

Spurenanalyse – Sinn und Nutzen

Helmut Müller

„Muß der Spurenanalytiker eigentlich jedes Haar in der Suppe finden?“ „Löst oder schafft moderne Analytik Probleme?“ Solche oder ähnliche Fragen werden von naturwissenschaftlichen Laien, aber auch von Fachkollegen, die mit den speziellen Problemen der Spurenanalyse nicht vertraut sind, oft gestellt.

Die Antwort auf diese Fragen ist eindeutig: Ja, man braucht die Spurenanalytik für Problemlösungen, denn nur auf exakten analytischen Befunden können belastbare Entscheidungen getroffen und wichtige gesellschaftliche Aufgaben gelöst werden. Jedes Verschleiern der Realität führt letztendlich zu wahrheitsfremden Maßnahmen und schadet mehr als daß es irgendwie nutzen könnte. Jeder Analytiker muß für sich akzeptieren, daß es seine Pflicht ist, unbequem zu sein.

Die Spurenanalytik ist heute eines der wichtigsten Teilgebiete der Analytik. Informationsbedarf an spurenanalytischen Daten haben vor allem die Gebiete Medizin, Biochemie, Pharmakologie und Kriminalistik. Zunehmende Bedeutung erlangt die Bestimmung von Spurengehalten jedoch durch deren Einfluß auf Spezialwerkstoffe, in der Halbleiterindustrie und im Zusammenhang mit dem Umweltschutz (Luftreinhaltung, Wasseranalytik) sowie Lebensmittelchemie/Verbraucherschutz.

Vor mehr als 100 Jahren hat der bekannte Analytiker *Remigius Fresenius* formuliert: „Ohne Mühe läßt sich nachweisen, daß alle großen Fortschritte der Chemie in mehr oder weniger direktem Zusammenhang stehen mit neuen oder verbesserten analytischen Methoden (...). Die Entwicklung der analytischen Chemie geht daher der Entwicklung der gesamten chemischen Wissenschaft immer voraus, denn wie frisch gebaute Wege zu neuen Zielen, so führen bessere analytische Mittel zu neuen chemischen Erfolgen“.

Diese Aussage ist auch für die heutige Zeit richtig und wegweisend!

Grundlagen und Definition

Die Analytische Chemie/Analytik hat sich in den vergangenen Jahrzehnten zu einer eigenständigen, interdisziplinären wissenschaftlichen Disziplin entwickelt, wobei der Weg nicht immer geradlinig verlief. Die Analytik beschäftigt sich mit der Gewinnung von Informationen über stoffliche Systeme, insbesondere über Art und Menge ihrer Bestandteile einschließlich der räumlichen Anordnung und Verteilung sowie zeitlichen Änderung und der dazu erforderlichen Methodik. Neben der ursprünglich vorrangigen Aufgabe der Analytik, chemische Prozesse zu überwachen, Synthesen zu bestätigen oder chemische Produkte auf ihre Güte zu kontrollieren, befaßt sie sich seit etwa 50 Jahren vertieft mit den Problemen und methodischen Möglichkeiten der Bestimmung extrem kleiner Gehalte.

Mit dem Ausdruck „Spur“ bezeichnet man ganz allgemein eine sehr geringe Menge eines Stoffes, die sich neben einem großem Überschuß an anderen Stoffen befindet. Gehalte unter 10^{-2} Masse-% betrachtet man als „Spurengehalte“. Das Verhältnis Spur zu Hauptbestandteil (Matrix) ist dann mindestens $1:10^4$, in extremen Fällen aber bis $1:10^{15}$!

Aus diesen Verhältnissen erkennt man sofort das analytische Problem der Spurenanalyse: Die Methoden oder ausgearbeiteten Verfahren müssen die Bestimmung sehr kleiner Gehalte neben großen Matrixüberschüssen gestatten. Eine Einteilung kann nach Gehaltsbereichen vorgenommen werden [1].

Grenzen von Gehaltsbereichen			
Bestandteil	Gehaltsbereich		
Hauptbestandteile	100%	...	5%
Nebenbestandteile	5%	...	0,01%
Spuren	0,01%	...	0,0001%
Extreme Spuren	< 1 ppm		

Speziell in der Spurenanalyse sind als Gehaltsangaben die Einheiten $\mu\text{g/g}$, ng/g , pg/g und fg/g (Mikro-, Nano-, Piko- und Femtogramm/Gramm) üblich. Aus der Festkörperanalytik sind dabei die Bezeichnungen ppm („parts per million“), ppb („parts per US-billion“), ppt („parts per US-trillion“) und ppqu (parts per quadrillion“) eingeführt worden. 1 ppm entspricht 10^{-4} Masse-% und 1 ppq 10^{-13} Masse-%. Andere als

Masserelationen sind exakt auszuweisen (z.B. Mol-ppm, Vol-ppb). Ein Übertrag von $1\mu\text{g/ml}$ auf 1 ppm usw. ist nicht korrekt, aber in der Literatur oft üblich.

Nicht zu verwechseln ist die Spurenanalyse (Erfassung kleinster Gehalte) mit der Mikroanalyse. Hierbei ist das Einteilungsprinzip die Probenmenge. Man unterscheidet in Makroproben (Grammbereich), Mikroproben (Mikrogrammbereich) und Ultramikroproben (Nanogrammbereich und kleiner). Bei der Analyse von Ultramikroproben muß man ebenfalls extrem kleine Analytmengen bestimmen. Das Matrix – zu Spurenerhältnis liegt hier aber in der Regel im Bereich von 10^2 . Anders sieht das im Spezialfall der Spurenanalyse in Mikroobjekten aus. Bei extrem kleiner Probenmenge (Mikrogrammbereich und kleiner) müssen dann Spurengehalte bestimmt werden mit einem Matrix-Spurenverhältnis von 10^6 und größer.

Kennzeichnend für die Dynamik einer Wissenschaftsdisziplin/Teildisziplin ist das Tempo des Erkenntniszuwachses. Bei der Spurenanalyse zeigt sich das Entwicklungstempo besonders deutlich am Beispiel der geforderten und erreichten Nachweisgrenzen. Vor vierzig Jahren war man in der Lage, ein ppm bzw. $1\mu\text{g/ml}$ zu erfassen, vor zwanzig Jahren waren es bereits parts per billion (ppb), in speziellen Fällen parts per trillion (ppt). Heute diskutiert man – abgeleitet aus dem jungen und stofflich neuen Feld der Umwelthormone (endocrine disruptors) – die Bestimmung von Gehalten im Bereich parts per quadrillion (ppqu).

Das Nachweisvermögen ist danach in etwa 60 Jahren von 1 ppm ($1:10^6$) auf 1 ppqu ($1:10^{15}$) gewachsen – also um den Faktor 10^9 !

Unter der Größe „1 ppm“ kann man sich im Vergleich vorstellen „1 Preuße in München“ und unter „1ppb“ zur Illustration „1 Bayer in China“. Aber bei der Größe „1 ppt“ läßt sich diese Reihe nicht weiterentwickeln, denn die Weltbevölkerung ist dafür zu klein. Hier sollen Vergleiche helfen wie „1ppt“ bedeutet die Bestimmung eines einzigen Roggenkorns (0,1 g) in ca. 100 000 t Weizen (dies entspricht dem Inhalt von 2.000 Güterwagen beladen mit je 50 t Weizen).

Mit dem modernen methodischen Potential der Spurenanalyse können heute viele Fragestellungen aufgegriffen werden, die für die Chemie insgesamt neu sind und sich überwiegend an der Nahtstelle Chemie/Umwelt oder allgemeiner formuliert, Chemie/Life Science ansiedeln.

Moderne Spurenanalyse ist charakterisiert durch zwei unterschiedliche Strategien, die sich stärker physikalisch oder chemisch orientieren [2].

- Anwendung instrumenteller Direktmethoden
- Entwicklung und Einsatz chemisch-analytischer Verbundverfahren

Eine Gegenüberstellung dieser unterschiedlichen Strategien zeigt Abb. 1.

Bei den instrumentellen Direktmethoden wird die Probe nach einer Probenahme und möglichen Probenvorbereitung direkt analysiert. Aufgrund des komplexen Charakters der physikalischen Wechselwirkungen, die nicht nur mit dem Analyten, sondern auch mit der Matrix stattfinden, treten in der Regel keine einfachen Beziehungen zwischen Meßsignalen und den Analytgehalten auf. Es können systematische Fehler auftreten. Zur Erkennung und teilweisen Kompensation solcher Fehler sind ZRMs (ZRM = zertifiziertes Referenzmaterial) mit matrixähnlicher Zusammensetzung notwendig.

Aus der schematischen Gegenüberstellung von Direkt- und Verbundverfahren geht hervor, daß dem Vorteil der leichten Kalibrierung bei Verbundverfahren der Nachteil zahlreicher systematischer Fehlermöglichkeiten infolge einer größeren Anzahl von Arbeitsschritten und Kontakten mit Fremdmaterial gegenübersteht. Das erfordert eine sehr sorgfältige und aufwendige Optimierung von Verbundverfahren zur Reduzierung systematischer Fehler, die heute ein zentrales Problem der extremen Spurenanalyse darstellen.

Moderne Entwicklungen in der Spurenanalyse gehen in die Richtung von Verbundverfahren (Gaschromatographie GC, Flüssigkeitschromatographie LC-Massenspektroskopie MS; Kapillaronenelektrophorese KZE-MS, time of flight TOF), da einerseits die erforderliche spurenanalytische Hygiene (Lösungsmittelreinheit, Gefäße, Laboratmosphäre, Reagenzien) beherrscht wird und andererseits Aufschlüsse und Anreicherungen in quasi-geschlossenen Systemen erfolgen.

Die herkömmliche Analytik läßt nur Aussagen über die in einer Probe vorhandenen Gesamtgehalte von Elementen auf der einen Seite und von organischen Verbindungen auf der anderen Seite zu. Auf eine Differenzierung der Gesamtgehalte in einzelnen Spezies wird oft bewußt verzichtet. Erst die Verknüpfung der anorganischen und der organischen Analytik, einschließlich der Verwendung von Trennoperationen, ermöglicht detaillierte Aussagen über das tatsächliche Vorliegen von Elementen in ihrer Matrix. Unter Spezies sind sämtliche physikalischen und chemischen Zustands- und Bindungsformen eines Elements zu verstehen, die in Abhängigkeit der Umgebungsbedingungen auftreten können. Speziell für die Elementspeziesanalytik werden Kopplungstechniken entwickelt und eingesetzt wie Hochleistungs-Chromatographie (GC, LC) gekoppelt mit äußerst nachweisstarken Detektoren (MS, TOF), die ebenfalls noch Trennfunktionen beinhalten (MS-MS-Kopplung) [3].

Dadurch konnte in den letzten Jahren ein Qualitätssprung bei der Analytik von Pestiziden, Dioxinen, perchlorierten Biphenylen PCBs, Kohlenwasserstoffen KW, Dopingstoffen und Umwelthormonen vollzogen werden.

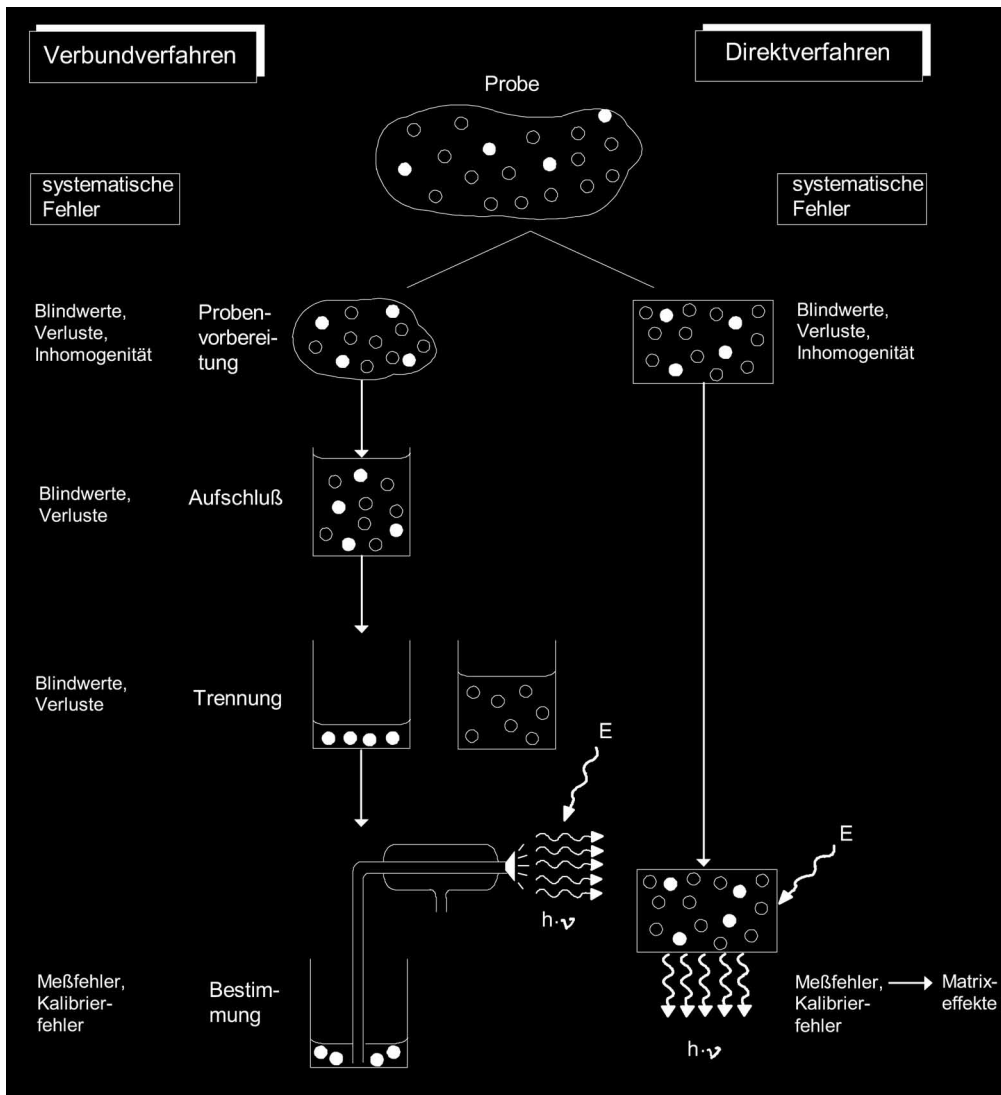


Abb. 1
Schematische Gegenüberstellung von spurenanalytischen instrumentellen Direkt- und Verbundverfahren

Die Meßunsicherheit – das größte Problem der Spurenanalyse

Chemische Analysen sind nie perfekt und jede Messung hat eine bestimmte Meßunsicherheit. Dies gilt insbesondere für die Spurenanalyse in komplexen Matrices, wo Unsicherheiten im zweistelligen aber auch dreistelligen Prozentbereich keine Ausnahme sind. Hauptproblem der extremen Spurenanalyse ist deshalb die Absicherung der Zuverlässigkeit von Analyseergebnissen. Die Zuverlässigkeit hat aber wenigstens zwei Komponenten: Präzision und Richtigkeit. Die statistische Bewertung der Präzision analytischer Verfahren bereitet in der Regel keine Probleme. Der Ausweis der Richtigkeit einer Analyse von Realproben stellt sich als fundamentales Problem dar. Aus dem definierten Ziel einer Analyse – der Ermittlung eines hypothetisch wahren Wertes – ergeben sich grundsätzliche Schwierigkeiten. Der wahre Wert ist nicht bestimmbar; man möchte den Wert bestimmen, der dem wahren Wert möglichst nahe kommt.

Richtig ist ein Ergebnis bzw. ein Verfahren dann, wenn es die Gehalte von als richtig vereinbarten Referenzproben korrekt wiedergibt. Analytische Methoden müssen unabhängig von Zeit, Ort und Bearbeiter zu richtigen analytischen Ergebnissen führen. Deshalb haben Aspekte der Qualitätssicherung analytischer Daten eine vorrangige Bedeutung. Zur Zeit wird ein international wirkendes System (ISO, EN, DIN) verbindlich eingeführt [4].

Parallel zur AQS (Analytische Qualitätssicherung) wurden analytische Qualitätskriterien festgelegt, die zu einer Vergleichbarkeit (Comparability) von Analyseergebnissen führen sollen. Danach kann Vergleichbarkeit erreicht werden durch Rückführbarkeit (Traceability) von Ergebnissen auf nationale und internationale Standards. Ein so erzieltes qualitativ hochwertiges Analyseergebnis muß im Rahmen einer AQS eindeutig der entsprechenden Probe zugeordnet werden können. Die Validierung bleibt die zentrale Aufgabe bei der Entwicklung eines Analysenverfahrens, besonders natürlich für eine Methode der extremen Spurenanalyse. Sie ist

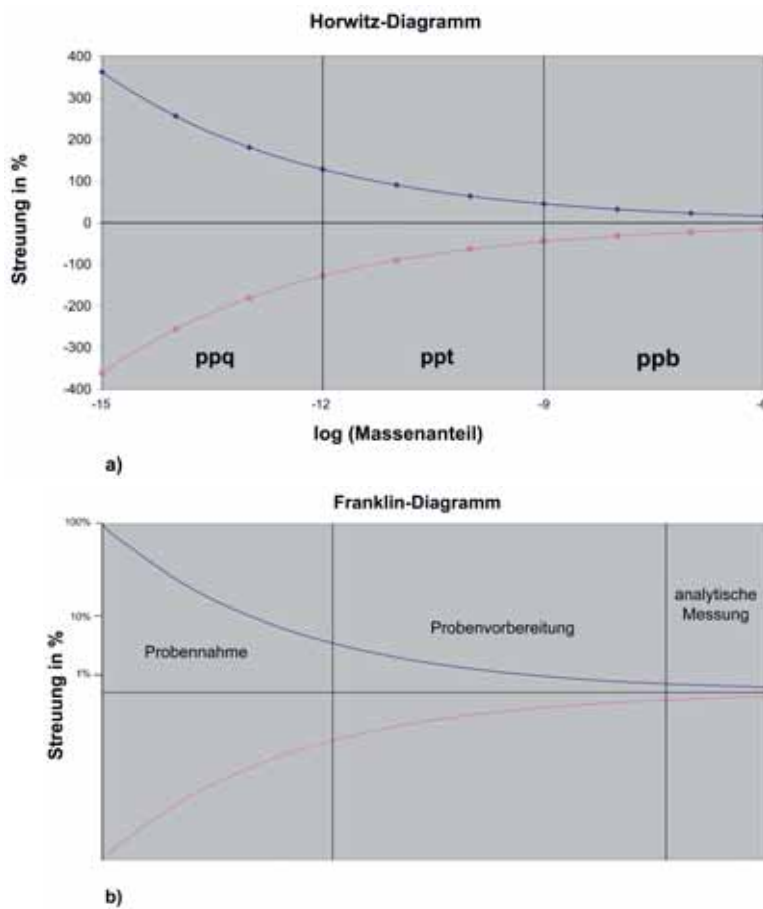


Abb. 2a
Zunahme der Unsicherheit (Fehler) von spurenanalytischen Daten mit kleiner werdenden Gehalten

Abb. 2b
Fehlerquellen in der Analytik (nach Franklin)

der Nachweis und die Dokumentation der Zuverlässigkeit der Methode. Der Prozeß der Validierung im Labor wird in verschiedenen Ebenen durchgeführt (formale Kriterien, interner Methodenvergleich, externer Methodenvergleich, Ringanalyse, ZRM). Die Bedeutung von ZRMs und von Ringversuchen nimmt im Rahmen der Validierung zu. Die Wichtigkeit von genormten und vergleichenden Analysen hat Tölg schon in den siebziger Jahren erkannt. Er hat damals einen richtungsweisenden Ringversuch konzipiert und realisiert.

Milchpulverproben wurden steril verpackt und an neun ausgewiesene Laboratorien weltweit versandt. Die Aufgabe bestand darin, Quecksilbergehalte im ppb-Bereich zu bestimmen. Die Ergebnisse, die die Laboratorien dokumentieren, zeigt Tab. 1.

Tab. 1
Ergebnisse des Ringversuchs
 \bar{x}_i : Mittelwert der individuellen Labordaten 1-9
 \bar{x} : Gesamtmittelwert

\bar{x}_i ; ppb	\bar{x}
10	41
1	
100	
50	
11	
136	
54	
8	
0,5	

Die Standardabweichung der Meßwerte der einzelnen Laboratorien lagen alle im normalen Bereich für spurenanalytische Daten. Als Ergebnis, das dem wahren Wert am nächsten kam, erwies sich 0,5 ppb! Dieser Wert wäre bei einer statistischen Bewertung herausgefallen.

Ringversuche reflektieren den Status quo und geben einen guten Überblick über die tatsächliche Meßqualität. Erwartungsgemäß nimmt die Streuung von Analyseergebnissen mit abnehmender Analytkonzentration zu. Diesen grob vereinfachten Zusammenhang hat der amerikanische Analytiker Horwitz aus Daten vieler Tausend Ringversuche über Jahrzehnte in einer empirischen Kurve (Trichterfunktion nach Horwitz) zusammengefaßt (Abb. 2a).

Von besonderer Wichtigkeit ist in diesem Zusammenhang die richtige Einschätzung der Fehlermöglichkeiten. Die Größenordnung der Fehlerquelle Probenahme im Vergleich zur Probenvorbereitung und zur eigentlichen Messung zeigt beispielhaft Abb. 2b.

Diese Darstellungen der Unsicherheit analytischer Daten gelten in allen Bereichen der Analytik, wenn sehr niedrige Konzentrationen (extreme Spurenanalyse) bestimmt werden müssen. Ursache ist das Auftreten von systematischen Fehlern, die in der herkömmlichen Analytik nur eine untergeordnete Rolle spielen, jedoch mit der Bestimmung immer niedriger werdender Elementgehalte rapid anwachsen. Für eine ppb bis ppt-Analytik gehen die Meßwertunsicherheiten in den dreistelligen Bereich!

Die zufälligen Fehler (Präzision) lassen sich mathematisch gut beschreiben und durch mehrfaches Wiederholen von Messungen verringern. Die Ursachen für systematische Fehler sind sehr komplexer Natur. Die Minimierung solcher Fehler erfordert sehr große Erfahrung und vor allem analytisch geschultes Kritikvermögen. Fehlendes Kritikvermögen und fehlender Sachverstand führt dann zu Unruhe erzeugenden Aussagen wie:

„Der aufgeschreckte Bürger erfährt, daß er von den giftigen Substanzen X oder Y tagtäglich 1000 ng aufnimmt aber „nur“ 9 Mikrogramm ausscheidet.

Mangelndes Vorstellungsvermögen für Begriffe wie Nanogramm, ppb oder gar ppqu ist gelegentlich der Grund für panikmachende Meldungen (wie Dimethylnitrosamin, DMNA in Bier – Krebsgefahr). Nicht selten haben sich nicht die Zustände verschlechtert, sondern das Nachweisvermögen verbessert. In vielen Fällen gilt heute: Wer sucht, der findet, wenn er nur einen ausreichend hohen Aufwand treibt. Vor diesem Hintergrund müssen sich die Analytiker vor allen im Umweltbereich und Verbraucherschutz mit dem Vorwurf auseinandersetzen, die Analytik beschäftige sich immer mehr mit Problemen, die es ohne sie gar nicht gäbe; ja, sie kreiere die Probleme.

me, zu deren Klärung sie dann ihre Hilfe anbiete. In der Tat haben Messungen toxikologisch irrelevanter Schadstoffkonzentrationen wie unprofessionelle oder tendenziöse Ergebnisinterpretation schon häufig zu Irritationen geführt. Doch der Spruch: „Ohne analytische Chemie keine Umwelt- oder Lebensmittelskandale“, ist ebenso falsch wie die Behauptung: „Ohne Mikroskopie keine Bakterien“. Bei allen vorhandenen Unsicherheiten bei analytischen Daten im extremen Spurenbereich kommt es immer darauf an, von den Millionen täglich erzeugter analytischer Daten diejenigen zu erkennen und zu interpretieren, die zur Wahrung des Gleichgewichts zwischen unserem unverzichtbaren technologischen Fortschritt einerseits und den damit vermeidbar gekoppelten Risiken für das Leben andererseits essentiell sind. Um so wichtiger ist es, daß nicht nur die gewonnenen analytischen Informationen zuverlässig sind, sondern auch richtig interpretiert werden, zum Beispiel hinsichtlich der physiologischen Wirkung von anthropogenen mobilisierten Substanzen bis in den extremen Spurenbereich.

Löst oder schafft die moderne Spurenanalytik Probleme?

Viele gesellschaftsrelevante Probleme lassen sich nur mit einer leistungsstarken Analytik – in zunehmendem Maße mit Hilfe spurenanalytischer Methoden – lösen. Dabei bleibt die Analytik ambivalent: Bei Mißbrauch wird sie zu einer Quelle unnötiger Ängste (sie schafft Probleme), sinnvoll eingesetzt ist sie eine Quelle für Innovationen (sie löst Probleme). Die Bedeutung der Spurenanalyse soll exemplarisch am Beispiel von Platinbestimmungen im extremen Spurenbereich dargestellt werden. Eine Notwendigkeit von Platinspurenbestimmungen ergibt sich aus dem technologischen Fortschritt (platinhaltige Verbrennungskatalysatoren in PKWs) und z. B. aus der Entwicklung von neuartigen Arzneimitteln (platinhaltige Kanzerostatika).

Platin-Spurenbestimmung in umweltrelevanten Materialien:

Das Beispiel der Pt-Spurenbestimmung im extremen Spurenbereich demonstriert eindrucksvoll die enge Verzahnung von Umweltproblemen, Medizin und Spurenanalytik.

Die Einführung der Platin-Katalysatoren bei den PKWs hat wesentlich dazu beigetragen, daß die hohen Emissionen von Stickoxiden und Kohlenwasserstoffen verkleinert wurden. Allerdings wird Platin in kleinen Mengen emittiert und in der Umwelt angereichert. Denn auch Platin verhält sich unter den Betriebsbedingungen eines Katalysators keinesfalls indifferent. Die freigesetzten Platinmengen liegen im mittleren bis

oberen ng-Bereich (Tab.2). Diese nur sehr geringen Mengen werden im Laufe der Zeit beträchtlich akkumuliert, verbreiten sich im Umfeld und werden in die Nahrungskette eingeschleust. Da die natürliche Allgegenwartskonzentration des Platins im menschlichen Blut bei etwa 10^{-8} % liegt, ist die erforderliche ppt-Analytik äußerst anspruchsvoll. Es gelingt aber heute, diese niedrigen Platinkonzentrationen im menschlichen Körper und in anderen umweltrelevanten Stoffen zuverlässig zu bestimmen, wie die Tabelle 3 ausweist.

	Benzin [$\text{ng} \cdot \text{km}^{-1}$]		Diesel [$\text{ng} \cdot \text{km}^{-1}$]	
	Neu ¹	30 000 ²	Neu ¹	30 000 ²
Pt	100 – 260	6 – 12	400 – 800	ca. 150
Pd	ca. 260	9 – 13	25 – 210	45 – 80
Rh	35 – 65	3 – 11	80 – 185	25 – 40

1 neuer Katalysator
2 nach 30000 km

Matrix	Pt
Holunderblätter, Autobahn, direkt an der Fahrbahn	800 – 2500 $\text{pg} \cdot \text{g}^{-1}$
Pappelblätter, unbelastet (Anden, Chile)	40 $\text{pg} \cdot \text{g}^{-1}$
Boden un kultiviert	30 – 260 $\text{pg} \cdot \text{g}^{-1}$
kultiviert	150 – 3900 $\text{pg} \cdot \text{g}^{-1}$
Autobahn	15600 – 31700 $\text{pg} \cdot \text{g}^{-1}$
Trinkwasser	0,1 ng L^{-1}
Urin un belastet	0,5 – 14 $\text{pg} \cdot \text{g}^{-1}$
belastet	2,1 – 2900 $\text{pg} \cdot \text{g}^{-1}$
Vollblut un belastet	0,8 – 6,9 $\text{pg} \cdot \text{g}^{-1}$
belastet	9,5 – 280 $\text{pg} \cdot \text{g}^{-1}$

In Abhängigkeit von den Anforderungen und Randbedingungen (z. B. erforderliche Präzision, Gehalt, verfügbare Probenmenge und Zeit) haben sich einige Methoden und Verfahren für die speziellen Fragestellungen als besonders vorteilhaft erwiesen. Eine hervorragende Rolle spielen dabei atomspektroskopische Absorptions- und Emissionsmethoden (AAS, AES) verbunden mit Anreicherungstechniken sowie die direkte Feststoff-AAS.

Prinzipiell ist neben der Bestimmung von Totalgehalten insbesondere bei toxischen Fragestellungen eine differenzierte Betrachtung sinnvoll. Eine entsprechende Bestimmung von Bindungsformen und/oder Bindungspartnern der Platingruppenmetalle wird allerdings durch die zum Teil extrem niedrigen, natürlichen Gehalte und die Auftrennung in verschiedenen Fraktionen erheblich erschwert und gerät oft an die analytischen Grenzen.

Tab. 2
Emissionsraten an Platingruppen-Metallen aus PKW-Verbrennungskatalysatoren [9]

Tab. 3
Platingehalte in Umweltproben [9]

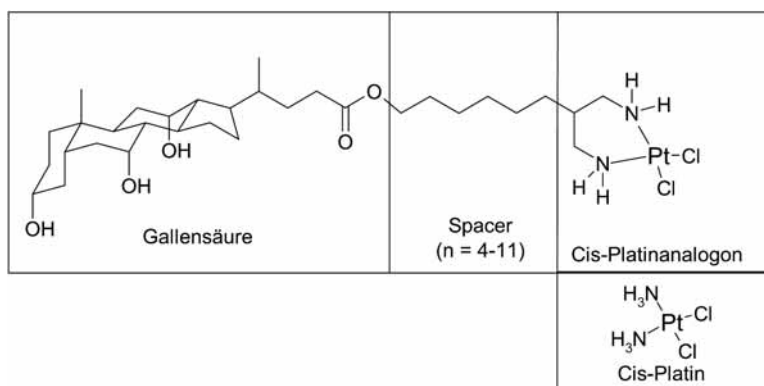


Abb. 3
Platinhaltige Kanzerostatika

Pt-Spurenbestimmungen in biologischen Mikroproben

Platinverbindungen wie cis-Platin oder Carbo-Platin werden seit 1971 erfolgreich als Kanzerostatika in relativ hohen Dosen (mg/kg-Bereich) eingesetzt und können durch Urinabscheidung in den Wasserkreislauf gelangen. Langzeitstudien haben hierbei ergeben, daß noch nach acht Jahren nach der Behandlung mit cis-Platin der Pt-Gehalt im Urin bis zu 40 Mal höher ist als der Normalgehalt.

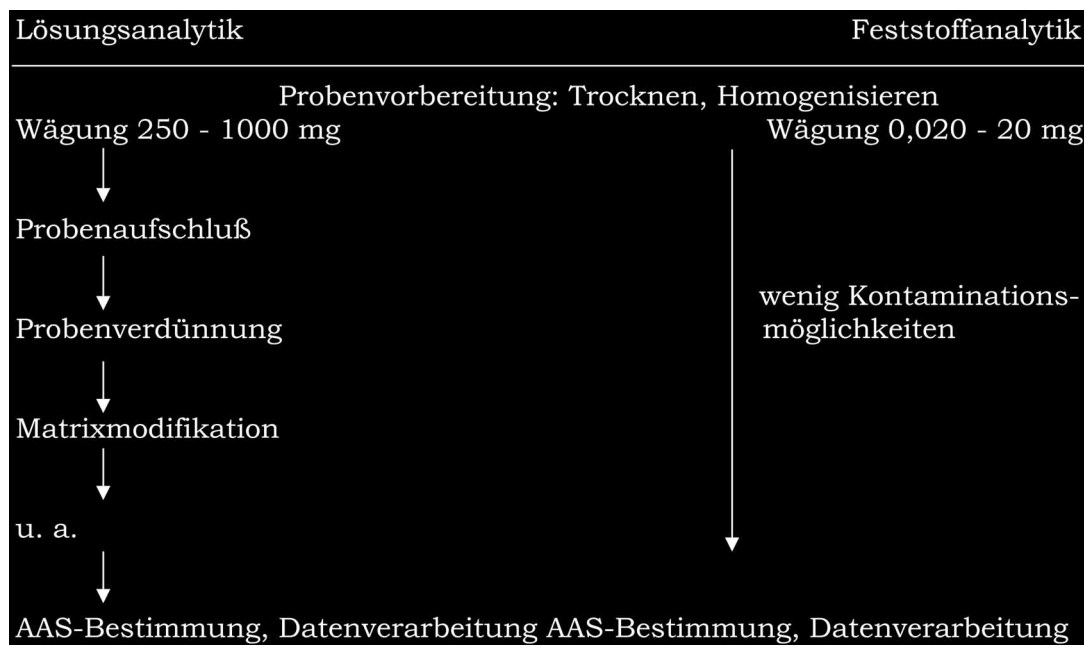
Die biochemische Wirkung der Pt-Verbindungen kann in neuerer Zeit weitestgehend molekularbiologisch erklärt werden [5]. Darauf aufbauend wurde deshalb zur Erhöhung der chemotherapeutischen Effizienz von Biochemikern, Medizinern und Analytikern der Universität Halle-Wittenberg versucht, Verbindungen zu synthetisieren, die als Transportfragment körpereigene Gallensäuren enthalten, wodurch eine verstärkte Anreicherung des Wirkstoffes im Tumorgewebe er-

reicht werden soll [6,7]. Das eröffnet Möglichkeiten für eine low-dose – Therapie verbunden mit einer geringen Belastung von Mensch und Umwelt durch Platin. Die Abb. 3 zeigt die synthetisierten Verbindungen.

Die Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit der neuartigen Kanzerostatika erfolgte durch zytotoxische Untersuchungen und durch Platinspurenbestimmungen in lyophilisiertem Zellmaterial.

Das analytische Problem bestand darin, daß aus prinzipiellen Gründen (Versuchsdauer, Verfügbarkeit der Zelllinien) nur Probemengen kleiner als 1 mg zur Verfügung standen. Die analytische Herausforderung war die Notwendigkeit, Mehrfach-Platin-Spurenbestimmungen (unterer ppm-Bereich) an biologischen Mikroproben durchzuführen. Als Methode der Wahl erwies sich die direkte Feststoff-Graphitrohr-Atomabsorptionsspektroskopie (SS GF-AAS). Die GF-AAS ist seit mehr als zwei Jahrzehnten ein Routenwerkzeug für die extreme Spurenanalyse der Elemente in Lösung. Die Methoden zur Bestimmung von wichtigen Elementen in den Bereichen Umwelt, Lebensmittel, klinisch biologische Proben, Qualitätskontrolle von Rohstoffen und Produkten sind gut beschrieben. Bei der direkten Feststoff GF-AAS können Spurenelemente ohne Probenaufschluß aus der Originalprobe bestimmt werden. Gegenüber der Lösungsanalytik hat die Feststoffanalytik eine Reihe von Vorteilen wie wenig Kontaminationsmöglichkeiten, echte Mikromethode (Probenmassen 20 µg bis etwa 20 mg), geringer Zeitaufwand und hoher Automatisierungsgrad.

Das nachgestellte Schema zeigt die Lösungsanalytik und Feststoffanalytik im Vergleich:



Im Gegensatz zu naßchemischer Analytik werden die Probenvorbereitungsschritte bei der direkten Feststoffanalytik verringert und damit Fehlermöglichkeiten (Kontamination) eliminiert. Die Platinbestimmungen, erhalten aus zwei Testreihen, zum einen mit cis-Platin $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ als Wirkstoff und zum anderen ein mit Gallensäure als Transportfragment modifizierter Wirkstoff ergaben statistisch gesicherte Werte zwischen 5,6 ppm Platin für die cis-Platin-Verbindungen und 95,8 ppm Platin für die Gallensäure modifizierte Verbindung mit der Spacerlänge $n = 11$ in lyophilisiertem Zellmaterial bei Einwaagen zwischen 32 und 155 μg . Das bedeutet eine Erhöhung der therapeutischen Wirksamkeit um den Faktor 17. Durch Variation der Spacerlänge ($n = 4 - 11$) konnte die therapeutische Wirksamkeit weiter erhöht werden. Ein Wert von 5 ppm Pt bestimmt in 30 μg Probe bedeutet die Bestimmung von absolut 150 Pikogramm Pt bei einem Spur/Matrixverhältnis von $1:2 \times 10^5$. Zukünftig besteht die Aufgabe, in isolierter DNA Pt-Spuren zu bestimmen, wobei die Probemengen zu viel kleiner 1 mg tendieren.

Fazit

Die vorstehenden Ausführungen sollen zeigen, daß erst durch eine qualitätsgerechte Spurenanalytik Fortschritte in der medizinischen und biochemischen Forschung, der Umwelt- und Lebensmittelanalytik sowie der Werkstoffwissenschaften möglich werden.

Zukünftige Aufgaben und Entwicklungsstrategien lassen sich wie folgt thesehaft zusammenfassen:

- Verbesserung des Nachweisvermögens spurenanalytischer Verfahren
- Ausarbeitung optimierter Strategien und Techniken zur Probennahme und -vorbereitung
- apparative Entwicklungen, insbesondere von Kopplungstechniken wie Massenspektroskopie-Chromatographie u.a. (hyphenated techniques)
- Entwicklung von Methoden zur Früherkennung von Belastungstrends (screening tests, Fingerprint-Analytik, Sensorik, Mustererkennung, Bioindikatoren)
- Qualitätssicherung analytischer Daten (Ausbau von Ringversuchen und des Angebots an Referenzmaterialien)
- Erweiterung und weitere Qualifizierung der Bindungsformanalyse (Speciation)

Die Analytik – insbesondere die Spurenanalytik hat fundamentale Bedeutung, die weiterhin zunehmen wird. Dafür werden aber zukünftig mehr denn je entsprechend qualifizierte Analytiker und Analytikerinnen benötigt. Eine Verstärkung der Analytik in Forschung und Lehre ist gegenwärtig dringend notwendig [8]. Gleichmaßen

wichtig ist der verantwortungsvolle und sachlich richtige Umgang mit spurenanalytischen Daten durch Presse, Funk und Fernsehen, um unnötige Verunsicherungen der Bevölkerung zu vermeiden.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. Helmut Müller
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
FB Chemie
Institut für Analytik und Umweltchemie
Kurt-Mothes-Straße 2
06120 Halle/Saale

Literatur

- ¹ Analytikum, K. Doerffel¹, R. Geyer¹, H. Müller (Hrsg.), 9. Auflage, Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig-Stuttgart, 1994
- ² H. Müller, H. Zwanziger, J. Flachowsky, Trace Analysis, pp. 95-110, in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol. 5, Weinheim 1994
- ³ L. Dunemann, J. Begerow: Kopplungstechniken zur Elementspeziesanalytik, VCH Weinheim, (1995)
- ⁴ St. Kromidas: Handbuch Validierung in der Analytik, Wiley-VCH Weinheim (2000)
- ⁵ Z. Guo; P. J. Sadler, Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 1512-1531
- ⁶ R. Paschke, Ch. Paetz, T. Müller, H.-J. Schmoll, H. Müller, E. Sorkau and E. Sinn Curr.Med.Chem. (10), 2003, 1241-1253
- ⁷ R. Paschke, Ch. Paetz, J. Kalbitz, T. Müller, H.-J. Schmoll, H. Müller, E. Sorkau, E. Sinn J. of Inorg. Biochem. (99), (2003) 335-342
- ⁸ GDCh-Memorandum „Der Stellenwert der Analytik“, Nachrichten aus der Chemie (50), April 2002, 522-523
- ⁹ K. Hoppstock, Nachrichten aus der Chemie (49), November 2001, 1305-1308