

Kai Willi Eichhorn
Dr.med.

Glukosestoffwechsel und transmembranöser Glukosetransport in epithelialen Dysplasien und Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches.

Geboren am 31.03.1967 in Heidelberg
Reifeprüfung am 19.06.1986 in Eppelheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis WS 1996/97
Physikum am 03.04.91 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heilbronn
Staatsexamen am 07.05.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Ch. Reisser

Gewebeproben aus normaler und dysplastischer Schleimhaut sowie aus Plattenepithelkarzinomen und Lymphknotenmetastasen des Kopf-Hals-Bereiches wurden intraoperativ entnommen und nach Schockgefrierung mit einem Kryostaten 6µm dick geschnitten und immun- bzw. enzymhistochemisch untersucht. Die Glukosetransportproteine GLUT 1, 2, 3 und 4 wurden unter Verwendung polyklonaler Antikörper dargestellt. Als Kontrolle dienten Färbungen ohne Antikörper bzw. Färbungen an Geweben mit bekanntem Proteinvorkommen. Enzymhistochemisch wurden die Enzyme Hexokinase (HK), Pyruvatkinase (PK), Glukose-6-Phosphatdehydrogenase (G6PDH), Laktatdehydrogenase (LDH) und Succinatdehydrogenase (SDH) untersucht. Die von Tumorpatienten gewonnenen Schleimhautpräparate wurden histopathologisch entsprechend ihrem Dysplasiegrad als gering-, mittel- und hochgradig dysplastisch beurteilt. Eine PAS-Färbung gab zudem Aufschluß über die Glykogenspeicherung im Gewebe. Als Referenzgewebe dienten Proben aus normalen Schleimhäuten von Patienten ohne Tumorerkrankung. Die Expression der Glukosetransportproteine bzw. die Enzymaktivitäten wurden semiquantitativ ausgewertet und jeweils vier Expressions- bzw. Aktivitätsgraden (negativ, gering, mittel und hoch) zugeordnet.

In der untersuchten Normalschleimhaut des Kopf-Hals-Bereiches fand sich eine Glykogenspeicherung in apikal gelegenen Zellschichten bei nur geringer Expression des GLUT 1 in basalen Anteilen des Epithels. Die Untersuchung der dysplastisch veränderten Schleimhäute, der Plattenepithelkarzinome und der Lymphknotenmetastasen zeigte mit zunehmendem Dysplasiegrad eine deutliche Zunahme der GLUT 1-Expression.

Gleichzeitig fand sich eine Abnahme der Glykogenspeicherung mit inverser Korrelation zur GLUT 1-Expression. Die in Tumoren deutlich gesteigerte GLUT 1-Expression ohne nachweisbare Glykogenspeicherung spricht für eine hohe Glukoseaufnahme mit gleichzeitig hoher Stoffwechselaktivität des Gewebes, wie sie in proliferativ aktiven Geweben zu erwarten ist. Lediglich in differenzierten Tumorarealen war eine Glykogenspeicherung bei immunhistochemisch nicht nachweisbarer GLUT 1-Expression zu beobachten. Dies spricht für eine geringere glykolytische Aktivität differenzierter Tumorzellen, die mit einem niedrigen Glukosefluß über GLUT 1 in der Lage sind Glykogen zu speichern.

GLUT 2, 3, 4 konnte weder in der normalen Schleimhaut, noch in dysplastischen Schleimhäuten, Plattenepithelkarzinomen oder deren Lymphknotenmetastasen in epithelialen Zellen nachgewiesen werden.

Die enzymhistochemischen Untersuchungen zeigten nur zum Teil deutliche Änderungen der Enzymaktivität im Rahmen der Tumorentstehung.

Die HK-Aktivität war in den untersuchten normalen Schleimhäuten von mittlerem bis hohem

Niveau. Dysplastische Schleimhäute sowie Plattenepithelkarzinome und deren Lymphknotenmetastasen zeigten eine Aktivitätsabnahme der HK im Vergleich zur Normalschleimhaut. Die PK-Aktivität war in der normalen Schleimhaut und in dysplastisch veränderten Schleimhäuten hoch. Die untersuchten Plattenepithelkarzinome und Lymphknotenmetastasen des Kopf-Hals-Bereiches zeigten leicht erniedrigte PK-Aktivitäten.

Schon an der normalen Mundschleimhaut fand sich eine größtenteils hohe Aktivität der G6PDH. In den untersuchten dysplastischen Schleimhäuten und Plattenepithelkarzinomen sowie Lymphknotenmetastasen war die G6PDH-Aktivität ebenfalls hoch.

Die normale Mundschleimhaut zeigte in der vorliegenden Untersuchung eine hohe LDH-Aktivität mit teilweiser Betonung in basalen Zellschichten, die LDH-Aktivität in den dysplastischen Schleimhäuten war geringfügig vermindert und weiterhin basal betont. Auch in Plattenepithelkarzinomen fanden sich großteils hohe LDH-Aktivitäten, während die Lymphknotenmetastasen vor allem niedrige LDH-Aktivitäten zeigten.

Bei der Untersuchung der SDH-Aktivität war bei normalen Schleimhäuten ein Gradient mit basaler Betonung auf geringem und mittlerem Aktivitätsniveau zu beobachten. In dysplastischen Schleimhäuten lag die SDH-Aktivität auf einem gegenüber der normalen Schleimhaut leicht erhöhten Niveau mit basaler Betonung. Bei den Tumorproben fand sich eine im Vergleich zur Normalschleimhaut reduzierte SDH-Aktivität. Gleichzeitig war in einem Großteil der Tumorpräparate eine Betonung der Enzymaktivität im Bereich der Tumor-Stromagrenze zu beobachten.

Während die Untersuchungen der Enzymaktivitäten keine richtungsweisenden Veränderungen ergaben, stellt die schon in dysplastischen Schleimhäuten und auch in Plattenepithelkarzinomen und Lymphknotenmetastasen beobachtete gesteigerte Expression des GLUT 1 offensichtlich ein frühes Ereignis in der Tumorentstehung dar. Diese Tatsache könnte einerseits als Indikator für dysplastische und neoplastische Schleimhautveränderungen von Bedeutung sein sowie andererseits Möglichkeiten neuer Therapieansätze eröffnen.