IIB
62	m	57	50	IIA
63	w	39	53	IIB
64	w	39	69	IIA
65	m	68	58	IIA
66	w	53	70	IIA
67	m	65	85	IIA
68	w	61	64	IIA
69	m	77	60	IIA
70	w	89	68	IIA
71	m	80	56	IIA
72	m	70	78	IIA
73	m	69	53	IIA
74	m	73	61	IIA
75	m	69	60	IIA
76	m	65	81	IIB
77	m	77	50	IIA
78	w	60	70	IIA
79	m	52	68	IIA
80	m	45	63	IIIB
81	m	57	66	IIIA
82	w	73	88	IIIA
83	w	43	75	IIIB
84	w	44	75	IIIB

85	w	54	86	IIIB
86	m	75	65	IIIA
87	m	75	61	IIIB
88	m	71	43	IIIB
89	m	59	82	IIIB
90	w	45	64	IIIA
91	w	73	49	IIIB
92	m	75	63	IIIB
93	w	39	61	IIIB
94	m	61	43	IIIA
95	m	61	41	IIIA
96	m	62	49	IIIB
97	w	64	66	IIIA
98	w	81	64	IIIB
99	m	68	61	IIIB
100	m	66	64	IIIB
101	w	70	84	IIIB
102	w	77	49	IIIB
103	m	75	47	IIIA
104	w	65	47	IIIB
105	w	70	48	IIIA
106	w	68	74	IIIB
107	w	42	56	IIIA
108	w	50	70	IIIB
109	w	60	85	IIIB
110	m	44	57	IIIB
111	w	72	60	IIIA
112	w	74	60	IIIC
113	w	42	70	IIIA
114	m	67	69	IIIB
115	m	69	69	IIIB
116	w	65	62	IIIA
117	w	28	57	IIIB
118	m	43	69	IIIB
119	m	75	56	IIIA
120	w	49	58	IIIA
121	m	65	48	IIIA
122	w	78	65	IIIB
123	m	80	51	IIIA
124	w	76	44	IIIA
125	w	46	53	IV
126	m	58	53	IV
127	w	41	34	IV
128	w	77	73	IV
129	m	39	29	IV
130	w	73	28	IV
131	w	80	80	IV
132	m	62	54	IV

133	w	60	71	IV
134	m	73	61	IV
135	m	48	65	IV
136	m	48	69	IV
137	w	56	50	IV
138	m	54	70	IV
139	m	68	91	IV
140	w	61	52	IV
141	m	64	71	IV
142	w	42	69	IV
143	w	63	51	IV
144	w	83	53	IV
145	m	68	61	IV
146	m	40	62	IV
147	m	76	39	IV
148	w	58	71	IV
149	w	64	88	IV
150	m	33	56	IV
151	w	37	62	IV
152	w	36	31	IV
153	w	36	37	IV
154	w	36	43	IV
155	w	54	45	IV
156	w	64	47	IV
157	w	53	82	IV
158	w	44	57	IV
159	w	86	63	IV
160	m	74	34	IV
161	w	47	48	IV
162	m	70	75	IV
163	w	48	50	IV

6.3 Ergebnistabellen

6.3.1 Ergebnistabellen zur Altersverteilung

Tabelle 6: Altersverteilung in den klinischen Stadien I bis IV

Angaben zum arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Minimum und Maximum in Jahren; Angaben zur Anzahl in absoluten Zahlen

<i>Klinisches Stadium</i>	<i>Arithmetisches Mittel</i>	<i>Standardabweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Anzahl</i>
I (IA und IB)	58,62	±13,38	27	79	39
II (IIA bis IIC)	61,20	±13,80	34	89	40
III (IIIA bis IIIC)	62,11	±13,44	28	81	45
IV	56,92	±14,79	33	86	39
Gesamtkollektiv	59,81	±13,88	27	89	163

Die statistische Auswertung nach Pearson ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,018$. Damit besteht keine signifikante Korrelation zwischen der Selenkonzentration im Blutserum und dem Alter zum Zeitpunkt der Blutentnahme.

6.3.2 Ergebnistabelle zur geschlechtsspezifischen Verteilung der Selenkonzentrationen

Tabelle 7: Geschlechtsspezifische Verteilung der Selenkonzentrationen

Angaben der Selenkonzentrationen in $\mu\text{g/l}$; Angaben zur Anzahl in absoluten Zahlen

<i>Geschlecht</i>	<i>Arithmetisches Mittel</i>	<i>Standardabweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Anzahl</i>
weiblich	61,30	±14,00	28,00	90,00	84
männlich	62,54	±12,64	29,00	102,00	79

Die statistische Auswertung nach Pearson ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,058$. Damit besteht keine signifikante Korrelation zwischen der Selenkonzentration im Blutserum und dem Geschlecht.

6.3.3 Ergebnistabelle zur Verteilung der Selenkonzentrationen in den klinischen Stadien und dem Gesamtkollektiv

Tabelle 8: Verteilung der Selenkonzentrationen

(klinische Stadien I bis IV und Gesamtkollektiv)

Angaben der Selenkonzentrationen in µg/l

Angaben zur absoluten Häufigkeit n als absolute Zahlen

Angaben zur relativen Häufigkeit in %

Die relativen Häufigkeit sind bezogen auf die jeweiligen klinischen Stadien bzw. das Gesamtkollektiv.

Selenkonzentrationen in µg/l	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80 - 89	90 - 99	> 99
	Absolute Häufigkeit n								
Klinisches Stadium I (IA und IB)	0	0	5	11	10	9	2	1	1
Klinisches Stadium II (IIA bis IIC)	0	0	2	11	14	8	5	0	0
Klinisches Stadium III (IIIA bis IIIC)	0	0	11	6	18	5	5	0	0
Klinisches Stadium IV	2	5	4	10	8	6	3	1	0
Gesamtkollektiv (klinische Stadien I bis IV)	2	5	22	38	50	28	15	2	1
	Relative Häufigkeit in %								
Klinisches Stadium I (IA und IB)	0	0	12,8	28,2	25,6	23,1	5,1	2,6	2,6
Klinisches Stadium II (IIA bis IIC)	0	0	5	27,5	35,0	20,0	12,5	0	0
Klinisches Stadium III (IIIA bis IIIC)	0	0	24,4	13,3	40,0	11,1	11,1	0	0
Klinisches Stadium IV	5,1	12,8	10,3	25,6	20,5	15,4	7,7	2,6	0
Gesamtkollektiv (klinische Stadien I bis IV)	1,2	3,1	13,5	23,3	30,7	17,2	9,2	1,2	0,6

6.3.4 Ergebnistabelle der statistischen Auswertung zum arithmetischem Mittel, Standardabweichung, Maximum, Minimum und Patientenanzahl

Tabelle 9: Statistische Auswertung
Angaben zum arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Minimum und Maximum als Selenkonzentration in µg/l; Angaben zur Anzahl in absoluten Zahlen

<i>Tumorstadium</i>	<i>Arithmetisches Mittel</i>	<i>Standardabweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Anzahl</i>
Klinisches Stadium I (IA und IB)	63,46	±13,14	42	102	39
Klinisches Stadium II (IIA bis IIC)	65,08	±10,65	47	89	40
Klinisches Stadium III (IIIA bis IIIC)	61,87	±12,1	41	88	45
Klinisches Stadium IV	57,13	±15,93	28	91	39
Gesamtkollektiv (Klinische Stadien I bis IV)	61,90	±13,37	28	102	163

6.3.5 Ergebnistabelle zur Überprüfung auf Signifikanz

Tabelle 10: Darstellung der Ergebnisse zur Überprüfung auf Signifikanz
Die Angaben zum Signifikanzniveau p erfolgt als Dezimalzahl ohne Einheit.

<i>Vergleich der klinischen Stadien</i>	<i>Asymptotische zweiseitige Signifikanz</i>
I mit II	Nicht signifikant (p=0,546)
I mit III	Nicht signifikant (p=0,572)
I mit IV	Nicht signifikant (p=0,101)
II mit III	Nicht signifikant (p=0,224)
II mit IV	Signifikant (p=0,030)
III mit IV	Nicht signifikant (p=0,212)

6.4 Vergleichstabellen

6.4.1 Tabelle zu den Selenkonzentrationen im Blutserum bei gesunden Vergleichskollektiven

Tabelle 11: Selenkonzentrationen im Blutserum und –plasma bei gesunden Probanden in Untersuchungen aus dem Raum Stuttgart und Tübingen
Angaben der Selenkonzentrationen in $\mu\text{mol/l}$ und $\mu\text{g/l}$

Quelle	Analyseverfahren	Mittelwert-berechnung	Analysemedium	gemessene Selenkonzentrationen in $\mu\text{mol/l}$	gemessene Selenkonzentrationen in $\mu\text{g/l}$	Teilnehmeranzahl	Untersuchungsregion
Lindemann et al.(1998)	Atomadsorptions-spektrometrie	Arithmetisches Mittel	Blutplasma	0,72±0,11 $\mu\text{mol/l}$ (1,02-0,52 $\mu\text{mol/l}$)	56,69 $\mu\text{g/l}$ (80,31-40,94 $\mu\text{g/l}$)	n = 25	Stuttgart
Uhland et al.(1998)	Atomadsorptions-spektrometrie	Arithmetisches Mittel	Blutplasma	0,81 $\mu\text{mol/l}$ (0,87-0,75 $\mu\text{mol/l}$)	63,78 $\mu\text{g/l}$ (68,5-59,06 $\mu\text{g/l}$)	n = 25	Stuttgart
Holczer et al.(2004)	Atomadsorptions-spektrometrie	Arithmetisches Mittel	Blutplasma	0,91±0,16 $\mu\text{mol/l}$ (1,08-0,67 $\mu\text{mol/l}$)	71,65 $\mu\text{g/l}$ (85,04-52,76 $\mu\text{g/l}$)	n = 25	Stuttgart
Letsche et al.(2000)	Hochleistungs-chromatographie	Median	Blutserum	-----	67,3 $\mu\text{g/l}$ (120-35 $\mu\text{g/l}$)	n = 87	Tübingen
Rükgauer et al.(1997)	Atomadsorptions-spektrometrie	Median	Blutserum	0,80±0,36 $\mu\text{mol/l}$ (1,26-0,52 $\mu\text{mol/l}$)	62,99 $\mu\text{g/l}$ (99-41 $\mu\text{g/l}$)	n = 68	Stuttgart
Reinhard et al.(1998)	Hochleistungs-chromatographie	Median	Blutserum	-----	77 $\mu\text{g/l}$ (118-50 $\mu\text{g/l}$)	n = 97	Tübingen
Vorliegende Studie	Atomadsorptions-spektrometrie	Arithmetisches Mittel	Blutserum	-----	61,9 $\mu\text{g/l}$ (102-28 $\mu\text{g/l}$)	n = 163	Tübingen

6.4.2 Tabelle zu den Selenkonzentrationen im Blutserum bei Melanompatienten

Tabelle 12: Arithmetische Mittelwerte der Selenkonzentrationen im Blutserum bei Melanompatienten im Vergleich
 Angaben der Selenkonzentrationen in $\mu\text{g/l}$
 n = Anzahl der untersuchten Personen

<i>Quellen</i>	<i>klinisches Stadium I</i>	<i>klinisches Stadium II</i>	<i>klinisches Stadium III</i>	<i>klinisches Stadium IV</i>	<i>Gesamtkollektiv aller Melanompatienten</i>	<i>Vergleichsgruppe</i>
Reinhold et al. (1989)	71,2 \pm 1,4 $\mu\text{g/l}$ (n = 77)	70,0 \pm 4,1 $\mu\text{g/l}$ (n = 10)	61,1 \pm 3,8 $\mu\text{g/l}$ (n = 14)	----- -	69,6 \pm 1,2 $\mu\text{g/l}$ (n = 101)	81,2 \pm 2,0 $\mu\text{g/l}$ (n = 80)
Deffuant et al. (1994)	92 \pm 16 $\mu\text{g/l}$ (n = 81)	77,0 \pm 27 $\mu\text{g/l}$ (n = 63)	75 \pm 26 $\mu\text{g/l}$ (n = 56)	----- -	81 \pm 27 $\mu\text{g/l}$ (n = 200)	92 \pm 16 $\mu\text{g/l}$ (n = 37)
Vorliegende Studie	63,46 \pm 13,14 $\mu\text{g/l}$ (n = 39)	65,08 \pm 10,65 $\mu\text{g/l}$ (n = 40)	61,87 \pm 12,1 $\mu\text{g/l}$ (n = 45)	57,13 \pm 15,93 $\mu\text{g/l}$ (n = 39)	61,90 \pm 13,37 $\mu\text{g/l}$ (n = 163)	-----

7. Literaturangaben

7.1 Alphabetisches Literaturverzeichnis

<i>Autor</i>	<i>Jahr der Veröffentlichung</i>	<i>Referenznummer im Text</i>
Alfthan, G.	(1996)	(112)
Al-Taie, O.H.	(2003)	(143)
Arnaud, J.	(2006)	(121)
Balch, C.M.	(2004)	(134)
Baliga, MS.	(2007)	(68)
Beck, M.A.	(1997)	(27)
Benes, B.	(2005)	(125)
Bergomi, M.	(2005)	(85)
Berr, C.	(1998)	(128)
Berzelius, J.J.	(1818)	(2)
Breslow, R.A.	(1995)	(80)
Bühl, A.	(2005)	(101)
Bukkens, SG.	(1990)	(131)
Burk, R.F	(2003)	(21)
Campillo, N.	(2000)	(111)
Charalabopoulos, K.	(2006)	(52)
Chen, C.J.	(2006)	(124)
Chung, J.S.	(2006)	(84)
Clark, L.	(1998)	(44)
Clark, LC.	(1984)	(67)
Clark, LC.	(1993)	(58)
Clark, LC.	(1996)	(64)
Combs, GF.	(2004)	(41)
Combs, GF. Jr.	(1997)	(76)
Combs, GF. Jr.	(2005)	(63)
Davies, T. S.	(1982)	(104)
Davis, CD.	(2002)	(71)
Deagen, J.T	(1993)	(141)
Deffuant, C.	(1994)	(120)
Della Rovere, F.	(2006)	(47)
Dorgan, JF.	(1998)	(91)
Duffield-Lillico, AJ.	(2002)	(42)
Early, DS.	(2002)	(88)
Eigentler, T.K.	(2005)	(133)
El-Bayoumy, K.	(1993)	(79)
Elinder, C.	(1988)	(108)
Emonet-Piccardi, N.	(1998)	(75)
Finley, JW.	(2001)	(73)
Flohé, L.	(1971)	(10)
Flohé, L.	(1972)	(14)

Flohé, L.	(1973)	(5)
Flohé, L.	(1979)	(13)
Flohé, L.	(1989)	(11)
Flohé, L.	(1997a)	(12)
Flohé, L.	(1997b)	(15)
Flohé, L.	(1998)	(9)
Flohé, L.	(2000)	(8)
Forth, W.	(2001)	(146)
Garland, M.	(1995)	(92)
Ge, K.	(1983)	(32)
Ghadirian, P.	(2000)	(57)
Gmelin	(1953)	(1)
Gordus, A.	(1973)	(103)
Greul, AK.	(2002)	(70)
Gupta, S.	(1994)	(137)
Hardell, L.	(1993)	(53)
Hardell, L.	(1995)	(46)
Hartfiel, W.	(1998)	(123)
HBM-Veröffentlichung Bundesgesundheitsblatt	(2002)	(107)
Helzlsouer, KJ.	(2000)	(43)
Holczer, A.	(2004)	(119)
Hu, Y.	(1993)	(138)
Huang, Y.L.	(1999)	(135)
Hunter, Dj.	(1990)	(96)
Ip, C.	(1987)	(81)
Ip, C.	(1998)	(74)
Jacobson, G.A.	(2006)	(140)
Jossa, F.	(1991)	(130)
Kamangar, F.	(2006)	(83)
Keshan Disease Research Group	(1997a)	(23)
Keshan Disease Research Group	(1997b)	(24)
Kiremidjian-Schumacher, L.	(1994)	(78)
Kiremidjian-Schumacher, L.	(1996)	(77)
Knekt, P.	(1990)	(51)
Knekt, P.	(1991)	(65)
Knekt, P.	(1998)	(48)
Kok, F.J.	(1989)	(34)
Kok, F.J.	(1991)	(35)
Kvicala, J.	(1999)	(126)
Lancett, Li.	(1978)	(22)
Lange, S.	(2001)	(100)
LeBlanc, A.	(1999)	(105)
Letsche, M.	(2000a)	(26)
Letsche, M.	(2000b)	(118)
Lindemann, E.	(1998)	(117)

Lopez-Saez, J.B.	(2003)	(122)
MacPherson, A.K.	(1988)	(110)
Mannisto, S.	(2000)	(89)
McNaughton, SA.	(2005a)	(86)
McNaughton, SA.	(2005b)	(61)
Mediana, D.	(2001)	(72)
Meißner, D.	(1997)	(132)
Milde, D.	(2001)	(56)
Mills, G.C.	(1957)	(16)
Oliveri, O.	(1994)	(127)
Oster, O.	(1992)	(102)
Overad, K.	(1994)	(136)
Papp, L.V.	(2007)	(20)
Pawlowicz, Z.	(1993)	(59)
Peng, A.	(1992)	(30)
Persson-Moschos, M.	(1995)	(142)
Peters, U.	(2007)	(82)
Piccinini, L.	(1996)	(50)
Pourmand, G.	(2008)	(40)
Rafferty, TS.	(2003)	(69)
Rayman, MP.	(2000)	(33)
Reddy, BS.	(2000)	(90)
Reilly, C.	(1996)	(31)
Reinhard, P.	(1998)	(115)
Reinhold, U.	(1989)	(66)
Robberecht, H.	(1983)	(144)
Robinson, M.F.	(1983)	(148)
Robinson, M.F.	(1997)	(36)
Rogers, MA.	(1991)	(95)
Rotruck, J.T.	(1973)	(6)
Rückgauer, M.	(1997)	(114)
Sachs, L.	(1992)	(99)
Salonen, J.T.	(1984)	(37)
Salonen, J.T.	(1985)	(60)
Sanz Alaejos, M.	(1993)	(39)
Schrauzer, G.N.	(1985)	(55)
Schrauzer, G.N.	(1998)	(7)
Schrauzer, G.N.	(2000)	(106)
Schwartz, K.	(1957)	(4)
Schweinsberg, F.	(1982)	(145)
Sokoloff, L.	(1988)	(29)
Streit, G.	(1994)	(109)
Subramaniam, S.	(1993)	(54)
Sundström, H.	(1984)	(139)
Thomas, L.	(2000)	(113)
Torra, M.	(1997)	(129)

Uhland, K.	(1998)	(116)
Ursini, F.	(1985)	(18)
Ursini, F.	(1987)	(17)
Ursini, F.	(1995)	(19)
van den Brandt, PA.	(1993)	(94)
van den Brandt, PA.	(1994)	(93)
Van't Veer, P.	(1990)	(97)
Vincenti, M.	(2005)	(87)
Weeks, M.E.	(1932)	(3)
Welz, B.	(1997)	(98)
Whanger, P.D.	(1976)	(147)
Wie, WQ.	(2007)	(62)
Willet, W.C.	(1983)	(38)
Xia, Y.	(1994)	(25)
Yang, G.Q.	(1984)	(28)
Yoshizawa, K.	(1998)	(45)
Zachara, BA.	(1997)	(49)

7.2 Literaturverzeichnis

1. Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie (1953):
System Nr. 10, 8.Auflage Verlag Chemie, Weinheim
2. Berzelius, J.J. (1818):
Abhandl. Fys. Kemi. Mineralogi. 6:42
3. Weeks, M.E. (1932):
J. Chem. Ed. 9:477
4. Schwartz, K.; Foltz, C.M. (1957):
Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration.
J. Am. Chem. Soc. 79:3292-3293.
5. Flohé, L.; Günzler, W.A.; Schock, H.H. (1973):
Glutathione peroxidase: a selenoenzyme.
FEBS Lett. 32, 132-134.
6. Rotruck, J.T.; Pope, A.L.; Ganther, H.E.; Swanson, A.B. et al. (1973):
Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase.
Science 179, 588-599.
7. Schrauzer, G.N. (1998):
Selen: neue Entwicklungen aus Biologie, Biochemie und Medizin. Barth Heidelberg, Leipzig.
8. Flohé, L.; Andreesen, J.R.; Brigelius-Flohé, R.; Maiorino, M.; Ursini, F. (2000):
Selenium, the element of the moon, in life and earth.
IUBMB Life 49:411-20.
9. Flohé, L.; Aumann, K.D.; Steinert, P. (1998):
Role of selenium in the enzymatic reduction of hydroperoxides.
Phosphorous Sulfur Silicon. 136-138:25-42.
10. Flohé, L. (1971):
Die Glutathionperoxidase: Enzymologie und biologische Aspekte.
Klin. Wochenschr.49, 669-683.
11. Flohé, L. (1989):
The selenoprotein glutathione peroxidase. In Glutathione: Chemical, biochemical and medical aspects – part A (Dolphin, D.; Poulson, R. and Avramovic, O., eds.) pp.643-731, John Wiley&Sons Inc.,New York.
12. Flohé, L.; Brigelius-Flohé, R.; Saliou C.; Traber MG, Packer L. (1997 a):
Redox regulation of NF- κ B activation.
Free Rad. Biol. Med 22, 1115-1126.

13. Flohé, L.; Günzler W.A.; Loschen, G. (1979):
The glutathione peroxidase reaction: a key to understand the selenium requirement of mammals. In Trace Metals in Health and Disease (Kharash N, ed.) pp.263-286, Raven Press, New York.
14. Flohé, L.; Loschen, G.; Günzler, W.A.; Eichele, E. (1972):
Glutathione peroxidase, V. the kinetic mechanism.
Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 987-999.
15. Flohé, L.; Wingender, E.; Brigelius-Flohé, R. (1997 b) :
The regulation of glutathione peroxidases. In oxidative stress and signal transduction (Forman, H. and Cadenas, E. eds,) pp. 415-435, Chapman&Hall, New York.
16. Mills, G.C. (1957):
Hemoglobin catabolism I. Glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. J. Biol. Chem. 229, 189.
17. Ursini, F.; Bindoli, A. (1987):
The role of selenium peroxide in the protection against oxidative damage of membranes.
Chem. Phys. Lipids 44, 255-276.
18. Ursini, F.; Maiorino, M.; Gregolin, C. (1985):
The selenoenzymes phospholipide hydroperoxide glutathione peroxidase. Biochem. Biophys. Acta 839, 62-70.
19. Ursini, F.; Maiorino, M.; Brigelius - Flohé, R. et al. (1995):
Diversity of glutathione peroxidases.
Meth. Enzymol. 252, 38-53.
20. Papp, L.V.; Lu, J.; Holmgren, A.; Khanna, K.K. (2007):
From selenium to selenoproteins synthesis, identity and their role in human health.
Antioxid Redox Signal. 2007 Jul.; 9(7):775-806.
21. Burk, R.F.; Hill, K.E.; Motley, A.K. (2003):
Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoproteins P.
J. Nutr. 2003 May; 133(5 Suppl.1)10:1517S-20S.
22. Lancett, Li. (1978):
Selenium in the heart of china.
889-890.
23. Keshan Disease Research Group (1997a):
Epidemiologic studies on the etiologic relationship of selenium and Keshan Disease.
Chin. Med. J. 92, 477-482.

24. Keshan Disease Research Group (1997b):
Observations on the effect of sodium selenite in prevention of Keshan Disease.
Chin. Med. J. 92, 471
25. Xia, Y.; Piao, J.; Hill, K.E.; Burk, R.F. (1994):
Keshan disease and selenium status of population in China.
In: Burk, R.F. (ed.), Selenium in Biology and Health.
Springer Verlag, New York, 181-196.
26. Letsche, M.; Schweinsberg, F. (2000):
Selen in der Nahrung – Krank durch zu viel, krank durch zu wenig?
Zeitschrift für Ernährungsökologie 1, 47-53.
27. Beck, M.A. (1997):
Increased virulence of coxsackievirus B3 in mice due to vitamin E or selenium
deficiency.
J. Nutr. 127:966S – 970S.
28. Yang, G.Q.; Chen, J.S.; Wen, Z.M.; Ge, K.Y.; Zhu, L.Z.; Chen, X.C.;
Chen, X.S. (1984): the role of selenium in Keshan disease.
Adv. Nutr. Res. 1984;6:203-31.
29. Sokoloff, L. (1988):
Kashin-Beck disease. current status,
Nutr. Rev. 46, 113-119.
30. Peng, A.; Yang, C.; Rui, H.; Li, H. (1992):
Study on the pathogenic factors of Kashin-Beck disease.
J. Toxicol. Environ. Health 35, 79-90.
31. Reilly, C., (1996):
Selenium in food and health. Blacky Academic and Professional,
London.
32. Ge, K.; Xue, A.; Bai, J. ; Wang, S. (1983):
Keshan disease an endemic cardiomyopathy in China
Virchows Arch a Pathol. Anat. Histopathol.1983; 401(1):1-15
33. Rayman, MP (2000):
The importance of selenium to human health.
Lancet 2000;356:233-241.
34. Kok, F.J.; Hofman, A.; Witteman, J.C.; De Bruijn, A.M.; Kruyssen, D.H.; De Bruijn,
M.; Valkenburg, H.A. (1989):
Decrease selenium levels in acute myocardial infarction.
J. Am. Med. Assoc. 261:1161-1164.
35. Kok, F.J.; van Poppel, G.; Melse, J.; Verheul, E.; Schouten, E.G.; Kruyssen, D.H.;
Hofman, A. (1991): Do antioxidants and polyunsaturated fatty acids have a
combines association with coronary atherosclerosis?
Atherosclerosis 86:85-90.

36. Robinson, M.F.; Godfrey, P.J.; Thomson, C.D. et al. (1997):
Blood Selenium and glutathione peroxidase activity in normal subjects and in surgical patients with and without cancer in New Zealand.
Am. J. Clin. Nutr. 1997;32:1477-1485.
37. Salonen, J.T.; Alfthan, G.; Huttunen, J.K.; Puska, P. (1984)
Association between serum selenium and the risk of cancer.
Am. J. Epidermiol. 1984;120:342-349.
38. Willet, W.C.; Polk, B.F.; Morris, J.S. et al. (1983):
Prediagnostic serum selenium and the risk of cancer.
Lancet 1983;2:130-134.
39. Sanz Alaejos, M.; Diaz Romero, C. (1993):
Urinary selenium concentrations.
Clin. Chem. 1993;39:2040-2052.
40. Pourmand, G.; Salem, S. et al. (2008):
Serum selenium level and prostate cancer: a case-control study.
Nutr. Cancer 2008 Mar-Apr;60(2):171-6.
41. Combs, GF. (2004):
Status of selenium in prostate cancer prevention.
Br. J. Cancer 2004, 91:195-199
42. Duffield-Lillico, AJ.; Reid, ME.; Turnbull, BW. et al. (2002):
Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the nutritional Prevention of Cancer Trial.
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2002;11:630-639.
43. Helzlsouer, KJ.; Huang, HY.; Alberg, AJ. et al. (2000):
Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostata cancer.
J. Natl. Cancer Inst. 2000;92:2018-2023.
44. Clark, L.; Dalkin, B.; Krongrad, A.; Combs, G.J.; Turnbull, B.; Slate, E.,
Witherington, R.; Herlong, J.; Jansosko, E.; Carpenter, D.; Borosso, C.; Falk, S.;
Rounder, J. (1998): Decrease incidence of prostate cancer with selenium
supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial.
Br. J. Urol. 81:730-734.
45. Yoshizawa, K.; Willet, W.; Morris, S.; Stampfer, M.; Spiegelman, D.; Rimm, E.;
Giovannucci, E. (1998): Reports. Study of prediagnostic selenium level in toenails
and the risk of advanced prostate cancer.
J. Natl. Cancer Inst. 90:1219-1224.
46. Hardell, L.; Degerman, A.; Tomic, R. et al. (1995):
Levels of Selenium in plasma and glutathion peroxide in erythrocytes in patients
with prostate cancer or benige hyperplasia.
Eur. J. Cancer Prev. 1995;4:91-95.

47. Della Rovere, F.; Granata, A.; Familiari, D. et al. (2006):
Histamine and selenium in lung cancer
Anticancer Res. 2006 Jul-Aug;26(4B):2937-42.
48. Knekt, P.; Mariniemi, J.; Teppo, L. et al. (1998):
Is low selenium status risk factor for lung cancer?
Am. J. Epidemiol. 1998;148:975 -982.
49. Zachara, BA.; Marchaluk-Wisniewska, E.; Masciag, A. et al. (1997):
Decreased selenium concentration and glutathione peroxidase activity in blood
and increase of these parameters in malignant tissue of lung cancer patients.
Lung 1997;175:321-332.
50. Piccinini, L.; Borella, P.; Bargellini, A. et al. (1996):
A case-control study on selenium, zinc, and copper in plasma and hair of subjects
affected by breast and lung cancer.
Biol. Trac. Elem. Res. 1996;51:23-30.
51. Knekt, P.; Aromaa A, Maatela J. et al. (1990):
Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women.
J. Natl. Cancer Inst. 1990;82:864-868.
52. Charalabopoulos, K.; Kotsalos, A.; Batistatou, A.; Charalabopoulos, A.; Vezyraki,
P.; Peschos, D.; Kalfakakou, V.; Evangelou, A. (2006):
Selenium in serum and neoplastic tissue in breast cancer: correlation with CEA.
Br. J. Cancer. 2006 Sep 18;95(6):674-6.Epub 2006 Aug 1.
53. Hardell, L.; Danell, M.; Angqvist, CA. et al. (1993):
Levels of selenium in plasma and glutathione peroxidase in erythrocytes and risk
of breast cancer. A case-control study.
Biol. Trace Elem. Res. 1993;36:99-108.
54. Subramaniam, S.; Shyanma, S.; Jagadeesan, M. et al. (1993):
Oxidant and antioxidant levels in the erythrocytes of breast cancer patients
treated with CMF.
Med. Sci. Res. 1993;21:79-80.
55. Schrauzer, G.N.; Molenaar, T.; Mead, S. et al. (1985):
Selenium in the blood of Japanese and American women with and without breast
cancer and fibrocystic disease.
Jpn. J. Cancer Res. 1985;76:374-377.
56. Milde, D.; Novak, O.; Stuka, V. et al. (2001):
Serum levels of selenium, manganese, copper and iron in colorectal cancer
patients.
Biol Trace Elem. Res. 2001;79:107-114.
57. Ghadirian, P.; Maisonneuve, P.; Perret, C. et al. (2000):
A case-control study of toenail selenium and cancer of breast, colon and prostate.
Cancer Detect Prev. 2000;24:305-313.

58. Clark, LC.; Hixson, LJ.; Combs GF. Jr. et al. (1993):
Plasma selenium concentration predicts the prevalence of colorectal adenomatous polyps.
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1993;82:41-46.
59. Pawlowicz, Z.; Zachara, BA.; Trafikowska, U.; Nowicki, A. (1993):
Low levels of selenium and activity of glutathione peroxidase in blood of patients with gastrointestinal neoplasma.
Pol. Tyg. Lek. 1993;48:554-556.
60. Salonen, JT.; Salonen, R.; Lappetelainen, R. et al. (1985):
Risk of cancer in relation to serum concentrations of selenium and vitamins A and E: matched case-control analysis of prospective data.
Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.) 1985;290:417-420
61. McNaughton, SA.; Marks, GC.; Green, AC. (2005):
Role of dietary factors in the development of basal cell cancer and squamous cell cancer of the skin.
Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev. 2005 Jul;14(7):1596-607.Review.
62. Wie, WQ.; Abnet, CC.; Qiao YL. et al. (2007):
Prospective study of serum selenium concentrations and esophageal and gastric cardia cancer, heart disease, stroke, and total death.
Am. J. Clin. Nutr. 2004;79:80-85.
63. Combs, GF. Jr.; Clark, LC.; Turnbull, BW. (2005)
An analysis of cancer prevention by selenium.
Biofactors 2001;14:153-159.
64. Clark, LC.; Combs, GF. Jr.; Turnbull, BW. et al. (1996):
Effects of the selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA 1996;276:1957 - 1963.
65. Knekt, P.; Aromaa, A.; Maatela, J.; Alfthan, G.; Aaran, R., et al. (1991):
Serum micronutrients and risk of cancer of low incidence in Finland.
Am. J. Epidemiol.,134:356-361,1991.
66. Reinhold, U.; Blitz, H.; Bayer, W.; Schmitt, KH. (1989):
Serum selenium levels in patients with malignant melanoma.
Acta. Derm. Venereol. 1989;69(2):132-6
67. Clark, LC.; Graham, GF.; Crouse, RG. et al. (1984):
Plasma selenium and skin neoplasma: a case-control study.
Nutr. Cancer 1984;6:13-21.
68. Baliga, MS.; Wang, H.; Zhuo, P.; Schwartz, JL.; Diamond, AM. (2007):
Selenium and GPx-1 Overexpression Protect Mammalian Cell Against UV-Induced DNA Damage.
Biol. Trace Elem. Res. 2007 Mar; 115(3):227-42.

69. Rafferty, TS.; Green, MH.; Lowe, JE.; Arlett, C. et al. (2003):
Effects of selenium compounds on induction of DNA by broadband ultraviolet radiation in human keratinocytes.
Br. J. Dermatol. 2003 May;148 (5):1001-9.
70. Greul, AK.; Grundmann, JU.,; Heinrich, F.; Pfitzner, I. et al. (2002):
Photoprotection of UV-irradiated human skin: an antioxidative combination of vitamins E and C, carotenoids, selenium and proanthocyanidins.
Skin. Pharmacol. Appl. Skin. Physiol. 2002 Sep-Oct;15(5):307-15.
71. Davis, CD.; Zeng, H.; Finley, JW. (2002):
Selenium-enriched broccoli decreases intestinal tumorigenesis in multiple intestinal neoplasia mice.
J. Nutr. 2002;132:307-309.
72. Mediana, D.; Thompson, H.; Ganther, H.; Ip, C. (2001):
Selenomethylselenocysteine: a new compound for chemoprevention of breast cancer.
Nutr. Cancer 2001;40:12-17.
73. Finley, JW.; Davis, CD. (2001):
Selenium from high-selenium broccoli is utilized differently than selenite, selenate, and selenomethionine, but is more effective in inhibiting colon carcinogenesis.
Biofactors 2001;14:191-196.
74. Ip, C.; (1998):
Lessons from basic research in selenium and cancer prevention.
J. Nutr. 1998; 128:1845 – 1854.
75. Emonet-Piccardi, N.; Richard, MJ.; Ravanat, JL. et al. (1998):
Protective effects of antioxidants against UVA-induced DNA damage in human skin fibroblast in culture.
Free Radic. Res. 1998 Oct;29(4):307-13.
76. Combs, GF. Jr.; Combs, S. (1997):
Selenium and cancer. In: Combs GF, Combs SB, eds. The role of Selenium in Nutrition. San Diego, CA:
Academic. Press; 1997:413-462
77. Kiremidjian-Schumacher, L.; Roy, M.; Wishe, HI. et al. (1996):
Supplementation with selenium augments the functions of natural killer and lymphokine-activated killer cells.
Biol. Trace Elem. Res. 1996;52:227–239.
78. Kiremidjian-Schumacher, L.; Roy, M.; Wishe, HI. et al. (1994):
Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on Cytotoxic lymphocytes and natural killer cells.
Biol. Trace Elem. Res. 1994;41:115 – 127

79. El-Bayoumy, K. (1993):
The role of selenium in cancer prevention.
In: DeVita, Hellman S, Rosenberg SS, eds. Practice of Oncology 4th ed.
Philadelphia, PA: Lippincott; 1993:1-15.
80. Breslow, R.A.; Alberg, A.J.; Helzlsouer, K.J.; Bush, T.L.; Norkus, E.P.; Morris, J.S.; Spate, V.E.; and Comstock, G.W.: (1995):
Serological precursors of cancer:
Malignant melanoma, basal and squamous cell skin cancer, and prediagnostic levels of retinol, b-carotene, lycopene, α -tocopherol, and selenium.
Cancer Epidemiol. Biomark. Prev., 4:837-842.1995.
81. Ip, C.; White, G. (1987):
Mammary Cancer chemoprevention by inorganic and organic selenium: single agent treatment or in combination with vitamin E and their effects on in vitro immune functions.
Carcinogenesis 1987;8:1763 – 1766.
82. Peters, U.; Foster, CB.; Chatterjee, N.; Schatzkin, A.; Reding, D.; Andriole, GL.; Crawford, ED.; Sturup, S.; Chanock, SJ.; Hayes, RB. (2007):
Serum selenium and risk of prostate cancer-a nested case-control study.
Am. J. Clin. Nutr. 2007 Jan;85(1):209-17.
83. Kamangar, F.; Qiao, YI.; Yu, B. et al. (2006):
Lung cancer chemoprevention: a randomized, double-blind trial in Linxian, China.
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2006 Aug; 15(8):1562-4.
84. Chung, J.S.; Haque, R.; Guha Mazumder, D.N. et al. (2006):
Blood concentrations of methionine, selenium, beta-carotene, and other micronutrients in a case-control study of arsenic-induced skin lesions in West Bengal, India.
Environ Res. 2006 Jun;101 (2):203-7.Epub 2005 Dec 5.
85. Bergomi, M.; Pellacani, G.; Vincenti, M. et al. (2005):
Trace elements and melanoma.
J. Trace Elem. Med. Biol. 2005;19(1):69-73.
86. McNaughton, SA.; Marks, GC.; Gaffney, P.; Williams, G.; Green, AC. (2005):
Antioxidants and basal cell carcinoma of the skin: a nested case-control study.
Cancer Causes Control. 2005 Jun;16(5):609-18.
87. Vincenti, M.; Bassissi, S.; Malagoli, C.; Pellacani, G.; Alber, D.; Bergomi, M.; Seidenari, S. (2005):
Environmental exposure to trace elements and risk of cutaneous melanoma.
J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol. 2005 Sep;15(5):458-62.
88. Early, DS.; Hill, KE.; Burk, RF.; Palmer, IS. (2002):
Selenoprotein level in patients with colorectal adenomas and cancer.
Am. J. Gastroenterol. 2002;97:745-748.

89. Mannisto, S.; Alfthan, G.; Virtanen, M. et al. (2000):
Toenail selenium and breast cancer – a case control study to Finland.
Eur. J. Clin. Nutr. 2000;54:98-103
90. Reddy, BS.; Hirose, Y.; Lubet, RA. et al. (2000):
Lack of chemopreventive efficacy of DL-selenomethionine in colon
carcinogenesis.
Int. J. Mol. Med. 2000;5:327-330.
91. Dorgan, JF.; Sowell, A.; Swanson, CA. et al. (1998):
Relationships of serum carotenoids, retinol, alpha-tocopherol, and selenium with
breast cancer risk: results from a prospective study in Columbia, Missouri (US).
Cancer Causes Controls 1998;9:89-97.
92. Garland, M.; Morris, JS.; Stampfer, MJ. et al. (1995):
Prospective study of toenail selenium levels and cancer among women.
J. Natl. Cancer Inst. 1995; 87: 497-505
93. van den Brandt, PA.; Goldbohm, RA.; van't Veer, P. et al. (1994):
Toenail selenium levels and the risk of breast cancer.
Am. J. Epidemiol. 1994;140:20-26.
94. van den Brandt, PA.; Goldbohm, RA.; van't Veer, P.; Bode, P.; Dorant, E.;
Hermus, RJ. et al. (1993):
A prospective cohort study on toenail selenium levels and risk of gastrointestinal
cancer.
J. Natl. Cancer Inst. 1993;85:224-9
95. Rogers, MA.; Thomas, DB.; Davis, S. et al. (1991):
A case-control study of oral cancer and prediagnostic concentrations of selenium
and zinc in nail tissue.
Int J Cancer 1991;48:182-188
96. Hunter, DJ.; Morris, JS.; Stampfer, MJ. et al. (1990):
A prospective study of selenium status and breast cancer risk.
JAMA 1990; 264: 1128-1131.
97. Van't Veer, P.; van der Wielen, R.; Kok, FJ.; et al. (1990):
Selenium in diet, blood, and toenails in relation to breast cancer :
A case-control study.
Am. J. Epidemiol. 1990;131:987-994.
98. Welz, B. (1997):
Atomabsorptionsspektrometrie / Bernhard Welz; Michael Sperling
- 4., neubearb. Aufl.- Weinheim; New York; Chichester; Toronto; Brisbane;
Singapore: Wiley – VCH, 1997.
99. Sachs, L. (1992):
Statistische Methoden: Planung und Auswertung, /.,
überarbeitete Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris,
Tokyo, Hong Kong, Barcelona.

100. Lange, S.; Bender, R. (2001):
Was ist ein Signifikanztest? Allgemeine Aspekte.
Dtsch. Med. wschr. 126, T42-T44.
101. Bühl, A. ; Zöfel, D. (2005):
SPSS 12: Einführung in moderne Datenanalyse unter
Windows. München: Pearson Studium
102. Oster, O. (1992):
Zum Selenstatus in der Bundesrepublik Deutschland.; O. Oster (ed.),
Jena: Universitätsverlag Jena GmbH.
103. Gordus, A. (1973):
Factors affecting the trace-metal content of human hair.
I. Radioanal. Chem., 15: 229-243, 1973.
104. Davies, T. S. (1982):
Hair analysis and selenium shampoos.
Lancet, 2: 935, 1982.
105. LeBlanc, A. et al. (1999):
Trace element content of commercial shampoos: impact on trace element levels
in hair.
Sci. Total Environ. 1999 May 7;229(1-2):121-4
106. Schrauzer, G.N. (2000):
Anticarcinogenic effects of selenium
Cell. Mol. Life Sci. 2000 Dec;57(13-14):1864-73.
107. HBM-Veröffentlichung Bundesgesundheitsblatt (2002):
Gesundheitsforsch 2002, 45 190-195
108. Elinder, C.; Gerhardsson, L.; Oberdoester, G. (1988):
Biological monitoring of toxic metals – overview. In: Clarkson, T.W.;
Friberg, L.; Nordberg, G.; Sager, P.R. (eds.): Biological monitoring of toxic
metals. Plenum Press, New York, 1-71.
109. Streit, G. (1994): Die Bestimmung der Spurenelemente Zink, Kupfer und
Selen in korpuskulären Bestandteilen des Blutes bei Blutspendern.
Med. Dissertation Universität Tübingen, 52-58.
110. MacPherson, A.K.; Sampson, B.; Diplock, A.T. (1988):
Comparison of methods for the determination of selenium in biological
fluids.
Analyst 113, 281-283.
111. Campillo, N.; Vinas, P. et al. (2000):
Selenium determination in biological fluids using Zeeman background correction
electrothermal atomic absorption spectrometry.
Anal. Biochem. 2000 May 1;280(2):195-200.

112. Alfthan, G.; Neve, J. (1996):
Reference values for serum selenium in various areas – evaluated according to the TRACY protocol.
J. Trace Elem. Med. Biol. 10, 77-87.
113. Thomas, L. (Hrsg): Labor und Diagnose. 6. Auflage.
TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main 2000.
114. Rügauer, M.; Klein, J.; Kruse-Jarres, J.D. (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.
115. Reinhard, P.; Schweinsberg, F.; Wernet, D.; Kötter, I. (1998):
Selenium status in fibromyalgia.
Toxicol. Lett. 96-97, 177-180.
116. Uhland, K. (1998):
Die Bestimmung der Spurenelemente Zink, Kupfer, Selen und Chrom im Vollblut und seinen Fraktionen bei Typ I Diabetikern und einer Kontrollgruppe unter Betrachtung der Arteriosklerose anhand von sonographischen Wandmessungen der Arteria carotis.
Med. Dissertation, Universität Tübingen.
117. Lindemann, E. (1998):
Die Bestimmung der Spurenelemente Selen, Mangan, Zink und Kupfer in den Fraktionen des Vollbluts bei Typ I und Typ II Diabetikern sowie einer Kontrollgruppe.
Med. Dissertation, Universität Tübingen.
118. Letsche, M. (2000):
Selenkonzentration im Serum von Patienten aus dem Raum Tübingen mit Koronarer Herzkrankheit und dilativer Kardiomyopathie
Med. Dissertation, Universität Tübingen.
119. Holczer, A. (2004)
Bestimmung der Spurenelemente Selen, Kupfer und Zink sowie des antioxidativen Systems bei Patienten mit Lungentumoren
Med. Dissertation, Universität Tübingen.
120. Deffuant, C.; Celerier, P.; Boiteau, H.L. et al. (1994):
Serum selenium in melanoma and epidermotropic cutaneous T-cell lymphoma.
Acta..Derm.Venereol. 1994 Mar;74(2):90-2
121. Arnaud, J.; Bertrais, S.; Roussel, AM.; Arnault, N. et al. (2006):
Serum selenium determinants in French adults: the SU.VI.M.AX study.
Br. J. Nutr. 2006 Feb;95(2):313-20.

122. Lopez-Saez, J.B.; Senra-Varela, A. et al. (2003):
Selenium in breast cancer
Oncology. 2003;64(3):227-31.
123. Hartfiel, W.; Schulte, W. (1998).
Selenmangel in der Bundesrepublik (II)
Akt. Ernähr. 13: 75-116
124. Chen, C.J.; Lai, J.S.; Wu, C.C.; Lin, T.S. (2006):
Serum selenium in adult Taiwanese.
Sci. Total. Environ. 2006 Aug 15;367(1):448-50. Epub 2006 Apr 17.
125. Benes, B.; Spevackova, V.; Smid, J. et al. (2005):
Effects of age, BMI, smoking and contraception on levels of Cu, Se and Zn in
the blood of the population in the Czech Republic.
Cent. Eur. J. Public Health. 2005 Dec;13(4):202-7.
126. Kvicala, J.; Zamrazil, V.; Jiranek, V. (1999):
Characterization of selenium status of inhabitants in the region Usti nad Orlici,
Czech Republic by INAA of blood serum and hair and fluorimetric analysis urine.
Biol. Trace Elem. Res. 1999 Winter;71-72:31-9.
127. Oliveri, O.; Stanzial, A.M.; Girelli, D. et al. (1994):
Selenium status, fatty acids, vitamins A and E, aging: the NOVE study.
Am. J. Clin. Nutr. 60, 510-517.
128. Berr, C.; Coudray, C.; Bonithon-Kopp, C.; Roussel, A.M.; Mainard, F.;
Alperovitch, A.; and the EVA study group (1998): Demographic and
cardiovascular risk factors in relation to antioxidant status: The EVA study.
Int. J. Vitam. Nutr. Res. 68, 26-35.
129. Torra, M.; Rodamilans, M.; Montero, F.; Corbella, G. (1997):
Serum selenium concentration of healthy northwest spanish population.
Biol. Trace Elem. Res. 58, 127-133.
130. Jossa, F.; Trevisan, M.; Krogh, V.; Farinaro, E. et al. (1991):
Serum selenium and coronary heart disease risk factors in southern Italian men.
Artherosclerosis 87, 129-134.
131. Bukkens, S.G.; de Vos, N.; Kok, F.J. et al. (1990):
Selenium status and cardiovascular risk factors in healthy Dutch subjects.
J. Am. Coll. Nutr. 1990 Apr;9(2):128-35. Review
132. Meißner, D. (1997):
Referenzwerte von Selen in Blut und Serum im Raum Dresden.
Med. Klin. 92 (Suppl.3), 41-42.
133. Eigentler, T.K.; Radny, P.; Kamin, A.; Weide, B.; Caroli, U.M.; et al. (2005):
Experiences with the new American Joint Committee on Cancer (AJCC)
classification of cutaneous melanoma.
J. Dtsch. Dermatol. Ges. 3: 592-598 (2005)

134. Balch, C.M.; Soong, S.J.; Atkins, M.B.; Buzaid, A.C. et al. (2004):
An evidence-based staging system for cutaneous melanoma.
CA. Cancer J. Clin. 54: 131-149 (2004)
135. Huang, Y.L.; Shen, J.Y.; Lin, T.H. (1999):
Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer.
Clin. Biochem. 1999 Mar;32(2):131-6.
136. Overad, K.; Gren, P. et al. (1994):
Selenium in human mammary carcinogenesis: a case-referent study.
Institute of Social Medicine, University of Aarhus, Denmark.
Eur. J. Cancer Prev. 1991 Oct;1(1):27-30.
137. Gupta, S.; Narang, R. et al. (1994):
Plasma selenium level in cancer patients.
Indian. J. Cancer 1994 Sep;31(3):192-7.
138. Hu, Y. (1993):
Studies on the correlation of blood selenium and lung cancer. II.
Analysis of serum selenium levels and influencing factors in patients with lung cancer
Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 1993 Dec;14(6):346-9.
139. Sundström, H. et al. (1984):
Serum selenium in patients with ovarian cancer during and after therapy.
Carcinogenesis. 1984 Jun;5(6):731-4.
140. Jacobson, G.A.; Narkowicz, C.; Tong, Y.C.; Peterson, G.M. (2006):
Plasma glutathione peroxidase by ELISA and relationship to selenium level.
Clin. Chim. Acta. 2006 Jul 15;369(1):100-3. Epub 2006 Feb 28.
141. Deagen, J.T.; Butler, J.A.; Zachara, B.A.; Whanger, PD. (1993):
Determination of the distribution of selenium between glutathione peroxidase, selenoprotein P, and albumin in plasma
Anal. Biochem. 1993;208;176-181
142. Persson-Moschos, M.; Huang, W.; Srikumar, T.S. et al. (1995):
Selenoprotein P in serum as a biochemical marker of selenium status.
Analyst. 1995 Mar;120(3):833-6.
143. Al-Taie, O.H.; Seufert, J.; Karvar, S. et al. (2003):
Selenium supplementation enhances low selenium levels and stimulates glutathione peroxidase activity in peripheral blood and distal colon mucosa in past and present carriers of colon adenomas.
Nutr. Cancer. 2003;46(2):125-30.
144. Robberecht, H.; van Grieken, R. et al. (1983):
Selenium in environmental and drinking waters of Belgium.
Sc. Tot. Envir. 26:163-172.

145. Schweinsberg, F. (1982):
Gesundheitliche Bedeutung der Selen-Aufnahme mit Trinkwasser. In :
Vom Wasser, Fachgruppe Wasserchemie in der Gesellschaft Deutscher
Chemiker, ed.(Weinheim: Verlag Chemie), 73-82.
146. Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Förstermann, U.; Starke, K. (2001) :
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie;
Urban&Fischer Verlag München, Jena.
147. Whanger, P.D.; Pedersen, N.D.; Hatfield, J.; Weswig, P.H. (1976):
Absorption of selenite and selenomethionine from ligated digestive tract
segments in rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 153, 295-297.
148. Robinson, M.F.; Thomson, C.D. et al. (1983):
The role of selenium in the diet.
Nutr. Abstr. Rev. Clin. Nutr. 53.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Fierlbeck, stellvertretender Direktor der Universitäts-Hautklinik Tübingen, für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen und Verbesserungsvorschläge.

Ein herzliches Dankeschön geht an Frau Dr. rer. nat. Sibylle Hildenbrand, stellvertretende Direktorin des Instituts für Arbeit- und Sozialmedizin Tübingen, deren Unterstützung und hilfreiche und nette Betreuung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Herrn Dr. med. Stefan Schanz, Facharzt der Universitäts-Hautklinik Tübingen, danke ich für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Studie.

Großer Dank gebührt Frau Anna Glückman und Monika Rittgarn aus dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin für die Analyse der Serumproben und deren stetige Hilfsbereitschaft.

Für ihre Hilfe bei der Literaturrecherche in der Bibliothek der Universitäts-Hautklinik Tübingen bedanke ich mich bei Frau Nerz.

Meiner Freundin Inga Haaga danke ich für ihre Liebe und Geduld. Ihre aufmunternden und verständnisvollen Worte an den Tagen des Frustes, sowie ihre ausgleichende und liebevolle Art an den Tagen der Euphorie waren für mich größte Hilfe und Ansporn zugleich.

Bei meinen Eltern Edeltraud und Helmut Pelz bedanke ich mich von ganzem Herzen für deren andauernde und selbstlose Unterstützung, mit der sie meinen schulischen und universitären Werdegang überhaupt erst möglich gemacht haben.

Ich widme diese Promotionsarbeit meinen Eltern als Ausdruck meiner großen Liebe und Dankbarkeit.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Frank David Pelz
Geburtsdatum	24. September 1980
Geburtsort	Nürtingen
Familienstand	ledig, keine Kinder

Schulbildung:

08/1987 - 07/1991	Braikegrundschule, Nürtingen
08/1991 - 06/2000	Max-Planck-Gymnasium, Nürtingen

Wehrpflicht:

07/2000 - 04/2001	Wehrdienst bei der Luftwaffe im JaboG 34 A, Memmingerberg
-------------------	--

Studium:

05/2001	Beginn des Zahnmedizinstudiums an der Eberhard-Karls- Universität, Tübingen
22.03.2002	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
24.03.2004	Zahnärztliche Vorprüfung
26.05.2007	Zahnärztliche Prüfung

Berufliche Tätigkeit:

Seit 09/2007	Vorbereitungsassistent in zahnärztlich-oralchirurgischer Praxis, Kirchheim/Teck
--------------	--