Die medizinische Bedeutung von Selen

The clinical relevance of selenium

Roland Gärtner*

Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München,
München, Deutschland

Zusammenfassung

Selen ist ein essentielles Spurenelement, das für viele Organfunktionen bedeutsam ist. Es ist nicht, wie früher angenommen, ein einfaches Antioxidans. Selen wird als Selenocystein, die 21. Aminosäure, in das aktive Zentrum von Selenoproteinen eingebaut. Die Synthese dieser Selenoproteine ist abhängig von der täglichen Selenaufnahme. Einige klinisch wichtige Krankheiten, die man in einen Zusammenhang mit einer niedrigen Selenzufuhr bringen kann, werden in dieser Übersicht diskutiert.

Eine ausreichende Selenversorgung ist wichtig für die Immunregulation und kann die Virulenz bestimmter Viren abschwächen. Bei Patienten mit schwerer Sepsis sind die Selenspiegel erniedrigt, und eine hochdosierte Selen-substitution kann die Mortalität signifikant senken. Die Schilddrüse gehört zu den Organen mit dem höchsten Gehalt an Selenoproteinen. Selenmangel führt zu einer erhöhten Inzidenz von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse und eine Selen-substitution kann die entzündliche Aktivität verringern. Selenmangel scheint mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einherzugehen; inwieweit eine Substitution eine protektive Wirkung auf das kardiovaskuläre System hat, ist bislang nicht gezeigt worden. Auch ein erhöhtes Karzinom-Risiko bei niedriger Selenaufnahme ist epidemiologisch belegt, gute Interventionsstudien fehlen aber bislang; die Ergebnisse der bisher größten Studie hierzu, der SELECT-Studie, müssen abgewartet werden. Selenoproteine scheinen auch eine wichtige Rolle im Zentralnervensystem zu spielen. Immer mehr Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung belegen die Bedeutung von Selen für die menschliche Gesundheit.

Schlüsselwörter: Selen; Selenbedarf; Selenoenzyme; Selen-Wirkungen.

Abstract

Selenium is now recognized as an essential trace element important for the normal function of all organs. Selenium itself is not at all a direct antioxidant, but is incorporated as selenocysteine into the active centre of selenoproteins; their synthesis is dependent on the daily selenium uptake. Some important diseases, which are thought to be related to low selenium intake, are summarized in this review.

A sufficient selenium uptake is important for the normal immune function and may also decrease the virulence of some viruses. Patients with severe inflammatory response syndrome reveal significantly decreased selenium plasma levels. High dose adjuvant selenium supplementation in these patients significantly reduces the mortality. The thyroid is one of the organs with the highest selenium content. Low selenium intake increases the incidence of autoimmune thyroiditis and a selenium supplementation in these patients reduces the inflammatory activity and may also restore the thyroid function. An increased cardiovascular risk has been shown in some studies to be inversely related to low selenium intake, but there have not been any prospective intervention trials so far. Older epidemiological studies also show an increased carcinoma incidence associated with selenium deficiency; there are only few interventional studies demonstrating a reduced carcinoma incidence after selenium supplementation. We have to wait for the results of the ongoing SELECT-study, funded by the US National Cancer Institute, where 32,000 men were recruited to ascertain the effect of 200 µg selenium as selenomethionine per day and vitamin E on the risk of prostate cancer.

Furthermore, there seems to be an important influence of selenium on the brain function. Increasingly, new exciting results from basic research confirm the importance of selenium to human health.

Keywords: selenium; selenium effects; selenium requirement; selenoproteins.

Einleitung

Selen wurde erst Mitte des letzten Jahrhunderts als ein essentielles Spurenelement erkannt, als K. Schwarz und

*Korrespondenz: Prof. Dr. Roland Gärtner, Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München, Ziemssenstr. 1, 80336 München, Deutschland
Tel.: +49 (0)89 5160 2332
Fax: +49 (0)89 5160 2124
E-mail: roland.gaertner@med.uni-muenchen.de

Mitarbeiter [1] experimentell bei Ratten und Hühnern belegen konnten, dass Vitamin E durch Selen in der Nahrung ersetzt werden kann, um oxidative Organschäden zu vermeiden. Seither wurden dem Selen vorwiegend antioxidative Wirkungen zugeschrieben. Selen selbst hat aber keine antioxidative Wirkung, weder als Natrium-Selenit oder -Selenat noch als Selenmethionin [2]. Es wird als Selenocystein, die 21. proteogenomische Aminosäure, in das aktive Zentrum von bisher 25 bekannten und klonierten Selenoenzymen eingebaut [3] (Abbildung 1). Diese sind hauptsächlich sowohl für die Homöostase der Redoxsysteme im Plasma, Zytosol und Zellkern aller Organe verantwortlich [4] als auch für die Regulation von Transkriptionsfaktoren [5] und den Schilddrüsenhormon-Metabolismus [6] (Tabelle 1). Hieraus erklären sich auch die vielfältigen Wirkungen, die dem Selen zugeschrieben werden: Selenoenzyme modulieren Entzündungsreaktionen [7], sind an der Pathogenese der Arteriosklerose beteiligt [2, 8] und können die Krebsentstehung [9, 10] und Hirnfunktionen [11, 12] beeinflussen. Die Aktivität der Selenoenzyme ist, soweit bisher bekannt, nur abhängig von der Selenaufnahme [4]; es besteht aber eine Hierarchie, nach der die einzelnen Enzyme bei Mangel an Selen vorwiegend gebildet werden [13]. Daher wird auch verständlich, warum die einzelnen Selenwirkungen abhängig sind von der Höhe der Selenzufuhr, und für einige Wirkungen, z.B. auf die Krebsentstehung, höhere Selenpiegel notwendig sind [14].

Selenbedarf und -versorgung

Selen wird über die Nahrung aufgenommen, wobei der Hauptbestandteil des pflanzlichen Selens Selenomethionin ist, tierische Nahrung enthält vorwiegend Selenocys-

Abbildung 1 Selen-Metabolismus: Selenmethionin aus der Nahrung wird unspezifisch in Proteine eingebaut. Zur Bildung von Selenocystein, das in Selenoproteine eingebaut wird, ist Selenid (H₂Se) erforderlich, das entweder nach Reduktion aus Natrium-Selenit (Na₂SeO₄) entsteht oder mit Hilfe von SeCys-β-lyasen aus organischen Selenverbindungen. Zum Einbau von Selenocystein (Sec) in Selenoproteine ist ein UGA-Codon der mRNA erforderlich, mit einer in Richtung 3'-Ende nachfolgenden Selenocystein-Insertionssequenz (SECIS) sowie eine Selenocystein-spezifische tRNA (tRNA^{Sec}). Der Abbau von überschüssigem Selenid geschieht durch ein- oder mehrfache Methylierung. Methylselenol (CH₃SeH), Dimethylselenid ((CH₃)₂Se) und Trimethylselenonium ((CH₃)₃Se⁺) werden über den Urin ausgeschieden oder über die Atemluft abgeatmet [4, 6, 14].

tein. Die Menge der Selenaufnahme hängt somit ausschließlich vom Selengehalt der Böden für Nutzpflanzen bzw. dem Selengehalt der tierischen Nahrung ab. Weltweit gibt es Regionen mit sehr geringer Selenaufnahme, wie z.B. die nordöstlichen Regionen Chinas,

Tabelle 1 Einige Selenoproteine und ihre Funktion [4, 6].

Cytosolische Glutathionperoxidase	GPx-1	$\text{H}_2\text{O}_2 + 2 \text{ GSH} \rightleftharpoons 2 \text{ H}_2\text{O} + \text{GSSG}$
Gastrointestinale Glutathionperoxidase	GPx-2	reduziert organische Hydroperoxide
Plasmatische Glutathionperoxidase	GPx-3	$\text{H}_2\text{O}_2 + 2 \text{ GSH} \rightleftharpoons 2 \text{ H}_2\text{O} + \text{GSSG}$
Phospholipid-Hydroperoxidase (PHGPx)	GPx-4	$\text{ROOH} + 2 \text{ GSH} \rightleftharpoons \text{ROH} + 2 \text{ GSSH} + \text{H}_2\text{O}$
Thioredoxin-Reduktasen	TrxR	$\text{TRx-S}_2 + \text{NADPH} - \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{Trx-(SH)}_2 + \text{NADP}^+$
Deiodase Typ 1	5'D1	$\text{rT}_3 \rightleftharpoons 3,3'\text{-T}_3$
Deiodase Typ 2	5'D2	$\text{T}_4 \rightleftharpoons \text{T}_3$
		$\text{rT}_3 \rightleftharpoons 3,3'\text{-T}_2$
Deiodase Typ 3	5 D3	$\text{T}_3 \rightleftharpoons 3,3'\text{-T}_2$
		$\text{T}_4 \rightleftharpoons \text{rT}_3$
Selenprotein P	SePP	Transportprotein für Selen bindet an Endothel (Schutz vor oxidativer Schädigung durch Peroxide)
Selenoprotein 15 (15 kDa)	Sep15	lokalisiert im endoplasmatischen Retikulum, verhindert Transport fehlerhaft glykosilierter und gefalteter Proteine

Nordkorea, Nepal, Tibet und Zentralafrika, speziell Kongo. In diesen Gegenden liegt die tägliche Zufuhr unter $20\text{ }\mu\text{g}$ Selen pro Tag und hier gibt es auch die typischen Selenmangelerkrankungen, nämlich die Keshan-Krankheit, die Osteoarthropathie (Kashin-Beck-Krankheit) und eine erhöhte Karzinom-Inzidenz, insbesondere für Magen- und Leberkarzinome. In den Gebieten des ehemaligen Belgisch Kongo kam es durch einen kombinierten Selen- und Jodmangel häufig zum myxoedematösen Kretinismus [6].

Die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfohlene tägliche Selenzufuhr beträgt $30\text{--}70\text{ }\mu\text{g}$ bzw. $0,5\text{ }\mu\text{g/kg KG}$ für Erwachsene. Die tägliche Selenaufnahme liegt in Deutschland etwa bei $35\text{--}50\text{ }\mu\text{g}$ pro Tag, genaue epidemiologische Daten hierzu liegen aber bislang nicht vor.

Nach den amerikanischen Richtlinien sollten $400\text{ }\mu\text{g}$ pro Tag als Dauerzufuhr nicht überschritten werden, die europäischen Richtlinien (SCF, Scientific Committee on Food) empfehlen für Erwachsene $300\text{ }\mu\text{g}$, während in England der Upper Level (UL) $450\text{ }\mu\text{g}$ pro Tag beträgt. Die Empfehlungen leiten sich im Wesentlichen aus retrospektiven Auswertungen von Studien aus West-China ab, in denen sich gezeigt hatte, dass erst eine lebenslange Aufnahme von über $800\text{ }\mu\text{g}$ (819 ± 126) pro Tag zu toxischen Effekten beim Menschen führt. Aus Sicherheitsgründen wird die Hälfte dieser Menge als UL angenommen. Toxische Wirkungen sind Brüchigkeit der Nägel, weiße Verfärbung der Haare, Übelkeit und Erbrechen und in höheren Dosen Leberschädigung [16]. Schwefel wird dann unspezifisch in den Aminosäuren und Proteinen gegen Selen ausgetauscht.

In Deutschland sind die Böden verarmt an Selen, einmal bedingt durch die intensivierte Landwirtschaft, denn Selen wird nicht mit den Düngemitteln zugeführt. Zudem bilden Schwermetalle vor allem im sauren Milieu mit Selen unlösliche Komplexe, so dass es nicht mehr resorbiert werden kann. Schlachttiere werden aber mit selenhaltigen Mineralstoffgemischen gefüttert, daher enthält Fleisch mehr Selen als Gemüse. Fisch und Meeresfrüchte enthalten etwa das Zehnfache an Selen im Vergleich zu Schweinefleisch, nämlich $20\text{--}50\text{ }\mu\text{g}/100\text{ g}$ [14, 16]. Vom Selenmangel sind daher besonders Vegetarier betroffen oder alle, die wenig Meeresfrüchte und Fleischprodukte zu sich nehmen [16]. Nur in Finnland werden bisher gezielt selenhaltige Düngemittel eingesetzt, die tägliche Selenaufnahme beträgt dort $100\text{--}110\text{ }\mu\text{g}/\text{Tag}$ [16].

Bestimmung der Selenversorgung

Der aktuelle Selenstatus kann durch Bestimmung des Selengehaltes im Serum gemessen werden. Werte im Vollblut geben Aufschluss über die Langzeitversorgung. Die empfohlenen Referenzwerte für Selen im Plasma betragen $50\text{--}120\text{ }\mu\text{g/L}$, im Vollblut $0,2\text{--}0,6\text{ }\mu\text{g/g}$ Hämoglobin [16].

Eine weitere, möglicherweise genauere Methode ist die Bestimmung der Aktivität der Plasma-Glutathionperoxidase (GPx-3), oder für die Langzeitversorgung die Bestimmung der erythrozytären GPx (GPx-1). Selenspiegel von $>70\text{ }\mu\text{g/L}$ sind für eine ausreichende Aktivität der Selenoenzyme notwendig [17].

Die Selenbestimmung in Haaren und Nägeln wurde zwar in einigen Studien durchgeführt, wegen der großen Streuung, dem Einfluss von z.B. selenhaltigen Waschmitteln und der fehlenden zuverlässigen Referenzwerte kann dies aber nicht empfohlen werden [16].

Einen wichtigen Beitrag zur Selenversorgung könnte die Bestimmung des Selenoprotein P im Plasma leisten, hierfür stehen aber noch keine Routineverfahren zur Verfügung [18].

Typische Selenmangelerkrankungen

Zwei Erkrankungen sind typisch für einen schweren nutritiven Selenmangel: die juvenile Kardiomyopathie (Keshan-Krankheit) und die destruktive Osteoarthropathie (Kashin-Beck-Krankheit). Sie treten bei einer Selenzufuhr von unter $20\text{ }\mu\text{g}$ pro Tag auf [15]. Durch eine Verbesserung der Selenzufuhr konnten die Erkrankungen weitgehend verhindert werden. Heute nimmt man an, dass die Keshan-Krankheit durch RNA-Viren hervorgerufen wird, die unter Selenmangel virulenter sind [19, 20].

Bei Kälbern und Lämmern wurden bereits in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts die Weißmuskel-Krankheit sowie Wachstumsstörungen beobachtet, die durch Selenzufuhr verhindert werden konnten. Daher werden Nutztiere schon lange mit selenhaltigem Mineralfutter substituiert [15]. Es gibt auch Fallbeispiele beim Menschen, in denen nach parenteraler Langzeit-Ernährung ohne zusätzliche Selenzufuhr eine Weißmuskel-Krankheit diagnostiziert wurde [21].

Gesundheitsstörungen assoziiert mit Selenmangel

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass es neben den "klassischen" Selenmangel-Erkrankungen offenbar Situationen gibt, bei denen der Bedarf an Selen erhöht ist und eine Selensubstitution den Verlauf der Erkrankungen positiv beeinflussen kann. Dies bedeutet auch, dass die "Normalwerte" der Selenspiegel und damit auch der Selenzufuhr nur für sonst gesunde Personen gelten. Aufgrund der bisherigen Datenlage ist auch zu diskutieren, ob eine höhere als die empfohlene Selenzufuhr möglicherweise vor Krankheiten schützen kann [14].

Immunfunktion

Zahlreiche Studien zeigten, dass Selenmangel mit einem Verlust der Immunkompetenz einhergeht [7]. Aber auch eine Selensubstitution von $200\text{ }\mu\text{g}$ Selen als Natrium-

Selenit pro Tag über acht Wochen bei Gesunden, die nicht an einem Selenmangel leiden, führt zu einer klonalen Expansion von aktivierten T-Lymphozyten [22]. Ex vivo haben die Lymphozyten dieser Versuchspersonen eine erhöhte zytotoxische Aktivität und die "natural killer cell" (NKC)-Aktivität ist ebenso signifikant gesteigert. Die Expression von Interleukin-2-Rezeptoren an der Zellmembran der aktivierten Lymphozyten und NKC ist erhöht, was deren vermehrte Proliferation erklären könnte.

Die Virulenz von Viren ist bei Selenmangel erhöht. Bei Patienten mit Keshan-Krankheit wurden virulente Coxsackie-Stämme isoliert, die den schweren Verlauf dieser Myokarditiden erklären könnten [19]. Im Tierversuch konnte auch nachgewiesen werden, dass der Selenmangel die Virulenz dieser Viren steigert, während eine Selen substitution diese abschwächt [20].

Selen inhibiert in vitro auch die Replikation des *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) [23]. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass der Verlust an CD-4-Helferzellen parallel mit einem Abfall von Selen im Plasma einhergeht [24]. Bei HIV-Patienten mit einem Selenmangel (definiert als $<85 \mu\text{g/L}$) besteht eine etwa 20-fach höhere Wahrscheinlichkeit, an einer HIV-bedingten Erkrankung zu sterben im Vergleich zu Patienten mit einem Selenspiegel $>85 \mu\text{g/L}$ im Plasma [25]. Selen scheint auch sowohl die Progression von Hepatitis B und C als auch die Entwicklung von hepatozellulären Karzinomen zu vermindern [26, 27]. Es gibt Hinweise darauf, dass Viren (HIV-1 und -2, Hepatitis B und C, Coxsackie B3 und Masern) Selen in virale Selenoproteine einbauen, dem Organismus somit Selen entziehen und das Immunsystem damit schwächen [28, 29]. Allerdings muss bei der Interpretation dieser Studien berücksichtigt werden, dass alle schwerkranken Patienten, insbesondere diejenigen mit einer systemischen Inflammation, einen erniedrigten Serumspiegel haben.

Besonders Patienten mit Sepsis und septischem Schock haben signifikant erniedrigte Plasma-Selenspiegel [30]. Pilot-Studien haben gezeigt, dass eine hoch dosierte Selensubstitution (500 bis 1000 μg Selen als Natrium-Selenit über 14 Tage) die Mortalität senken kann. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen sind diese Ergebnisse zwar nicht signifikant, zeigen aber in Meta-Analysen einen eindeutigen Trend [31]. In einer großen, prospektiven, randomisierten und multizentrischen Studie konnte jetzt gezeigt werden, dass die Mortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis und einer zu erwartenden Mortalität von ca. 50% signifikant um 14,3% gesenkt werden kann [32]. Dies zeigt eindrucksvoll, dass es Situationen gibt, in denen der Selenbedarf deutlich über der empfohlenen Zufuhr liegt.

Freie Sauerstoffradikale werden bei Sepsis und septischem Schock vermehrt generiert und daher kann angenommen werden, dass ein erhöhter Bedarf an antioxidativ wirksamen Enzymen besteht. Reine Antioxidantien aber, wie Vitamin C, E oder Acetylcystein, verbessern den Krankheitsverlauf bei Sepsis oder Acute

Respiratory Distress Syndrome (ARDS) nicht [33]. Die positive Wirkung von Selen auf die Immunfunktion [7], insbesondere die schützende Funktion des Selenoprotein P auf das Gefäßendothel [6, 32], muss daher ursächlich für diese klinische Wirkung von Selen mitverantwortlich sein.

Gerade diese Interventionsstudien belegen, dass der bei allen schweren Entzündungsreaktionen nachgewiesene Selenmangel nicht nur Folge des offenbar erhöhten Bedarfes ist, sondern dass die Substitution tatsächlich sinnvoll ist und den Krankheitsverlauf signifikant verbessern kann. Auch bei Patienten mit schweren Verbrennungen und Trauma kann eine Selensubstitution von etwa 200 μg Selen als Natrium-Selenit pro Tag die Inzidenz der Sekundärinfekte signifikant reduzieren [33].

Schilddrüsenerkrankungen

Die Schilddrüse gehört zu den Organen mit dem höchsten Gehalt an antioxidativ wirksamen Selenoenzymen [6]. In der Schilddrüse wird ständig Wasserstoffperoxid zur Synthese von Schilddrüsenhormonen generiert und das überschüssig gebildete H_2O_2 wird durch Glutathionperoxidasen abgebaut, um eine oxidative Schädigung der Zellen zu verhindern [6, 34]. Selenmangel, kombiniert mit Jodmangel, führt schon bei Kleinkindern zur Atrophie der Schilddrüse und verursacht den myxoedematösen Kretinismus. Die GPx-Aktivitäten in diesen Schilddrüsen sind vermindert, die Konzentration der Sauerstoffradikale ist erhöht, und daher entstehen Nekrosen mit Entzündungsreaktionen [6]. Bei mildem Selenmangel ist die Inzidenz von Autoimmunthyreoiditiden (AIT) erhöht. Kontrollierte Studien belegen, dass eine Selensubstitution von 200 μg Selen als Natriumselenit oder auch als Selenomethionin pro Tag über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten die entzündliche Aktivität in der Schilddrüse dieser Patienten reduziert [35, 36]. Der mittlere Selengehalt im Plasma lag zu Beginn der Studie bei etwa 68 $\mu\text{g/L}$ und stieg signifikant auf 86 $\mu\text{g/L}$ an. In einer kleineren Studie konnte auch belegt werden, dass sich eine subklinische Hypothyreose infolge einer AIT durch eine alleinige Gabe von 200 μg Selen als Selenomethionin nach sechs Monaten zurückbildet [37]. Der Selengehalt im Plasma lag am Ende der Studie bei 120 $\mu\text{g/L}$, zu Beginn bei 70 $\mu\text{g/L}$. Dies sind wiederum eindeutige Belege dafür, dass ein höherer Selenspiegel notwendig ist, um die entzündliche Aktivität in einzelnen Organen zu verringern. Auch bei anderen organspezifischen Autoimmunerkrankungen wie M. Crohn und rheumatoider Arthritis sind die Selenspiegel erniedrigt. Kleinere Interventionsstudien zeigen auch hier eine positive Wirkung von Selen auf die Entzündungsreaktion, und Steroide können eingespart werden [38].

Die drei Deiodasen, die den Schilddrüsenhormon-Metabolismus regulieren, sind ebenfalls Selenoenzyme, sie sind aber im Gegensatz zu den Glutathion-Peroxisen in ihrer Aktivität erst bei sehr ausgeprägtem Selenmangel beeinträchtigt [6]. Nachdem bei septischen

Patienten sowohl ein Selenmangel als auch ein so genanntes "Nieder-T3-Syndrom" besteht, also ein inadäquat niedriges T3 bei erniedrigtem TSH, wurde diskutiert, dass eine verminderte Deiodase-Aktivität hierfür verantwortlich sein könnte, was sich aber nicht bestätigt hat [39].

Ein Selenmangel ist offenbar auch mit einer erhöhten Inzidenz von papillären Schilddrüsenkarzinomen assoziiert [40]. Inwieweit die so häufigen Neoplasien in der Schilddrüse ebenfalls durch Mutationen, hervorgerufen durch einen verringerten Abbau von Sauerstoffradikalen bei Selenmangel und damit erniedrigter GPx-Aktivität, mit begünstigt werden, wird derzeit diskutiert [41].

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Selen kann möglicherweise auch vor der Entwicklung einer Arteriosklerose schützen [8]. Selenoenzyme, insbesondere die GPx-4, reduzieren Phospholipid-Peroxide und vermindern die Bildung von oxidiertem LDL-Cholesterin. Bei Selenmangel wird auch vermehrt Thromboxan gebildet, das eine Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation verursacht. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist die Thrombozytenaggregation invers zum Selenstatus korreliert [8]. Außerdem kann Selenoprotein P die oxidative Endothelschädigung verhindern und die intrazellulären Selenoenzyme können den Entzündungsprozess reduzieren [42]. Theoretisch spielen die Selenoenzyme somit eine wichtige schützende Rolle in der Pathogenese der Arteriosklerose.

Es gibt zahlreiche epidemiologische Studien, in denen der Zusammenhang zwischen dem Selenstatus und der Arteriosklerose untersucht wurde, allerdings mit widersprüchlichen Ergebnissen [2]. Dies liegt möglicherweise auch daran, dass es schwierig ist, den Langzeit-Selenstatus zu erfassen.

In einer neueren prospektiven Studie bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung konnte aber eindeutig gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarktes signifikant erhöht ist, wenn die erythrozytäre GPx-1 erniedrigt ist. Die Plasma-Selenspiegel zu Studienbeginn hingegen waren nicht mit der Progression der Erkrankung korreliert [43]. Dies könnte wiederum ein Hinweis darauf sein, dass die Plasma-Selenspiegel nicht den Selenstatus widerspiegeln, im Gegensatz zur erythrozytären GPx-1. Prospektive Interventionsstudien mit einer Selen-Substitution zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen liegen bisher aber leider nicht vor.

Dasselbe trifft auf Patienten mit Diabetes mellitus zu. Auch diese haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Die diabetischen Spätfolgen sind assoziiert mit einem erhöhten oxidativen Stress und könnten durch eine ausreichende Selenzufuhr möglicherweise verringert werden [34].

Karzinome

Zahlreiche frühere epidemiologische Studien konnten den inversen Zusammenhang zwischen Krebssterblich-

keit und Selenaufnahme belegen [44]. Auch in prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass eine niedrige Selenaufnahme mit einer erhöhten Karzinom-Inzidenz und -Mortalität assoziiert ist [9, 45]. Es gibt aber auch hier wieder nur wenige Interventionsstudien. In einer chinesischen Studie wurden 226 Patienten mit Hepatitis B in zwei Gruppen unterteilt, eine erhielt 200 µg Selen als Selenhefe pro Tag, die andere kein Selen. Nach vier Jahren entwickelten sieben Patienten ein hepatozelluläres Karzinom, in der Selengruppe keiner [27]. In einer anderen Studie wurde die Hälfte von 130000 Menschen mit Natrium-Selenit im Speisesalz (15 mg/kg) substituiert, die andere Hälfte nicht. Nach sechs Jahren wurden 35% weniger hepatozelluläre Karzinome in der Selengruppe diagnostiziert.

Die "Nutritional Prevention of Cancer (NPC)"-Studie [10] war die erste in den USA durchgeführte prospektive, randomisierte Doppelblindstudie, in der die Hypothese getestet werden sollte, dass Selen die Krebsentstehung verhindern kann. Eingeschlossen wurden 1312 Patienten mit Hautkrebs (Nicht-Melanomen) und im Zeitraum von 1983 bis 1996 beobachtet. Sie erhielten entweder 200 µg Selenhefe oder Placebo. Ein Effekt auf ein Hautkrebs-Rezidiv konnte nicht gezeigt werden, aber eine signifikante, 50%ige Reduktion der Karzinom-Mortalität und eine 37%ige geringere Karzinom-Inzidenz, mit 63% weniger Prostatakarzinomen, 58% weniger Kolonkarzinomen und 46% weniger Lungenkarzinomen. Die mittlere Selenaufnahme der Probanden lag bei 90 µg Selen pro Tag, und diejenigen, die zu Studienbeginn einen Plasma-Selenspiegel <106 µg/L aufwiesen, hatten eine 52%-Reduktion der Karzinom-Inzidenz, diejenigen mit einem Plasmaspiegel >121 µg/L profitierten nicht von einer weiteren Selengabe. Diese Studie wurde vielfach kritisiert, insbesondere, weil die Karzinom-Inzidenz nur der sekundäre Endpunkt der Studie war [9]. Die Ergebnisse sind dennoch, zusammen mit den früheren epidemiologischen Daten, ein Hinweis darauf, dass eine ausreichend hohe Selenversorgung, die allerdings höher als empfohlen ist, die Karzinomentstehung reduzieren kann. Eine epidemiologische Studie aus Finnland bei 9000 Personen [46] zeigte auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen Lungenkarzinomen und dem Serum-Selengehalt: das adjustierte relative Risiko der Gruppe mit dem höchsten Selengehalt im Serum betrug 0,41 (CI 0,17–0,94) gegenüber der Gruppe mit dem niedrigsten Selengehalt.

Zurzeit wird in den USA eine der größten Studien durchgeführt, die "SELECT-Studie" (selenium and vitamin E cancer prevention trial), in der bei 32000 Menschen untersucht werden soll, ob eine Vitamin E- und Selen-substitution die Inzidenz von Prostatakarzinomen reduzieren kann [47]. Interessant in diesem Zusammenhang sind neuere In vitro-Daten, mit denen gezeigt werden konnte, dass Selenomethionin Prostata-Karzinom-Zellen redifferenzieren kann [48].

Eine Selensubstitution kann offenbar DNA-Schäden verhindern. So konnte in einer neueren Arbeit gezeigt

werden, dass die erhöhte Rate an Chromosomenbrüchen, wie sie bei Trägerinnen heterozygoter BRCA-1-Mutationen gefunden werden und die in Zusammenhang mit der Brustkrebs-Entstehung gebracht werden, durch eine tägliche Natrium-Selenit-Gabe von 300 µg Selen über ein bis drei Monate signifikant reduziert werden konnte [49]. Der mittlere Selengehalt im Plasma wurde dabei von im Mittel 56 auf 90 µg/L angehoben. In der Nurses' Health Study konnte kein Zusammenhang zwischen Brustkrebs und dem Selengehalt in Fußnägeln gefunden werden [50]. Möglicherweise sind die Risikofaktoren bei BRCA-1-Trägerinnen verschieden von denjenigen beim sporadischen Mammakarzinom, oder aber die Bestimmung des Selengehaltes in Fußnägeln ist zu ungenau und zu wenig definiert, um Auskunft über den langjährigen Selenstatus zu geben. Weitere prospektive Studien wären notwendig, um diesen doch sehr wichtigen Zusammenhang weiter zu untersuchen.

Epidemiologische Studien sind immer problematisch und können überinterpretiert werden. Die neueren biochemischen Daten aber lassen doch den Schluss zu, dass ein optimaler Selenstatus die Inzidenz einiger Karzinome, insbesondere des Prostata-, Kolon- und des hereditären Mammakarzinoms, verringern könnte [47].

Zentralnervensystem

Es gibt auch Hinweise darauf, dass Selenoproteine wichtig für die Gehirnfunktion sind [12]. Das Gehirn wird bevorzugt mit Selen versorgt, unter Selenmangel ist der Neurotransmitter-Stoffwechsel verändert. Selen wirkt antiepileptisch [51], niedrige Selenspiegel sind mit Senilität und verminderter kognitiver Fähigkeit assoziiert, Alzheimer-Patienten haben niedrigere Selenkonzentrationen im Gehirn. Natriumselenit kann den Dopaminverlust in einem Morbus Parkinson-Rattenmodell verhindern und auch die Schädigung der Neurone in einem Schlaganfallmodell bei Mäusen kann verringert werden [12]. Einige Interventionsstudien zeigen auch einen positiven Einfluss auf die Stimmung, Motivation, Ängstlichkeit und Antriebslosigkeit. Dies konnte allerdings in einer neueren Studie nicht bestätigt werden [52].

Schlussfolgerung

Eine ausreichend hohe Selenversorgung ist offensichtlich assoziiert mit einer antiinflammatorischen, antiarteriosklerotischen und möglicherweise auch antikanzerogenen Wirkung [53]. Auch die Virulenz einiger Viren, insbesondere von Hepatitis B- und C-Viren sowie HIV, wird durch höhere Selengaben abgeschwächt und der Stoffwechsel im Zentralnervensystem wird günstig beeinflusst [53]. In einer kürzlich erschienenen Studie (EVA-Study) über neun Jahre konnte auch gezeigt werden, dass die Mortalität bei älteren Personen signifikant invers mit dem Selenspiegel assoziiert ist [54]. Die Selenspiegel

der Überlebenden bei Einschluss lagen im Mittel bei 87 µg/L, bei den Verstorbenen bei 79 µg/L.

Die empfohlene Selenaufnahme und die in Deutschland bislang gemessenen Selenspiegel scheinen in diesem Lichte eher zu niedrig angesetzt zu sein. Selenspiegel im Serum von >90 µg/L sind für eine optimale GPx-3-Aktivität notwendig, hierfür ist eine tägliche Selenaufnahme von etwa 200 µg Selen notwendig [53]. Dies bedeutet aber nicht, dass eine allgemeine Nahrungsergänzung mit Selenpräparaten empfohlen werden sollte, jedoch eine selenreiche Ernährung [14].

Aber Patienten mit entzündlichen oder konsumierenden Erkrankungen haben offenbar einen höheren Selenbedarf, der durch die Ernährung allein in Deutschland nicht gedeckt werden kann. Die Interventionsstudien bei Sepsis belegen, dass sogar kurzfristig höhere (500–1000 µg Natriumselenit) Selengaben erforderlich sind, um einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf zu zeigen und die Mortalität signifikant zu reduzieren [31, 32].

Es ist zu hoffen, dass in Zukunft mehr kontrollierte Studien durchgeführt werden, um die bisher belegten Seleneffekte für die breite klinische Anwendung verfügbar zu machen.

Literatur

1. Schwarz K, Foltz CM. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J Am Chem Soc* 1957;79:3292–3.
2. Brigelius-Flohé R, Kluth D, Banning A. Is there a future for antioxidants in atherogenesis. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49:1083–9.
3. Kryukov GV, Gladyshev VN. Mammalian selenoprotein gene signature: identification and functional analysis of selenoprotein genes using bioinformatics methods. *Methods Enzymol* 2002;347:84–100.
4. Gromer S, Eubel JK, Lee BL, Jacob J. Human selenoproteins at a glance. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:2414–37.
5. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zettab O, Guigo R, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* 2003;300:1439–43.
6. Köhrle J, Jakob F, Contempré B, Dumont JE. Selenium, the thyroid and the endocrine system. *Endocrine Reviews* 2005;26:944–84.
7. Spallholz JE, Boylan LM, Larsen HS. Advances in understanding selenium's role in the immune system. *Ann NY Acad Sci* 1990;587:123–39.
8. Nève J. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:42–7.
9. Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br J Nutr* 2004;91:11–28.
10. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. *J Am Med Assoc* 1996;276:1957–63.
11. Hawkes WC, Hornbostel L. Effects of dietary selenium on mood in healthy men living in a metabolic research unit. *Biol Psychiatry* 1996;39:121–8.

12. Schweizer U, Brauer AU, Köhrle J, Nitsch R, Savaskan NE. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Res Brain Res Rev* 2004;45:164–78.
13. Berry MJ. Insights into the hierarchy of selenium incorporation. *Nature Genetics* 2005;37:1162–3.
14. Combs GF Jr. Selenium in global food system. *Br J Nutr* 2001;85:517–47.
15. Reilly C. Selenium in food and health. London: Blackie Academic and Professional, 1996.
16. Domke A, Großklaus R, Niemann B, Przyrembel H, Richter K, Schmidt E, et al. Hrsg. Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln. Bundesinstitut für Risikobewertung, 2004:261–78.
17. Nève J. Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity. *J Trace Elem Med Biol* 1995;9:65–73.
18. Xia Y, Hill KE, Byrne DW, Xu J, Burk RF. Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China. *Am J Clin Nutr* 2005;8:829–34.
19. Beck MA, Kolbeck PC, Rohr LH, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Benign human enterovirus becomes virulent in selenium-deficient mice. *J Med Virol* 1994;43:166–70.
20. Beck MA, Esworthy RS, Ho YS, Chu FF. Glutathione peroxidase protects mice from viral-induced myocarditis. *FASEB J* 1998;12:1143–9.
21. Ishihara H, Kanda F, Matsushita T, Chihara K, Itoh K. White muscle disease in humans: myopathy caused by selenium deficiency in anorexia nervosa under long term total parenteral nutrition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:829–30.
22. Kiremidjian-Schumacher LM, Roy M, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G. Supplementation with selenium and human immune cell functions. *Biol Trace Elem Res* 1994;41:115–27.
23. Sappey C, Legrand-Poels S, Best-Belpomme M, Favier A, Rentier B, Piette J. Stimulation of glutathione peroxidase activity decreases HIV type activation after oxidative stress. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;10:1451–61.
24. Look MP, Rockstroh JK, Rao GS, Kreuzer KA, Spengler U, Sauerbruch T. Serum selenium versus lymphocyte subsets and markers of disease progression and inflammatory response in human immunodeficiency virus-infection. *Biol Trace Elem Res* 1997;56:31–41.
25. Baum MK, Shor-Posner G, Lai S, Quesada JA, Campa A, Jose-Burbano M, et al. High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997;15:370–4.
26. Yu MW, Horng IS, Chiang YC, Liaw YF, Chen CJ. Plasma selenium levels and the risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection. *Am J Epidemiol* 1999;150:367–74.
27. Yu SY, Zhu YJ, Li WG. Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. *Biol Trace Elem Res* 1997;56:117–24.
28. Shisler JL, Senkevich TG, Berry MJ, Moss B. Ultraviolet-induced cell death blocked by a selenoprotein from a human dermatropic pox virus. *Science* 1998;279:102–5.
29. Zhang W, Ramanathan CS, Nadimpalli RG, Bhat AA, Cox AG, Taylor EW. Selenium-dependent glutathione peroxidase modules encoded by RNA viruses. *Biol Trace Elem Res* 1999;70:97–116.
30. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:1536–44.
31. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005;31:327–37.
32. Angstwurm MWA, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann Ch, Spes CH, Abel P, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): Results of a prospective randomised, placebo controlled multi-centre study in patients with severe SIRS, sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006 (in press).
33. Angstwurm MW, Gärtner R. Practicalities of selenium supplementation in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:233–8.
34. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol* 2005;184:455–65.
35. Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1687–91.
36. Gärtner R, Gasnier BCH. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. *Biofactors* 2003;19:165–70.
37. Moncayo R, Moncayo H, Kapelari K. Nutritional treatment of incipient thyroid autoimmune disease. Influence of selenium supplementation on thyroid function and morphology in children and young adults. *Clin Nutr* 2005;24:530–1.
38. Peretz A, Nève J, Duchateau JP, Famaey JP. Adjuvant treatment of recent onset rheumatoid arthritis by selenium supplementation. *Br J Rheumatol* 1992;31:281–6.
39. Angstwurm MW, Schopohl J, Gärtner R. Selenium substitution has no direct effect on thyroid hormone metabolism in critically ill patients. *Eur J Endocrinol* 2004;151:47–54.
40. Glatte E, Thomassen Y, Thoresen SO, Haldorsen T, Lund-Larsen PG, Theodorsen L, et al. Prediagnostic serum selenium in a case-control study of thyroid cancer. *Int J Epidemiol* 1989;18:45–9.
41. Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev* 2005;26:504–24.
42. Burk RF, Hill KE, Motley AK. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. *J Nutr* 2003;133(Suppl 1):1517S–20S.
43. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski M, Hafner G, Tiret L, et al. AtheroGene Investigators. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2003;349:1605–13.
44. Schrauzer GN, White DA, Schneider CJ. Cancer mortality correlation studies. III. Statistical association with dietary selenium intakes. *Bioinorg Chem* 1977;7:35–56.
45. Combs GJ, Gray WP. Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol Ther* 1998;79:179–92.
46. Knekt P, Marniemi J, Teppo L, Heliovara M, Aromaa A. Is low selenium status a risk factor for lung cancer? *Am J Epidemiol* 1998;148:975–82.
47. Rayman MP. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proc Nutr Soc* 2005;64:527–42.
48. Seo YR, Sweeney C, Smith ML. Selenomethionine induction of DNA repair response in human fibroblasts. *Oncogene* 2002;21:3663–9.
49. Kowalska E, Narod SA, Huzarski T, Zajacsek S, Huzarska J, Gorski B, et al. Increased rates of chromosome breakage in BRCA1 carriers are normalized by oral selenium supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1302–6.
50. Garland M, Morris JS, Stampfer MJ, Colditz GA, Spate VL, Baskett CK, et al. Prospective study of toenail selenium

- levels and cancer among women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:497–505.
51. Ramaekers VT, Calomme M, Van den Berghe D, Makropoulos W. Selenium deficiency triggering intractable seizures. *Neuropediatrics* 1994;25:217–23.
52. Rayman M, Thompson A, Warren-Perry M, Galassini R, Catterick J, Hall E, et al. Impact of selenium on mood and quality of life: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2006;59:147–54.
53. Rayman M. The importance of selenium to human health. *The Lancet* 2000;356:233–41.
54. Akbaraly NT, Arnaud J, Hininger-Favier I, Gourlet V, Rousset AM, Berr C. Selenium and mortality in the elderly: results from the EVA study. *Clin Chem* 2005;51:2117–23.