

# Selen in der Umweltmedizin

## Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“

### 1 Einleitung

Bis in die 1950er-Jahre wurde Selen (Se) für die menschliche Gesundheit überwiegend als ein Stoff mit toxischem Potenzial wahrgenommen. Ab 1957 mehrten sich die Hinweise auf eine Essenzialität von Selen [1]. 1973 wurde Selen als Komponente der Glutathion-Peroxidase (GPx) identifiziert [2]. Es folgten weitere Erkenntnisse zur Rolle des Selens im menschlichen und tierischen Organismus [3].

Selen kommt sowohl anorganisch als auch in organisch gebundener Form vor. Die organischen Verbindungen lassen sich in pflanzlichen Nahrungsmitteln sowie in tierischen Lebensmitteln in sehr unterschiedlichen Konzentrationen nachweisen. Dies ist u. a. auf regionale Unterschiede in den natürlichen Selengehalten der Böden und auf den Einsatz selenangereicherter Dünge- und Futtermitteln zurückzuführen. So weisen einige Gegenden Deutschlands selenarme Böden auf, und bei Versauerung der Böden ist die Verfügbarkeit für die Aufnahme durch Pflanzen vermindert. Stark an regionalen und pflanzlichen Produkten ausgerichtete oder einseitige Verzehrsgewohnheiten können daher unter Umständen bei den betreffenden Personen zu einer suboptimalen Selenversorgung führen. Von Seiten der ernährungswissenschaftlichen Gesellschaften [4] geht man jedoch von einer ausreichenden Selenversorgung der Bevölkerung aus. Dessen ungeachtet werden zahlreiche Mineralstoffpräparate und „Multivitaminpräparate“ als Nahrungsergänzungsmittel im Handel angeboten, die Selen in anorganischer oder organischer Form enthalten und offenbar regen Zuspruch seitens der Verbraucher erfahren. Darüber hi-

naus wird Selen als Krebsprophylaktikum und teilweise auch in der Krebsbehandlung komplementär eingesetzt sowie von einem Teil der Umweltmediziner bei Patienten mit umweltbezogenen Gesundheitsstörungen therapeutisch eingesetzt. Vielfältige Beziehungen bestehen dabei zur so genannten orthomolekularen Medizin, deren Vertreter in prophylaktischer oder therapeutischer Absicht hoch dosiert Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente verabreichen [5, 6].

Der vorliegende Beitrag enthält zunächst Angaben zu den relevanten Selenpezies, zum Vorkommen von Selen in Umweltmedien, zur Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung sowie zur physiologischen Funktion und Toxizität des Selens. Es folgen Ausführungen zum Selenmangel und seinen Symptomen, zur Selenversorgung und dem Selenbedarf, zur Ermittlung des Selenversorgungsstatus und schließlich zur Prophylaxe und Therapie mit Selen. Besonders werden die in der umweltmedizinischen Praxis wichtigen Fragen nach der Diagnostik eines individuell bestehenden Selenmangels und den Kriterien für eine Substitution behandelt.

### 2 Selenpezies

Selen kommt in verschiedenen chemischen Formen vor. In der unbelebten Natur und bei industriellen Prozessen spielen vor allem die anorganischen Verbindungen eine Rolle. In der belebten Natur dominieren die organischen Verbindungen. In Hefen und Pflanzen kommt Selen vor allem als Selenomethionin vor. Tiere bilden kein Selenomethionin, wohl aber Selenocystein [7]. Bei beiden Verbin-

dungen ist das Schwefelatom der Aminosäure durch ein Selenatom ersetzt. Selenocystein ist der spezifische katalytische Bestandteil der selenabhängigen Enzyme. Es ist inzwischen als 21. Aminosäure etabliert. Im Gegensatz dazu wird Selenomethionin an Stelle von Methionin unspezifisch in viele Proteine eingebaut, ohne dabei eine Funktion auszuüben; es wird als Selenspeicherform angesehen. **■ Tabelle 1** gibt eine Übersicht über biologisch und technisch wichtige Selenpezies (s. auch Abschnitt Aufnahme, Kinetik und Metabolismus).

### 3 Vorkommen

Selen ist ein ubiquitär vorkommendes Element [8, 9]. Trotz seiner großen Bedeutung als Bestandteil von Halbleitern spielen technische Produkte für die Exposition der Allgemeinbevölkerung praktisch keine Rolle. Auch ist die Konzentration in der Luft vernachlässigbar niedrig. So ist die Nahrung mit Abstand der wichtigste Expositions- und Aufnahmepfad für den Menschen. Für verschiedene Umweltmedien gibt es Grenz- und Richtwerte (**■ Tabelle 2**).

#### 3.1 Selen in der Nahrung

Die Menge von Selen in Nahrungsmitteln hängt stark vom Selengehalt des Bodens ab. Selenarme Böden in Europa finden sich insbesondere in Deutschland, Schottland, Dänemark, in Teilen der Balkanländer und in Finnland. In manchen selenarmen Gebieten werden dem Boden selenthaltige Düngemittel zugeführt, z. B. in Finnland seit 1984. Um eine Mangelversorgung zu vermeiden, darf dem Futter

Biologisch und technisch wichtige Selenspezies			
Oxidationsstufe	Bezeichnung	Formel	Funktion, Vorkommen
Se <sup>2-</sup>	• Selenwasserstoff	H <sub>2</sub> Se	Metabolit (nicht frei)
	• Methylselenol	CH <sub>3</sub> SeH	Metabolit
	• Dimethylselenid	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Se	Atemluft
	• Trimethylselenium-Ion	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Se <sup>+</sup>	Urin
	• Selenocystein	HSe-CH <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-COOH	In Selenoenzymen
	• Se-Methylselenocystein	CH <sub>3</sub> Se-CH <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-COOH	In Knoblauch, Broccoli
	• Selenomethionin	CH <sub>3</sub> Se-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-COOH	Unspez. Se-Proteine
	• Schwermetallselenide	CuSe, AgSe, HgSe	Selenmineralien
Se <sup>0</sup>	Elementares Selen	3 Modifikationen	Techn. Anwendung
Se <sup>4+</sup>	• Selendioxid	SeO <sub>2</sub>	Techn. Anwendung
	• Selenige Säure	H <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub>	
	• Na-Selenit	Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub>	Metabolit, Suppl.
Se <sup>6+</sup>	• Selensäure	H <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub>	
	• Na-Selenat	Na <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub>	Metabolit, Suppl.

Richtwerte, Grenzwerte	
Matrix	Richtwert/Grenzwert
Luft am Arbeitsplatz (MAK-Wert, 2004)	• 0,05 mg/m <sup>3</sup> E • 0,05 mg/m <sup>3</sup> (Selenwasserstoff)
Boden (n. LAGA)	
• Kinderspielplatz	40 mg/kg
• Wohngebiete	80 mg/kg
• Park- und Freizeitanlage	200 mg/kg
Trinkwasser (TrinkwV 2001)	0,01 mg/l
Futtermittel	0,5 mg/kg

*E gemessen als einatembare Fraktion.*

von Schlachttieren Selenit oder Selenat zugesetzt werden.

In Abhängigkeit vom natürlichen Selengehalt des Bodens und der Zugabe von Selen zum Kunstdünger und zu Futtermitteln enthalten Nahrungsmittel regional unterschiedliche Mengen an Selen. Da die Gehalte im Einzelfall in Abhängigkeit von Herkunft und Entstehung eines Nahrungsmittels stark schwanken können, sind Abweichungen von den Angaben in **■ Tabelle 3** zu erwarten. Diese ermöglichen deshalb nur eine grobe Orientierung bei der Abschätzung der individuellen Selenaufnahme. Im Vergleich zu anderen Ländern enthalten die Lebensmittel aus der Bundesrepublik Deutschland insgesamt eher niedrige Selengehalte.

In pflanzlichen Nahrungsmitteln liegt Selen fast ausschließlich in Form von Selenomethionin und in tierischen Nahrungsmitteln hauptsächlich als Selenocystein vor. Eine eiweißreiche Nahrung, z. B. Fleisch, Geflügel, aber auch Getreide und Nüsse – besonders die Paranuss –, enthält deshalb mehr Selen als eine eiweißarme Nahrung. Obst und Gemüse tragen in der Regel nur wenig zur Versorgung mit Selen bei.

### 3.2 Trinkwasser

Das Trinkwasser spielt für die Selenversorgung in Deutschland praktisch keine Rolle. Der Grenzwert der TrinkwV liegt bei 0,01 mg/l und wird in der öffentlichen Wasserversorgung problemlos eingehalten.

Selen in Nahrungsmitteln	
Nahrungsmittel	Selengehalt [µg/kg]
<i>Tierische Nahrungsmittel</i>	
• Rindfleisch	20–80
• Hühnerfleisch	30–100
• Schweinefleisch	50–150
• Leber	50–200
• Niere	500–2000
• Fische und Schalentiere	200–500
• Hühnerei	100–200
• Milch	5–20
• Käse	20–200
<i>Pflanzliche Nahrungsmittel</i>	
• Öle	<5
• Gemüse (Kartoffel, Bohnen, Sellerie)	10–30
• Speisepilze	20–100
• Obst (Apfel, Banane, Orange)	<10
• Getreide	10–500
• Nüsse (Erdnuss, Walnuss)	20–200
• Paranuss, „Brasilmuss“	2000–5000

*Angaben nach [10].*

ten. Der Leitwert von 0,01 mg/l wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) anhand eines NOAEL von 4 µg/kg Körpergewicht/Tag mit einer Ausschöpfung von 10% für Trinkwasser festgelegt [11].

### 3.3 Muttermilch

Der mittlere Selengehalt der Muttermilch in Deutschland beträgt in der ersten Stillwoche zwischen 18 µg/l und 30 µg/l [12], fast ausschließlich in Form von Selenomethionin oder Selenocystein (als Glutathion-Peroxidase=GPx). Die höchsten Gehalte werden im Kolostrum gefunden. Wichtig ist bei der Betrachtung der Selenversorgung während der Stillzeit, dass die Konzentrationen in der Muttermilch mit einer Halbwertszeit von ca. 50 Tagen abfallen. Im Mittel nimmt ein gestillter Säugling 12,5 µg Selen pro Tag auf. Um Mangelerscheinungen zu verhindern, werden als Mindestmenge etwa 4 µg Se/l Muttermilch angenommen. Nach Beobachtungen im Gebiet von Keshan (China) traten Mangelkrankungen bei Selengehalten von unter 3 µg Se/l Muttermilch auf [13].

Die Gehalte in der Muttermilch sind in der Regel etwa 2fach höher als in Kuh-

milch und industriell gefertigten Muttermilchersatzprodukten, die zudem je nach Herkunftsregion variieren können (Europa: Säuglingsanfangsnahrungen 2,7–8 µg/l; Folgenahrung 5,2–13 µg/l [14]). Dadurch beträgt die Aufnahme bei Verwendung von Muttermilchersatzprodukten im günstigsten Fall etwa 6 µg und im ungünstigsten Fall 2 µg pro Tag. Bei den üblicherweise unter 10 µg/l liegenden Gehalten in künstlichen Säuglingsnahrungen kommt es beim Säugling zu einem Abfall der Selenerspiegel und der GPx-Aktivität, ohne dass damit klinisch relevante Symptome verbunden sind [15]. Bei Frühgeborenen ist die Selenaufnahme unzureichend, sodass nach der Geburt der Selenpiegel abfällt [16, 17, 18].

#### 4 Aufnahme, Metabolismus, Ausscheidung

Lösliche anorganische und organische Selenverbindungen werden im Allgemeinen rasch und zu mehr als 50% im Gastrointestinaltrakt resorbiert [19]. In Niere und Leber finden sich höhere Spiegel als in anderen Organen, wobei die Muskulatur aufgrund ihrer Masse den größten Pool darstellt. Selenomethionin kann nach der Resorption und Verteilung unsystematisch an Stelle von Methionin in „selenhaltige“ Proteine (z. B. Albumin, Hämoglobin) eingebaut werden und wird dann als längerfristige Selenspeicherform (Monate) angesehen [7]. Selenocystein hingegen wird nicht anstelle von Cystein in Proteine eingebaut. Selenomethionin, das nicht für die Eiweißsynthese verwendet wird, wird wie Methionin abgebaut, wobei Selenocystein entsteht. Die Selenverfügbarkeit ist somit auch vom Methioninumsatz abhängig.

Selenit wird im Blut in den Erythrozyten enzymatisch zu Selenwasserstoff reduziert und zu Selenid umgewandelt. Selenat und Selenocystein werden ebenfalls zu Selenid umgewandelt. Somit ist Selenid die zentrale metabolische Selenspezies und der Vorläufer von Selenocystein. Dieses entsteht durch Übertragung von Selen auf die Aminosäure Serin. Das gebildete Selenocystein wird dann mittels einer spezifischen t-RNA in stöchiometrischer Menge in die selenabhängigen Enzyme eingebaut. Da anorganisches Selen spezifisch über die Synthese von Seleno-

Tabelle 4

Selenoproteine (Selenocystein stöchiometrisch enthaltende Proteine)	
Selenoprotein und Lokalisation	Abkürzung, Funktion
Glutathionperoxidasen (GPx1–4) • Zelluläre oder zytosolische (klassische) • Gastrointestinale • Plasma • Phospholipid-Hydroperoxid Glutathionperoxidase • Spermien Nucleus PHGPx	Reduktion von Peroxiden c-GPx, gi-GPx, p-GPx PH-GPx, mitochondriale PH-GPx sn-GPx
Thioredoxin Reduktase (3 Isoformen)	• Reduktion von oxidierten Thiolgruppen • Regulation des Zellwachstum
Jodthyronin-5'-Dejodase Typ I, II, III	5'-D I–III, Schilddrüsenfunktion (T4>T3)
Prostatisches epitheliales Selenoprotein	PES
Selenoprotein P	SeP, Transportprotein im Plasma
Selenoprotein W	SeW, Muskel
Selenoprotein R	SeR, Methionin Sulfoxid Reduktase
Selenophosphat synthetase	SPS2, Synthese von Selenocystein
15 kDa Selenoprotein	Hoher Gehalt in der Prostata, Funktion unbekannt

Tabelle 5

Selenstatus und Maximierung von funktionellen Selenoproteinen [29, 33, 34]		
Selenoprotein	Selen in Plasma [µmol/l Plasma]	Selen in Plasma [µg/l Plasma]
Plasma GPx	1–1,2	80–95
Zelluläre GPx (Erythrozyten)	1–1,2	80–95
Zelluläre GPx (Thrombozyten)	1,2–1,5	95–115
Selenoprotein P	0,9–1,1	70–90
Jodthyronin 5'-Dejodase	0,8	65

cystein in die funktionellen Selenoproteine eingebaut wird, sättigt es die funktionellen Selenoproteine schneller als organisches Selen.

Wegen des unspezifischen und unregulierten Einbaus in Körperproteine führt eine hoch dosierte Supplementierung mit organischen Selenpräparaten zu höheren Gehalten im Blut und Gewebe, während die Supplementierung mit Selenit zu Konzentrationen führt, die stöchiometrisch der Sättigungskonzentration der jeweiligen Selenoproteine entspricht, da überschüssiges anorganisches Selen schneller eliminiert wird. Bei höherer Selenzufuhr wird Selenwasserstoff in Form von Methylselenol sowie Dimethylselenid exhalier [20] und als Trimethylselenium-Ion renal eliminiert [21, 22].

Ein Teil des Selens wird biliär ausgeschieden und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf [23]. Die Verluste durch renale und fäkale Ausscheidung spiegeln im Gleichgewicht die mittlere tägliche Aufnahme wider. Die Elimination von Selen erfolgt biphasisch mit mittleren Halbwertszeiten von 2,4±0,3 und 162±9 Tagen. Als terminale Halbwertszeit nach Aufnahme von Selenit werden 65–115 Tage angegeben, nach Aufnahme von Selenomethionin 200–300 Tage.

#### 5 Physiologische Funktion

Selen ist ein essenzielles Spurenelement und ist in Form von Selenocystein struktureller Bestandteil zahlreicher Enzyme sowie funktioneller Proteine und hat wichti-

ge Funktionen im antioxidativen System, der Regulation des Schilddrüsenhormonstoffwechsels, des Zellwachstums und der Eicosanoidbiosynthese. Selenhaltige Proteine können in 2 Gruppen aufgeteilt werden: unspezifische selenhaltige Proteine und spezifische funktionelle Selenoproteine, die wiederum in Selenbindungs-/Transportproteine und Selenoenzyme eingeteilt werden können (■ **Tabelle 4**). Für 2 selenhaltige Enzymfamilien, die Glutathionperoxidasen und die Dejodasen, sind die biochemischen Funktionen gut charakterisiert. Inzwischen sind weitere selenhaltige Proteine bekannt [24, 25]. Alle enthalten Selenocystein, das genetisch über das üblicherweise sonst als Stop-Codon fungierende UGA Codon der mRNA im Zusammenwirken mit einem Selenocystein Insertions Element (SECIS) in der Proteinbiosynthese eingelesen wird [26].

Ein Meilenstein zum Nachweis der Essentialität des Selen für den menschlichen Organismus war die Isolierung des Enzyms Glutathionperoxidase (GPx) [2]. Die Glutathionperoxidase enthält pro Mol 4 Mol Selen in Form von Selenocystein, das im aktiven Zentrum sitzt. Heute sind 4 GPx-Enzyme bekannt, die „klassische“ zelluläre (zytoplasmatische) GPx<sub>1</sub>, die gastrointestinale GPx<sub>2</sub>, die extrazelluläre Plasma-GPx<sub>3</sub> und die Phospholipid-Hydroperoxid-GPx<sub>4</sub> (PHGPx). Sie katalysieren die Reduktion von Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) und Lipidperoxiden (ROOH) zu Wasser bzw. den entsprechenden Alkoholen unter Bildung von oxidiertem Glutathion. Es besteht ein funktioneller Synergismus mit der Zink/Kupfer-abhängigen Superoxid-Dismutase (SOD), welche die O<sub>2</sub>-Radikale zu den Peroxiden reduziert, die dann durch GPx unschädlich gemacht werden. Die Phospholipid-Hydroperoxid-Glutathionperoxidase kann oxidativ geschädigte Phospholipide – insbesondere in Zellmembranen – reduzieren, wenn genügend Vitamin E vorhanden ist. Funktionell ähnlich ist die Thioredoxin-Reduktase einzuordnen, die oxidierte Thiolgruppen reduziert und andere Antioxidanzsysteme wie Vitamin C und Vitamin E regeneriert. Diesen Redoxenzymen kommt somit eine wichtige Schlüsselfunktion innerhalb des Schutzes der Zellen vor Sauerstoff und dessen reaktiven Spezies (oxidativem Stress) zu. Neben der Bedeutung

als Antioxidanzien sind auch regulierende Funktionen im Stoffwechsel der Arachidonsäure und Funktionen als Strukturproteine, Schalter in der Signaltransduktion und der Pro-Oxidation zu nennen [24, 25].

Die Dejodase Typ I bewirkt die Umsetzung des Schilddrüsenhormons T<sub>4</sub> zum aktiven T<sub>3</sub> und die Dejodierung von T<sub>3</sub> zu inaktivem T<sub>2</sub>. Unter Selenmangel steigt der Serum-T<sub>4</sub>/T<sub>3</sub>-Quotient an. Die Dejodase Typ II und Typ III regulieren die lokalen T<sub>3</sub>-Konzentrationen. Das Selenoprotein P ist vermutlich das zentrale Transportprotein, das die Selenaufnahme aus der Nahrung ermöglicht und für die Verteilung in die Körperorgane wichtig ist. Bei Fehlen von Selenoprotein P reichern sich in der Leber hohe Selengehalte an, dafür tritt aber in anderen Organen wie in den Nieren, den Hoden oder im Gehirn ein Selenmangel und eine verminderte Bildung selenhaltiger Enzyme auf. Gleichzeitig hat Selenoprotein P extrazellulär antioxidative Wirkungen. Die Funktion des Selenoprotein W im Skelettmuskel ist nicht genau bekannt, die Weißmuskelerkrankung bei Selenmangel deutet aber auf eine wichtige Funktion hin. Das Enzym Selenophosphat synthetase spielt eine wesentliche Rolle beim Einbau von Selen als Selenocystein in funktionelle Selenoproteine. Als selenhaltiges Enzym katalysiert es die Synthese von Monoseleniumphosphat – den Prekursor für Selenocystein.

Die Expression der einzelnen funktionellen Selenoproteine weist unterschiedliche Maxima mit Bezug auf die Selenzufuhr und die Selengehalte im Blut auf (■ **Tabelle 5**), zudem scheinen auch die maximalen Enzymaktivitäten individuell unterschiedlich zu sein [27]. Während die Dejodasen unter einer täglichen Zufuhr von 40–55 µg Se maximal stimuliert sind, benötigt die Plasma GPx eine höhere Selenzufuhr [28, 29, 30, 31, 32]. Als obere Aufnahmemenge zur maximalen Expression der Plasma- und Vollblut-GPx-Aktivität wurden durchschnittlich 90 µg/d ermittelt [33]. Der untere Wert, der für eine Sättigung der GPx-Aktivität ausreichen soll, liegt bei 55 µg/Tag und um 2/3 der maximalen Aktivität zu erreichen bei 39 µg/Tag [33].

Bezogen auf das Human-Biomonitoring ist die Plasma-GPx bei einer Serumkonzentration von 1,0–1,20 µmol Se/l

(~80–95 µg/l) maximal aktiv, die c-GPx in Thrombozyten bei 1,25–1,45 µmol/l und die c-GPx in Erythrozyten bei 1,77 µmol/l [27, 28]. Ein Unterschied der maximalen Expression besteht auch zwischen organischen und anorganischen Selensupplementen, wobei für organische Formen (Hefe, Selenomethionin) höhere Selenserumspiegel bei gleicher GPx-Stimulierung beobachtet werden, was dadurch erklärlich ist, dass ein Teil des Selen im Blut in Form unspezifischer selenhaltiger Selenomethionin-Proteine inkorporiert ist.

Es besteht eine Hierarchie der spezifischen Selenoproteine [35], d. h., bei einem Selenmangel wird die Versorgung des Gehirns, der endokrinen Drüsen (Schilddrüse) und der Fortpflanzungsorgane gegenüber der Leber, der Skelettmuskulatur und dem Herzmuskel bevorzugt. Die Bildung der Typ-I-Jodthyronin-Dejodase und anderer Selenoproteine hat Priorität vor der Plasma GPx. Die c-GPx fällt eher bei einem Selenmangel ab als beispielsweise die PH-GPx, deren Aktivität (bei einem Selenmangel) länger erhalten bleibt und die bei Wiederverfügbarkeit von Selen auch schneller, d. h. vor der c-GPx normalisiert wird.

## 6 Toxizität von Selen

Eine allgemeine Darstellung findet sich an anderer Stelle [36] und kann wegen der Vielfalt der Selenverbindungen, die in hohen Konzentrationen zur Selenintoxikation führen und wegen der unterschiedlichen Art der Aufnahme (oral, inhalativ, kutan, intravenös) hier nicht aufgenommen werden. Selenomethionin weist eine geringere akute Toxizität auf als anorganische Selenverbindungen, bei chronischer Zufuhr wird jedoch von einer ähnlichen oder sogar höheren Toxizität ausgegangen [37, 38]. Selen hat eine relativ geringe therapeutische Breite, deshalb sollte in der Umweltmedizin auch die Möglichkeit einer übermäßigen Selensupplementierung mit Folge einer Selenintoxikation bedacht werden, wie Einzelkasuistiken [39, 40] und Mitteilungen über erhöhte Selengehalte im Biomonitoring bei umweltmedizinischen Ambulanzen zeigen (Dott und Wiesmüller, persönliche Mitteilung).

Die im Folgenden dargestellten Symptome einer chronischen Selenintoxikation

on (Selenosis) wurden in mehreren Fallbeschreibungen beim Menschen nach oraler Zufuhr hoher Selendosen mit dem Trinkwasser oder/und der Nahrung, nach Verzehr selenhaltiger Nüsse sowie nach Supplementierung mit falsch dosierten Selenpräparaten beschrieben. Entsprechende Beobachtungen wurden vor allem in den USA (Süd Dakota, Wyoming), China und Venezuela in Gebieten mit hohem Selengehalt der Böden gemacht.

Die Symptome der chronischen Selenintoxikation sind z. B.:

- knoblauchartiger Atemgeruch durch Dimethylselenid,
- fleckige, streifige, brüchige Nägel und deren Verlust,
- brüchige Haare, Haarausfall,
- Zahnverfall, Zahnverlust,
- Entfärbung der Haut, Hautausschläge,
- Schmerzen in den Extremitäten,
- Hyperreflexie.
- gastrointestinale Beschwerden,
- Müdigkeit, Trägheit, Erschöpfung, Gleichgültigkeit, Leistungsschwäche.

Gleichzeitiges Auftreten mehrerer der oben beschriebenen Symptome kann auf das Vorliegen einer Selenosis hinweisen. Die Symptome traten erst nach täglicher Zufuhr von mehr als 1000 µg Selen über einen längeren Zeitraum auf. Von verschiedenen Institutionen wurden ausgehend vom NOAEL (no observed effect level) obere sichere Bereiche der Selenaufnahme für Erwachsene mit 300–400 µg Se/Tag abgeleitet, bei deren Einhaltung keine unerwünschten Selenwirkungen auftreten. Von der WHO/FAO/IAEA [41] wurde als obere sichere Dosis ein Wert von 400 µg/d genannt auf Grundlage eines NOAEL von 4 µg/kg KG [11]; in ähnlicher Größenordnung liegen die Werte des Scientific Committee on Food (SCF) [42] mit 300 µg/Tag und des Food and Nutrition Board (FNB) der US National Academy of Sciences [43] mit 400 µg/Tag. Von der US-EPA wurde als NOAEL für das Krankheitsbild einer Selenosis eine Zufuhr von 15 µg/kg KG und Tag angenommen und unter Berücksichtigung eines Unsicherheitsfaktors von 3 für sensible Individuen eine Referenzdosis von 5 µg/kg KG und Tag abgeleitet [44], bei der keine adversen gesundheitlichen Effekte zu erwarten sind. Von anderen Au-

toren [45] werden erste adverse Effekte bereits ab 300 µg/Tag vermutet, ein Befund der durch Untersuchungen gestützt wird, die bei einer Gesamtzufuhr von 300 µg/Tag eine subklinische Hypothyreose (Anstieg Thyreotropin, Abfall T<sub>3</sub>) beschreiben [46]. Für Kleinkinder wird empfohlen [47], dass 40 µg/d mit der Nahrung nicht überschritten werden sollten.

### 7 Selenmangel, Selenmangelkrankungen

Eine Unterversorgung mit Selen (<20 µg/Tag) kann durch totale parenterale Ernährung und durch Diäten ohne adäquaten Selenzusatz sowie eine gastrointestinale Malabsorption (Morbus Crohn, Zöliakie, Dünndarmresektion) verursacht werden. Weitere Risikogruppen für Selenmangel sind Vegetarier und Alkoholiker. Endemisch tritt ein manifester Mangel in geeigneten Selenmangelgebieten und bei unzureichender Selenzufuhr durch regionale Lebensmittel auf. Es besteht ein Synergismus in Bezug auf eine Lipidperoxidation zwischen Selenmangel und Vitamin-E-Mangel. Mangelsymptome sind wie bei der Selenosis Müdigkeit und Leistungsschwäche sowie Haarausfall. Daneben kann es zu Leberfunktionsstörungen, Arthritis, Weißfärbung der Fingernägel, Muskelschwäche und Infertilität kommen. Die Keshan-Krankheit ist eine endemisch vorkommende dilatative Kardiomyopathie, von der vor allem Kinder und Frauen im gebärfähigem Alter betroffen waren. Die Aktivität der GPx beträgt weniger als ein Drittel der maximalen Aktivität. Für die Keshan-Krankheit ist Selenmangel eine notwendige, aber nicht alleinige Voraussetzung. Wahrscheinlich sind ein Vitamin-E-Mangel und infektiöse Faktoren (Coxsackie-Viren) durch eine nachweisliche mutationsbedingte Virulenzsteigerung der Viren in selenverarmten Organismen [48, 49] beteiligt. Ein deutlicher Rückgang der Inzidenz der Keshan-Krankheit wurde beobachtet, nachdem die betroffenen Bevölkerungsgruppen mit Selenit supplementiert wurden.

Eine weitere mit Selenmangel in Zusammenhang gebrachte Krankheit ist die Kashin-Beck-Krankheit, eine dystrophische Osteoarthrose und Spondyloarthrose, die in Selenmangelgebieten in China, Korea,

Tibet und Sibirien endemisch aufgetreten ist. Charakteristisch ist eine Störung des endochondralen Wachstums sowohl der kurzen als auch der langen tubulären Knochen. Ein alleiniger pathophysiologischer Zusammenhang mit Selenmangel ist heute jedoch strittig. Als primäre Ursache wird Jodmangel angenommen, da seit der Einführung der Jodsupplementierung in China die Inzidenz rückläufig ist und die Krankheit bei Kindern durch Jodsupplementierung günstig beeinflusst wird [50].

Ein Selenmangel kann eine Hypothyreose zur Folge haben [51]. Myxödematöser Kretinismus, verbunden mit teigigen Veränderungen der Haut und Schwellungen der Augenlider, wird bei Kindern in Zentralafrika angetroffen und wird auf einen kombinierten Mangel an Selen und Jod zurückgeführt [52, 53, 54].

In den westlichen Industrieländern wird ein offensichtlicher Selenmangel nicht beobachtet. Dennoch wird diskutiert, ob die nutritive Selenversorgung optimal ist und welche Folgen eine suboptimale Selenversorgung haben könnte [28].

## 8 Bedarf und Versorgung

### 8.1 Bedarf

Die beim Menschen mindestens erforderliche Aufnahme von Selen wurde mit 16–70 µg Se pro Tag (0,3–1,1 µg Se pro kg Körpergewicht pro Tag) ermittelt, d. h., zur Verhütung von offensichtlichen Selenmangelzuständen reicht vermutlich bereits eine Selenzufuhr von 0,3 µg/kg Körpergewicht und Tag (20 µg/d für einen 70 kg schweren Erwachsenen) aus. Der minimale Selenbedarf wurde mittels einer Supplementierung von Selen in der Keshan-Region in China bestimmt, indem bei Patienten mit Selenmangel die Sättigung der Plasma-GPx unter ansteigender Dosierung mit Selen gemessen wurde. Es wurde festgestellt, dass 20 µg/Tag das Auftreten der Keshan-Krankheit verhindern können und dass bei 40 µg/d die Enzymaktivität maximiert war. Umgerechnet auf das Körpergewicht in den Industrienationen wurde daraus eine empfohlene tägliche Aufnahmemenge (RDA<sup>1</sup>) von 55 µg für Frauen und 70 µg für Männer abgeleitet [43]. Von der WHO wur-

<sup>1</sup> RDA: recommended dietary allowance.

Tabelle 6

### Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung zur nutritiven täglichen Selenaufnahme [4]

	Lebensalter	Selenaufnahme [µg/Tag]
Säuglinge	• 0 bis unter 4 Monate	5–
	• 4 bis unter 12 Monate	7–30
Kinder	• 1 bis unter 4 Jahre	10–40
	• 4 bis unter 7 Jahre	15–45
	• 7 bis unter 10 Jahre	20–50
	• 10 bis unter 13 Jahre	25–60
	• 13 bis unter 15 Jahre	25–60
Jugendliche und Erwachsene	15 Jahre und älter	30–70
Schwangere und Stillende		30–70

Tabelle 7

### Schema zur Diagnose eines Selen-Mangels [12]

Serum/Plasma [µg/l]	Vollblut [µg/l]	Erythrozyten [µg/g Hb]	Befund
Normal >50	Normal >60	Normal >0,2	Unauffällig
Niedrig <50	Normal bis niedrig	Normal bis niedrig	Mittelfristige Unterversorgung
Niedrig <50	Niedrig <60	Niedrig <0,2	Langfristige Unterversorgung
Normal >50	Niedrig <60	Niedrig <0,2	Unterversorgung in Kompensation

den etwas niedrigere Werte mit 30 µg/Tag für Frauen und 40 µg/Tag für Männer festgelegt, da man von einem ausreichenden Selenstatus bei einer zu 2/3 maximierten Aktivität der Plasma-GPx als Zielparameter ausging [41]. Die skandinavischen Länder empfehlen zwischen 30 und 60 µg/Tag für Frauen und Männer, in England werden 60 bzw. 75 µg täglich empfohlen, die Werte aus Australien sind mit 70 und 85 µg/Tag geringfügig höher. Von der US National Academy of Sciences [43] werden als RDA 55 µg Selen pro Tag mit der Nahrung für Erwachsene als optimale Versorgung empfohlen; wegen des höheren Bedarfs werden für Schwangere und stillende Frauen etwas höhere Aufnahmemengen empfohlen:

- Erwachsene (Männer und Frauen) 55 µg/d,
- Schwangerschaft 60 µg/d,
- Stillzeit 70 µg/d.

Für die Vereinigten Staaten empfiehlt die Behörde (FDA) im Übrigen keine weitere

Supplementierung, da dort die normale Nahrungszufuhr die empfohlene Zufuhr (RDA) deckt. Das FNB [43] empfiehlt als Aufnahme (adequate intake) für Säuglinge im ersten Lebenshalbjahr 15 µg/Tag und für Säuglinge im 2. Lebenshalbjahr 20 µg/Tag. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) hat für Jugendliche und Erwachsene (15-jährige und ältere Personen) eine Aufnahme von 30–70 µg/d als Empfehlung ausgesprochen [4]. Diese nach Alter gestaffelten Werte sind in der **Tabelle 6** zusammengestellt.

## 8.2 Versorgung

Selen wird nahezu ausschließlich über die Nahrung aufgenommen. In der Bundesrepublik Deutschland wird die Versorgung hauptsächlich durch Verzehr von Wurst- und Fleischwaren gedeckt und ist in der Regel mit cholesterinreicher Nahrung verbunden [12]. Obst und Gemüse sind selenarm. Bei der Bilanzierung einer adäquaten Zufuhr von Selen ist zu berücksichtigen, dass der Selengehalt von Nahrungsmitteln

entscheidend vom Selengehalt des Bodens sowie der Bioverfügbarkeit von Selen im Boden abhängt [55]. Deshalb kann die Ernährungsanamnese keinen zuverlässigen Aufschluss über die Selenzufuhr geben. Erwachsene nehmen etwa 0,7 µg Selen pro kg Körpergewicht und Tag auf [12]. Junge Menschen sollen nach der VERA-Studie [56] aus dem Jahre 1987/88 ca. 8–10 µg Selen pro Tag weniger aufnehmen. Nach einer Schätzung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung aus dem Jahre 2000 [4] beträgt die tägliche Selenaufnahme für Männer im Mittel 50 µg/d und für Frauen 45 µg/d. In einer jüngeren Duplikatstudie wurde die tägliche Aufnahme von Selen mit der Nahrung von Kleinkindern ermittelt. Die Aufnahme lag bei 19 µg/Tag (Mittelwert) mit einer Streubreite von 6–160 µg/Tag [57]. Damit lag bei 16% der Kinder die Gesamttageszufuhr unter den empfohlenen Werten (10–40 µg/Tag) der Deutschen Gesellschaft für Ernährung [4].

Zur Frage des Vorkommens und der Häufigkeit eines Selenmangels in der Bundesrepublik liegen keine sicheren Informationen vor. Eine endemisch vorkommende klinische Symptomatik eines Selenmangels, analog zum Jodmangel, ist bisher für die Bundesrepublik nicht beschrieben. Auch wenn die mittlere Selenaufnahme in Deutschland oberhalb des minimalen Selenbedarfes liegt, ist von der breiten Verteilungskurve der Serumspiegel her zu erwarten, dass bei Personen mit niedriger mittlerer Selenaufnahme mit der Nahrung zumindest ein latenter Selenmangel eintreten könnte. Ein Screening von mehr als 400 Kranken zur Ermittlung des Selenstatus an der Universitätsklinik Mainz hat ergeben, dass damals ca. 5–8% der Kranken niedrige Serum- und Vollblut-Selengehalte aufwiesen [58].

Die nutritive Selenaufnahme von Frauen in der Bundesrepublik während der Schwangerschaft und der Stillzeit ist vermutlich suboptimal. Der Verlust von Selen während der Stillzeit pro Tag wird für laktierende Mütter mit 12,5 µg Se angegeben [12]. Nach ca. 50 Tagen ist der Selengehalt der Muttermilch auf die Hälfte abgefallen, sodass sich bereits zu diesem Zeitpunkt eine unter den Empfehlungen des FNB [43] liegende Selenversorgung des Säuglings ergibt. Wird das Kind anders ernährt als mit Muttermilch, dann liegt die

Selenaufnahme des Neugeborenen unter den Empfehlungen, und die Bilanz wird negativ [59]. Nève [60] empfiehlt für Belgien, mit einer der Bundesrepublik Deutschland vergleichbaren Selenversorgung, 25–50 µg während Schwangerschaft und Stillzeit zu supplementieren.

In Großbritannien ist es in den letzten Jahren zu einem Rückgang der Selenversorgung gekommen [61, 62], was damit zusammenhängt, dass weniger selenreiches Getreide aus Nordamerika importiert wurde. Ob dies auch auf die Bundesrepublik zutrifft, ist nicht bekannt, da seit der VERA-Studie in den letzten 15 Jahren keine aktuelleren Studien zur Selenversorgung durchgeführt wurden.

## 9 Diagnose des Selenversorgungsstatus

### 9.1 Klinisches Bild

Weder die Angaben des Patienten über seine Symptome und Befindlichkeiten, noch die klinischen Zeichen der körperlichen Untersuchung geben ausreichende Informationen über den Selenversorgungsstatus; sie können allenfalls einen Verdacht aufkommen lassen.

### 9.2 Ernährungsanamnese

Die Ernährungsanamnese, die in der Regel auf Basis eines Ernährungswochenprotokolls erhoben wird, liefert nur eine grobe Abschätzung der Selenversorgung, da der Selengehalt definierter Nahrungsmittel in Abhängigkeit von deren Herkunft stark variieren kann. Eine Ernährungsanamnese muss unbedingt abklären, ob Selenpräparate und/oder Nahrungsergänzungsmittel eingenommen werden, damit eine eventuelle Überversorgung nicht übersehen wird.

### 9.3 Human-Biomonitoring

Am besten wird der Selenstatus mit dem Human-Biomonitoring durch die Bestimmungen der Selenkonzentration sowohl im Serum/Plasma als auch in Vollblut oder Erythrozyten (mit Bezug auf Hämoglobin) diagnostiziert. Selengehalte im Plasma/Serum stellen den Parameter der Wahl zur Erfassung des aktuellen Se-

lenstatus dar, während die Werte im Vollblut ein Langzeitparameter sind [29, 63]. So lässt sich ein mittelfristig bedingter subnormaler Selenstatus von einem längerfristig bedingten Selenmangel unterscheiden (■ **Tabelle 7**). Zur Bewertung des Selenstatus wird auch auf die Referenzwerte der Serum- und Vollblutselengehalte in ■ **Tabelle 10** hingewiesen.

Die Bestimmung von Selen im Plasma/Serum gibt bis zu Konzentrationen von 70–90 µg/l (0,9–1,1 µmol/l) einen Hinweis auf den Status, da die funktionellen Selenoproteine erst oberhalb dieser Konzentrationen ihr Maximum erreichen. Oberhalb dieser Konzentration werden die Gehalte im Serum und Vollblut stark von der nutritiv zugeführten Selenform – insbesondere durch die Aufnahme von Methionin und Selenomethionin – beeinflusst. Selengehalte im Urin geben Hinweise auf die aktuelle Zufuhr, erlauben aber keine Aussage über den funktionellen Selenstatus [29].

Ein anderes geeignetes Kriterium zur Bewertung des Selenstatus ist die Bestimmung der Aktivität der Plasma-Glutathionperoxidase (p-GPx). Die p-GPx ist ein Parameter, der eine suboptimale Selenversorgung relativ schnell anzeigt. Wegen der kürzeren Lebensdauer der Thrombozyten von 8–14 Tagen stellt die Plättchen-GPx, in Ergänzung zur Plasmaseleenbestimmung, einen sensiblen Parameter für die Selendepletion bzw. -repletion dar. Einen geeigneten Parameter zur funktionellen Diagnostik könnte auch Selenoprotein P darstellen. Der Anwendung dieser funktionellen Parameter in der Praxis stehen jedoch methodische Probleme der Standardisierung und die begrenzte Stabilität der Enzyme entgegen, sodass diese Diagnostik wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten bleibt. Eine Bestimmung der Glutathionperoxidase-Aktivität ist in der umweltmedizinischen Praxis auch wegen des bestehenden Zusammenhangs mit dem Selen Serumspiegel nicht zusätzlich erforderlich.

Selengehalte in Haaren und Nägeln werden nicht als geeignete Indikatoren des individuellen Selenstatus angesehen [43, 64, 65]. Zwar weisen Untersuchungen an Personengruppen darauf hin, dass manchmal eine Korrelation zwischen Haar/Nägel- und Serumwerten besteht (■ **Tabelle 8**). Aber nach der heutigen Einschät-

zung sind die individuellen Schwankungen bei Haaren/Nägeln größer als bei Serum, besonders im niedrigen Konzentrationsbereich; auch gibt es für Haar/Nägel keine zuverlässigen Referenzwerte. Haaranalysen, wie sie bei epidemiologischen Untersuchungen von Gruppen sinnvoll sein können, eignen sich deshalb nicht zur individuellen Diagnostik des Selenstatus [66, 67]. Falls dennoch Haar/Nägel-Messungen bei Einzelpersonen vorgenommen worden sind und die Ergebnisse auffällig erscheinen, sollte vor weiteren Maßnahmen eine Selenbestimmung im Serum nachgeholt werden.

## 9.4 Referenzwerte für Selen im Plasma/Serum

Mittlere Selenspiegel im Plasma/Serum und im Vollblut liegen in der Bundesrepublik bei 70 und 80 µg/l (■ **Tabelle 9**). Der Referenzbereich (5.–95. Perzentil) bei Erwachsenen beträgt etwa 50–120 µg/l Plasma oder Serum. Im Vollblut von Erwachsenen liegen die Werte wegen des höheren Gehaltes in Erythrozyten etwa 1,3fach höher und zwar im Bereich 60–130 µg/l (■ **Tabelle 9**). Niedrigere Werte werden in der Regel bei Kindern gefunden. So lag bei 1918 Kindern im Alter von 9–11 Jahren der Referenzbereich bei 33–98 µg/l Serum mit Mittelwerten in den einzelnen Subkollektiven zwischen 55 und 72 µg/l. Es wurde vermutet, dass einzelne Kinder mit niedrigen Selenkonzentrationen nicht ausreichend mit Selen versorgt sein könnten [80]. Während des Menstruationszyklus ändert sich der Selenspiegel im Serum gleichsinnig wie das Östrogen; ein etwa 10% höherer Selenwert wird in der periovulatorischen Phase gemessen [81], eine Einflussgröße, die bei Wiederholungsmessungen zu berücksichtigen ist. Von einem Selenmangel ist bei Werten unter 25 µg/l Serum auszugehen und ein suboptimaler Selenstatus – ab dem es zu einem Aktivitätsabfall der GPx bei Erwachsenen kommt –, liegt bei einem Selengehalt des Serums von <50 µg/l vor [28].

## 10 Selen und einzelne Krankheiten

Verschiedene Krankheitsbilder gehen mit einem erniedrigten Selenstatus (Selen im

Tabelle 8

## Human-Biomonitoring von Selen in Haar und Blut

Nr.	Zahl/ Geschlecht	Alter	Haar Mittel [mg/kg]	Zahl/ Geschlecht	Alter	Blut Mittel [ $\mu\text{g/l}$ ]	Bewertung/ Kommentar	Zitat
1	26 M, F	18–49	0,31±0,06	316 M, F	6–65	64±14 Serum	Mangel	[68] <sup>a</sup>
2	34	19–70	0,30±0,11	• 65 M • 81 F	19–70 19–70	74±14 Plasma 77±13 Plasma	Suboptimal Suboptimal	[69] <sup>b</sup>
3	54	17–81	0,44±0,13				Suboptimal	[70] <sup>b</sup>
4	• 16 F • 32 F • 20 F	18–35 20–35 20–35	0,28±0,07 0,30±0,06 0,32±0,08	16 F 32 F 20 F		42,8±2,7 Serum 50,2±3,2 Serum 58,1±3,1 Serum	Fehlgeburt Gesundes Kind Ohne Kind	[71] <sup>c</sup>
5	• 26 F • 18 F		0,14±0,09 0,34±0,25	26 F 18 F		120 ±4 Serum 110 ±1 Serum	Fehlgeburt Keine Fehlgeburt	[72] <sup>d</sup>
6	40	Erwachsene	0,47 (0,16–0,70)				Kontrollgruppe	[73] <sup>d</sup>
7	• 119 • 172	5–14 5–14	0,07±0,02 <sup>e</sup> 0,10±0,02 <sup>e</sup>				Kashin-Beck Gesund	[74] <sup>f</sup>
8	10	Kinder	0,17±0,05				Kashin-Beck	[75] <sup>f</sup>
9	54	Erwachsene	0,43 <sup>g</sup>	54	Erwachsene	130 <sup>g</sup>	Arsenismus	[76] <sup>h</sup>
10	• 82 • 82	16–40	0,75 (0,1–3,95) 0,52 (0,1–3,0)				Mütter Neugeborene	[77] <sup>d</sup>
11	13	Erw.	2,62±0,10				Fisch+Paranuss	[78] <sup>i</sup>
12	• 21 • 32	20–40 20–40	2,43±0,23 0,05±0,02				Se in der Nahrung	[79] <sup>j</sup>

<sup>a</sup> Nord Böhmen, Tschechien; <sup>b</sup> Nord Polen; <sup>c</sup> Türkei; <sup>d</sup> United Kingdom (UK); <sup>e</sup> angegebene Werte im Text: 0,09/0,16 (jeweils gerundet); <sup>f</sup> China, Provinz Shaanxi; <sup>g</sup> vor Supplementierung mit Selen; <sup>h</sup> Innere Mongolei; <sup>i</sup> Amazonasgebiet, Brasilien; <sup>j</sup> Punjab, Indien. In der Gruppe mit hoher Selenzufuhr zeigten einige Probanden klinische Zeichen einer Selenintoxikation.

Plasma) und einer verminderten p-GPx-Aktivität einher, sei es als Folge der Erkrankung selbst (z. B. Malabsorption) oder aufgrund eines höheren Selenverbrauchs. Inverse Korrelationen wurden zwischen Selen im Blut und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Tumorerkrankungen, Niereninsuffizienz sowie gastrointestinalen Erkrankungen gefunden. Ein subnormaler Selenstatus wurde in Deutschland bei folgenden Krankheiten gefunden: dilatative Kardiomyopathien, akuter Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheiten, bei Patienten mit Plattenepitheltumoren im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich sowie bei Patienten mit Leberzirrhose und Patienten, die der Hämodialyse bedürfen.

Auch Reproduktionsstörungen wurden mit einer suboptimalen Selenversorgung in Zusammenhang gebracht. In Studien wurden bei Frauen mit gehäuften Fehlgeburten niedrigere Selenpiegel gefunden, und auch bei infertilen Männern wurde ein niedriger Selenstatus beobachtet [82, 83, 84]. Bei einem kleinen Teil infertiler Männer konnte durch eine Selen-

supplementierung eine Vaterschaft ermöglicht werden [85]. Allerdings ist bei hohen Selenpiegeln bzw. Supplementierung ~300  $\mu\text{g}$  Se/Tag ebenso wie bei niedrigem Selenstatus eine verminderte Spermienmotilität zu beobachten [86]. Als reproduktiv optimaler Selenpiegel im Samen wurden 40–70 ng/ml gefunden [83]. Pathophysiologisch wird in erster Linie bei Krankheiten mit erhöhtem oxidativen Stress/Radikalbildung ein niedriger Selenstatus angenommen und ein Nutzen einer Selen-supplementierung vermutet [87].

Bei Akne, der chronischen Pankreatitis [88], der chronischen Transplantationsnephropathie [89] und der Prä-Eklampsie [62] wird ein positiver Effekt von Selen postuliert. In der Kombination mit Vitamin E (800 IE) soll Selen (25  $\mu\text{g}$  täglich) bei Jungen mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase Mangel die Hämolyse neigung vermindern [90]. Einen positiven therapeutischen Effekt hatten intravenöse Gaben von Selen (500–1500  $\mu\text{g}$ ) bei Patienten mit akuten Subarachnoidalblutungen. In einer Fall-/Kontrollstudie kam es bei

den supplementierten Patienten (erreichte Serumspiegel um 200  $\mu\text{g/l}$ ) zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik gegenüber den Kontrollen [91]. Auch in der intensivmedizinischen Behandlung von Verbrennungen, Sepsis und systemischer Entzündungsreaktion erwies sich eine Selen-supplementierung als vorteilhaft [92, 93]. Hierbei handelt es sich aber meist um nicht kontrollierte Einzelfallbeobachtungen, die keine sichere Aussage über eine ursächliche Beteiligung von Selen am Krankheitsgeschehen zulassen und eine unzureichende Evidenz für therapeutische Empfehlungen aufweisen [94].

## 10.1 Selen und Immunfunktion und Infektionskrankheiten

### Selen und Immunfunktion

Ein Selenmangel wird mit einer eingeschränkten Funktion des Immunsystems, sowohl der T-Zell-gebundenen Immunität als auch der B-Zellen, in Verbindung gebracht [95, 96, 97]. Selen weist immunmo-



dulierende Eigenschaften auf [98], eine Selen-supplementierung kann auch bei Personen ohne offensichtlichen Selenmangel die Immunantwort stimulieren [99]. In 2 kleineren Studien wurde unter Supplementierung mit 200 µg Selenit pro Tag bei Gesunden und auch bei immunsupprimierten Patienten die Antigenreaktion verstärkt: Antikörpertiter liegen nach einer aktiven Immunisierung höher, wenn gleichzeitig die Selenaufnahme gesteigert wird [97]. Weiterhin wird Selen eine Wirkung auf die Cytokinausschüttung zugeschrieben. Unter Selen-supplementierung steigen die Spiegel für IgG-2 und IgG-4 an, ebenso wie die zellulären Immunparameter Gamma-Interferon und Tumornekrosefaktor (TNF), daneben kommt es zu einem Abfall der T8-Suppressorzellen. Selen kann sowohl stimulierende als auch supprimierende Wirkungen aufweisen, neben der Stimulation der NK-Zellaktivität wurden auch Suppressionen beobachtet. Vermutlich sind die Dosis-Wirkungs-Beziehungen sehr eng, sodass ein Mangel, ebenso wie auch ein Überschuss, die Immunfunktion beeinträchtigen kann [100]. Insgesamt ist eine ausreichende Selenversorgung wichtig für die normale Immunfunktion [82]. Möglicherweise von klinischer Relevanz ist in diesem Zusammenhang, dass die Zeit bis zur Abstoßung allogener Hauttransplantate im Tierversuch unter hohen Selendosen verkürzt wird [101].

Die atopische Dermatitis (Neurodermitis) als chronisch entzündliche Hauterkrankung wird heute als immunologische Erkrankung mit einer Verschiebung des Th<sub>1</sub>- und Th<sub>2</sub>-Verhältnisses verstanden [102]. Mit der Begründung, dass dem Selen ein Einfluss auf dieses Verhältnis zugeschrieben wird und den beobachteten niedrigeren Selenspiegeln bei Neurodermitikern als bei Kontrollen, wurde die Wirkung von Selen auf den Verlauf der Neurodermitis untersucht. Die Studien haben jedoch widersprüchliche Ergebnisse erbracht [103, 104]. Die hoch dosierte Supplementierung mit Selen führte in einer randomisierten prospektiven Studie [96] an Kindern mit Neurodermitis (täglich für 6 Wochen 15 µg Selenit/kg und dann 75 µg/kg KG) zu einer Verbesserung des klinischen Bildes und einer Veränderung des Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>-Verhältnisses, einer Verminderung des IL-4 und einem Anstieg von

Tabelle 9

Referenzwerte zum Selenstatus Serum- und Vollblutselengehalt, Glutathionperoxidaseaktivität [12]		
Population		
		Serum/Plasma Selen [µg/l]
Männer und Frauen		50–120
Kinder	• 0–1 Jahr	33–71
	• 2–5 Jahre	32–84
	• 5–10 Jahre	41–74
	• 10–16 Jahre	40–82
		Selen Serum/g Protein (µg Se/g Protein)
Männer und Frauen		• 0,770–1,150 • Selen Vollblut [µg/l]
Männer		79–130
Frauen		60–120
		Selen in Erythrozyten auf g Hämoglobin bezogen [µg Se/g Hb]
Männer und Frauen		• 0,2–0,6 • Glutathionperoxidaseaktivität im Serum [U/l]
Männer		127–195
Frauen		123–167
Kinder	• 0-1 Jahr	81–125
	• 2–5 Jahre	103–149
	• 5–10 Jahre	91–151
	• 10–16 Jahre	106–154

Tabelle 10

Einteilung des Selenstatus und Intention einer Selengabe		
Status	Selen-Serumspiegel [µg/l]	Anwendung und Intention
Mangel	<25	Substitution (erforderlich)
Suboptimal	25–0	Substitution (fakultativ)
Physiologisch	50–120	Supplementierung (probatorisch)
Therapie	>120	Behandlung verschiedener Erkrankungen (Indikationen überwiegend nicht gesichert)
Toxisch	>400	

IFN-γ sowie einer Normalisierung von CD8-positiven und zytotoxischen T-Zellen (Tc<sub>1</sub> und Tc<sub>2</sub>). Ob eine Selenanwendung therapeutisch von Nutzen ist, wie die Kinderstudie andeutet, muss erst noch durch placebokontrollierte geblindete Untersuchungen überprüft werden.

Aus den vorliegenden Befunden lassen sich keine therapeutischen Empfehlungen für eine hoch dosierte Selenanwendung ableiten. Da bei Neurodermitiskranken oftmals Sonderdiäten eingesetzt werden, ist aber an das Vorliegen einer Selenunterversorgung zu denken und bei entsprechenden Hinweisen zu überprüfen.

### Selen und Infektionskrankheiten, Viruserkrankungen und HIV

Selen spielt eine wichtige Rolle im Immunsystem selbst, aber auch bei der Replikation von Viren, was zu einer Erniedrigung des Selenspiegels als Krankheitsfolge führen kann. Genome von Viren wie Ebola, die ein hämorrhagisches Fieber verursachen, enthalten mehrere Selenocystein codierende UGA-Codons und Selenocystein-Insertion-Elemente, sodass ein Einfluss eines Selenmangels auf die Pathophysiologie der Virusinfektion vermutet wird [105]. Weitere RNA-Viren mit genetisch inkorporierter Selenocysteinproteinbiosynthese

sind Coxsackie B, Hepatitis B und HIV-1. Pathophysiologisch soll es bei der Replikation dieser Viren durch intrazellulären Selenmangel zur Bildung freier Sauerstoffradikale kommen, die Mutationen der viralen RNA begünstigen. Als Mechanismus wird eine verminderte Aktivität der zellulären GPx und eine durch oxidativen Stress begünstigte Mutation oder Änderung der Genexpression viraler Gene vermutet.

Ein Selenmangel begünstigt die Virulenz von Influenza- und von Coxsackieviren und den durch Hepatitis C ausgelösten Leberkrebs [48, 106, 107]. Durch Selenmangel kann das Coxsackie-B3-Virus virulent werden und eine Myokarditis auslösen [49, 108]. Die Myokarditis ist auch eine Komplikation des Selenmangels, der durch nicht bedarfsdeckende länger dauernde parenterale Ernährung und Diäten erzeugt werden kann.

In einer Interventionsstudie mit einem Multivitamin- und Mineralstoffpräparat, das Selen (62 µg/Tag) enthielt, zeigten sich bei supplementierten Patienten (Alter >65 Jahre) eine verbesserte Immunfunktion und weniger respiratorische Infekte [109]. Da Selen hierbei in Kombination verabreicht wurde, ist nicht gesagt, dass der Effekt dem Selenanteil zuzuschreiben ist. Die mögliche Bedeutung von Selen wird allerdings durch eine neuere Arbeit [110] unterstützt, die eine verbesserte zelluläre Immunantwort auf Poliovakzine unter Selensupplementierung zeigt.

Ein niedriger Selenstatus ist oft bei HIV-Erkrankten zu finden [111] und wird mit der Schwere des Verlaufs in Verbindung gebracht [112]. Zwei Studien berichten eine inverse Assoziation mit der Progression der Krankheit [113, 114]. Studien mit einer Selensupplementierung bei HIV-Kranken brachten zwar eine Verbesserung der subjektiven Symptomatik, jedoch keine eindeutigen Besserungen biologischer Parameter wie der Zahl an CD4-positiven Lymphozyten im Blut. Prospektive klinische Studien sind erforderlich, um den postulierten Effekt einer Selensupplementierung auf den Verlauf und die Progression von AIDS zu belegen.

## 10.2 Selen und Krebserkrankungen

Tierexperimentelle Studien mit verschiedenen Modellen zeigen, dass hohe Do-

sen Selen in der Lage sind, die spontane, virale und chemisch induzierte Krebsinzidenz zu erniedrigen [115, 116]. Der Mechanismus ist nicht abschließend geklärt [117], da protektive Effekte im Tierversuch oft bei zytotoxischen Dosierungen von Selen beobachtet wurden und die Wirkung verschiedener anorganischer und organischer Selenverbindungen unterschiedlich ist. Als Wirkungsmechanismus werden genannt: (i) die antioxidative Wirkung, (ii) die immunstimulierende Wirkung, (iii) eine Wechselwirkung mit dem Stoffwechsel von Kanzerogenen durch Methylselenol, (iv) eine Hemmung der Tumorzellproliferation und Steigerung der Apoptose durch Selenodiglutathion, Selenwasserstoff und Methylselenol, und (v) eine Hemmung der Tumorangio-genese durch Methylselenol [117, 118, 119]. Als aktive chemische Form wird methyliertes Selen angesehen, das besonders bei höheren Dosierungen mit Selenit oder nach Gabe von Selenomethylselenocystein entsteht, als für die normale Versorgung und optimale Funktion selenabhängiger Proteine erforderlich sind [117]. Andererseits scheint ein Selenmangel allein im Tierversuch nicht zu einer erhöhten Tumorzinzidenz zu führen.

Neben zahlreichen epidemiologischen Studien, die bei Krebspatienten niedrigere Selenspiegel fanden als bei Gesunden, sprechen einige Interventionsstudien für eine Rolle von Selen bei der Entwicklung von Krebs beim Menschen [107, 120, 121, 122, 123, 124, 125]. In anderen Studien wurde ein solcher Zusammenhang jedoch nicht gefunden, und die Schlussfolgerungen aus den positiven Studien sind nicht unwidersprochen geblieben [45, 126, 127, 128, 129]. Salonen ermittelte in einer prospektiven Fallkontrollstudie ein erhöhtes relatives Risiko, wenn die Selenserumspiegel unter 45 µg/l lagen [130]. Eine Verringerung des Prostatakrebsrisikos wurde als unerwarteter Nebeneffekt in einer prospektiven Studie in der Gruppe mit den niedrigsten Selenausgangswerten gefunden [124]. In der CARET-Studie (Carotene and Retinol Efficacy Trial) bestand kein Zusammenhang zwischen Serumselenspiegeln und Prostatakrebs [131], während in einer holländischen Kohortenstudie eine inverse Beziehung des Selengehaltes im Zehennagel zum Prostatakrebsrisiko gefunden wurde [132], was wiederum

in einer englischen Studie nicht bestätigt wird [133].

Gegen einen einfachen Zusammenhang spricht auch, dass sich Unterschiede zwischen Industrieländern mit hoher und niedriger Selenversorgung nicht in der Krebsinzidenz entsprechend abbilden und dass sich in Finnland trotz einer Erhöhung der Selenzufuhr seit 1983 von 45 µg auf über 100 µg pro Tag keine signifikante Veränderung der Krebsinzidenz gegenüber anderen skandinavischen Ländern gezeigt hat [45].

Als gut belegt kann nur eine Assoziation zwischen Selenmangel, Hepatitis B und C und Leberkrebs in Asien sowie Ösophaguskrebs und Magenkrebs (Kardia) in Selenmangelgebieten in China angesehen werden [134, 135]. Die Interventionsstudie in China mit etwa 29.000 Personen konnte durch Supplementierung der Nahrung mit  $\beta$ -Carotin,  $\alpha$ -Tocopherol und Selen eine Senkung der Gesamt mortalität erreichen; diese war u. a. auf eine um 13% niedrigere Krebshäufigkeit zurückzuführen [136]. Wegen der schlechten Ernährungssituation in der betreffenden Region ist die Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse auf westliche Industrieländer mit einer adäquaten Ernährung in Frage zu stellen.

Die Kontroverse um Selen als Krebschutzfaktor beruht u. a. darauf, dass Wirkungen bei einer Dosierung in Höhe der doppelten empfohlenen RDA (>200 µg/d) beobachtet wurden. Daraus wurde zum Teil geschlossen, dass für den postulierten protektiven Effekt eine dauerhaft hohe Zufuhr erforderlich sei, mit einer empfohlenen Dosis von 250–300 µg/Tag (einschl. der nahrungsbedingten Zufuhr) [137]. Die Dosierung von Selen geht somit über das als physiologisch optimale und notwendige Maß hinaus. Wegen der fehlenden Beweise, dass diese Dosen erforderlich sind, und der Unklarheit über die Selenverbindung sowie bestehender Hinweise, dass bei hoher Selenexposition die Inzidenz für einige Tumorarten möglicherweise sogar erhöht wird [45, 123, 138], ist deshalb Zurückhaltung angebracht. Mehrere Prostatakrebs- und Brustkrebspräventionsstudien werden zurzeit mit Antioxidanzien, u. a. Selen durchgeführt, wie die SELECT Studie (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) [139], die SU.VI.MAX-

Studie (Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants) und die europäische PRECISE Studie (Prevention of Cancer by Intervention with Selenium).

Die Ergebnisse dieser Studien mit Dosierungen oberhalb der empfohlenen täglichen Aufnahme sollten abgewartet werden: Insgesamt kann man sagen, dass derzeit für eine Empfehlung zur Krebsprophylaxe mittels hoher Selendosen (>200 µg Selen/Tag) die wissenschaftlichen Grundlagen fehlen [82, 140].

### 10.3 Selen und kardiovaskuläre Erkrankungen

Ergebnisse aus verschiedenen epidemiologischen Studien haben Hinweise ergeben, die einen Zusammenhang zwischen niedriger Aufnahme und niedrigem Status von Antioxidanzien einschließlich Selen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen vermuten lassen [141]. Kein Zusammenhang scheint zwischen dem Selenstau und der essenziellen Hypertonie zu bestehen. In der Genese der Atherosklerose wird als ein wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus die Oxidation von LDL diskutiert, sodass als Prophylaxe (Oxidations-Modifikations-Hypothese) die Gabe von Antioxidanzien nahe liegt [142]. Im Tierversuch ist für Selen eine Verbesserung der hypoxischen Toleranz des Herzmuskels nachgewiesen worden. Als weiterer pathophysiologischer Mechanismus kommen die bei Selenmangel vermehrt auftretenden Lipidperoxide und die in Folge gestörte Prostacyclinbildung mit einer Verschiebung zu Thromboxan und entsprechend erhöhter Aggregationsneigung der Thrombozyten in Frage. Allerdings zeigte sich nach einer Selensupplementierung bei Gesunden keine Veränderung der Plättchenaggregation gegenüber den Kontrollen [143]. Bei Patienten mit akutem Herzinfarkt wurden signifikant niedrigere Selengehalte im Serum ermittelt als bei Kontrollpersonen [144]. Die Unterschiede werden von den Autoren auf Selendefizite vor dem Ereignis zurückgeführt, könnten aber auch mit Prozessen des Krankheitsgeschehens in Verbindung stehen, die zu einer Selerniedrigung beitragen. Die zusätzliche Anwendung von Selen und Vitamin E bei Herzinfarktpatienten zeigte keinen Einfluss auf den klinischen Verlauf [145].

Von Salonen [146] wurde ein erhöhtes Risiko bei Serumwerten unter 45 µg/l und von Suadicani [147] bei Werten unter 80 µg/l gefunden, während in der US-Studie von Salvini [148] kein Zusammenhang bestand, jedoch Kontrollen und Fälle fast immer Werte oberhalb von 80 µg/l aufwiesen. Möglicherweise ist das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen nur bei Patienten mit marginaler Selenversorgung erhöht [141, 149], da als Ergebnis der Euramic-Studie [150] ein inverser Zusammenhang zu den Selengehalten in Zehennägeln auch nur in der Berliner Kohorte gefunden wurde, die die niedrigsten Gehalte unter allen Studienzentren aufwies. Andererseits ist Rauchen ein Confounder für niedrigere Selengehalte, sodass die Autoren [150] den Selenstatus allein nicht als wichtigen Faktor bewerten. Die Bedeutung von Selen im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen ist unklar. Die epidemiologischen Studienergebnisse sind nicht eindeutig [142, 147, 148, 151], zumal kontrollierte und randomisierte prospektive Studien einer Selensupplementierung fehlen bzw. noch nicht abgeschlossen sind [82, 150, 152].

Insgesamt ist die Datenlage unzureichend und widersprüchlich, und ein Teil der Studien weist methodische Schwächen auf, um darauf begründet eine Supplementierung zur Prävention oder Behandlung der KHK zu indizieren.

### 10.4 Selen und Asthma, Rheuma/Arthritis

Einige Arbeiten weisen auf einen Zusammenhang zwischen Selenstatus und Asthma bronchiale hin [153, 154, 155, 156, 157, 158]. In einer bevölkerungsbezogenen Studie wurde in London für Selen und andere Antioxidanzien eine inverse Korrelation zwischen Selenaufnahme und Asthma gefunden, aber auch der Konsum von Äpfeln und Rotwein zeigte diesen Effekt [61]. In einer prospektiven Studie bei Kleinkindern wurde ein inverser Zusammenhang zwischen der Selenkonzentration im Nabelschnurblut und pfeifenden Atemgeräuschen (Wheezing) gefunden [159]. In der einzigen randomisierten kontrollierten Studie [160] konnte durch eine Selengabe von 100 µg/Tag für 8 Wochen eine Besserung der Symptomatik beobachtet

werden, ohne dass die klinischen Parameter signifikant verändert waren. Die widersprüchliche Datenlage [161, 162] ermöglicht zum jetzigen Zeitpunkt keine Aussage zum therapeutischen Wert von Selen bei Asthmatikern [163].

Unter der Vorstellung, dass die bei entzündlichen Erkrankungen entstehenden freien Radikale durch Selen bzw. die GPx beeinflusst werden könnten [164], sind verschiedene Studien bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises durchgeführt worden. Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wiesen in mehreren Studien einen niedrigeren Selengehalt im Serum als Vergleichspersonen auf [165, 166, 167]. Besonders niedrig waren die Werte bei Patienten mit aktiven Krankheitsstadien [168]. In anderen Studien wurden solche Unterschiede jedoch nicht gefunden [169, 170]. Als adjuvante Therapie wurde in einer Doppelblindstudie Selenit (200 µg/d) bei Rheumapatienten eingesetzt und zeigte positive Effekte auf die Symptomatik Gelenkschwellung, Morgensteifigkeit und Entzündungsparameter. Allerdings lagen die Selengehalte in den Erythrozyten bei den Rheumapatienten im Normbereich (85 µg/l) und stiegen unter der Therapie im Verlauf von 3 Monaten nicht weiter an [171]. Unter einer hoch dosierten Selengabe (600 µg Selen+300 IE Vitamin E) über 8 Monate wurde ebenfalls eine Verbesserung der Beschwerdesymptomatik beobachtet [172]. In einer Studie wurde unter 300 µg Selen/Tag ein günstiger Verlauf bei einem Teil der Patienten beobachtet [173], andere Arbeitsgruppen konnten keine signifikanten therapeutischen Erfolge finden [174]. Die bisherigen Befunde sind als vorläufig anzusehen, als problematisch sind auch die in den Studien verwendeten hohen Dosen zu bewerten. Ohne weitere Forschung können keine validen Empfehlungen ausgesprochen werden [175].

### 11 Wechselwirkung mit Xenobiotika

Selen beeinflusst die Toxizität verschiedener organischer Substanzen, vermutlich durch Inaktivierung induzierter Sauerstoffradikale. So werden die Kardiotoxizität von Adriamycin [176] und die Toxizität von Cisplatin und von Bleomycin un-

ter gleichzeitiger Gabe von Selen vermindert, ohne dass dadurch die zytostatische Wirkung eingeschränkt wird [177, 178, 179, 180]. Auch die Hepatotoxizität von Blaualgtoxinen [181] wird verringert. Selenit vermag die Toxizität von Paraquat [182], Diquat und Nitrofurantoin zu reduzieren [183] und die mutagene hepatokarzinogene Toxizität von Aflatoxin [184, 185] zu vermindern. Auch die Mutagenität von Stoffen im Ames-Test wird durch Selenverbindungen modifiziert [186, 187]. Während die Toxizität von Substanzen, die mit Redox-Vorgängen interferieren (Paraquat, Nitrofurantoin), durch Selengabe vermindert wird, wird im Gegensatz dazu bei Selenmangel die akute Hepatotoxizität von Substanzen, die an die Glutathion-S-transferase binden (Iodopamid und Paracetamol), reduziert [183]. Es sind nur wenige Interaktionen mit Arzneimitteln beschrieben. Das Antiepileptikum Valproinsäure vermag die Selenplasmaspiegel zu vermindern. Bei der Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK) mit Statinen scheint der protektive Effekt einer Kombination von Simvastatin und Niacin durch gleichzeitige Gabe von Antioxidanzien (100 µg Selen, 1 g Vitamin C, 800 IU  $\alpha$ -Tocopherol und 25 mg  $\beta$ -Carotin) antagonisiert zu werden, sodass die gleichzeitige Gabe von antioxidativen Substanzen bei Gabe von Lipidsenkern kritisch gesehen wird [188]. Die intestinale Resorption von Selenit wird unter gleichzeitiger Gabe von Ascorbinsäurepräparaten auf nüchternen Magen (gilt nicht für vitaminhaltige Fruchtsäfte oder Obst) reduziert [189]. Ein Abstand der Einnahme von 3 Stunden wird empfohlen. Selen und Zink hemmen sich gegenseitig in der Resorption, unter einer hohen Selenzufuhr stillender Mütter kann es zu einer verminderten Zinkversorgung durch die Muttermilch und Minderwachstum der Kinder kommen [190].

## Selen und Quecksilber

In zahlreichen Studien sind Wechselwirkungen von Selen mit essenziellen und nicht-essenziellen Elementen, mit Vitaminmangel (B6 und B12), Xenobiotika und schwefelhaltigen Aminosäuren nachgewiesen worden [36]. Verschiedene Metalle konkurrieren mit der Selenaufnahme oder bilden schwer lösliche Komplexe. Se-

len kann dadurch die Toxizität von Metallen (As, Ba, Pb, Cd, Hg, Ag, Tl, Sn) abschwächen. Eine hohe Selenzufuhr kann selbst aber auch die Resorption essenzieller Elemente beeinträchtigen, wie sich am Beispiel Zink zeigt [190]. Von besonderer Qualität und Bedeutung ist die Wechselwirkung von Selen mit Quecksilber, da Quecksilber-Kationen eine große Affinität für Selenverbindungen zeigen [191].

In einer Gegend mit hoher Quecksilberbelastung in China, in der Provinz Guizhou, konnte zwar eine Beziehung zwischen den Selengehalten im Boden und in Reis, nicht aber zwischen Quecksilber und Selen im Reis festgestellt werden [192]. In einem Freilandversuch in Schweden konnte nachgewiesen werden, dass durch Zugabe von Selen in das Wasser von 3 Seen der Gehalt an Methylquecksilber in Fischen erniedrigt wurde [193]. Die toxische Wirkung von Quecksilberverbindungen (Hg<sup>++</sup> oder/und Methylquecksilber) beruht auf deren ausgeprägter Neigung, mit löslichen und proteingebundenen biogenen Thiol-(SH)- oder Selenolgruppen zu reagieren.

Mehrere Studien mit gleichzeitiger Gabe von Selen und Quecksilber in äquimolaren Dosen bewirkten im Tierversuch eine verringerte Toxizität beider Elemente, sowohl in akuten als auch in chronischen Versuchen. Die Effekte traten auf, unabhängig davon, ob organische oder anorganische Selen- und Quecksilberverbindungen eingesetzt wurden.

Obwohl der Mechanismus der Interaktion noch nicht aufgeklärt ist, wird angenommen, dass Selen und Quecksilber durch Reaktion mit Glutathion einen metabolisch inaktiven Komplex bilden. Diese These wird einmal durch den Befund gestützt, dass bei einer starken Akkumulation von Quecksilber in Geweben im toxischen Bereich, mit Selen supplementierte Versuchstiere keine Wirkung zeigten, und außerdem durch die Beobachtung, dass speziell in der nukleären und mitochondrialen Fraktion der Leber von Meeressäugern Selen und Quecksilber im Verhältnis 1:1 nachgewiesen wurde; dies gilt auch für das Körperdepot von Versuchstieren, die mit Selen und Quecksilber mit unterschiedlichen Dosen behandelt wurden [194].

In Autopsiematerial verstorbener Bergleute der Quecksilbermine in Idrija, Slowe-

nien, die ohne erkennbare Symptome einer Quecksilbervergiftung gestorben waren, wurden in Gehirnproben äquimolare Mengen an Quecksilber und Selen nachgewiesen [195]. Auch in Haarproben von Indianern im Amazonasgebiet mit ausreichender Selenaufnahme konnte bei niedriger Quecksilberbelastung für Selen und Quecksilber ein molares Verhältnis von 1:1 ermittelt werden [78].

Nach Schrauzer [196] können 100 µg Selen etwa 250 µg Quecksilber durch Bildung unlöslichen Quecksilberselenids inaktivieren. Der PTWI-Wert von Quecksilber beträgt 5 µg/kg KG, die durchschnittliche Aufnahme der Bevölkerung beträgt zwischen 2 und 20 µg Tag, sodass allgemein die tägliche Aufnahme von Selen gegenüber Quecksilber im molaren Verhältnis deutlich überwiegt und eine generelle Prophylaxe mittels Se-Supplementen nicht begründet werden kann. Deshalb ist erst bei einer erhöhten Quecksilberexposition – neben der Reduzierung der Quecksilberbelastung – eine ausreichende Selenzufuhr sicherzustellen, da durch die Bildung nicht bioverfügbarer Proteinkomplexe von Quecksilber und Selen zwar die toxische Wirkung von Quecksilber reduziert wird, gleichzeitig aber das Depot an essenziellem Selen verringert wird. Vermutungen, dass anorganisches Selen (Selenit) in Nahrungsergänzungsmitteln zu einer erhöhten Quecksilberbelastung des Menschen führen soll, werden vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) für unbegründet gehalten [37].

## 12 Selensupplementierung in der umweltmedizinischen Praxis

Selenpräparate werden nicht zuletzt auf umweltmedizinischem Gebiet intensiv beworben und insbesondere von Vertretern der klinischen Ökologie und der orthomolekularen Medizin für therapeutische Zwecke propagiert [5, 6, 197, 198, 199]. Dabei wird Selen oft zusammen mit anderen Spurenelementen, wie Zink, Antioxidanzien, diversen Vitaminen, Aminosäuren und Glutathion verabreicht.

Da Selen ein unverzichtbarer Bestandteil von verschiedenen Enzymen ist, kommt es – so die zugrunde liegende Vorstellung – bei einem Selenmangel zu Stoff-

Übersicht 1

**Risikogruppen, die zu Selenmangel neigen (n. Biesalski et al. [28])**

- A Gruppen mit dem Risiko eines nutritiven Selenmangels**
- Reine Vegetarier (Veganer)
  - Extrem einseitige Ernährung, z. B. Alkoholiker
  - Sondernahrungen
  - Parenteral ernährte Patienten
  - Dialysepatienten
  - Mangelernährung/Malabsorption
  - Frühgeborene
- B Gruppen mit dem Risiko eines Selenmangels aufgrund von Verlusten**
- Schwere lang anhaltende Diarrhöen
  - Maldigestion
  - Malabsorptionssyndrome
  - Anorexia nervosa
  - Bulimie
  - Glomerulärer und tubulärer Nierenschaden mit Proteinurie
  - Nephrotisches Syndrom
  - Diabetes insipidus
  - Diuretikatherapie
  - Starke Blutungen (Hypermenorrhöen)
  - Lang währende Stillzeit

Tabelle 11

**Tolerierbare Aufnahmemengen für Selen, nach [42, 208]**

Altersgruppe (Jahre)	Tolerierbare Se-Aufnahme [µg/d] (Gesamtaufnahme)
1–3	60
4–6	90
7–10	130
11–14	200
15–17	250
Erwachsene <sup>a</sup>	300

<sup>a</sup> Gilt auch für schwangere und stillende Frauen.

wechseldefiziten und zu beeinträchtigten Entgiftungsfunktionen [200]. Der Begriff Entgiftung wird sowohl auf Fremdstoffe als auch auf endogen im Stoffwechsel entstehende freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies bezogen [5, 200]. Eine überschüssige Versorgung mit Selen könne die Stoffwechselfvorgänge und Entgiftungsprozesse wiederum optimieren

bzw. den oxidativen Stress abbauen. Außerdem könnten falsche Atome, wie z. B. Quecksilber und Blei, durch Selen aus ihrer Bindung verdrängt und dadurch vermehrt ausgeschieden werden [200]. Nach anderer Auffassung soll Selen die durch Schwermetalle induzierten Radikale inaktivieren und durch Bildung von Schwermetallseleniden die Toxizität von Schwermetallen vermindern. Insbesondere so genannte Radikalerkrankungen (Free Radical Diseases) werden als Indikation für Selen postuliert [201].

Die vorgetragenen Hypothesen nehmen zwar Bezug auf bekannte biochemische Sachverhalte, sie bleiben jedoch insoweit spekulativ, als nicht belegt ist, welches therapeutische Regime unter welchen pathogenetischen Randbedingungen (Ausmaß des Selenmangels und ggf. anderer Mikronährstoffmängel sowie Ausmaß koexistenter Schwermetallexpositionen) welche therapeutischen Ergebnisse erzielt. Die vorgebrachten Hypothesen sind bisher experimentell nicht ausreichend bestätigt. Auch ist noch weitgehend unklar, inwieweit bei sog. umweltmedizinischen Patienten, die eine Selen substitution verordnet bekamen, tatsächlich ein Selenmangel – ggf. in Kombination mit Schwermetallbelastungen – vorlag und inwieweit es sich bei den beobachteten therapeutischen Effekten um das Resultat von Selenwirkungen oder um Placeboeffekte gehandelt hat.

Es liegen fast keine randomisierten kontrollierten Doppelblinduntersuchungen zum Nutzen von Selen in der umweltmedizinischen Therapie vor. Lacour et al. [202] haben über 1200 Publikationen zu Selen gesichtet und dabei diejenigen 12 Studien ausgewählt, die sich auf umweltbezogene Gesundheitsstörungen im weiteren Sinn bezogen. In diesen ausgewählten Publikationen wurden positive Wirkungen durch eine Mono- bzw. Kombinationstherapie mit Selen postuliert für Muskelprobleme, kognitive und affektive Funktionen bei geriatrischen Patienten sowie Gehirnleistungen bei Demenzpatienten, eine Verbesserung der Stimmungslage, eine Verbesserung der Immunfunktion und eine Verminderung der Infekthäufigkeit bei alten Menschen, eine Besserung von Symptomen bei intrinsischem Asthma und eine geringere Zahl von Fehltagen durch ei-

nen besseren allgemeinen Gesundheitszustand bei Schulkindern sowie eine verminderte Infekthäufigkeit und ein kürzerer Antibiotikagebrauch bei geriatrischen Patienten. Nach Lacour et al. war aber nur eine dieser Studien [203] in einer Weise durchgeführt worden, die den strengen methodischen Ansprüchen für eine therapeutische Intervention genügt. Allerdings wurde eine Kombination von Vitaminen und Antioxidanzien einschließlich Selen verwendet. Aus den Studienergebnissen lässt sich ein eindeutiger Therapieerfolg nicht ablesen. Zusammenfassend kommen Lacour et al. zu der Schlussfolgerung, dass die therapeutischen Vorteile einer Selen supplementierung im Kontext umweltassoziierter Beschwerden bzw. umweltmedizinischer Erkrankungen einschließlich des durch Xenobiotika möglicherweise erzeugten oxidativen Stresses und der Belastung durch Schwermetalle wegen methodischer Schwächen der Untersuchungen als nicht belegt angesehen werden können.

Eine Indikation zur Selensupplementierung in der umweltmedizinischen Praxis stellt ein Selenmangel dar, ebenso eine marginale Versorgung bzw. ein erhöhter Bedarf unter bestimmten Bedingungen (Schwangerschaft, Stillzeit). Bei einem durch das Human-Biomonitoring nachgewiesenen Selenmangel (s. Abschnitt Selenstatus) ist eine angemessene Supplementierung erforderlich, das gilt für Erwachsene bei Serumwerten unter 50 µg/l und bei Heranwachsenden unter 25 µg/l [28]. Die Einstufung des Selenstatus anhand des Human-Biomonitoring in **■ Tabelle 10** kann dazu als Leitlinie dienen.

Falls bei einer Person aufgrund von Risikofaktoren genügend Anhaltspunkte für eine suboptimale Selenversorgung oder einen erhöhten Selenbedarf bestehen, so können solche Risikokonstellationen gelegentlich auch ohne expliziten Nachweis des Selenmangels eine individuelle ärztliche Empfehlung zur probatorischen Selensupplementierung rechtfertigen. Risikogruppen [204], bei denen eher mit einer marginalen/suboptimalen Selenversorgung zu rechnen ist, sind in der **■ Übersicht 1** zusammengestellt. Als wichtigste Gruppe mit erhöhtem Selenbedarf sind Stillende anzusehen [28].

Ergeben sich labordiagnostische oder anamnestiche Anhaltspunkte für eine er-

nährungsbedingte Unterversorgung oder einen erhöhten Bedarf, so sollte Selen in Höhe der RDA ( $\sim 1\mu\text{g}/\text{kg KG}$ , s. auch **▣ Tabelle 6**) supplementiert werden. Bilanzierte Diäten müssen Selen enthalten (Diätverordnung). Allerdings sollte die Supplementierung wegen der doch insgesamt geringen therapeutischen Breite von Selen durch Serumspiegelmessungen überprüft werden. Da bei Risikogruppen gleichzeitig auch die Versorgung mit Vitaminen und anderen Spurenelementen unzureichend sein kann, sollte die Supplementierung ggf. nicht auf Selen allein beschränkt sein. Selen sollte nicht unkritisch als eine Art Wundermittel angesehen werden und ist über den normalen Bedarf hinaus möglicherweise auch ohne nachweisbaren Nutzen. Eine zu hohe Selenzufuhr kann schädlich sein. Siegers hat deswegen eine Ausweitung der Rezeptpflicht gefordert [205]. Dieser Hinweis ist insofern berechtigt, als viele Patienten sich mit Vitaminen und Mineralstoffen selbst „therapieren“. Eine sorgfältige Ernährungs- und Supplementanamnese und der Hinweis, keine weiteren selenhaltigen Präparate einzunehmen sowie stark selenhaltige Brasilnüsse (Paranüsse) zu meiden, gehören zur sachgerechten Patienteninformation. Bei 350 Patienten einer umweltmedizinisch ausgerichteten Praxis [206] reichten die Serumselelenwerte von  $<50$  bis  $>200\mu\text{g}/\text{l}$ , was bei den Patienten mit hohen Werten vermutlich auf Supplementeinnahme zurückzuführen ist.

### Arzneimittel/Supplemente

In Deutschland sind in der Roten Liste 2003 [207] ca. 20 verschiedene Selenpräparate in unterschiedlicher Dosierung ( $50\text{--}300\mu\text{g}$ ) aufgeführt, die alle Na-Selenit enthalten, organische Selenverbindungen und Selenhefen sind nicht zugelassen. Präparate ab  $100\mu\text{g}$  Selen sind verschreibungspflichtig. Darüber hinaus sind zahlreiche frei verkäufliche Nahrungsmittelergänzungen, die überwiegend Selenhefe enthalten, erhältlich. In den in Deutschland erhältlichen Knoblauchpräparaten (Fertigarzneimitteln) liegen die Selengehalte im Mittel zwischen  $20$  und  $77\text{ ng/g}$  und reichen in der üblichen Dosierung nicht zur Selensupplementierung aus. Das ehe-

malige Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) [208] hat sich auf die vom SCF [42] vorgeschlagenen oberen tolerierbaren Aufnahmemengen bezogen (**▣ Tabelle 11**) und eine Obergrenze von  $30\mu\text{g}$  Selen für Nahrungsmittelergänzungspräparate (NEM) vorgeschlagen, wobei nur anorganische Selenverbindungen zur Anwendung kommen dürfen und der Vertrieb organischer Selenhefepräparate kritisch gesehen wird [209, 210]. Andere Autoren [211] sehen organische Selenverbindungen aus Hefe als sicher an. Die europäische Richtlinie zur Verwendung von Vitaminen und Mineralstoffen in Nahrungsergänzungsmitteln (Richtlinie 202/46/EG) erlaubt nur die Verwendung von Natrium-Selenit, Natriumhydrogen-Selenit und Natrium-Selenat.

Als sichere obere Dosis ohne Risiko einer Selenosis wird ein Wert zwischen  $300$  und  $400\mu\text{g}/\text{d}$  für Erwachsene angesehen [42, 212]. Als tolerierbare Gesamtzufuhr für die Selenverbindungen Natrium-Selenit, Natrium-Selenat und Natriumhydrogen-Selenit und natürlicherweise in Nahrungsmitteln vorkommendes Selen werden vom SCF [42] die in **▣ Tabelle 11** aufgeführten Werte genannt.

In der EU und in Deutschland dürfte die nahrungsbedingte Selenaufnahme bei Erwachsenen in der Größenordnung von  $30\text{--}90\mu\text{g}/\text{d}$  (unter  $100\mu\text{g}/\text{d}$ ) liegen, deshalb kann eine Supplementierung von  $1\text{--}2\mu\text{g Se}/\text{kg KG}$  oder bis zu  $150\mu\text{g}/\text{Tag}$  unbedenklich erfolgen, ohne die Gefahr, eine Selenosis auszulösen. Es wird empfohlen, als Supplement  $200\mu\text{g}/\text{Tag}$  und in der Gesamtzufuhr pro Tag  $300\mu\text{g}$  auf Dauer nicht zu überschreiten [42, 212, 213]. Für eine kurzzeitige Gabe sind  $700\text{--}1000\mu\text{g}/\text{d}$  als Höchstdosis anzusehen. Unklar bleibt, inwieweit es sinnvoll ist, gleichzeitig Glutathion-Donatoren wie N-Acetylcystein (NAC) mit Selen zu supplementieren. Da die Aminosäure Cystein für die Funktion der GPx ebenso notwendig ist wie Selen selbst, könnte theoretisch bei unzureichender Proteinzufuhr eine Kombination von Selen mit N-Acetylcystein vorteilhaft sein. Die Empfehlung, eine ausreichende Jodzufuhr ( $180\text{--}250\mu\text{g}/\text{Tag}$ ) sicherzustellen, bevor eine Selensupplementierung begonnen wird [28], sollte beachtet werden. Um einen Anhaltspunkt für den Erfolg einer

Supplementierung zu erhalten, empfiehlt die Kommission Human-Biomonitoring beim Umweltbundesamt, den Selengehalt des Serums/Vollblut nach  $1\text{--}3$  Monaten zu kontrollieren [214].

### 13 Zusammenfassung

Selen ist ein essenzielles Spurenelement, das als Selenocystein spezifisch in mehreren Proteinen im menschlichen Organismus vorkommt. Selen enthaltende Proteine sind an der Detoxifizierung von Wasserstoffperoxid und Lipidperoxiden sowie im Schilddrüsenhormonstoffwechsel beteiligt. In der medizinischen Praxis sind sowohl der Mangel als auch die Überdosierung (Selenosis) von Interesse.

Die Selenaufnahme der Bundesbürger ist im internationalen Vergleich eher niedrig. Zwar liegt ein allgemeiner Selenmangel nicht vor, ein subnormaler Selenstatus kann jedoch bei Kranken oder bei Personen mit einseitigen Ernährungsgewohnheiten vorkommen. Zur Diagnose des Selenstatus eignet sich die Bestimmung von Selen im Serum. Ein subnormaler Selenstatus sollte behoben werden.

Die Herstellerangaben von Selenpräparaten und die dazu zitierte Literatur zu Selen weisen zahlreiche potenzielle Indikationen im Kontext der Umweltmedizin auf. Von Herstellerseite und Protagonisten der Selenotherapie wird der Indikationsbereich sehr weit gefasst, oft wird mit Einzelbefunden und Hypothesen argumentiert, die jedoch keineswegs als bewiesen anzusehen sind. Einige Studien zeigen eine protektive Wirkung von Selen bei kardiovaskulären Erkrankungen und Krebs. Kritisch muss hier jedoch angeführt werden, dass bisher keine der Studien durch randomisierte doppelblinde, kontrollierte, prospektive, an mehreren Zentren durchgeführte Studien bestätigt wurde. Auch für eine protektive Wirkung gegenüber einer behaupteten Quecksilberschädigung stehen überzeugende epidemiologische Belege aus. Eine gute Selenversorgung des Organismus soll einen positiven Einfluss auf die humorale und zelluläre Immunabwehr haben, ob dies jedoch zu einem verstärkten Schutz vor Infektionen führt, ist ungeklärt. Zum sicheren Umgang mit Selen leistet das Human-Biomonitoring einen wichtigen Beitrag,

sowohl was die Erkennung einer Unterversorgung als auch die Überdosierung betrifft. Dazu ist anzumerken, dass derzeit unterschiedliche Referenzwerte zum Selenstatus in der Praxis Anwendung finden, wobei von den Protagonisten einer Selentherapie unbegründet deutlich höhere Werte vertreten werden, d. h. Werte, die für die Bundesrepublik Deutschland im mittleren Bereich der Häufigkeitsverteilung der Allgemeinbevölkerung liegen. Ein Human-Biomonitoring führt dann zwangsläufig dazu, dass bei einer großen Anzahl von Personen (mit Werten im Normalbereich) ein scheinbarer Selenmangel diagnostiziert wird. Von einem pathologischen Selenmangel als Diagnose sollte erst bei Werten unterhalb von 25 µg/l gesprochen werden. Ein marginaler Selenstatus könnte bei Werten unter 50 µg/L angenommen werden und könnte als eine Indikation für eine Umstellung der Ernährung oder ggf. eine Supplementierung angesehen werden. Ähnlich ist die Deckung eines erhöhten Bedarf in der Schwangerschaft und Stillzeit zu sehen. Für eine Steigerung der Versorgung bei normalem Selenstatus gibt es auf der Basis der vorliegenden Studien keine Indikation. Eine weitergehende Empfehlung zur Selensubstitution und Therapie mit Selenpräparaten kann nach dem derzeitigen Kenntnisstand in der Umweltmedizin nicht gegeben werden.

### 14 Bewertung

1. Die Erhebung des Selenstatus in der Umweltmedizin mittels Biomonitoring und der Ausgleich eines subnormalen Selenstatus durch Supplementierung und Nachkontrolle wird gemäß den „Grundsätzen der Bewertung von umweltmedizinischen Methoden“ [215] dieser Kommission in die Kategorie I A eingestuft, d. h., diese Maßnahmen können uneingeschränkt empfohlen werden.

2. Der Einsatz von Selen zur Prophylaxe oder Behandlung unterschiedlicher Krankheitsbilder im umweltmedizinischen Kontext wird in die Kategorie III eingeordnet, d. h. aufgrund mangelnden Erkenntnismaterials bezüglich der Wirksamkeit weder empfohlen noch abgelehnt, soweit die als sicher betrachteten Dosierungen nicht überschritten werden.

### Federführung

Dr. med. B. Heinzow (Landesamt für Gesundheit und Arbeitssicherheit des Landes Schleswig-Holstein, Kiel), Prof. Dr. rer. nat. M. Schwenk (Tübingen).

Von der Kommission hinzugezogene externe Sachverständige

Prof. Dr. F. Schweinsberg (Reutlingen), Frau Prof. Dr. H. Pzyrembel (Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin).

### RKI-Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“

### Mitglieder

Dr. med. A. Beyer (Umweltmed. Ambulanz Berlin-Steglitz/Zehlendorf), Prof. Dr. rer. nat. W. Dott (Universitätsklinikum Aachen, Institut für Hygiene und Umweltmedizin), Prof. Dr. med. H. Drexler (Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin), Prof. Dr. med. H. Dunkelberg (Universität Göttingen, Abt. Allg. Hygiene u. Umweltmedizin), Prof. Dr. med. Th. Eikmann (Universität Gießen, Institut f. Hygiene u. Umweltmedizin), Dr. med. B. Heinzow (Landesamt für Gesundheit und Arbeit des Landes Schleswig-Holstein, Dezernat Umweltbezogener Gesundheitsschutz), Prof. Dr. C. Hornberg (Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften), Prof. Dr. Dr. med. A.D. Kappos (Frankfurt/Main), Prof. Dr. med. V. Mersch-Sundermann (Universität Gießen, Institut für Innenraum- u. Umwelttoxikologie), Prof. Dr. med. K. E. von Mühlendahl (Kinderhospital Osnabrück, Gemeinnützige Kinderumwelt GmbH), Prof. Dr. med. D. Nowak (LMU München, Klinikum Innenstadt, Institut u. Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin), PD Dr. med. F.-A. Pitten (Institut für Krankenhaushygiene und Infektionskontrolle GbR, Gießen), Dr. med. W. Stück (Ökologischer Ärztenbund/ISDE, Koblenz), Prof. Dr. M. Schwenk (Tübingen), Dr. med. R. Suchenwirth (Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Abt. Umweltmedizin/Epidemiologie, Hannover), Prof. Dr. med. M. Wilhelm (Ruhr-Universität Bochum, Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin).

### Ständige Gäste

S. Strecker (Bundesministerium für Gesundheit, Bonn), Dr. med. N. Englert (Umweltbundesamt, Berlin), Dr. med. A. Hahn (Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin)

### Geschäftsstelle

Dr. med. D. Eis (Geschäftsführer), Dr. med. U. Wolf, Robert Koch-Institut, FG 22/Umweltmedizin, Seestr. 10, 13353 Berlin, E-Mail: deis@rki.de, uwolf@rki.de

### 15 Literatur

Das Literaturverzeichnis kann in der Geschäftsstelle der Kommission angefordert werden.