

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fachbereich Ökotoxikologie

Autoimmunthyreoiditis und Selen

- Diplomarbeit -

vorgelegt am 20.12.2005
von

Christine Wischnewski
Ebersteinweg 1
22455 Hamburg

Matr.-Nr. 163 8070

Betreuung:

Prof. Dr. M. Hamm

Korreferat:

Prof. Dr. C. Behr-Völtzer

**In Liebe und in Dankbarkeit
für die Unterstützung in meinem Studium
widme ich diese Arbeit
Thomas und meinen Eltern.**

**Ich danke
Herrn Prof. Dr. Hamm und Frau Prof. Dr. Behr-Völtzer
für die Betreuung und Unterstützung
während meiner Diplomarbeit.**

„Früher wurde die Hashimoto-Thyreoiditis als schicksalhafte, wenngleich weitgehend belanglose Erkrankung angesehen, deren Verlauf ohnehin nicht beeinflussbar war, meist in eine Zerstörung der Schilddrüse mündete und eine lebenslange Substitutionspflicht zur Folge hatte.

Diese Einschätzung hat sich heute grundlegend geändert. Heute kennen wir Methoden, mit denen sich das Fortschreiten des zerstörerischen Immunprozesses hinauszögern oder sogar aufhalten lässt. Die frühzeitige Gabe von Schilddrüsenhormonen und Selen haben hierzu wesentlich beigetragen.“

Prof. Dr. med. A. Heufelder, 2005

(Heufelder, Brakebusch, 2005, S. XV)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	6
1.1 Zielsetzung der Arbeit.....	6
1.2 Vorgehensweise.....	6
2 Die Autoimmunthyreoiditis als Erkrankung der Schilddrüse.....	8
2.1 Aufbau und Funktion der Schilddrüse.....	8
2.1.1 Anatomie der Schilddrüse.....	8
2.1.2 Physiologie der Schilddrüse.....	10
2.2 Das Krankheitsbild der Autoimmunthyreoiditis.....	17
2.2.1 Definition.....	17
2.2.2 Pathophysiologie.....	18
2.2.3 Epidemiologie.....	19
2.2.4 Verlauf und Klinik.....	19
2.2.5 Diagnostik.....	24
2.2.6 Bisherige Therapie.....	33
3 Einfluss von Selen auf die Autoimmunthyreoiditis.....	36
3.1 Das Spurenelement Selen.....	36
3.1.1 Vorkommen, chemische Formen und Bioverfügbarkeit von Selen in Nahrungsmitteln.....	36
3.1.2 Stoffwechsel der verschiedenen Selenverbindungen im Körper.....	37
3.2 Aktueller Forschungsstand zur Selentherapie bei Autoimmunthyreoiditis.....	41
3.2.1 Die deutsche Studie „Einfluss einer Selen Substitution auf den Verlauf einer Autoimmunthyreoiditis“.....	41
3.2.2 Die nachfolgende Cross-Over-Verlängerung der Studie.....	46
3.2.3 „Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis“ – die Studie in Athen.....	47
3.3 Wirkungsweisen von Selen.....	47
3.3.1 Übersicht der Selenoproteine.....	48
3.3.2 Die Glutathionperoxidasen.....	50
3.3.3 Wirkung von Selen auf den Krankheitsverlauf der Autoimmunthyreoiditis.....	52
4 Selenversorgung.....	55
4.1 Selenmangel und Toxizität.....	55
4.1.1 Selenmangel.....	55
4.1.2 Risikogruppen für eine unzureichende Selenversorgung.....	56
4.1.3 Toxizität.....	58
4.2 Selenbedarf.....	59
4.2.1 DACH-Referenzwerte.....	59
4.2.2 Dietary Reference Intakes (DRI) des Food and Nutrition Board (FNB)....	60
4.2.3 Angaben laut dem aktuellen Forschungsstand zum GPx-Schwellenwert der Selen-Plasma-Konzentration.....	63
4.3 Selenstatus in Deutschland.....	64
5 Diskussion.....	68
5.1 Vergleich des Selenbedarfs nach DACH-Referenzwerten, Dietary Reference Intake und dem aktuellen Forschungsstand bei Autoimmunthyreoiditis.....	68

5.2 Vergleich des Selenstatus in Deutschland und den Angaben zum Selenbedarf nach dem aktuellen Forschungsstand bei Autoimmunthyreoiditis	69
5.3 Möglichkeiten der gesteigerten nutritiven Selenzufuhr	70
5.4 Alternative Möglichkeiten der Selenzufuhr.....	76
5.5 Zusammenfassende Bewertung und Fazit	79
6 Zusammenfassung und Ausblick.....	81
7 Abstract	82
Abkürzungsverzeichnis.....	83
Abbildungsverzeichnis.....	85
Tabellenverzeichnis.....	86
Literaturverzeichnis	88
Eidesstattliche Erklärung	94

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung der Arbeit

Die Autoimmunthyreoiditis (AIT) ist eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse bei der das Schilddrüsengewebe durch eine fehlgeleitete Immunreaktion langsam partiell oder vollständig zerstört wird. In der Regel führt dies zur Hypothyreose. Wie es genau zu dieser Fehlleitung des Immunsystems kommt, ist noch nicht abschließend geklärt. Eine kausale Therapie des Immunprozesses gab es bisher nicht und daher konnte nur symptomatisch mit einer meist lebenslangen Hormonersatztherapie behandelt werden.

Neue Forschungsergebnisse haben nun belegt, dass eine ausreichende Selenversorgung einen positiven Effekt auf eine AIT ausübt und den ursächlichen Entzündungsprozess verbessern oder sogar aufhalten kann.

Die vorliegende Arbeit soll zum einen beschreiben auf welche Weise und durch welche Funktionen im Organismus Selen diesen positiven Effekt bewirkt und welche Selenzufuhr dafür notwendig ist. Zum anderen soll diskutiert werden, ob die nutritive Selenzufuhr in Deutschland demnach ausreichend ist und welche Möglichkeiten es gibt sie gegebenenfalls zu verbessern.

1.2 Vorgehensweise

Die vorliegende Arbeit beinhaltet medizinische Aspekte zur AIT, ernährungswissenschaftliche Aspekte zu Selen und aktuelle Forschungsergebnisse zur Wirkung von Selen auf die AIT.

Im Kapitel 2 erfolgt zunächst eine medizinische und pathophysiologische Betrachtung der AIT. Zum Verständnis des krankhaften Geschehens der AIT, ihrer Diagnostik und Folgen wird vorab die Anatomie und Physiologie der Schilddrüse beschrieben. Im Folgenden werden dann detailliert das Krankheitsbild, der Krankheitsverlauf, die Ursachen der AIT sowie die Häufigkeit ihres Auftretens, die Diagnostik und die bisherigen Behandlungsmaßnahmen dargestellt. Die AIT kann individuell sehr unterschiedlich verlaufen und ausgeprägt sein, so dass hier v.a. die wesentlichen und „typischen“ Aspekte beschrieben werden.

Im Kapitel 3 wird dann auf den Einfluss von Selen auf die AIT eingegangen. Dazu werden als erstes das Vorkommen, die chemische Form und die Bioverfügbarkeit von Selen in Nahrungsmitteln und der Stoffwechsel im Körper beschrieben.

Anschließend wird auf den aktuellen Forschungsstand zum Einfluss von Selen auf die AIT Bezug genommen und es erfolgt eine ausführliche Darstellung der deutschen Studie „Einfluss einer Selensubstitution auf den Verlauf einer Autoimmunthyreoiditis“. Die Ergebnisse der anschließenden Cross-Over-Verlängerung und der zweiten unabhängigen Studie aus Griechenland „Effects of a six months treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis“ werden im folgenden zusammengefasst. Im letzten Teil dieses Kapitels werden kurz die vielfältigen Wirkungen von Selen im Körper vorgestellt, bevor die für das Thema der Arbeit relevanten Wirkungen der Glutathionperoxidasen (GPx) detailliert vertieft werden. Im Anschluß daran werden noch die in der deutschen Studie diskutierten Wirkungsweisen von Selen in Bezug auf die AIT betrachtet.

Das Kapitel 4 geht dann auf die Selenversorgung in Deutschland ein. Dazu werden vorab die Erkenntnisse über nötige Mindestmengen sowie Höchstmengen, also Selenmangel und Toxizität thematisiert. Anschließend werden die unterschiedlichen Angaben zum Selenbedarf von den DACH-Referenzwerten und des Food and Nutrition Boards (FNB) aufgeführt und darüber hinaus auch die Angaben zur Selenzufuhr, die nach den aktuellen Studienergebnissen für die positive Wirkung von Selen auf den Verlauf der AIT notwendig sind.

Im abschließenden Kapitel 5 sollen die Fragen diskutiert werden, die sich aus der Zielsetzung der Arbeit ergeben. Es erfolgt also ein Vergleich zwischen den verschiedenen Angaben zum Selenbedarf laut DACH und FNB sowie des Selenstatus in Deutschland mit dem Selenbedarf, der sich aus den aktuellen Studien ergeben hat. Danach werden die Möglichkeiten der gesteigerten nutritiven Selenaufnahme diskutiert und mögliche Gegenanzeigen dargelegt. Zum Ende wird auf Nahrungsergänzungsmittel (NEM) als alternative Möglichkeit zur Steigerung der Selenzufuhr eingegangen. Dabei interessiert v.a. welche Verordnungen es in Deutschland dazu gibt, welche chemischen Selenverbindungen in NEM enthalten sind bzw. sein sollten und wie die Dosis bestimmt wird.

2 Die Autoimmunthyreoiditis als Erkrankung der Schilddrüse

2.1 Aufbau und Funktion der Schilddrüse

Zum Verständnis der pathophysiologischen Veränderungen bei der Autoimmunthyreoiditis (AIT) und dem Vorgehen bei der Diagnostik und der Therapie sind Kenntnisse der Anatomie, der Schilddrüsenfunktion und des Stoffwechsels der Schilddrüsenhormone eine wichtige Grundlage.

2.1.1 Anatomie der Schilddrüse

Bei der anatomischen Betrachtung der Schilddrüse muss sowohl der äußere strukturelle Aufbau, die makroskopische Anatomie (s. Abb. 1) als auch der Feinbau des Gewebes, die mikroskopische Anatomie betrachtet werden.

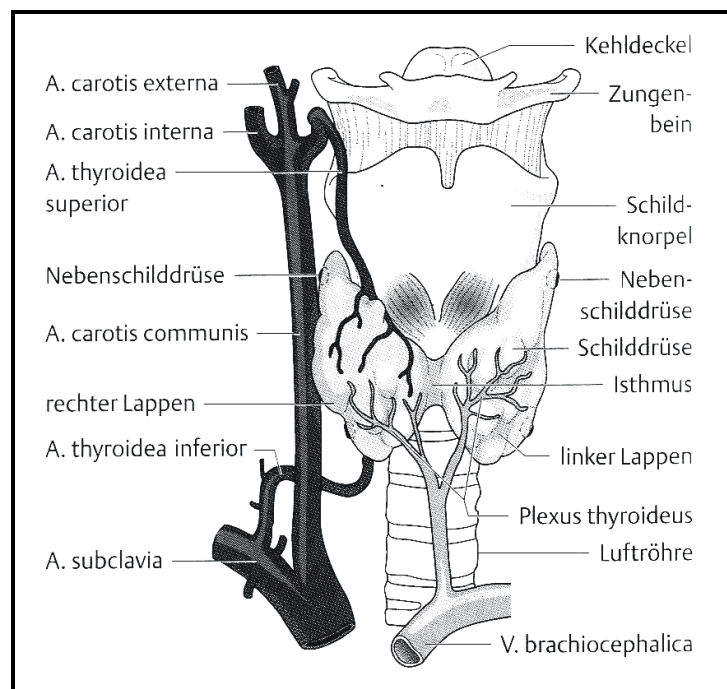


Abbildung 1: Makroskopische Anatomie der Schilddrüse
(Schwegler, 2002, S. 394)

Die Schilddrüse (*Glandula thyroidea*) besteht aus zwei in der Körperlängsrichtung ausgestreckten Lappen (*Lobus dexter und Lobus sinister*), die durch einen etwa fingerdicken querliegenden Isthmus (*Isthmus glandulae thyroideae*) verbunden sind. Der rechte Lappen ist meist etwas länger und breiter als der linke Lappen. Der Isthmus ist in Größe und Form variabel, manchmal fehlt er. Die normale Drüse wiegt zwischen 20 und 25 g. Die Größe und das Gewicht der Schilddrüse können jedoch stark variieren. Die Schilddrüse liegt vor und neben der Luftröhre (*Trachea*), die oberen Enden der Seitenlappen liegen seitlich am unteren Teil des Kehlkopfes an. Eingehüllt wird die Drüse von der aus zwei Blättern bestehenden *Capsula glandulae thyroideae*. Die äußere Kapsel (*Capsula externa oder auch „chirurgische Kapsel“*) ist derb und ein Teil des mittleren Blatts (*Lamina pretrachealis*). Die innere Kapsel (*Capsula interna*) ist zart und überall mit dem Drüsengewebe verwachsen. Zwischen beiden Blättern befindet sich ein mit lockerem Bindegewebe gefüllter Verschiebespalt, wodurch die Schilddrüse schluckverschieblich ist.

Die Schilddrüse wird durch die *Arteria thyroidea superior* (obere Schilddrüsenarterie) als ein Ast der *Arteria carotis externa* und die *Arteria thyroidea inferior* (untere Schilddrüsenarterie), die von dem *Truncus thyrocervicalis* der *Arteria subclavia* abzweigt, mit Blut versorgt. Das venöse Blut der Schilddrüse, das die Schilddrüsenhormone enthält, fließt über ein verzweigtes Venengeflecht (*Plexus thyroideus*) ab. Dieses Geflecht verläuft vor der Luftröhre und mündet in die *Vena brachiocephalica* (Lippert, 2000, S. 585; Fritsch, Kühnel, 2003, S. 318; Pfannenstiel, Saller, Hotze, 1997, S. 21 f.; Schwegler, 2002, S. 394).

Mikroskopische Anatomie

Die Schilddrüse besteht aus Läppchen, die durch Bindegewebe unterteilt sind. In diesen Schilddrüsenläppchen liegen viele, unterschiedlich große, schlauchförmige Hohlräume, die Follikel. Deren Wand ist mit einem einschichtigen Epithel, den Follikelzellen, ausgekleidet. In den Follikeln befindet sich ein hormonhaltiges Sekret, das Kolloid, indem große Mengen der gebildeten Hormone Tetrajodthyronin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) gespeichert werden können. Daher wird sie auch Stapeldrüse genannt. Die Form der Follikelzellen und die Menge des Kolloids sind von dem Funktionszustand der Schilddrüse abhängig. In der Ruhephase („Stapelzustand“)

sind die Follikelzellen kubisch und es ist reichlich Kolloid vorhanden. Für die Arbeitsphase („Sekretionsphase“) hingegen sind prismatische Zellen und nur geringe Kolloidmengen charakteristisch. Die Zelloberfläche der Follikelzellen sezerniert und resorbiert Sekret und ist mit Mikrovilli besetzt. Im Bindegewebe zwischen den Follikeln liegen die vergleichsweise großen und hellen parafollikulären oder C-Zellen. In ihnen wird Calcitonin synthetisiert (Fritsch, Kühnel, 2003, S. 320; Meng, Ziegler, 1997, S. 133).

2.1.2 Physiologie der Schilddrüse

Die Aufgabe der Schilddrüse ist es die zwei Hormone Tetrajodthyronin (Thyroxin, T_4) und Trijodthyronin (T_3) in den Thyreozyten zu bilden, an das Thyreoglobulin (TG) zu binden, in den Follikeln zu speichern und den Organismus nach Bedarf damit zu versorgen.

Jod- und Intrathyreoidaler Metabolismus der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenfunktion ist von der Jodzufuhr und von der Effizienz des Jodstoffwechsels abhängig. Jod muss mit der Nahrung aufgenommen werden (s. Tab. 1). Es wird aus dem Darm in Form von Jodid resorbiert und gelangt über die Blutbahn zur Schilddrüse. Da die Jodkonzentration im inneren der Schilddrüsenzellen höher ist als im Blut, muss die Aufnahme aktiv erfolgen und nicht durch Diffusion. Jodid wird aus dem Blut gegen ein Konzentrationsgefälle sekundär-aktiv im Kotransport mit Natrium durch ein Natrium-Jodid-Symporterprotein in die Epithelzellen der Schilddrüse transportiert. Dieser Transport ist spezifisch, sättigbar und kompetitiv hemmbar. Er kann durch andere Anionen, wie Perchlorat, Pertechnat und Thiocyanat blockiert werden.

Tabelle 1 : Jod (nach DACH Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 2000, S. 179 ff.)**Jod**

- Der Jodgehalt von pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln ist abhängig vom Jodgehalt des Bodens und der Jodversorgung landwirtschaftlicher Nutztiere, dadurch können erhebliche Gehaltsschwankungen auftreten.
- Jodreiche Lebensmittel sind: Seefische und andere maritime Produkte, Milch, Eier und jodiertes Speisesalz.
- Jod geht beim Kochen zum Teil verloren.
- Empfohlene Zufuhr für Deutschland (laut DACH):

Alter	µg / Tag
Säuglinge	
0 bis unter 4 ¹ Monate	40
4 bis unter 12 Monate	80
Kinder	
1 bis unter 4 Jahren	100
4 bis unter 7 Jahren	120
7 bis unter 10 Jahren	140
10 bis unter 13 Jahren	180
13 bis unter 15 Jahren	200
Jugendliche und Erwachsene	
15 bis unter 19 Jahren	200
19 bis unter 25 Jahren	200
25 bis unter 51 Jahren	200
51 bis unter 65 Jahren	180
65 Jahre und älter	180
Schwangere	230
Stillende	260

¹ Hierbei handelt es sich um einen Schätzwert

In den Epithlezellen der Schilddrüse wird Jodid durch das Enzym Thyreoperoxidase (TPO) (s. Tab. 2) unter Anwesenheit von Wasserstoffperoxid (H₂O₂) oxidiert und anschließend durch einen spezifischen Kanal (Pendrin) in das Kolloid transportiert. Im Kolloid lagert sich das Jod an die Tyrosinreste des Thyreoglobulins (TG) (s. Tab. 2) zu den Hormonen Tri- und Tetrajodthyronin an. Gebunden an die Thyreoglobulinkette stellen die Tri- und Tetrajodthyroninreste im Kolloid die Speicherform der Schilddrüsenhormone T₃ und T₄ dar (Klinke, Silbernagl, 2003, S. 479 f.; Schmidt, Thews, 1997, S. 390; Silbernagl, Despopoulos, 2003, S.286).

Tabelle 2 : Thyreoglobulin und Thyreoperoxidase als Komponenten der Schilddrüsenhormonsynthese (nach Spinass, Fischli, 2001, S. 39)

Thyreoglobulin (TG)	Thyreoperoxidase (TPO)
<ul style="list-style-type: none"> • großes Glykoprotein (660kDa) mit dimerer Struktur, enthält 140 Tyrosin-Reste • Synthese im rauen endoplasmatischen Retikulum (rER) der Follikelzelle ► Glykosylierung im Golgi-Apparat ► Verpackung in exkretorische Vesikel und Exozytose ins Kolloid ► Iodinierung der Tyrosinreste 	<ul style="list-style-type: none"> • membrangebundenes Glykoprotein (102 kDa) • liegt am apikalen Ende der Follikelzelle zwischen Zelle und Kolloid • das Enzym katalysiert <ul style="list-style-type: none"> ○ die Oxidation der Jodid-Ionen ○ den Einbau von Jod in die Tyrosinreste des TG zu T₃ und T₄

Die Ausschüttung von T₃ und T₄ erfolgt bei Bedarf, indem der Thyreoglobulin-Hormon-Komplex aus dem Kolloid durch Endozytose wieder in die Follikelzellen aufgenommen wird und dort die Hormone vom Thyreoglobulin abgespalten werden. T₃ und T₄ werden dann vermutlich durch Diffusion freigesetzt und in das Blut abgegeben (Silbernagl, Despopoulos, 2003, S.286; Klinke, Silbernagl, 2003, S. 481).

Extrathyreoidaler Metabolismus der Schilddrüsenhormone

Im Blut sind die Schilddrüsenhormone T₃ und T₄ (bevorzugt jedoch T₄) fast vollständig (> 99 %) an drei verschiedene Proteine, Thyroxinbindendes Globulin (TBG), Thyroxinbindendes Präalbumin (TBPA) und Thyroxinbindendes Albumin (TBA) gebunden (s. Tab. 3). So wird die rasche Ausscheidung über die Niere verhindert.

Tabelle 3 : Bindungsproteine für T3 und T4 (nach Spinass, Fischli, 2001, S. 42)

Thyroxinbindendes Globulin (TBG)	Thyroxinbindendes Präalbumin (TBPA)	Thyroxinbindendes Albumin (TBA)
<ul style="list-style-type: none"> • hohe Bindungsaffinität für T₃ und T₄ • T₃ und T₄ sind etwa zu 75 % an TBG gebunden 	<ul style="list-style-type: none"> • Geringe Bindungsaffinität für T₃ • Bindet etwa 10 % des T₄ 	<ul style="list-style-type: none"> • Rasche Dissoziation der Hormone (wichtige Quelle für freie Hormone in der Peripherie) • Bindet ca. 15 % des T₃ und T₄

Ausschließlich die freien, nicht proteingebundenen Schilddrüsenhormone (freies Trijodthyronin (fT₃) und freies Tetrajodthyronin (fT₄)) sind biologisch aktiv und wirken auf die Körperzellen. Sie machen im Blut jedoch nur weniger als 0,3 % aus. T₃ ist

biologisch wirksamer als T_4 , da die Bindung von T_3 an die Plasmaproteine geringer ist als die von T_4 . Proteingebundenes T_4 kann als wichtiger potenzieller Speicher für die Schilddrüsenhormonaktivität angesehen werden. Während das gesamte zirkulierende T_4 aus der Schilddrüse entstammt, werden lediglich 20 % des zirkulierenden T_3 direkt in der Schilddrüse gebildet. Hauptsächlich entsteht es extrathyreoidal in seinen Zielzellen durch Deiodierung von T_4 , das daher auch als Prohormon bezeichnet werden kann.

Bei dieser Umwandlung von T_4 zu T_3 , katalysiert durch eine 5'-Deiodase, wird das Jod in 5'-Stellung (äußerer, seitenkettenferner Ring) abgespalten. Wird das Jod dagegen am inneren, seitenkettennahen Ring abgespalten, katalysiert durch eine 5-Deiodase, dann entsteht das biologisch inaktive reverse Trijthyronin (rT_3). Dies geschieht in geringen Mengen auch schon in der Schilddrüse. In der Peripherie werden in etwa gleich viel T_3 und rT_3 produziert (Klinke, Silbernagl, 2003, S. 481; Silbernagl, Despopoulos, 2003, S. 288).

Insgesamt gibt es drei verschiedene Deiodasen, die gewebs- und substratspezifisch sind und die Art der Deiodierung von T_4 und somit auch die anschließende biologische Aktivität bestimmen (s. Tab. 4).

Tabelle 4 : Funktion, Vorkommen und Aufgaben der verschiedenen Deiodasen
(nach Pfannenstiel, Saller, Hotze, 1997, S, 30 f.)

Typ I 5'-Deiodase	Typ II 5'-Deiodase	Typ III 5-Deiodase
<ul style="list-style-type: none"> • konvertiert T_4 zu T_3 und weiterer Abbau von T_3 • Vorkommen: häufigste Form in Leber, Niere, Schilddrüse, Hypophyse und Zentralnervensystem (ZNS) • Aufgabe: T_3 für die Peripherie bereitstellen 	<ul style="list-style-type: none"> • konvertiert T_4 zu T_3 (vor allem im Zustand der Hypothyreose) • Vorkommen: in Hypophyse, ZNS und normalen Plazenta • Aufgabe: intrazelluläres T_3 im ZNS konstant halten 	<ul style="list-style-type: none"> • inaktiviert T_4 zu rT_3 und den Abbau von T_3 • Vorkommen: fast überall im Körper • Aufgabe: Inaktivierung von T_4 und T_3

Schilddrüsenhormone entfalten ihre biologische Wirkung intrazellulär. Dazu ist ein Transport in die Zielzelle erforderlich, der wahrscheinlich durch einen aktiven carriervermittelten Transport der Schilddrüsenhormone durch die Zellmembran erfolgt. Intrazellulär wird T_4 zu T_3 deiodiert (nur wenig T_3 entstammt dem Blut), das

dann an ein nukleäres Rezeptorprotein gebunden wird. Dieser Rezeptor für T_3 ist bereits im nichtaktivierten Zustand an DNA gebunden. Durch die Bindung mit T_3 wird er aktiviert und reguliert u.a. die Transkription in vielen Zellen. Für viele metabolische Wirkungen der Schilddrüsenhormone ist jedoch der molekulare Mechanismus noch nicht geklärt (Spinas, Fischli, 2001, S. 43; Klinke, Silbernagl, 2003, S. 482).

Der Abbau der Schilddrüsenhormone erfolgt zu über 80 % durch schrittweise enzymatische Deiodierung. Das dabei freiwerdende Jodid geht in den Jodpool des Körpers ein und steht erneut für die Schilddrüsenhormonsynthese zur Verfügung. Die restlichen 20% der Schilddrüsenhormone werden über andere Stoffwechselwege abgebaut. Ein Teil wird über die Galle ausgeschieden. Dies geschieht entweder unverändert oder gebunden an Glucuronat oder Sulfat. Danach stehen sie zum Teil über den enterohepatischen Kreislauf dem Körper erneut zur Verfügung. Nur geringe Mengen werden über den Stuhl ausgeschieden. Ein anderer Teil wird desaminiert und decarboxyliert (Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 6; Pfannenstiel, Saller, Hotze, 1997, S. 31).

Wirkungen der Schilddrüsenhormone im Körper

Die wichtigsten Wirkungen der Schilddrüsenhormone im Körper sind in der folgenden Tabelle (Tab. 5) zusammengefasst.

Tabelle 5: Wichtige Wirkungen der Schilddrüsenhormone (nach Spelsberg, Negele, Ritter, 2000, S. 31; Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 9; Spinas, Fischli, 2001 S. 45)

Wirkungen auf:	
Grundumsatz	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhter Grundumsatz • Erhöhter Sauerstoffverbrauch • Gesteigerte Wärmeproduktion
Kohlenhydratstoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> • Steigerung aller Stoffwechselschritte (intestinale Resorption, Gluconeogenese, Glykolyse, Glykogensynthese, Glykogenolyse) • Steigerung der Insulinwirkung, des Insulinabbaus und des Insulinbedarfs

Fortsetzung Tabelle 5: Wichtige Wirkungen der Schilddrüsenhormone (nach Spelsberg, Negele, Ritter, 2000, S. 31; Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 9; Spinass, Fischli, 2001 S. 45)

Wirkungen auf:	
Fettstoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> • Steigerung der Fettmobilisierung • Steigerung des Abbaus von Speicherfetten • In geringem Maße erhöhte Lipidsynthese (bei Hyperthyreose Cholesterinabfall, bei Hypothyreose Cholesterinanstieg)
Eiweißstoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> • physiologischen Dosen wirken anabol • erhöhte Hormonkonzentrationen wirken katabol
Wachstum und Entwicklung	<ul style="list-style-type: none"> • Längenwachstum: Hormonmangel im Wachstumsalter führt zu Minderwuchs; Hormonüberschuss im Wachstumsalter führt zu verstärktem Längenwachstum mit verzögertem Verschluss der Epiphysenfugen • Gehirnentwicklung: Hormonmangel in der Fetalzeit führt zu irreversiblen Schäden (Kretinismus)
Knochenstoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des Knochenumsatzes mit Aktivierung von Osteoblasten und Osteoklasten (Hormonüberschuss kann zu Osteoporose führen)
Muskulatur	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen der neuromuskulären Übertragung (Sehnenreflex)
Herz-Kreislauf-System	<ul style="list-style-type: none"> • Steigerung der Kontraktilität und Erregbarkeit des Myokards • Zunahme von Blutdruckamplitude, Schlagvolumen und Schlagfrequenz • Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs

Regulation der Schilddrüsenfunktion

Die Schilddrüsenfunktion bzw. die Aktivität der Schilddrüsenhormone wird im wesentlichen durch folgende vier Mechanismen reguliert:

- den extrathyreoidalen Metabolismus der Schilddrüsenhormone (s. oben)

- die neuroendokrine Steuerung der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (s. Abb. 2)

Thyreoida stimulierendes Hormon (TSH), das im Hypophysenvorderlappen gebildet wird, spielt hauptsächlich bei der Regulation der Schilddrüsenfunktion eine Rolle. TSH gelangt über die Blutbahn zur Schilddrüse und bindet dort an spezifische Rezeptoren an der Zelloberfläche. Dies führt unter anderem zu einer Aktivierung der Adenylat-Zyklase. Dadurch werden die aktive Jodaufnahme, die Thyreoglobulinsynthese und sämtliche Schritte der Schilddrüsenhormonsynthese und -sekretion stimuliert. Durch ein negatives Feedback (Hemmung der TSH-Ausschüttung bei Anstieg von fT_3 und fT_4 im Serum) besteht ein Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreis, der konstante Konzentrationen der freien Schilddrüsenhormone im Serum und so auch stabile Stoffwechselbedingungen sicherstellt. Das übergeordnete Thyreotropin releasing Hormon (TRH) aus dem Hypothalamus stimuliert dagegen die Synthese und Sekretion des TSH.

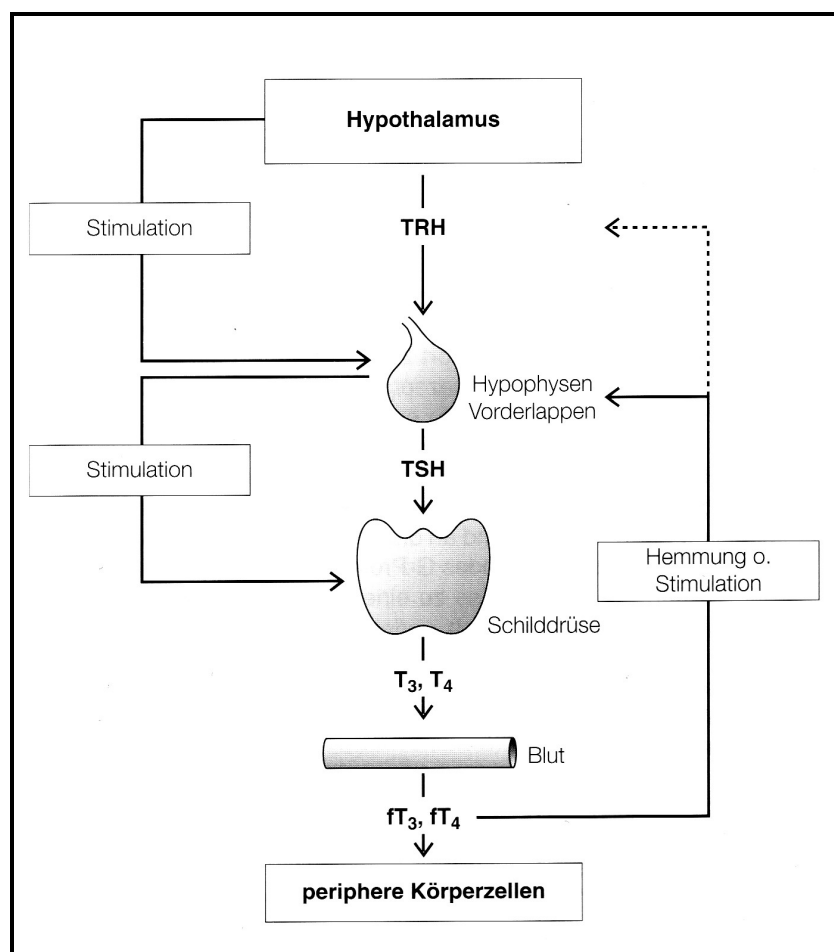


Abbildung 2: Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse
(Pfannenstiel, Saller, Hotze, 1997, S. 35)

- Autoregulation der Hormonproduktion durch das Jodangebot mit der Nahrung und den Jodhaushalt

Die Schilddrüse besitzt die Fähigkeit die Synthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen auch der Jodkonzentration im Blut anzupassen. Dies dient der Ökonomie von Jod und wird auch als Autoregulation der Schilddrüse bezeichnet. Bei Jodmangel wird die Jodkonzentration erhöht, indem die Jodaufnahme im Magen-Darm-Trakt gesteigert wird. Außerdem wird die Synthese vom biologisch wirksameren T_3 erhöht und vermehrt T_4 zu T_3 deiodiniert.

Jodüberschuss hingegen hemmt die Iodaufnahme im Magen-Darm-Trakt und die Hormonsynthese (sog. „Wolff-Chaikoff-Effekt“).

- Stimulation bzw. Hemmung durch TSH-Rezeptor-Antikörper

Bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen können Auto-Antikörper gebildet werden, die an den TSH-Rezeptor binden. Das kann zur Stimulation (Autoimmunhyperthyreose (Morbus Basedow)) oder Hemmung (Autoimmunhypothyreose (atrophische Thyroiditis)) der Schilddrüsenfunktion führen (Spelsberg, Negele, Ritter, 2000, S. 31; Spinass, Fischli, 2001, S. 44)

2.2 Das Krankheitsbild der Autoimmunthyreoiditis

Im folgenden Kapitel wird nun detailliert auf das Krankheitsbild der Autoimmunthyreoiditis (AIT), die Entstehungsmechanismen, die Häufigkeit ihres Auftretens, die Diagnostik und auch auf die bisherigen Therapiemaßnahmen eingegangen. Der Verlauf und die Ausprägung der Krankheit können individuell sehr unterschiedlich sein. Es werden daher die wesentlichen Aspekte beschrieben.

2.2.1 Definition

Die Autoimmunthyreoiditis (AIT) ist eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse.

Sie wird u.a. auch als Hashimoto-Thyreoiditis oder chronisch lymphozytäre Thyreoiditis bezeichnet (Reinwein, Benker, 1996, S.205).

Eine Autoimmunerkrankung wird durch eine fehlgeleitete Reaktion des Immunsystems verursacht. Dabei bildet das Immunsystem Antikörper und/oder sensibilisierte

Lymphozyten, die mit körpereigener Substanz reagieren und dort zu einer chronischen Zerstörung oder FunktionseinbuÙe führen (Zink, 1986, S. 155).

Unter der Autoimmunthyreoiditis versteht man eine über Jahre verlaufende schmerzlose Entzündung der Schilddrüse mit unterschiedlicher Genese, die zur partiellen oder vollständigen Zerstörung des Schilddrüsengewebes führen kann (Reinwein, Benker, 1996, S.205).

Die AIT stellt die häufigste Ursache für eine Hypothyreose dar, da die Schilddrüse aufgrund der Zerstörung des Gewebes teilweise oder vollständig ihre Fähigkeit zur Schilddrüsenhormonsynthese verliert.

Es werden zwei Varianten unterschieden:

- „Klassische“ hypertrophe Form (Hashimoto-Thyreoiditis): diffuse schmerzlose Vergrößerung und Konsistenzvermehrung der Schilddrüse mit möglichem fortschreitenden Funktionsverlust (hypothyreote Struma).
- Atrophische Form: Organverkleinerung und Funktionsminderung durch die progressive entzündliche Zerstörung von Schilddrüsengewebe (primäres Myxödem) (Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 134).

Die Hashimoto-Thyreoiditis wurde nach dem Entdecker dieser Erkrankung, dem japanischen Arzt Dr. H. Hashimoto benannt (Zink, 1986, S. 656).

2.2.2 Pathophysiologie

Bei einer AIT bildet der Organismus Antikörper gegen körpereigenes Schilddrüsengewebe. Zu dieser Fehlleitung des Immunsystems kann es durch verschiedene Ursachen kommen. Eine genetische Prädisposition scheint eine wesentliche Rolle zu spielen. Desweiteren sind offenbar zusätzliche Faktoren wie z.B. Alter, Geschlecht, virale Infektionen, Streß, hohe Joddosen oder auch immunstimulierende Medikamente zur Auslösung der AIT notwendig. Fraglich ist auch, ob nicht das bei der Schilddrüsenhormonsynthese physiologisch entstehende hohe Aufkommen von Hydroperoxiden (H_2O_2) einen solchen Stressfaktor darstellen kann und dadurch Bestandteile der Schilddrüsenzellen oxidiert werden. Dies könnte zur Auslösung einer Entzündung im Gewebe führen.

An der Pathogenese sind sowohl zelluläre als auch humorale Mechanismen beteiligt. Einerseits stellen die Thyreozyten selbst die antigenpräsentierenden Zellen dar, was zur Aktivierung der T-Zellen führt (zellulärer Mechanismus). Andererseits kann man charakteristische Antikörper nachweisen (humoraler Mechanismus). Dabei finden

sich zu 90% Antikörper gegen Schilddrüsenperoxidase (TPO-AK) und zu 60-70% Antikörper gegen Thyreoglobulin (Tg-AK). Selten finden sich auch TSH-Rezeptor-Antikörper (TSH-R-AK) (Gärtner, 2002, S. 636; Spelsberg, Negele, Ritter, 2000, S. 130; Gasnier, 2002, S. 67 f.).

Pathogenetisch greifen die gebildeten Antikörper auf folgende Weise in den Autoimmunprozess ein:

- Die Antikörperbindung an die Thyreozyten führt zu einer Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und in Folge zur Zerstörung der Zellen.
- Die antikörperstimulierte Interaktion resultiert in einer Entleerung toxischer Granula mit daraus folgendem Zelluntergang.

Letztlich kann die Erkrankung zum partiellen oder vollständigen Zelltod der Schilddrüsenepithelzellen und somit zur langsamen Zerstörung des Organs führen (Sheu, Schmid, 2003, S. 340, Reinwein, Benker, 1996, S. 205, Schumm-Draeger, 1998, S. 596).

2.2.3 Epidemiologie

Von einer AIT ist etwa jeder zehnte in Deutschland betroffen. Frauen erkranken bis zu zehnmal häufiger als Männer. Sie tritt in allen Altersgruppen auf, bevorzugt betroffen sind jedoch Frauen im mittleren Lebensalter. Generell nimmt die Prävalenz im Alter zu. Die AIT stellt die häufigste Ursache der Hypothyreose dar. Aufgrund der genetischen Prädisposition ist das Risiko einer familiären Häufung der Erkrankung erhöht. In Deutschland wird überwiegend die atrophische Form der AIT diagnostiziert (Gärtner, 2002, S. 635 ff.; Schumm-Draeger, 2005, S. 237).

2.2.4 Verlauf und Klinik

Generell kann die AIT im Verlauf sowohl zu einer Hypothyreose wie auch zu einer Hyperthyreose mit entsprechender Symptomatik führen (s. Tab. 6).

Tabelle 6 : Mögliche Symptome von Hyper- und Hypothyreose (nach Spinaz, Fischli, 2001, S. 45 und nach Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 57 f. und S. 67 f.)

	Hyperthyreose	Hypothyreose
Stoffwechsel	Hypermetabolismus <ul style="list-style-type: none"> • erhöhter Grundumsatz • Gewichtsverlust trotz gesteigertem Appetit • erhöhte Körpertemperatur (Schwitzen) • Wärmeintoleranz 	Hypometabolismus <ul style="list-style-type: none"> • verminderter Grundumsatz • Gewichtszunahme • verminderte Körpertemperatur (Frieren) • Kälteintoleranz
Haut und Anhangsgebilde	<ul style="list-style-type: none"> • feuchte, warme, gut durchblutete Haut • Haarausfall 	<ul style="list-style-type: none"> • trockene, raue, blasse Haut • Myxödem • trockenes, sprödes Haar • Haarausfall • brüchige Nägel
Herz-Kreislauf-System	<ul style="list-style-type: none"> • Tachykardie • Tachyarrhythmie • erhöhte Blutdruckamplitude • Hyperzirkulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Bradykardie • Hypotonie • Herzinsuffizienz • Kardiomegalie • Perikarderguß
Lunge		<ul style="list-style-type: none"> • alveoläre Hypoventilation • Hyperkapnie
Magen-Darm-Trakt	<ul style="list-style-type: none"> • erhöht Stuhlfrequenz bis hin zu Diarrhoe • Gewichtsverlust (durch Malabsorption) 	<ul style="list-style-type: none"> • Obstipation bis hin zum Ileus • Gewichtszunahme (trotz Appetitlosigkeit)
Muskulatur	<ul style="list-style-type: none"> • feinschlägiger Tremor • Hyperreflexie • Muskelschwäche • motorische Unruhe 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyporeflexie • Muskelkrämpfe • Muskelschwäche • Verlangsamung
Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> • Nervosität • Schlaflosigkeit • Konzentrationsschwäche • Stimmungslabilität 	<ul style="list-style-type: none"> • chronische Müdigkeit • erhöhtes Schlafbedürfnis • Antriebsarmut • Apathie • Depression / Psychosen • Gedächtnisstörungen • Schwerhörigkeit

Fortsetzung Tabelle 6 : Mögliche Symptome von Hyper- und Hypothyreose (nach Spinaz, Fischli, 2001, S. 45 und nach Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 57 f. und S. 67 f.)

	Hyperthyreose	Hypothyreose
Sexualsystem	<ul style="list-style-type: none"> • Zyklusstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Libido- und Potenzverlust • Zyklusstörungen • Infertilität • Gynäkomastie
Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> • Tendenz zu Hyperglykämien • übermässige Reaktion auf Glukagon und Katecholamine • Verschlechterung / Manifestation der bestehenden diabetischen Stoffwechsellage • erniedrigtes Serumcholesterin 	<ul style="list-style-type: none"> • erhöhtes Serumcholesterin • erhöhte Triglyzeride
Fetale Entwicklung		<ul style="list-style-type: none"> • Kretinismus (Minderwuchs, Taubstummheit, mentale Unterentwicklung)
Sonstige Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • evt. Zeichen einer Osteoporose (Hyperkalzämie, Hyperkalzurie) • endokrine Ophthalmopathie 	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie (Eisenresorptionsstörung) • Hyponatriämie • raue Stimme (Myxödem der Stimmbänder) • verwaschene Sprache (große myxödematöse Zunge)
Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • bei unzureichender Behandlung thyreotoxische Krise 	<ul style="list-style-type: none"> • bei unzureichender Behandlung hypothyreotes Koma

In den meisten Fällen verläuft der ursächliche entzündliche Zerstörungsprozess der Schilddrüse unauffällig. Das Schilddrüsengewebe wird zunehmend zerstört bis hin zur Atrophie (atrophische Form). Die Fähigkeit zur Hormonsynthese der Schilddrüse nimmt durch den fortschreitenden Verlust der Follikel immer mehr ab. Die zunächst noch normale Schilddrüsenfunktion (Euthyrose) geht langsam in eine zunächst subklinische Hypothyreose über, die sich später manifestieren kann.

Durch diesen schleichenden Krankheitsverlauf werden die anfänglich unspezifischen Symptome oft nicht wahrgenommen. Die Hypothyreose und die ursächliche AIT werden daher meist erst spät und zufällig entdeckt (Gärtner, 2002, S. 638 f.; Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 135; Auernhammer et al., 2004, S. 65).

In Ausnahmefällen kann in der Frühphase der Erkrankung eine vorübergehende und kurzzeitige hyperthyreote Phase auftreten („Hashitoxikose“).

Verursacht wird sie durch:

- die Freisetzung gespeicherter Schilddrüsenhormone aus den durch die Entzündung zerstörten Follikel,
- die Produktion TSH-Rezeptor-stimulierender Immunglobuline und/oder
- die Produktion weiterer lokaler Schilddrüsenstimulatoren wie Zytokine und Prostaglandine.

Oft ist in diesem Stadium die Differentialdiagnose zum Morbus Basedow, eine andere Autoimmunerkrankung der Schilddrüse bei der sich in der Regel eine Hyperthyreose manifestiert oder anderen Thyreoiditiden schwierig und kann erst durch weitere Untersuchungen oder dem weiteren Krankheitsverlauf geklärt werden (Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 135).

Bei der AIT und der daraus resultierenden Schilddrüsenfunktionsstörung, der Hypothyreose bzw. zunächst der vorübergehenden Hyperthyreose, gibt es asymptomatische oder symptomarme Verläufe, aber auch solche mit komplexer Symptomatik. Bei subklinischen Funktionsstörungen können diese Symptome in abgeschwächter Form auftreten oder sich nur als Befindlichkeitsstörung äußern.

Bei der hypertrophen Form der AIT kann sich eine Struma bilden, die gerade in Deutschland jedoch hauptsächlich mit einer Jodmangelkrankung in Verbindung gebracht wird (Brakebusch, Heufelder, 2005, S. 36; Gärtner, 2002, S. 638 f.).

Da bei der AIT ursächlich das Immunsystem erkrankt ist und nicht die Schilddrüse selbst, können die betroffenen Patienten häufig andere organspezifische Autoimmunerkrankungen entwickeln (s. Tab. 7).

Tabelle 7: Mit der AIT häufig assoziierte Autoimmunerkrankungen (nach Brakebusch, Heufelder, 2005, S. 47 f.)

Krankheit	Einige Symptome
Vitiligo	Entfärbung der Haut
Morbus Addison	Hyperpigmentation, Schwäche, Hypotonie, Dehydratation Salzhunger, Schwindel
Diabetes mellitus Typ I	Gewichtsabnahme, Durst, Polyurie
Lupus erythematoses	Schmetterlingsförmiger roter Gesichtsausschlag, Fieber, Schwäche, Gelenkbeschwerden
Rheumatische Erkrankungen	Gelenkschmerzen
Myasthenia gravis	Muskelschwäche
Zöliakie	Bauchschmerzen, übelriechender Stuhlgang, Blähungen
Morbus Crohn, Colitis ulcerosa	Bauchschmerzen, Diarrhoe mit Blutauflagerungen
Perniziöse Anämie	Anämie, Magenbeschwerden, Zungenbrennen, Schwäche, Missempfindungen der Haut und Haut
Alopecia areata, Alopecia totalis	Kreisrunder Haarausfall, evt. völliger Haarverlust
Sarkoidose	Husten, Lymphknotenschwellung, Hautverfärbungen, Schwäche
Endometriose	Starke Unterbauchschmerzen

Die AIT kann in Schüben und Phasen verlaufen und sich auch spontan verbessern. Manchmal kommt es in der frühen Phase der Erkrankung zur Ausheilung. Eine durch immunstimulierende Medikamente ausgelöste AIT kann sich nach Absetzen der Therapie wieder normalisieren.

Etwa 3-5 % der Patienten mit AIT entwickeln pro Jahr eine subklinische Hypothyreose, die dann oft mit einer Atrophie der Schilddrüse einhergeht. Bei etwa einem Viertel der Patienten kann sich die Schilddrüsenfunktion wieder völlig normalisieren. Bei geeigneter Therapie, der aus der AIT resultierenden Hypothyreose, kann völlige Beschwerdefreiheit erreicht werden (Gärtner, 2002, S. 636 ff.; Brakebusch, Heufelder, 2005, S. 7)

2.2.5 Diagnostik

Um eine AIT nachzuweisen bzw. auszuschließen sind verschiedenste Untersuchungen notwendig.

Am Anfang der Diagnostik steht eine detaillierte Anamnese und körperliche Untersuchung. Im Labor wird die Schilddrüsenfunktion untersucht und schilddrüsenpezifische Antikörper bestimmt. Desweiteren wird eine Sonographie und ggf. eine Dopplersonographie durchgeführt. Bei diagnostisch unklaren Fällen kann eine Feinnadelpunktion indiziert sein.

Anamnese

Bei der Anamnese ist abzuklären, ob es bereits vorher Schilddrüsenerkrankungen gab, Symptome einer Funktionsstörung, lokale Beschwerden im Halsbereich, andere Autoimmunerkrankungen (s. Tab. 7) oder die Neigung zu Allergien beim Patienten bestehen. Desweiteren muss erfragt werden, ob der Patient Schilddrüsenhormone oder Thyreostatika (Medikamente zur Behandlung einer Schilddrüsenüberfunktion), jodhaltige Medikamente (z.B. bei Untersuchungen mit Röntgenkontrastmitteln oder in manchen Herzmedikamenten) oder immunstimulierende Medikamente verabreicht bekommt. Auch nach Schilddrüsenerkrankungen und anderen Autoimmunerkrankungen innerhalb der Familie wird gefragt, da dies einen Hinweis auf eine genetische Prädisposition liefern kann (Pfannenstiel, Hotze, Saller, 1997, S. 39 ff.).

Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung werden zum einen die Schilddrüseregion und der Hals durch Inspektion und Palpation überprüft. Dabei werden v.a. auf sichtbare oder tastbare Vergrößerungen (Struma) der Schilddrüse (s. Tab. 8) geachtet wie auch auf geschwollene Lymphknoten, Narben, mögliche Einflusstauungen der Blutgefäße, Symmetrie, Konsistenz und die Beweglichkeit beim Schlucken.

Tab. 8: Klinische Einteilung der Struma (nach WHO)
(Horn, Vosberg, Wagner, 1998, S. 14)

<ul style="list-style-type: none"> • Grad I a.) Struma tastbar, nicht sichtbar b.) Struma tastbar, nur bei zurückgebeugtem Kopf sichtbar
<ul style="list-style-type: none"> • Grad II Struma sichtbar, auch bei gerader Kopfhaltung
<ul style="list-style-type: none"> • Grad III Große, gut sichtbare Struma

Zur weiteren körperlichen Untersuchung gehören eine Puls- und Blutdruckkontrolle und vor allem die Überprüfung der Hautbeschaffenheit, der Augen und der Muskelreflexe. Eine erhöhte Blutdruckamplitude, Tachykardie, warme und feuchte Haut, ein feinschlägiger Tremor und eine Beschleunigung der Muskeleigenreflexe können auf eine Hyperthyreose hinweisen. Dagegen sind Hinweise für eine Hypothyreose eine allgemeine Verlangsamung, Bradykardie, trockene und blasse Haut, eine heisere und raue Stimme, verlangsamte Muskeleigenreflexe und Schwellungen an Augenlidern und Händen (Pfannenstiel, Saller, Hotze, 1997, S. 41 f.).

Überprüfung der Schilddrüsenfunktion

Darüber hinaus erfolgt eine labordiagnostische Untersuchung. Zum einen wird die Schilddrüsenfunktion überprüft.

Um eine Schilddrüsenfunktionsstörung auszuschließen ist zunächst die Bestimmung des basalen TSH-Wertes ausreichend. TSH reagiert bereits auf einen leichten Mangel oder Überschuss von Schilddrüsenhormonproduktion auch wenn die Serumkonzentrationen der Hormone noch im Normbereich liegen. Unter der Voraussetzung einer normalen Funktion des Hypophysenvorderlappens, indem TSH gebildet wird, trifft das folgende Interpretationsschema (s. Tab. 9) zu.

Tab. 9: Interpretationsschema des TSH-Wertes
(Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 17)

• TSH normal (0,4 – 4 mU/l)	▶ Euthyreose
• TSH erhöht (> 4 mU/l)	▶ Hypothyreose
• TSH vollständig supprimiert (< 0,1 mU/l)	▶ Hyperthyreose

Inzwischen wird jedoch aufgrund aktueller Daten diskutiert, ob eine Hypothyreose bereits ab einem TSH-Wert von 2,5 mU/l zu diagnostizieren ist (Schumm-Draeger, 2005, S. 236).

Ein normaler TSH spricht für eine normale Schilddrüsenfunktion (Euthyreose). Die Bestimmung der Schilddrüsenhormone bei normalem TSH-Wert ist nur erforderlich, wenn klinische Symptome dennoch auf eine Hyper- bzw. Hypothyreose hindeuten.

In Einzelfällen bei seltenen Krankheiten mit gestörtem Regelkreis bzw. einer gestörten Hormonwirkung können Konstellationen einer manifesten

Schilddrüsenfunktionsstörung bei normalem TSH vorliegen. Bei TSH-Werten außerhalb des Normbereichs müssen immer die Schilddrüsenhormone bestimmt werden (s. Tab 10), um eine Hyper- oder Hypothyreose zu bestätigen und das Ausmaß der Funktionsstörung zu bestimmen (Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 16 ff., Pfannenstiel, Saller, Hotze, 1997, S. 47 ff.; Spelsberg, Negele, Ritter, 2000, S. 39 f.).

Tabelle 10: Referenzbereiche der Schilddrüsenhormone im Serum (Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 21)

Referenzbereiche*	Metrische Einheiten	SI-Einheiten
Gesamt-T4	4,5 – 12 µg/dl	58 – 154 nmol/l
Freies T4 (fT4)	0,8 – 2,0 ng/dl	10 – 25 pmol/l
Gesamt-T3	0,8 – 2,0 ng/dl	1,23 – 3,08 nmol/l
Freies T3 (fT3)	2,1 – 5,3 pg/ml	3,3 – 8,2 pmol/l

* Die Referenzbereiche unterscheiden sich bei den verschiedenen Testverfahren und dienen hier nur als Anhalt.

Die Laborbefunde des basalen TSH-Wertes und der Schilddrüsenkonzentrationen werden wie folgt interpretiert (s. Abb. 3).

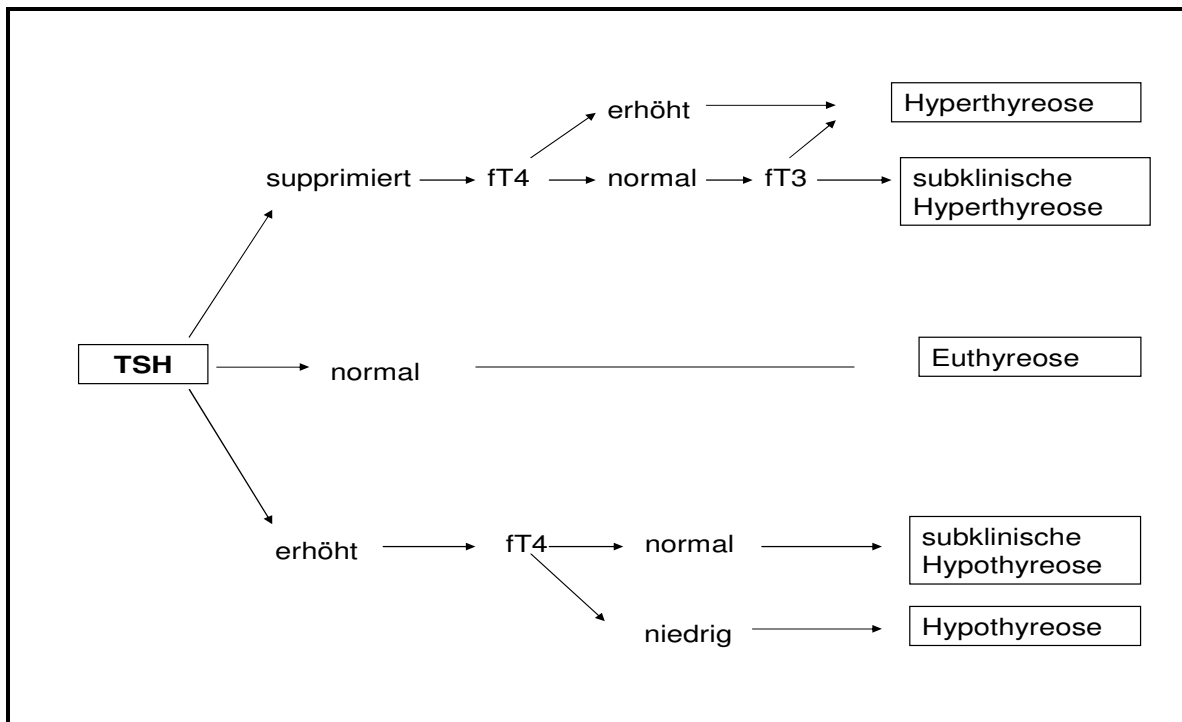


Abbildung 3: Labordiagnostik zum Ausschluss bzw. Nachweis von Schilddrüsenfunktionsstörungen ausgehend vom Serum-TSH-Wert (Schumm-Draeger, 2005, S. 236)

Bestimmung der Antikörper

Zum anderen werden in der Laboruntersuchung die Antikörper bestimmt.

Bei der AIT sind charakteristischerweise v.a. Antikörper gegen Schilddrüsenperoxidase (TPO-AK) (s. Tab. 11) nachweisbar. Die Schilddrüsenperoxidase ist ein großes membrangebundenes Glykoprotein der apikalen Zellmembran der Schilddrüsenzellen. Sie ist zusammengesetzt aus einem großen extrazellulären, einem transzellulären und einem intrazellulären Anteil. Bei der Schilddrüsenhormonsynthese spielt sie eine entscheidende Rolle. Es konnte geklärt werden, dass die TPO-AK gegen den extrazellulären Teil der Schilddrüsenperoxidase gerichtet sind. Die Auslösung des Autoimmunprozesses erfordert, dass die Schilddrüsenperoxidase für das Immunsystem zugänglich wird und die apikale Zellmembran bzw. das Follikellumen verlässt. Es ist nicht sicher geklärt auf welche Weise dies geschieht (Spelsberg, Negele, Ritter, 2000, S. 130, Pfannenstiel, Saller, Hotze, 1997, S. 63).

Tabelle 11: Antikörper gegen Schilddrüsenperoxidase (TPO-AK) (nach Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 27)

Indikation		
• Diagnose der Autoimmunthyreoiditis		
• Differentialdiagnose der Hyperthyreose (immunogen / nicht immunogen?), wenn diese Frage durch Klinik und Bestimmung der TSH-R-AK nicht sicher beantwortet werden kann		
Referenzbereiche*		
• negativ	< 100 IU/ml	
• grenzwertig	100 – 200 IU/ml	
• positiv	> 200 IU/ml	
Vorkommen	positiv	Titerhöhe
• Autoimmunthyreoiditis	90%	meist hoch
• Morbus Basedow (floride)	70%	meist hoch
• nichtimmunogene Schilddrüsenkrankheiten	20%	grenzwertig oder leicht erhöht
• Schilddrüsengesunde	selten	grenzwertig oder leicht erhöht

* Die Referenzbereiche unterscheiden sich bei den verschiedenen Testverfahren und dienen hier nur als Anhalt.

Die Höhe der TPO-AK im Serum geben keinen Hinweis auf den Schweregrad oder den Verlauf der Erkrankung und es dürfen daraus keine therapeutischen Konsequenzen gezogen werden. Es gibt auch wenige Fälle in denen die TPO-AK-Titer nur grenzwertig oder leicht erhöht sind. In diesen Fällen müssen weitere Untersuchungen erfolgen, um die Diagnose der AIT durch weitere Befunde zu sichern (Pfannenstiel, Saller, Hotze, 1997, S. 64).

Eine geringere Bedeutung und Spezifität haben Antikörper gegen Thyreoglobulin (Tg-AK) (s. Tab. 12). Sie sind nicht so häufig wie TPO-AK nachzuweisen und nur bei wenigen Patienten mit AIT liegt eine alleinige Erhöhung der Tg-AK vor. Tg-AK zirkulieren im Blut im gesamten Organismus und werden nicht nur spezifisch in der Schilddrüse gebildet, im Gegensatz zu den schilddrüsenspezifischen TPO-AK. Bei Verdacht auf AIT ist zunächst die Bestimmung der TPO-AK sinnvoll. Sind diese Titer hoch, ist die Bestimmung der Tg-AK nicht unbedingt erforderlich. Liegen bei einem Patienten jedoch niedrige oder grenzwertige TPO-AK vor, kann die Bestimmung der

TG-AK zur Sicherung der Diagnose der AIT erforderlich sein (Spelsberg, Negele, Ritter, 2000, S. 130; Pfannenstiel, Saller, Hotze, 1997, S. 66).

Tabelle 12: Antikörper gegen Thyreoglobulin (Tg-AK) (nach Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 28

Indikation		
• Verdacht auf Autoimmunthyreoiditis (wenn TPO-AK negativ oder grenzwertig)		
Referenzbereich*		
• negativ	<100 IU/ml	
• grenzwertig	100 – 200 IU/ml	
• positiv	> 200 IU/ml	
Vorkommen	positiv	Titerhöhe
• Autoimmunthyreoiditis	50 – 60%	meist hoch
• Morbus Basedow (floride)	20 – 30%	meist hoch
• nichtimmunogene Schilddrüsenerkrankheiten	bis 20%	grenzwertig oder leicht erhöht
• Schilddrüsengesunde	selten	grenzwertig oder leicht erhöht

* Die Referenzbereiche unterscheiden sich bei den verschiedenen Testverfahren und dienen hier nur als Anhalt.

TSH-Rezeptor-Antikörper (TSH-R-AK) sind nur sehr selten bei einer AIT nachzuweisen (s. Tab. 13). TSH-R-AK binden an die TSH-Rezeptoren und wirken in der Regel ähnlich wie TSH stimulierend auf die Schilddrüsenzellen und regen zu einer vermehrten Produktion und Sekretion von Schilddrüsenhormonen an. Dies kann nicht vom hypothalamisch-hypophysären Regelkreis kontrolliert werden und führt zur Hyperthyreose. Neben diesen stimulierenden TSH-R-AK gibt es jedoch selten auch solche, die eine blockierende Wirkung auf den TSH-Rezeptor ausüben. Die blockierenden TSH-R-AK können eine Hypothyreose auslösen, indem sie die Produktion und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen blockieren und also die physiologische TSH-Wirkung hemmen. Die bei der AIT selten auftretenden TSH-R-AK stellen in der Regel blockierende Antikörper dar (Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 29; Pfannenstiel, Saller, Hotze, 1997, S. 60; Spelsberg, Negele, Ritter, 2000, S. 40 f. und 130).

Tabelle 13: TSH-Rezeptor-Antikörper (TSH-R-AK) (nach Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 29)

Indikation	
• Diagnose des Morbus Basedow (evt. Differentialdiagnose bei AIT)	
Referenzbereich*	
• negativ	< 9 U/l
• grenzwertig	9 – 14 U/l
• positiv	> 14 U/l
Vorkommen	positiv
• Morbus Basedow (floride)**	80 – 90%
• Autoimmunthyreoiditis	20%
• nichtimmunogene Schilddrüsenerkrankungen	selten

* Die Referenzbereiche unterscheiden sich bei den verschiedenen Testverfahren und dienen hier nur als Anhalt.

** Rückgang der Rate positiver Befunde unter thyreostatischer Therapie.

Sonographie

Eine weitere wichtige diagnostische Untersuchung bei der AIT ist die Sonographie. Sonographische Befunde bei der AIT können eine normale (initial), verkleinerte (atrophische Form) oder vergrößerte (hypertrophe Form) Schilddrüse sein. Charakteristischerweise zeigt die Schilddrüse eine diffuse, gelegentlich etwas inhomogene Echoarmut. Mit einer Spezifität und Sensitivität von 95% ist dies beweisend für das Vorliegen einer AIT. Zeigt die Schilddrüse eine völlig echonormale Binnenstruktur, so ist eine AIT ausgeschlossen (Gärtner, 2002, S. 639).

Durch eine Sonographie können also das Volumen bzw. die Größe der Schilddrüse, ihre Lage und Form und die Binnenstruktur ihres Gewebes untersucht werden. Die Breite, Tiefe und Länge der beiden Schilddrüsenlappen können im Sonogramm gemessen werden und mithilfe einer Formel daraus ihr Volumen berechnet werden. Das Schilddrüsenvolumen ist alters-, geschlechts- und gewichtsabhängig (s. Tab. 14). Der Übergang von normal zu vergrößert ist fließend und daher sind folgende geltende obere Grenzwerte nur Richtgrößen.

Tabelle 14: Obere Grenzwerte für das normale Schilddrüsenvolumen (Pfannenstiel, Saller, Hotze, 1997, S. 81)

Alter / Geschlecht	Volumen (entspricht Gewicht in Gramm)
Neugeborene	1,5 – 2 ml
1 - bis 2 jährige	2 – 3 ml
3 – bis 4 jährige	3 ml
5 – bis 6 jährige	4 ml
7 – bis 10 jährige	6 ml
11 – bis 12 jährige	7 ml
13 – bis 14 jährige	8 – 10 ml
15 – bis 18 jährige	15 ml
erwachsene Frauen	18 ml
erwachsene Männer	25 ml

Die Binnenstruktur des Schilddrüsengewebes wird hinsichtlich der Echogenität (echonormal / echoarm) und der Homogenität (homogen / inhomogen) beschrieben. Die Echogenität wird bestimmt durch die Zahl und Größe der Schilddrüsenfollikel, die ihrerseits vom Kolloidgehalt und dem Funktionszustand der Schilddrüse abhängen (s. Tab. 15). Die Homogenität beschreibt die Verteilung des Echomusters. Als Referenz zur Beurteilung können echonormale Schallmuster der gesunden Schilddrüse bzw. die umgebende Muskulatur verwendet werden, die echoärmer als das normale Schilddrüsengewebe ist (Pfannenstiel, Saller, Hotze, 1997, S. 79 ff.; Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 36 f.)

Tabelle 15: Echogenität (Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 37)

Echonormal	normal große Follikel
Echoarm	z.B. mikrofollikuläre Strukturen (Follikel leer)
Echoreich	makrofollikuläre Strukturen
Echokomplex	gleichzeitiges Vorkommen echoreicher / echoarmer / echonormaler Schallphänomene in einer Struktur, oft nicht scharf abgrenzbar und konfluierend
Echofrei	mit dorsaler Schallverstärkung: Flüssigkeit (Zysten)
Echodicht	mit dorsaler Schallauslöschung: Verkalkung

Farbkodierte Dopplersonographie

Bei der farbkodierten Dopplersonographie wird die Bewegung der Erythrozyten in den Blutgefäßen farbig dargestellt und so das Durchblutungsmuster der Schilddrüse sichtbar gemacht. Bei der AIT zeigt sich in der farbkodierten Dopplersonographie häufig eine diffuse oder fokale gesteigerte Durchblutung aufgrund des entzündlichen Prozesses. Eine gesteigerte Durchblutung kann allerdings auch durch andere Schilddrüsenerkrankungen bedingt sein und ist daher nicht spezifisch für die AIT (Spelsberg, Negele, Ritter, 2000, S. 49 f.).

Feinnadelpunktion

Die Feinnadelpunktion wird nur bei unklaren Fällen zur Sicherung der Diagnose angewendet. Der zytologische Befund bei der AIT zeigt typischerweise reichlich lymphatische Zellen, darunter auch Plasmazellen und eine onkozytäre Veränderung des Schilddrüsenepithels. Bei der Feinnadelpunktion wird mit Hilfe einer dünnen Hohladel eine Gewebeprobe (Zellen, Zellverbände und Follikel) aus der Schilddrüse entnommen. Durch eine mikroskopische Untersuchung der Probe kann eine zytologische Beurteilung des Schilddrüsengewebes erfolgen (Pfannenstiel, Saller, Hotze, 1997, S. 99).

Zusammenfassung der typischen diagnostischen Befunde bei der AIT

Häufig findet sich bei der AIT eine hypothyreote Schilddrüsenfunktion. In seltenen Fällen, meist in der Frühphase der Erkrankung, kann es auch zu einer vorübergehenden hyperthyreoten Phase kommen.

Typischerweise können bei der AIT im Labor hohe Titer an Antikörpern (vor allem TPO-AK und teilweise auch Tg-AK) und in der Sonographie eine echoarme Binnenstruktur des Schilddrüsengewebes nachgewiesen werden. Bei echonormaler Binnenstruktur des Schilddrüsengewebes ist eine AIT ausgeschlossen. In unklaren Fällen kann die Diagnosesicherung durch eine Feinnadelpunktion zum Nachweis der lymphoplasmazellulären Infiltration erfolgen. Die farbkodierte Dopplersonographie zeigt häufig eine diffuse oder fokale gesteigerte Durchblutung. Diese tritt aber nicht nur spezifisch bei der AIT auf und kann sich auch bei anderen Schilddrüsenerkrankungen zeigen.

2.2.6 Bisherige Therapie

In diesem Kapitel werden zunächst die bisher eingesetzten therapeutischen Maßnahmen erläutert. Die neuen Behandlungsansätze mit Selen werden später beschrieben und diskutiert.

Eine kausale Therapie des Immunprozesses bei AIT ist bisher nicht möglich. Eine Behandlung mit Immunsuppressiva (Steroiden, Glukokortikoiden) ist nicht indiziert. Die AIT kann nur symptomatisch behandelt werden. Die Behandlung der bei AIT häufig entstehenden Hypothyreose erfolgt durch eine Substitution von Schilddrüsenhormonen (als Levothyroxin). In der Regel muss die Substitution mit Levothyroxin ein Leben lang erfolgen, da ein spontaner Rückgang der Hypothyreose nur sehr selten zu beobachten ist. Eine Verlaufskontrolle der Schilddrüsenfunktion sollte in etwa jährlichen Abständen erfolgen und gegebenenfalls eine Dosisanpassung von Levothyroxin vorgenommen werden. Mit zunehmender Zerstörung des Schilddrüsenorgans im Verlauf der AIT kann sich die Hypothyreose verschlimmern und der Hormonbedarf steigen. Mit zunehmendem Alter dagegen lässt der Hormonbedarf nach. Das Ziel der Schilddrüsenhormonsubstitution ist es den TSH-Wert zu normalisieren. Dabei sollte die Dosis langsam gesteigert werden bis ein TSH-Wert im mittleren Referenzbereich eingestellt ist. Meist wird dies durch eine mittlere Dosis von 1,5 – 2 µg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag erreicht. Eine TSH-Suppression sollte vermieden werden (Horn, Vosberg, Wagner, 1999, S. 137; Schumm-Draeger, 1998, S. 597; Pfannenstiel, Saller, Hotze, 1997, S. 239 f.).

Bei einer manifesten Hypothyreose (TSH-Wert erhöht und fT4 erniedrigt) durch die AIT ist eine Hormonsubstitution selbstverständlich.

Bei einer subklinischen Hypothyreose, die wesentlich häufiger ist, sollte ebenfalls mit einer frühzeitigen Substitution begonnen werden, da die Wahrscheinlichkeit relativ hoch ist, dass die Patienten im Verlauf eine manifeste Hypothyreose entwickeln. Auf jeden Fall muss eine Schilddrüsenhormonsubstitution erfolgen, wenn der TSH-Wert über 4 mU/l und eine Fettstoffwechselstörung, anovulatorische Zyklen oder eine Schwangerschaft bestehen. Bei Frauen mit bestehendem Kinderwunsch sollte sogar schon bei einem TSH-Wert von > 3 mU/l substituiert werden.

Optional ist die Substitution bei einem TSH-Wert von 4 – 6 mU/l, wenn keine Fettstoffwechselstörungen und klinischen Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung vorliegen.

Bei AIT mit noch euthyreoter Stoffwechselfunktion ist keine Behandlung notwendig. Es sollte jedoch einmal jährlich eine Kontrolle der Schilddrüsenfunktion erfolgen. Gleichzeitig sollte bei dieser Untersuchung auf die Manifestation anderer organspezifischer Autoimmunkrankheiten geachtet werden. Auch die Kinder von Patienten mit AIT sollten regelmäßig untersucht werden. Bei ihnen muss darauf hingewiesen werden, dass ein erhöhtes Risiko besteht, dass sie ebenfalls eine AIT entwickeln (Gärtner, 2002, S. 644).

Normale Schilddrüsenhormonwerte und ein TSH-Wert zwischen 0,5 und 2,0 mU/l sind Voraussetzung für einen komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf, denn ein Schilddrüsenhormonmangel kann zu fetalen Fehlentwicklungen führen. Während sich der Verlauf der AIT in der Schwangerschaft stabilisiert, steigt bei bestehender Hypothyreose der Schilddrüsenhormonbedarf im Verlauf der Schwangerschaft bei bis zu 70 % der Frauen an (Schumm-Draeger, 2005, S. 243).

Eine Struma bei der hypertrophen Form der AIT kann sich bei der Behandlung mit Levothyroxin erheblich verkleinern.

Levothyroxin ist morgens nüchtern mindestens $\frac{1}{2}$ Stunde vor dem Frühstück einzunehmen. Beachtet werden muss, dass bei Einnahme von z.B. Säureblockern oder bei atrophischer Gastritis die Resorption vermindert sein kann und gegebenenfalls die Dosis erhöht werden muss.

Eine Jodsubstitution bei Patienten mit AIT ist nicht sinnvoll, außer bei Schwangeren. Zum einen ist bei der Erkrankung die Fähigkeit zur Jodaufnahme verringert oder aufgehoben und zum anderen können höhere Joddosen den Entzündungsprozess der AIT verstärken (Gärtner, 2002, S. 644).

Zur Behandlung der subklinischen oder manifesten Hyperthyreose, die selten in der Frühphase der AIT auftreten kann, sollte ein Jahr lang eine Therapie mit Thyreostatika wie Methimazol, Carbimazol oder Propylthioracil erfolgen. Der TSH-Wert sollte bei dieser Therapie im unteren Normalbereich (0,5 – 1,5 mU/l) eingestellt werden. Nach einem Jahr kann ein Auslassversuch unternommen werden. Entwickelt sich erneut eine Hyperthyreose ist eine Radiojodtherapie oder eine Operation indiziert. Desweiteren kann eine Operation bei der AIT notwendig sein,

wenn starke lokale Beschwerden durch die Struma bei der hypertrophen Form bestehen. Die Indikation zur Operation wird jedoch nur selten gestellt (Spelsberg, Negel, Ritter, 2000, S. 131 f.; Gärtner, 2002, S. 644).

3 Einfluss von Selen auf die Autoimmunthyreoiditis

Aktuelle Forschungsergebnisse haben belegt, dass eine Selentherapie einen positiven Einfluss auf den Verlauf der Autoimmunthyreoiditis (AIT) hat. Mit diesen Ergebnissen und dem Spurenelement Selen befasst sich das folgende Kapitel.

3.1 Das Spurenelement Selen

Selen ist ein essentielles Spurenelement. Selen kommt in unterschiedlichen Verbindungen und Bioverfügbarkeit in verschiedenen Nahrungsmitteln vor. Die jeweilige Selenverbindung bestimmt den Metabolismus im Körper.

3.1.1 Vorkommen, chemische Formen und Bioverfügbarkeit von Selen in Nahrungsmitteln

Der Selengehalt der Böden variiert auf der Erdoberfläche außerordentlich stark, verursacht durch Erosion. Hohe Selenkonzentrationen werden z.B. in bestimmten Gebieten der USA (westliche Staaten), Chinas, Russlands und Venezuelas nachgewiesen. Der größte Teil der Erdoberfläche enthält jedoch wenig Selen, so dass ein Selenmangel häufiger ist als ein Selenüberschuss. Niedrige Selenkonzentrationen finden sich z.B. in vielen Staaten des Ostens und Nordwestens der USA, in Kanada, Australien, Neuseeland, Teilen von China, in skandinavischen Ländern, in Frankreich, der Schweiz und den baltischen Staaten. Deutschland liegt ebenfalls geographisch in einem Gebiet, dessen Böden als selenarm bezeichnet werden können (Biesalski, Grimm, 2004, S. 248; Umweltbundesamt, 2002, S. 190; Gaßmann, 1996, S. 464, Schrauzer, 1998, S.15 f.).

Selen aus pflanzlichen Nahrungsquellen wird hauptsächlich in Form von Selenomethionin aufgenommen. Der Einbau von Selen in Pflanzenproteinen hängt jedoch entscheidend vom Selengehalt in Böden ab. Daher spielen pflanzliche Quellen in selenarmen Regionen wie auch in Deutschland eine untergeordnete Rolle für die Selenversorgung, da sie nur einen geringen Gehalt des Spurenelements aufweisen. Einige Länder wie Neuseeland und Finnland reichern ihre Ackerböden mit selenhaltigem Phosphatdünger an. Die Ergebnisse der Effektivität dieser Maßnahme

für die Selenversorgung des Menschen stehen noch aus (Biesalski, Köhrle, Schümman, 2002, S. 161 f.; Biesalski et al., 1997, S. 224 ff.).

Tierische Proteine enthalten Selen in Form von Selenocystein und Selenomethionin. Auch die Selengehalte in tierischen Lebensmitteln hängen von der Herstellung ab. Seit 1992 darf in der EU Futtermittel für landwirtschaftliche Nutztiere mit Selen angereichert werden. In Form von Natriumselenit und Natriumselenat darf es in Konzentrationen von bis zu 500 µg/kg beigemischt werden. Dies betrifft vor allem Schweine und Geflügel. Die Tiere sind durch diese Anreicherung außerdem gesünder, gedeihen besser und zeigen eine bessere Reproduktionsleistung. Die besten Selenquellen der täglichen Nahrung sind daher in Deutschland vorwiegend tierische Produkte, wie Seefisch und Meeresfrüchte, Fleisch und Eier (Gassmann, 1996, S. 464 f.; Biesalski, Köhrle, Schümman, 2002, S. 161; Bähr, Dreher, Köhrle, 1999, S. 597).

Anorganische Selenverbindungen (Selenit und Selenat) werden, wenn überhaupt darin enthalten, mit dem Trinkwasser aufgenommen. Außer wenige Ausnahmen sind die Konzentrationen darin bedeutungslos.

Jedoch nicht nur der Selengehalt ist der Nahrungsmittel ist für die Versorgung entscheidend, sondern auch die Bioverfügbarkeit der darin enthaltenen Selenverbindungen. Diese kann sehr unterschiedlich sein. Die Bioverfügbarkeit von Selenomethionin beträgt über 90% und die Bioverfügbarkeit von Selenocystein ist auch sehr gut. Generell ist Selen aus pflanzlichen Lebensmitteln besser verfügbar (85 – 100%) als aus tierischen Lebensmitteln (~ 15%). Durch Umweltfaktoren wie saurem Regen, Überdüngung der Böden und Schwermetallen in den Böden kann die Bioverfügbarkeit pflanzlicher Lebensmittel jedoch vermindert werden. Auch ein Teil des Selens im tierischen Eiweiß ist an Schwermetalle gebunden bzw. liegt in anderen nicht bioverfügbaren Formen vor. Fisch enthält zwar relativ viel Selen, dessen Bioverfügbarkeit jedoch verhältnismäßig gering ist (20 – 50%; meist < 25%). Insgesamt beträgt die Verfügbarkeit von Selen aus gemischter Kost 60 – 80% (Schrauzer, 1998, S. 22 ff.; Bundesinstitut für Riskobewertung (b), 2004, S. 263).

3.1.2 Stoffwechsel der verschiedenen Selenverbindungen im Körper

Der Metabolismus von Selenverbindungen im Körper (s. Abb. 4) ist noch nicht abschließend erforscht. Die Aufnahme ist abhängig von der chemischen Form des

zugeführten Selen, der nutritiven Zufuhr und wird nicht über die Resorption kontrolliert. Der Körperbestand von Selen wird im Bereich von 10 – 15 mg angegeben. Freie Selenverbindungen liegen intra- und extrazellulär kaum vor, sondern es überwiegen proteingebundene Formen (Biesalski, Köhrle, Schümann, 2000, S. 162 f.).

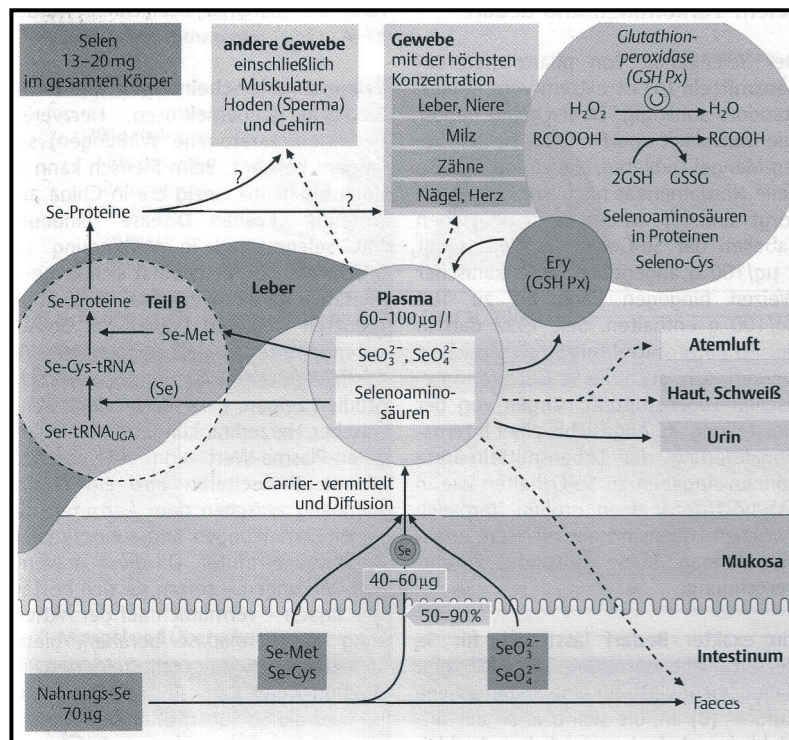


Abb. 4: Schematische Darstellung des Selenmetabolismus im menschlichen Körper (Biesalski, Köhrle, Schümann, 2002, S. 163)

Selen wird hauptsächlich im Dünndarm aufgenommen. Nach der Aufnahme wird Selen v.a. in Selenoproteine eingebaut. Das sind Proteine, die Selen in Form von Selenocystein enthalten. Zu den Selenoproteinen gehören das Selenoprotein P, die Thioreduktasen (TxR), die Familie der Deiodasen und der Glutathionperoxidasen (GPx). Es gibt darüber hinaus noch weitere Selenoproteine, deren Funktionen aber zum Teil noch nicht bekannt sind. Bisher ist unklar, ob alle Körperzellen Selenverbindungen aufnehmen und verwerten können. Über das Blut wird das absorbierte Selen auf die Organe und Gewebe verteilt. Im Blut liegt es in den Erythrozyten, den neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, Thrombozyten und an Plasmaproteine gebunden vor. Die Selenkonzentration im Plasma ist in der Regel

niedriger als die der Erythrozyten. Die Verteilung im Körper ist nicht gleichförmig. Das meiste Selen befindet sich in der Muskulatur, die höchsten Konzentrationen in den Nieren, endokrinen Organen (u.a. Schilddrüse), Gonaden, der Leber sowie im Gehirn und in den Thrombozyten (Gassmann, 1996, S. 465; Schrauzer, 1998, S. 35). Der Metabolismus der verschiedenen Selenverbindungen ist unterschiedlich und noch nicht abschließend geklärt.

Selenoaminosäuren werden im Dünndarm über die gleichen Mechanismen absorbiert wie die entsprechenden schwefelhaltigen Aminosäuren.

Selenomethionin wird nahezu 100 %ig resorbiert, bei gemischter Kost kann von bis zu 90 % ausgegangen werden. Für die Biosynthese von selenocysteinhaltigen Proteinen (Selenoproteinen) kann es erst nach einem kompletten Abbau der Proteine oder des Selenomethionins verwendet werden (s. Abb. 5). Selenomethionin wird aber auch unspezifisch und konkurrierend zu normalem schwefelhaltigem Methionin in Proteine ohne selenabhängige Funktion eingebaut. Eine anhaltend hohe Zufuhr kann zu hohen Selengehalten im Blut führen, da dieser Einbau nicht homöostatisch reguliert wird, sondern vom Selenomethion-Methionin-Verhältnis in der Ernährung abhängig ist. Die Auswirkungen, die derart in Proteinen gespeichertes Selen hat, sind bislang weitgehend unbekannt (Biesalski, Köhrle, Schümann, 2002, S. 164 f.; Bundesinstitut für Risikobewertung (a), 2004, S. 3 f.).

Selenocystein wird über eine spezifische pyridoxalphosphatabhängige Lyase in der Leber zu Selenwasserstoff und Alanin abgebaut (s. Abb. 5). Der Selenwasserstoff wird anscheinend sofort wieder in einem Enzymkomplex für die Synthese von Selenophosphat verwendet, das den ersten Schritt der Biosynthese von Selenocystein in Selenoproteinen darstellt (Biesalski, Köhrle, Schümann, 2002, S. 163).

Selensalze werden insgesamt in geringerem Umfang verwertet. Es wird durch die vielfältige Beeinflussung durch andere Nahrungsbestandteile (z.B. durch Ballaststoffe) von einer Resorptionsrate von 60 – 80 % ausgegangen.

Selenat wird durch einen Na^+ /Selenat-Cotransport-Mechanismus und durch einen Selenat/OH-Austauschmechanismus aufgenommen. Beide Transporter können durch selenatähnliche Anionen wie Molybdat, Sulfat, Thiosulfat etc. kompetitiv gehemmt werden. Selenit und Selenat sind akut verfügbare Formen und Vorstufen zur Synthese von Selenocystein. Selenat wird im Körper jedoch schnell zum stabileren Selenit reduziert. Selenit wird mit Hilfe von Thiolen wie L-Cystein oder

Glutathion über Aminosäure-Carrier resorbiert. Es wird direkt in den Epithelzellen der Mukosa oder nach Transport in die Leber reduziert, um nach Phosphorylierung in den Biosyntheseweg von Selenoproteinen eingeschleust zu werden (Gassmann, 1996, S. 465; Biesalski, Grimm, 2004, S. 246; Gasnier, 2002, S. 21 ff.; Biesalski, Köhrle, Schümann, 2002, S. 165).

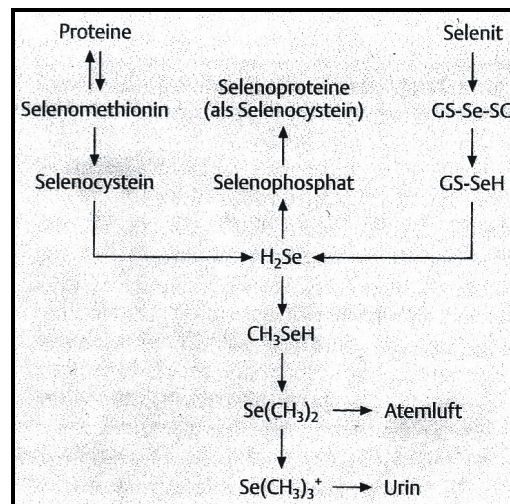


Abbildung 5: Stoffwechsel von Selenverbindungen im menschlichen Körper (Biesalski, Köhrle, Schümann, 2002, S. 162)

Die Selenaufnahme wird durch physiologische Dosen von Vitamin C erhöht, sehr hohe Dosen dagegen hemmen diese. Weitere fördernde Faktoren für die intestinale Verfügbarkeit sind Vitamin E und hohe Konzentrationen an Vitamin A und Antioxidantien. Hemmende Effekte auf die Resorption haben Schwermetalle und Schwefel. Diese Erkenntnisse basieren jedoch hauptsächlich aus Tierversuchen, die Übertragbarkeit auf den Menschen ist daher nicht unbedingt sicher (Biesalski, Köhrle, Schümann, 2002, S. 162; Ekmekcioglu, 2000, S. 20).

Die Ausscheidung von Selen erfolgt hauptsächlich über die Nieren und den Stuhl. Geringe Mengen werden auch als flüchtige Verbindung Dimethylselenid über die Atemluft und die Haut abgegeben. Mit zunehmender Selenzufuhr steigt auch die Selenausscheidung. Eine Akkumulation im Körper erfolgt nur durch einen vermehrten, unkontrollierten Einbau von Selen in Selenomethionin und danach in Proteine (Biesalski, Köhrle, Schümann, 2000, S. 163 f.).

3.2 Aktueller Forschungsstand zur Selentherapie bei Autoimmunthyreoiditis

Der Einfluss von Selen auf die AIT wurde bisher in zwei randomisierten, placebokontrollierten, prospektiven Studien untersucht, die beide mit ähnlichem Studiendesign zu vergleichbaren Ergebnissen kamen. In Deutschland wurden 2002 die Ergebnisse einer Studie von Gasnier zum „Einfluss einer Selen Substitution auf den Verlauf einer Autoimmunthyreoiditis“ veröffentlicht (Gasnier, 2002, S. 1 – 93). In einer nachfolgenden Cross-Over-Verlängerung der Studie konnten 2003 die Ergebnisse nochmals bestätigt werden (Gärtner, Gasnier, 2003, S. 389 – 393).

Die zweite unabhängige Studie von Duntas und Mitarbeitern in Athen wurde 2003 veröffentlicht (Duntas, Mantzou, Koutras, 2003, S. 389 ff.).

In den Studien wurden u.a. auch die Selen-Plasma-Spiegel der Patienten vor und nach der Selentherapie betrachtet. Der Selenstatus der Patienten vor der Therapie hat also eine entscheidende Rolle gespielt. Wie bereits erwähnt, ist die Versorgung mit Selen in verschiedenen Regionen der Erde unterschiedlich aufgrund der variierenden Selengehalte der Böden und dadurch auch der Selenstatus der Bevölkerung. Daher sollen an dieser Stelle vor allem die Ergebnisse der deutschen Studie betrachtet werden. Dabei werden nur die Aspekte der Studie näher betrachtet, die für die vorliegende Arbeit relevant sind.

3.2.1 Die deutsche Studie „Einfluss einer Selen Substitution auf den Verlauf einer Autoimmunthyreoiditis“

Zielsetzung der Studie

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Substitution von Selen bei Patienten mit AIT, die in Gebieten mit mildem endemischen Selenmangel leben, den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen kann. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde eine prospektive, randomisierte, einfach geblindete und placebokontrollierte Studie durchgeführt. Bei dieser Studie handelte es sich um eine klinische „Intention to treat“-Pilotstudie, die in der Endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilian-Universität München durchgeführt wurde. Dabei erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 3 Monaten entweder 200 µg Natriumselenit oder Placebo.

Das primäre Studienziel war der Verlauf der TPO-AK-Konzentrationen. Die sekundären Studienziele waren der Verlauf der Tg-AK-Konzentrationen, die Schilddrüsenparameter fT_4 , fT_3 und des basalen TSH, das sonographische Muster, die Perfusion der Schilddrüse sowie Änderungen des subjektiven Wohlbefindens (Allgemeinbefinden, Stimmungslage, Energie) der Patienten.

Es sollte dabei auch geklärt werden, ob Selen über einen stimulierenden Einfluss auf das Immunsystem eher zur Antikörperbildung anregt oder sie durch einen entzündungshemmenden Einfluss vielmehr zur Rückbildung bringt (Gasnier, 2002, S. 42).

Studienaufbau, Verfahren, Material und Methoden

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen mit AIT, die ansonsten gesund waren, die nachweisbar TPO-AK und/oder Tg-AK-Konzentrationen über 350 IU/ml im Serum aufwiesen und keine entzündungshemmenden Medikamenten (Interferon, Glukokortikoide, etc.) einnahmen. Die Diagnose AIT wurde durch die typische Anamnese, Klinik, das echoarme Sonographiemuster und positive Antikörper gestellt. Insgesamt wurden 70 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und in zwei vergleichbare Gruppen (36:34 Patientinnen) aufgeteilt, von denen die eine Selen (Verum-Gruppe) und die andere Placebo (Placebo-Gruppe) erhielt. Nach dem Zufallsverfahren wurde jeweils eine Patientin der Verum-Gruppe einer anderen aus der Placebo-Gruppe gegenübergestellt, die vergleichbare TPO-AK-Konzentrationen aufwiesen.

Die Therapie der Patientinnen der Verum-Gruppe erfolgte mit dem Präparat Selenase 100 peroral®. Es enthält 100 µg Selen als Natriumselenit 5 H₂O in 0,9 %iger Natriumchloridlösung. Die Dosis betrug 200 µg/Tag über eine Zeitspanne von 3 Monaten. Die Placebo-Gruppe erhielt täglich zwei weiße Placebotabletten.

Auf die Einnahme anderer Spurenelemente oder Vitamine sollte während der gesamten Studiendauer verzichtet werden. Alle Patienten wurden in diesen drei Monaten mit Schilddrüsenhormonen (Levothyroxin) behandelt, die in einer Dosis verabreicht wurden, die die Euthyreose aufrechterhielt.

Mit Hilfe von Sonographie und farbkodierter Dopplersonographie wurden die Echogenität und die Perfusion der Schilddrüse vor und nach der Studie untersucht und dokumentiert.

Ebenso wurden vor der Studie und nach Ende der Substitutionsphase die Schilddrüsenhormonkonzentrationen des fT_3 und fT_4 , der TSH-Wert, die Schilddrüsenantikörper und der Selenstatus bestimmt. Letzteres erfolgte durch Messung des Selens im Serum. Dabei wurde das Gesamt-Selen gemessen, sowohl das freie als auch das an Albumin und an Selenoproteine wie die Glutathionperoxidase, Typ I-Iodthyronin-5`Deiodase und an das Selenoprotein P gebundene (Gasnier, 2002, S. 43 ff.).

Ergebnisse der Studie

Die TPO-AK-Konzentrationen im Blut waren zu Beginn der Studie in beiden Gruppen identisch, da die Zufallsauswahl vor allem nach den TPO-AK erfolgt war.

Die Tg-AK-Konzentrationen im Blut waren zu Beginn in der Verum-Gruppe signifikant höher als in der Placebogruppe.

In der Verum-Gruppe sanken die TPO-AK-Konzentrationen vom Studienbeginn (100%) deutlich auf 63,6 % am Studienende, insgesamt also um etwa – 36 %. Die Tg-AK-Konzentrationen dieser Gruppe sanken von 100 % nur auf 91,2 %, also um etwa -9 % (s. Tab. 16).

In der Placebo-Gruppe zeigten die TPO-AK-Konzentrationen keine bedeutenden Änderungen und sanken insgesamt nur um -12 %. Die TG-AK dieser Gruppe sanken dagegen um etwa -32 % (s. Tab. 16).

Eine komplette Normalisierung der TPO- und Tg-AK, also ein Rückgang der Werte auf unter 50 U/ml, zeigte sich bei 9 Patienten in der Verum-Gruppe und dagegen nur bei 2 Patientinnen in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 16: TPO-AK- und Tg-AK-Verlauf im Durchschnitt (Gasnier, 2002, S. 57)

Gruppe	Vorher	nachher	Antikörper-Veränderung
TPO-AK			
Verum	904 ± 205	575 ± 146	- 36%
Placebo	1090 ± 277	959 ± 267	- 12%
Tg-AK			
Verum	1507 ± 390	1375 ± 484	- 9%
Placebo	1089 ± 225	742 ± 161	- 32%

Auch die Selenspiegel im Serum der Patientinnen waren zu Beginn in beiden Gruppen nahezu identisch hoch (s. Tab. 17) und lagen an der unteren Schwelle der

Normwerte (70 – 120 µg/l). Bei der Verum-Gruppe stiegen durch die Selensubstitution bei allen 36 Patientinnen die Selen-Serumwerte deutlich an. In der Placebo-Gruppe blieben die Werte bis zum Ende der Studie unverändert (s. Tab. 17).

Tabelle 17: Durchschnittliche Serum-Selen-Konzentrationen (µg/l) der Verum- und der Placebo-Gruppe vor Beginn der Studie und nach 3 Monaten Therapie (Gasnier, 2002, S. 54)

	Vorher	Nach 3 Monaten Therapie
Verum	69 ± 12	86 ± 9,8
Placebo	72 ± 12	73 ± 18

Die folgende Tabelle (s. Tab. 18) zeigt detailliert die Verteilung und Höhe der Serum-Selen-Spiegel der Patientinnen innerhalb der Verum- und Placebo-Gruppe vor und nach der Studie. Dadurch wird die Verbesserung der Selen-Serum-Spiegel besonders deutlich.

Tabelle 18: Verteilung und Höhe der Serum-Selen-Spiegel (µg/l) der Patientinnen innerhalb der Verum- und Placebo-Gruppe vor und nach der Studie (Gasnier, 2002, S. 53)

Serumselengehalt in µg/l	< 70	70 - 80	80 - 90	90 - 100	100 - 110	> 110
Verum-Gruppe Studienbeginn	19	10	6	1	0	0
Verum-Gruppe Studienende	11	6	13	11	1	0
Placebo-Gruppe Studienbeginn	18	11	2	2	1	0
Placebo-Gruppe Studienende	18	7	4	2	3	0

Es bestand weder ein Zusammenhang zwischen Selenspiegel und Alter, Geschlecht sowie Ausprägung der Erkrankung, noch zwischen Selen- und Antikörperspiegeln.

Die TSH-, fT₄- und fT₃- Konzentrationen waren in beiden Gruppen zu Studienbeginn identisch und blieben während des Studienverlaufs unverändert im normalen Grenzbereich (s. Tab. 19). Alle Patientinnen befanden sich unter Levothyroxin-Medikation in einer euthyreoten Stoffwechsellage.

Tabelle 19: Verlauf der Schilddrüsenparameter im Durchschnitt (Gasnier, 2002, S. 58)

	Vorher	nach 3 Monaten	Signifikanz	Referenzwerte
TSH ($\mu\text{U/ml}$):				(0,4 – 4,0)
Verum (n - 36)	1.2 +/- 1.5	0.9 + 3.3	(n.s.)	
Placebo (n - 34)	1.4 +/- 2.0	1.2 + 2.7	(n.s.)	
fT₄ (ng/dl):				(0,8 – 1,8)
Verum (n – 36)	1.4 +/- 0.3	1.4 + 0.3	(n.s.)	
Placebo (n -34)	1.4 +/- 0.9	1.3 + 0.9	(n.s.)	
fT₃ (pg/ml)				(2,3 – 4,3)
Verum (n – 36)	3.0 +/- 1.0	3.0 + 1.2	(n.s.)	
Placebo (n – 34)	3.0 +/- 2.6	3.0 + 2.4	(n.s.)	

Durch Sonographie konnte bei allen Patientinnen zu Studienbeginn eine echoarme und bei den meisten eine kleine bis atrophische Schilddrüse festgestellt werden. Es gab keine Unterschiede in beiden Gruppen.

Bei 9 Patientinnen aus der Verum-Gruppe und dagegen nur bei 2 Patientinnen der Placebo-Gruppe konnte nach Studienende eine Verbesserung der Echogenität beobachtet werden. Dabei handelte es sich – außer bei einer Patientin – um dieselben Patientinnen, deren AK-Konzentrationen unter 50 U/l gesunken waren.

In keiner der beiden Gruppen traten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Diarrhoe, Grauverfärbung der Haare oder Nagelverluste infolge der Selensubstitution auf.

Lediglich eine Patientin beschrieb ein subjektives Unverträglichkeitsgefühl bei Einnahme von Selenase® auf nüchternen Magen (Gasnier, 2002, S. 50 ff.).

Die Ergebnisse dieser prospektiv randomisierten Studie können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Die Substitution mit 200 μg Natriumselenit kann die Konzentrationen der TPO-AK senken und die Aktivität der Erkrankung vermindern.
2. Die Selensubstitution führte bei 9 von 36 Patientinnen zu einer Normalisierung der TPO-AK und des sonographischen Bildes der Schilddrüse.
In der Placebo-Gruppe war dies nur bei 2 von 34 Patientinnen der Fall.
3. Die Schilddrüsenhormonwerte veränderten sich unter der Behandlung nicht.
4. Die Tg-AK-Konzentrationen änderten sich unabhängig von der Selensubstitution. Sie lagen am Ende der Studie bei der Placebogruppe

erheblich niedriger, die aber auch schon beim Studieneinschluss niedrigere Werte als die Verum-Gruppe aufwies (Gasnier, 2002, S. 62).

3.2.2 Die nachfolgende Cross-Over-Verlängerung der Studie

Die Ergebnisse der oben beschriebenen Studie konnten in einer nachfolgenden Cross-Over-Verlängerung bestätigt werden. Von den 70 Patientinnen nahmen 47 an der Verlängerungsstudie teil. 13 Patientinnen (n=13) aus der vorherigen Verum-Gruppe erhielten weiterhin 200 µg Natriumselenit pro Tag und 9 Patientinnen (n=9) erhielten nun Placebo. 14 Patientinnen (n=14) der vorherigen Placebo-Gruppe begannen nun mit der Einnahme von 200 µg Natriumselenit pro Tag, 11 Patientinnen (n=11) führten die Einnahme von Placebo fort (s. Tab. 20).

Tab. 20 : Verlauf der TPO-AK-Konzentration (U/ml) im Verlauf der Cross-Over-Verlängerung (Gärtner, Gasnier, 2003, S. 168)

The median and mean TPO-Ab concentration (U/ml) of the four treatment groups are listed. The suffix 1 indicates the values at the beginning of the cross-over study, suffix 2 indicates the values after 6 months. Se – Se is the group, which received 3 months selenium during the first placebo-controlled trial and continued to take 200 µg sodium selenite for further 6 months, Se – 0 is the group, who stopped taking selenium. Plac – 0 is the initial placebo group, which received no further treatment, Plac – Se is the initial placebo group, which received 200 µg sodium selenite per day for 6 months after the end of the initial study.

Treatment	N	Median	Mean	SD*	p-value
Se – Se 1	13	337	625	470	
Se – Se 2	13	209	354	321	0.004
Se - 0 1	9	282	450	335	
Se - 0 2	9	738	708	313	0.017
Plac – 0 1	11	1252	1351	940	
Plac – 0 2	11	1223	1724	1112	0.5546
Plac – Se 1	14	1153	1182	723	
Plac – Se 2	14	396	643	477	0.029

* SD = standard deviation

Die Patienten mit der fortdauernden Selensubstitution (Se-Se) verzeichneten nach 6 Monaten einen noch ausgeprägteren, signifikanten Rückgang der TPO-AK. Die

Gruppe, die nach 3 - monatiger Selensubstitution wieder auf Placebo umgestellt wurde (Se-0), zeigte dagegen wieder einen deutlichen Anstieg der TPO-AK.

Patienten, die in den ersten 3 Monaten Placebo erhalten und bei denen die TPO-AK-Konzentrationen nicht gesunken waren, zeigten nach Umstellung auf eine Selensubstitution (Plac-Se) ebenfalls eine signifikante Abnahme der TPO-AK-Konzentrationen. Bei den Patienten, die dagegen die Placeboeinnahme fortführten (Plac-0), konnte dieses Absinken der TPO-AK-Konzentrationen nicht beobachtet werden (s. Tab. 20) (Gärtner, Gasnier, 2003, S. 165 ff.).

3.2.3 „Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis“ – die Studie in Athen

An der prospektiven, randomisierten und placebokontrollierte Studie in Athen nahmen insgesamt 65 Patienten mit AIT teil, 56 Frauen und 6 Männer. Alle hatten eine euthyreote Stoffwechsellage durch Levothyroxinsubstitution. 34 Patienten erhielten über 6 Monate 200 µg Selenmethionin pro Tag, die restlichen 31 erhielten dagegen Placebo. In der Verum-Gruppe sanken die TPO-AK nach 3 Monaten um 46% und nach 6 Monaten um 56%. In der Placebo-Gruppe dagegen fielen die TPO-AK um 21% nach 3 Monaten und um 27% nach 6 Monaten (Duntas, Mantzou, Koutras, 2003, S. 389 ff.). Die Ergebnisse sind mit denen von Gärtner und Gasnier vergleichbar und zeigen auch hier deutlich den positiven Einfluss einer Selensubstitution auf den Verlauf der AIT.

3.3 Wirkungsweisen von Selen

Die Wirkungsweisen von Selen sind sehr vielfältig und werden im Körper durch die Selenoproteine vermittelt. Darüber erfolgt eine kurze Übersicht. Im folgenden Kapitel werden jedoch vor allem die für das Thema der Arbeit relevanten Wirkungen der Glutathionperoxidasen eingehend betrachtet. Im Anschluß daran werden die in der Studie „Einfluss einer Selen Substitution auf den Verlauf einer Autoimmunthyreoiditis“ diskutierten Wirkungsweisen von Selen aufgeführt.

3.3.1 Übersicht der Selenoproteine

Die bisher bekannten Funktionen von Selen werden durch die Selenoproteine (Selenoenzyme) vermittelt. Selen bildet in ihnen in Form von Selenocystein einen zentralen und essentiellen Funktionsbestandteil. Bislang sind vier Familien von Selenoenzymen beschrieben: die Glutathionperoxidasen (GPx), Deiodasen, Thioredoxinreduktasen (TxR) und Selenophosphatsynthetasen. Weitere Selenoproteine konnten schon identifiziert werden, allerdings sind noch nicht bei allen das Vorkommen und die Funktion abschließend geklärt. Durch die Selenoproteine wirkt Selen antioxidativ, antientzündlich, immunologisch, antikanzerogen und entgiftend in Bezug auf Schwermetalle im Körper. Die Deiodasen regulieren den Schilddrüsenhormonstoffwechsel. Über eine mögliche protektive Wirkung von Selen bei kardiovaskulären Erkrankungen wird derzeit diskutiert (Fischer, 2002, S. 8 f.; Biesalski, Grimm, 2004, S. 246; Ekmekcioglu, 2000, S. 21; Biesalski, Köhrle, Schümann, 2002, S. 169; Schrauzer, 1998, S. 59; Umweltbundesamt, 2002, S. 190).

Die folgende Tabelle (s. Tab. 21) gibt einen Überblick über die bisher bekannten selenocysteinhaltigen Proteine und Enzyme, ihr Vorkommen im Körper und ihre biologische Funktion.

Tab. 21: Identifizierte Selenoproteine, ihr Vorkommen und ihre biologische Funktion (Biesalski, Köhrle, Schümann, 2002, S. 170; Fischer, 2002, S. 9; Banning, 2005, S. 2)

Enzym /Protein	Abkürzung	Vorkommen	Funktion
Glutathion-Peroxidasen	GPx		
zytosolische GPx	cGPx	Viele Gewebe und Zellen, zytosolisch; intrazellulär	Antioxidanz
plasmatische GPx	pGPx	Plasma, Niere, GI-Trakt, Schilddrüse; sezerniert; extrazellulär	Antioxidanz?
gastrointestinale GPx	GI-GPx	GI-Trakt; zytosolisch	Oxidationsschutz im Gastrointestinaltrakt; Barriere gegen Hydroperoxidabsorption

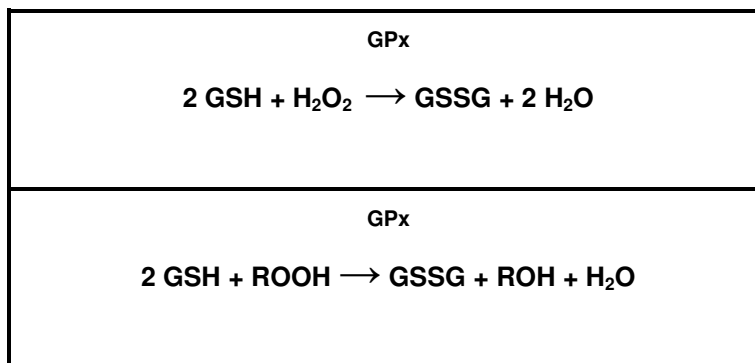
Fortsetzung Tab. 21: Identifizierte Selenoproteine, ihr Vorkommen und ihre biologische Funktion (Biesalski, Köhrle, Schümann, 2002, S. 170; Fischer, 2002, S. 9; Banning, 2005, S. 2)

Enzym /Protein	Abkürzung	Vorkommen	Funktion
Phospholipid-Hydroperoxid-GPx	PH-GPx	Viele Gewebe und Zellen, Testes; zytosolisch und Membranen	Spermienreifung, Redoxregulation, Biomembranschutz
Deiodasen			
Typ I 5`-Deiodase	5`DI		Leber, Niere, Schilddrüse; viele Gewebe
Typ II 5`-Deiodase	5`DII		Gehirn, hypothyreote Hypophyse, Plazenta, braunes Fettgewebe
Typ III 5-Deiodase	5 DIII		Gehirn, nicht in Leber Erwachsener, nicht in Hypophyse und Schilddrüse
Thioredoxin-Reduktasen			
Thioredoxinreduktase 1	TrxR1	ubiquitär	Reduktion von Thioredoxin; DNA-Synthese; Thiodisulfid-Gleichgewicht
mitochondriale TrxR	TrxR2	ubiquitär	Reduktion von Thioredoxin; Redoxschutz?
Selenophosphat-Synthetase 2	SPS2	ubiquitär	Selenophosphatsynthese
Selenoprotein P	SeIP	Plasma	Selentransport; Antioxidative Defense?
Selenoprotein W	SeIW	Muskel, Gehirn, Testis, Milz	Unbekannt, Antioxidanz?

3.3.2 Die Glutathionperoxidasen

Zu den bisher bekannten Glutathionperoxidasen (GPx) zählen also die zytosolische GPx (cGPx), die plasmatische GPx (pGPx), die Phospholipid-Hydroperoxid-GPx (PH-GPx) und die intestinale GPx (iGPx oder GPx-GI oder GI-GPx).

Alle GPx enthalten eine katalytische Triade in ihrem aktiven Zentrum, das aus Selenocystein, Glutamin und Tryptophan besteht. Sie reduzieren Hydroperoxide mit Hilfe von Glutathion (GSH), ohne dass dabei freie Radikale entstehen. Wasserstoffperoxid (H_2O_2) wird zu Wasser reduziert und Lipid- oder Cholesterol-Hydroperoxide zu den entsprechenden Alkoholen (s. Abb. 6). Das gebildete oxidierte Glutathion (GSSG) wird in nachfolgenden Schritten wieder zu GSH reduziert (Schrauzer 1998, S. 37; Gaßmann, 1996, S. 465 f.).



GSH = reduziertes Glutathion; GSSG = oxidiertes Glutathion;

GPx = Glutathionperoxidase; ROOH = Peroxid-Radikal;

H_2O_2 = Wasserstoffperoxid

Abb. 6: Darstellung der durch GPx vermittelten chemischen Reaktion zur Neutralisation von Sauerstoffradikalen (Gasnier, 2002, S. 30)

Sauerstoffradikale entstehen permanent im Stoffwechsel, nämlich bei jeder sauerstoffverbrauchenden und energiegewinnenden Reaktion des Körpers. So z.B. bei der Energiegewinnung in den Mitochondrien, bei der Schilddrüsenhormonsynthese oder bei starker körperlicher Belastung wie schwere körperliche Arbeit oder Hochleistungssport. Auch äußere Einflüsse können ihre Entstehung beeinflussen wie z.B. Nikotin, Luftverunreinigungen, Strahlenbelastungen, bestimmte Nahrungsbestandteile (z.B. mehrfach ungesättigte Fettsäuren) oder Medikamente. Aus einem hohen Radikalaufkommen können letztlich Gewebeschäden, Zelluntergang oder Mutationen der DNA resultieren und

schwerwiegende Erkrankungen entstehen. Diese schädigenden Wirkungen müssen unterbrochen werden. Dafür gibt es im Körper die antioxidative Abwehr, die diese Oxidationsvorgänge unterbricht. Sie sorgt für ein Gleichgewicht (Redox-Gleichgewicht) zwischen der Bildung und der Neutralisation der Sauerstoffradikale. Verschiebt sich dieses Gleichgewicht zugunsten einer vermehrten Radikalbildung, entsteht oxidativer Stress. Zur antioxidativen Abwehr des Körpers zählen Vitamin A, C und E sowie die Superoxid-Dismutase und die Katalase. Auch die GPx sind Bestandteil der antioxidativen Abwehr und schützen auf diese Weise gegen Folgeprodukte reaktiver Sauerstoffverbindungen (Ekmekcioglu, 2000, S. 21; Gaßmann, 1996, S. 465; Schrauzer, 1998, S. 128 f.). Freie Radikale sind jedoch nicht nur schädliche Stoffwechselprodukte. Sie dienen auch der Immunabwehr, z.B. werden bei Entzündungen freie Radikale von Makrophagen und Leukozyten produziert, um damit Bakterien und andere Fremdstoffe zu zerstören (Silbernagl, Lang, 1998, S. 48 ff.).

Die Spezifität der einzelnen GPx gegenüber Hydroperoxiden ist unterschiedlich. Die cGPx reduziert nur lösliche Hydroperoxide, die pGPx und die PH-GPx reagieren auch mit Hydroperoxiden in komplexen Lipiden wie Phospholipiden oder Membranbestandteilen. Und nur die PH-GPx reduziert Cholesterinhydroperoxide (Gaßmann, 1996, S. 465).

Die cGPx erhält vorrangig das Redox-Gleichgewicht im Zytosol. Sie wurde als wichtiges Enzym der Erythrozyten erkannt und ist in allen Geweben, in denen vermehrt oxidative Prozesse stattfinden, in hoher Konzentration vorhanden. Dazu zählen Erythrozyten, Schilddrüse, Thrombozyten, Phagozyten und Leberzellen. In den Erythrozyten schützt sie die Membranen und in den Thrombozyten greift sie in den Arachidonsäure-Stoffwechsel ein. Gemeinsam mit der pGPx, die extrazellulär im Plasma vorkommt, wirkt sie sich dämpfend auf den Stoffwechsel von Entzündungsmediatoren (Prostaglandinen und Leukotrienen) aus, woraus ihre antientzündliche Wirkung bei akuten und chronischen Entzündungsprozessen resultiert.

Die PH-GPx ist vor allem in den endokrinen Geweben und den Reproduktionsorganen vorhanden. Sie kann als einzige GPx auch Cholesterinhydroperoxide reduzieren und hat dadurch, in Zusammenarbeit mit Vitamin E, eine besondere Bedeutung für den Schutz von Membranen. Auch sie hat eine Funktion im Entzündungsstoffwechsel.

Die GI-GPx kommt vor allem im Darm, der Leber und in Mammakarzinomzellen vor. Ihre Bedeutung ist noch weitgehend ungeklärt. Es wird vermutet, dass sie im wesentlichen vor Sauerstoffradikalen aus der Nahrung schützt und bei der Kontrolle zellulärer Redoxmechanismen im Darm beteiligt ist (Flohé, 1997, S. 5 ff.; Braig, 2005, S. 20 f.; Gasnier, 2002, S. 28).

3.3.3 Wirkung von Selen auf den Krankheitsverlauf der Autoimmunthyreoiditis

In der Schilddrüse entstehen schon physiologisch bei der Schilddrüsenhormonsynthese hohe Dosen an Hydroperoxiden. Bei der Autoimmunthyreoiditis werden Sauerstoffradikale noch zusätzlich durch den Entzündungsprozess gebildet. Eine maximale GPx-Aktivität scheint daher eine wichtige Voraussetzung zu sein, um dem hohen Radikalaufkommen entgegenzuwirken und so auch der Entzündung.

Gasnier diskutiert die Ergebnisse ihrer Studie und den Einfluss der Selensubstitution folgendermaßen:

Therapeutische Wirkung von Selen

Die günstige Beeinflussung des Entzündungsprozesse sowie der TPO-AK-Bildung bei einer AIT durch eine Selentherapie können vermutlich durch zwei Auswirkungen begründet werden:

- die immunmodulatorische Wirkung von Selen scheint einen wichtigen Faktor darzustellen und
- zum anderen scheint die Selensubstitution, durch eine erhöhte GPx-Aktivität und deren Auswirkungen auf den Arachidonsäure-Metabolismus, eine verminderte oxidative Schädigung der Thyreozyten zu bewirken (Gasnier, 2002, S. 63 f.).

Immunmodulatorische Wirkung von Selen

Es ist bekannt, dass Selen auf sehr unterschiedliche Weise in das Immungeschehen im Körper eingreift. In Bezug auf die Immunreaktion der Autoimmunthyreoiditis sind folgende Aspekte relevant.

Durch eine Selensubstitution kann eine überschießende Entzündungsreaktion verhindert werden. Bei der Entzündungsreaktion der Autoimmunthyreoiditis kommt es zu einem erhöhten Radikalaufkommen, also oxidativem Streß. Oxidativer Streß u.a. scheint eine vermehrte NF- κ B-Aktivierung (nuclear factor kappa B-Aktivierung)

mit einer überschießenden Entzündungsreaktion zu verursachen. NF- κ B ist ein Transkriptionsfaktor, der eine zentrale Bedeutung für das Immunsystem insbesondere für Entzündungsprozesse hat. Er beeinflusst die Bildung von Chemokinen und auch die Ausbreitung der verschiedenen Abwehrzellen. Diese wiederum, vereinfacht dargestellt, bringen die Entzündungsreaktion zum Voranschreiten und erhöhen somit auch den Gewebeschaden (s. Abb. 7).

Eine Selensubstitution erhöht die GPx-Aktivität und wirkt dem oxidativen Streß entgegen, indem es für ein Redoxgleichgewicht sorgt. Auf diese Weise scheint eine Selensubstitution eine geringere Expression von NF- κ B zu bewirken. Demzufolge werden auch weniger Chemokine und andere Abwehrzellen gebildet und daraus resultiert eine begrenzte Entzündungsreaktion und folglich auch ein geringerer Gewebeschaden als ohne Selensubstitution (Gasnier, 2002, S. 64 ff.).

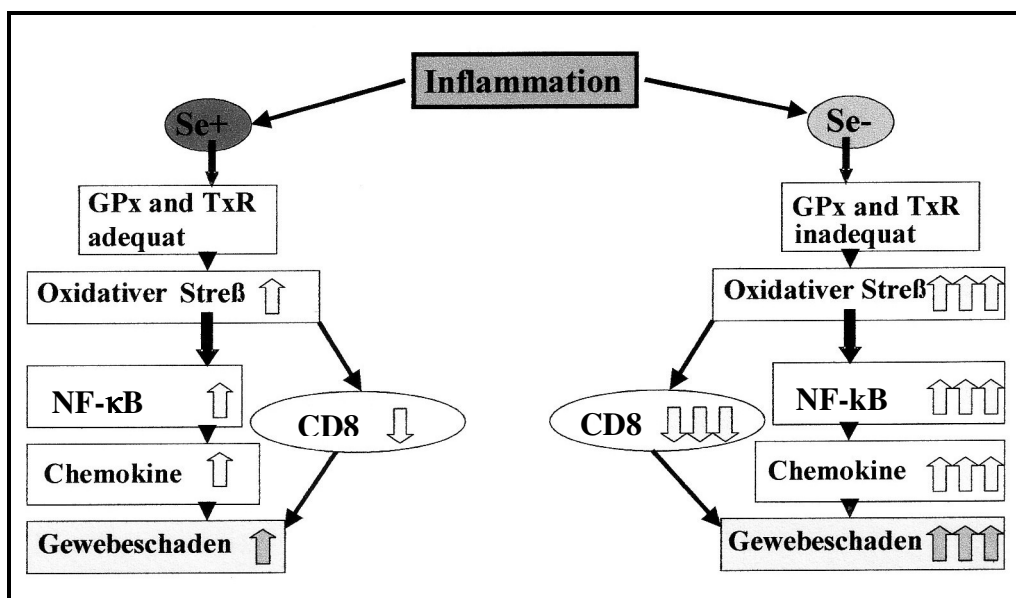


Abb. 7: Entzündungsreaktion in Abhängigkeit von der Selenversorgung
(Gasnier, 2002, S. 65)

Wirkung von Selen auf den Arachidonsäure-Metabolismus

Bei einer Entzündungsreaktion entstehen durch die dabei gehäuft gebildeten Sauerstoffradikale vermehrt Arachidonsäure-Metaboliten wie Prostaglandine und Leukotriene. Diese können eine Entzündung auslösen oder eine bestehende verstärken, wodurch noch mehr Sauerstoffradikale entstehen und der oxidative Streß weiter verstärkt wird. Es entsteht ein Kreislauf, indem sich immer mehr radikale Sauerstoffspezies im entzündeten Gewebe anhäufen. Es folgt ein akuter bzw. chronischer Entzündungsprozess, der zum Zelltod, lokalem Gewebetod und einer

krankhaften Bindegewebsvermehrung führen kann. In der Schilddrüse kann dieses Geschehen zu Gewebeschwund (Atrophie) und Hypothyreose führen. Dieser Kreislauf kann durch eine Selentherapie unterbrochen werden, indem die GPx-Aktivität erhöht wird, die für ein Redoxgleichgewicht und damit für ein vermindertes Aufkommen radikaler Sauerstoffspezies sorgt (Gasnier, 2002, S. 66 f.).

Antikörperverlauf unter Selentherapie

Der Verlauf der Antikörperproduktion legt nahe, dass bestimmte Selenoenzyme einen modulierenden Einfluss auf die Immunantwort bei der AIT haben, was sich in dem Abfall der Antikörper-Konzentration gegen Schilddrüsenperoxidase (TPO-AK) in der Verum-Gruppe gezeigt hat.

Die nahezu unverändert hohen Antikörper-Konzentrationen gegen Thyreoglobulin (Tg-AK) in der Verum-Gruppe und deren deutlichen Abfall in der Placebo-Gruppe scheinen jedoch auch zu zeigen, dass bestimmte Selenoenzyme auch einen stimulierenden Einfluß auf das Immunsystem ausüben können. Der modulierende Einfluss scheint jedoch zu überwiegen.

Die Selensubstitution scheint modulierend zu wirken, indem durch antioxidative Selenoenzyme einem erhöhten Radikalaufkommen und damit einer überschießenden Immunreaktion entgegengewirkt wird. Eine verminderte Immunreaktion erklärt den Rückgang der TPO-AK-Konzentrationen, da diese dann weniger gebildet werden.

Gasnier spekuliert, dass Selen jedoch auch eine Stimulation der humoralen Abwehr und eine im Gegenteil angeregte Antikörper-Produktion bewirkt. Dies zeigt sich durch den Verlauf der Tg-AK-Konzentrationen, die in der Verum-Gruppe beinahe unverändert blieben und in der Placebo-Gruppe abfielen, da hier diese Stimulation nicht stattfand. Gasnier bewertet den Verlauf der Tg-AK-Konzentrationen aber als weniger aussagekräftig, da ihre diagnostisch und klinische Bedeutung bei der AIT geringer ist. Sie zirkulieren im Blut im gesamten Organismus und werden nicht nur spezifisch in der Schilddrüse gebildet, im Gegensatz zu den schilddrüsenpezifischen TPO-AK (Gasnier, 2002, S. 67 ff.).

4 Selenversorgung

Im folgenden Kapitel wird näher auf die Selenversorgung eingegangen. Dies beinhaltet die Betrachtung von Selenmangel und Toxizität, dem Bedarf laut DACH-Referenzwerten und den Dietary Reference Intakes (DRI) des Food and Nutrition Board (FNB) und letztlich des Selenstatus, also der tatsächlichen Selenzufuhr in Deutschland. Speziell für Deutschland existieren jedoch noch Wissenslücken, da es keine repräsentativen Verzehrerhebungen mit Daten über die Selenaufnahme gibt, sondern lediglich Daten aus regionalen Verzehrsempfehlungen vorliegen. Die angemessene Zufuhr von Selen wird daher in Deutschland mit Schätzwerten benannt. Dies erschwert die Beurteilung, ob die deutsche Bevölkerung mit Selen ausreichend versorgt ist.

4.1 Selenmangel und Toxizität

Die therapeutische Breite von Selen kann durch Kenntnisse über die Grenzwerte und die Symptomatik von Selenmangel und Toxizität bestimmt werden. Die Kenntnis der Risikogruppen für einen Selenmangel hilft bei der Diagnostik eines suboptimalen Selenstatus.

4.1.1 Selenmangel

Symptome von Selenmangel sind schuppige Haut, Nagelveränderungen und Myopathien. Letztere können so stark sein, dass das Gehvermögen eingeschränkt ist. Desweiteren können bisher zwei Krankheitserscheinungen eindeutig mit Selenmangel in Zusammenhang gebracht werden, die in bestimmten selenarmen Gebieten Chinas aufgetreten sind. Bei der Keshan-Krankheit handelt es sich um eine endemische Herzmuskelkrankheit (Kardiomyopathie), die vor allem bei Kindern und Jugendlichen sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter beobachtet wurde. Die Kashin-Beck-Krankheit ist eine, bei Kindern und Jugendlichen vorkommende, entzündlich-degenerative Gelenkerkrankung. Bei beiden Erkrankungen gibt es jedoch auch Hinweise, dass neben Selenmangel weitere Faktoren zur ihrer Entstehung notwendig sind. Die tägliche Selenaufnahme in den Gebieten, in denen die Keshan-Krankheit und Kashin-Beck-Krankheit aufgetreten sind, lag bei ca. 11 µg/Tag oder sogar noch

darunter. Eine Supplementierung mit 0,5 mg - 1,0 mg Natriumselenit in einem von der Keshan-Krankheit gefährdeten Gebiet senkte die Inzidenzrate bei den behandelten Kindern bedeutsam (Biesalski et al., 1999, S. 182; Schrauzer, 1998, S. 96 ff.; Oster, 1992, S. 37 ff. und 85).

Durch einen Vergleich der Selenaufnahmen in Gebieten, in denen die Keshan-Krankheit aufgetreten ist und solchen in denen dies nicht der Fall war, ist der Minimalbedarf an Selen für chinesische Frauen und Männer berechnet worden. Zur Vermeidung von Selenmanglerscheinungen ist danach die Menge von 13 bzw. 19 µg/Tag notwendig. In Neuseeland, wo es auch sehr selenarme Gebiete gibt, wird die Menge von 23 bzw. 33 µg/Tag für erforderlich gehalten, um diese Manglerscheinungen zu vermeiden (Gassmann, 1996, S. 466).

In einer Bekanntmachung des Umweltbundesamtes heißt es, dass ein chronischer Selenmangel bei einer Zufuhr von unter 20 µg/Tag zu erwarten ist. Ein suboptimaler Selenstatus liegt bei Erwachsenen bei einem Selengehalt des Serums von unter 50 µg/l vor, bei Kindern liegen die Gehalte niedriger. Im Hohenheimer Konsensusmeeting wurde 1997 ebenfalls ein Serumselenspiegel unter 50 µg/l als Indikator für ein Selendefizit beschrieben. In Deutschland, dessen Böden selenarm sind, wurden bisher keine Selenmanglerscheinungen beschrieben. Es wird jedoch diskutiert, ob die nutritive Zufuhr optimal ist und welche Folgen eine suboptimale Selenversorgung haben könnte. Als erwiesen gilt, dass sich ein nutritiver Selenmangel in einer niedrigen Konzentration von Selen im Plasma und in den Erythrozyten zeigt. Noch nicht abschließend geklärt ist laut diesen Quellen, ob die GPx eine angemessene Selenversorgung anzeigen (Umweltbundesamt, 2002, S. 193; Biesalski et al., 1997, S. 224 ff.).

4.1.2 Risikogruppen für eine unzureichende Selenversorgung

Bestimmte Bevölkerungsgruppen haben ein erhöhtes Risiko für einen Selenmangel (s. Tab. 22), entweder aufgrund einer niedrigen Zufuhr oder durch Verluste. Außerdem gibt es Gruppen, die einen erhöhten Bedarf haben wie z.B. Schwangere, Stillende und Heranwachsende.

Desweiteren wird bei den Ernährungsgewohnheiten in Deutschland ein suboptimaler Selenstatus bei Krankheiten wie der dilatativen Kardiomyopathie, akutem Herzinfarkt, koronaren Herzkrankheiten, bei Patienten mit Plattenepitheltumoren im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich, bei Patienten mit Leberzirrhose und bei Dialyse-Patienten

gefunden. Niedrige Selenblutspiegel finden sich auch bei Patienten mit Krankheiten, die sich auf das Immunsystem auswirken wie Sepsis, AIDS, dem „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS), bei Krebs, multipler Sklerose und bei Intensivpatienten. Die Kombination von Jod- und Selenmangel scheint die Ursache von myxödematösem Kretinismus zu sein. Alleiniger Jodmangel führt zum neurologischen Kretinismus. Eine genügende Jodversorgung sollte eine Voraussetzung für eine Selensupplementation sein und die Schilddrüsenfunktion vorher kontrolliert werden (Gaßmann, 1996, S. 465; Umweltbundesamt, 2002, S. 190 f.; Biesalski et al., 1997, 224 ff.).

Tab. 22: Risikogruppen für einen Selenmangel (Umweltbundesamt, 2002, S. 191)

A. Gruppen mit dem Risiko eines nutritiven Selenmangels
<ul style="list-style-type: none"> • reine Vegetarier (Veganer), • bei extrem einseitiger Ernährung, z.B. Alkoholiker, • mit Sondennahrung ernährte Patienten, z.B. PKU-Patienten, • parenteral ernährte Patienten, • Dialysepatienten, • im Hungerzustand, • bei Anorexia Nervosa, • bei Bulimie.
B. Gruppen mit dem Risiko eines Selenmangels aufgrund von Verlusten
<p>1. Verluste über den Stuhl</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei schweren lang anhaltenden Diarrhöen, • bei Maldigestion, • bei Malabsorption (Malabsorptionssyndrome), • bei Laxantienabusus.
<p>2. Verluste über den Urin</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei glomerulärem und tubulärem Nierenschaden mit Proteinurie, • bei nephrotischem Syndrom, • bei negativer Stickstoffbilanz, • bei Diabetes insipidus, • bei Diuretikatherapie.
<p>3. Durch Blutverlust</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei starken hämorrhoidalen Blutungen, • Hypermenorrhöen.
<p>4. Verlust während der Stillzeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei lange anhaltender Stillzeit

4.1.3 Toxizität

Die toxische Selenkonzentration hängt, neben der zugeführten Menge, von der Selenverbindung und dem Selenstatus des Individuums ab. Anorganische Verbindungen wie Selenit oder Selenat scheinen eine höhere akute Toxizität zu haben als organische Selenverbindungen aus der Nahrung. Bei chronischer Zufuhr weisen jedoch wahrscheinlich organische Verbindungen eine höhere Toxizität auf (Schrauzer, 1998, S. 54; Bundesinstitut für Risikobewertung (b), 2004, S. 261 ff.).

Generell hat Selen eine geringe therapeutische Breite. Die Angaben zur Toxizitätsgrenze von Selen variieren.

Das Umweltbundesamt gibt als oberen sicheren Bereich der Selenzufuhr 400 µg/Tag an. Desweiteren heißt es, dass höhere Dosen eine Selenvergiftung, eine sogenannte Selenosis, verursachen können und bei Werten von 400 – 800 µg/l im Serum mit toxischen Wirkungen zu rechnen ist. Als einmalige akute Vergiftungsdosis werden ca. 10 – 20 mg angegeben (Umweltbundesamt, 2002, S. 193).

In anderen Quellen werden 800 µg/Tag als mittlerer nicht toxischer Wert, 600 µg/Tag als maximal sicherer Wert der Zufuhr und maximal 400 µg/Tag als sichere langfristige diätetische Selenaufnahme angegeben. Akute Selenvergiftungen treten, laut diesen Quellen bei 3,2 – 6,7 mg pro Tag auf (Biesalski, Köhrle, Schümann, 2002, S. 170; Bähr, Dreher, Köhrle, 1999, S. 597).

Die Frühsymptome einer Selenvergiftung sind unspezifisch. Dazu gehören Übelkeit, Durchfall, Muskelschwäche und Müdigkeit. Nur der knoblauchartige Geruch der Atemluft ist ein wichtiges und charakteristisches Symptom, das früh durch das Abatmen von Dimethylselenid auftritt. Später auftretende Symptome sind Haarausfall, Hautläsionen, fleckiger Zahnschmelz, wässrige Diarrhoe, periphere Nervenschädigungen und Verlust der Nägel.

Bei der Therapie von Selenvergiftungen muss unbedingt die chemische Form des Selens berücksichtigt werden, das zur Vergiftung geführt hat. Es sollte möglichst schnell eine Elimination von Selen durch z.B. gesteigerte Diurese, evt. Dialyse oder eine Komplexierung der Selenverbindungen erfolgen. Reduzierende Agenzien wie Vitamin C werden noch kritisch diskutiert, da hier auch die Möglichkeit besteht, dass durch die Reduktion unlösliches atomares Selen gebildet werden kann (Biesalski et al., 1999, S. 183; Biesalski, Köhrle, Schümann, 2002, S. 171).

4.2 Selenbedarf

Die Angaben zum Selenbedarf des Menschen werden von verschiedenen Quellen unterschiedlich angegeben. Die unterschiedlichen Angaben beruhen darauf, dass verschiedene Parameter betrachtet werden, die die Selenversorgung des Menschen widerspiegeln. Im folgenden werden die Angaben der DACH-Referenzwerte und der Dietary Reference Intakes (DRI) des Food and Nutrition Board (FNB) betrachtet sowie die Selenzufuhr, die laut den aktuellen Forschungsergebnissen für die positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs der AIT benötigt wird.

4.2.1 DACH-Referenzwerte

Die DACH-Referenzwerte geben Schätzwerte für die Zufuhr von Selen an (s. Tab. 23).

Tab. 23: Schätzwerte für eine angemessene Selenzufuhr (DACH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 2000, S. 195)

Alter	Selen µg / Tag
Säuglinge	
0 bis unter 4 Monate	5 – 15
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 bis unter 19 Jahre	30 – 70
19 bis unter 25 Jahre	30 – 70
25 bis unter 51 Jahre	30 – 70
51 bis unter 65 Jahre	30 – 70
65 Jahre und älter	30 - 70
Schwangere	30 - 70
Stillende	30 - 70

Die DACH - Schätzwerte für die Selenzufuhr orientieren sich an der tatsächlichen Selenaufnahme, die in verschiedenen Studien ermittelt wurde (41 – 47 µg/Tag für den Mann, 30 – 38 µg/Tag für die Frau) und dem Ausbleiben offensichtlicher Mangelerscheinungen. Bei der üblichen Kost in Deutschland können normale Selen-Plasma-Konzentrationen (> 50 µg/l) gemessen werden. Laut DACH sprechen die in Europa ermittelten Werte und der aktuelle Wissenstand dafür, dass im Bereich von 30 – 70 µg pro Tag eine angemessene Zufuhr für Erwachsene erreicht wird. Eingeräumt wird, dass weiterhin eine genaue Beobachtung der Selenversorgung erfolgen muss, da die aktuellen Zufuhrwerte am unteren Ende des geschätzten Bereichs liegen und Selen auch die antioxidative Abwehr stärkt.

Die Angaben über den Selengehalt der Frauenmilch variieren, da zum einen meist nicht beachtet wird, dass die Selenkonzentration in der Frauenmilch zu Beginn der Stillzeit erheblich sinkt und es auch zum anderen bedeutende regionale Unterschiede gibt. Die niedrige Selenzufuhr bei gestillten Säuglingen ist jedoch ausreichend, da die Leber des Säuglings vor der Geburt Selen gespeichert hat. Durch die später eingeführte Beikost erhöht sich der Selengehalt der Nahrung wieder.

Die Schätzwerte für die angemessene Selenzufuhr bei Kindern wurden durch die bekannten Werte für Erwachsene und Säuglinge unter Bezug auf die Nährstoffdichte interpoliert.

Die Höhe der ausreichenden Selenzufuhr von Schwangeren und Stillenden wird noch diskutiert.

Die Höchstmenge der Selenzufuhr ist mit 200 – 400 µg/Tag angegeben, da bei diesen Mengen kurz- und langfristig keine toxischen Effekte beobachtet wurden (DACH-Referenzwerte, 2000, S. 195 ff.).

4.2.2 Dietary Reference Intakes (DRI) des Food and Nutrition Board (FNB)

Im Unterschied zu den DACH-Referenzwerten geben die Dietary Reference Intakes (DRI) nur für Säuglinge Schätzwerte bzw. Adequate Intakes (AI) an. Ansonsten benennen sie empfohlene Zufuhren (Recommended Dietary Allowance (RDA)). Zur Ableitung der RDA wird der Durchschnittsbedarf (Estimated Average Requirement (EAR)) herangezogen (s. Tab. 24).

Tab. 24: Adequate Intakes (AI), Recommended Dietary Allowances (RDA) und Estimated Average Requirements der verschiedenen Personengruppen in einem Lebensabschnitt (Food and Nutrition Board, 2000, S. 299 ff.)

Personengruppen in einem Lebensabschnitt	<i>Adequate Intakes (AI) und Recommended Dietary Allowances (RDA)</i> Selen (µg/Tag)	<i>Estimated Average Requirements (EAR)</i> Selen (µg/Tag)	Personengruppen in einem Lebensabschnitt	<i>Tolerable Upper Intake Level (UL)</i> Selen (µg/Tag)
Säuglinge 0 - 6 Monate 7 - 12 Monate	15* 20*		Säuglinge 0 - 6 Monate 7 - 12 Monate	45 60
Kinder 1 - 3 Jahre 4 - 8 Jahre	20 30	17 23	Kinder 1 - 3 Jahre 4 - 8 Jahre	90 150
Männliche Personen 9 - 13 Jahre 14 - 18 Jahre 19 - 30 Jahre 31 - 50 Jahre 51 - 70 Jahre > 70 Jahre	40 55 55 55 55 55	35 45 45 45 45 45	Männliche Personen und Weibliche Personen 9 - 13 Jahre 14 - 18 Jahre 19 - 70 Jahre > 70 Jahre	280 400 400 400
Weibliche Personen 9 - 13 Jahre 14 - 18 Jahre 19 - 30 Jahre 31 - 50 Jahre 51 - 70 Jahre > 70 Jahre	40 55 55 55 55 55	35 45 45 45 45 45		

* Angaben als AI; RDA fettgedruckt

Fortsetzung Tab. 24: Adequate Intakes (AI), Recommended Dietary Allowances (RDA) und Estimated Average Requirements der verschiedenen Personengruppen in einem Lebensabschnitt (Food and Nutrition Board, 2000, S. 299 ff.)

Personengruppen in einem Lebensabschnitt	<i>Adequate Intakes (AI) und Recommended Dietary Allowances (RDA)</i> Selen (µg/Tag)	<i>Estimated Average Requirements (EAR)</i> Selen (µg/Tag)	Personengruppen in einem Lebensabschnitt	<i>Tolerable Upper Intake Level (UL)</i> Selen (µg/Tag)
Schwangere 14 – 18 Jahre 19 – 30 Jahre 31 – 50 Jahre	60 60 60	49 49 49	Schwangere 14 – 18 Jahre 19 – 50 Jahre	400 400
Stillende 14 – 18 Jahre 19 – 30 Jahre 31 – 50 Jahre	70 70 70	59 59 59	Stillende 14 – 18 Jahre 19 – 50 Jahre	400 400

Der EAR wird als die Selenmenge definiert, die benötigt wird um die maximale Aktivität der plasmatischen Glutathionperoxidase (pGPx) zu erzielen. Die pGPx wird hier als bester Indikator für den Selenstatus angesehen. Die Selenzufuhr, die für die maximale Aktivität der pGPx erforderlich ist, wurde aus zwei großen Interventionsstudien abgeleitet, die in China und Neuseeland durchgeführt wurden. Dadurch ergab sich eine Zufuhrmenge von 45 µg/Tag, die als EAR von Erwachsenen betrachtet wird. Unter Annahme eines Variationskoeffizienten des Bedarfs von 10% ergibt sich so der RDA von 55 µg/Tag. Der RDA für Kinder ist zwischen den AI für Säuglinge und den RDA für Erwachsene interpoliert worden. Diese Empfehlungen beinhalten immer Selenmengen (≥ 17 µg/Tag), bei deren Zufuhr die Keshan-Krankheit in China nicht aufgetreten ist.

Für Schwangere gilt eine zusätzliche Zufuhr von 4 µg/Tag (EAR) bzw. 5 µg/Tag (RDA). Das entspricht in etwa der Menge, die vom Foetus eingelagert wird.

Für Stillende wird eine zusätzliche Zufuhr von 15 µg/Tag (EAR und RDA) empfohlen. Diese Menge bezieht sich, ebenso wie die AI für Säuglinge, auf die Menge die mit der Muttermilch (≥ 18 µg/l) abgegeben wird.

Der Tolerable Upper Intake Level (UL) ist mit 400 µg/Tag (s. Tab. 24) angegeben und stimmt damit mit der oberen Grenze der DACH-Referenzwerte überein (Food and Nutrition Board, 2000, S. 284 ff.).

4.2.3 Angaben laut dem aktuellen Forschungsstand zum GPx-Schwellenwert der Selen-Plasma-Konzentration

Laut den aktuellen Forschungsergebnissen sind eine maximale GPx-Aktivität und die damit verbundenen antioxidativen und immunmodulierenden Wirkungen von Selen für den positiven Effekt auf den Verlauf der AIT ausschlaggebend.

Ihre maximale Aktivität, z.B. im Erythrozyten, liegt laut Gasnier im Bereich einer Plasma-Selen-Konzentration von 85 – 114 µg/l. Dies entspricht einer täglichen Selenaufnahme von über 90 µg. Bei einer Aufnahme von < 40 µg Selen pro Tag werden nur 2/3 der maximalen GPx-Aktivität erreicht.

Die GPx gehören zu den Enzymen, die am empfindlichsten auf Selenmangel reagieren. Bei Selenmangel kommt es zu einem unterschiedlichen Aktivitätsabfall der einzelnen Selenoenzyme durch eine Selenumverteilung. Vor einigen Jahren wurde entdeckt, dass dieser Aktivitätsabfall in einer definierten und hierarchischen Reihenfolge eintritt. Bei mildem Selenmangel werden zuerst die pGPx und die cGPx vermindert gebildet, gefolgt von der PH-GPx. Die Deiodasen und die TxR verlieren erst bei extremem Selenmangel ihre Aktivität. Es wird angenommen, dass der Grund dafür die unterschiedliche Gewichtung der Aufgaben dieser Enzyme ist. Eine verminderte Aktivität der verschiedenen GPx ist nicht direkt lebensbedrohend für den Organismus, daher stehen sie vermutlich weiter unten in der Hierarchie und werden bereits von mildem Selenmangel betroffen.

Die Deiodasen und die TxR katalysieren dagegen lebensnotwendige Funktionen. Die Deiodasenaktivität sinkt erst bei extremem Selenmangel, wenn auch durch eine Selenumverteilung nicht mehr genügend Substrat zur Aufrechterhaltung ihrer maximalen Aktivität zur Verfügung steht. Eine verminderte Deiodierung ist die Folge, mit T3-Abfall und T4-Anstieg ohne TSH-Erhöhung.

Die Plasma-Selen-Konzentrationen der Patientinnen, die an der Studie teilgenommen haben, lagen zu Beginn bei durchschnittlich nur etwa 70 µg/l. Damit erreichten sie noch nicht einmal die untere Schwelle von 85 µg/l der Plasma-Selen-Konzentration, die laut dem Referenzbereich von Gasnier zur maximalen GPx-Aktivität benötigt wird. Die Selensubstitution über 3 Monate hat in der Verum-Gruppe

zu einer deutlichen Zunahme des Serum-Selenspiegels auf durchschnittlich 90 µg/l geführt. Mit diesem Wert wurde der Bereich der maximalen GPx-Aktivität erreicht und dadurch anscheinend auch die deutliche Abnahme der TPO-AK-Konzentrationen (Gasnier, 2002, S. 70 f.).

4.3 Selenstatus in Deutschland

Die Selenversorgung des Bundesbürgers ist im internationalen Vergleich zu anderen industrialisierten Ländern wie z.B. Großbritannien, USA, Kanada oder Japan niedrig. In repräsentativen Verzehrerhebungen wie der Nationalen Verzehrsstudie (NVS) oder der VERA-Studie wurden keine Selenzufuhren für die deutsche Bevölkerung ermittelt. Im Rahmen der VERA-Studie wurden nur die Serum-Selen-Spiegel von 652 Männern und 832 Frauen gemessen. Bei beiden Geschlechtern wurde ein Medianwert von 80 µg/l berechnet. Bei 3,2 % der untersuchten Personen sind Serumkonzentrationen unter 57 µg/l bestimmt worden (Bundesinstitut für Risikobewertung (b), 2004, S. 268, Gassmann, 1996, S. 467).

In der Studie von Oster in den 80er Jahren wurden Werte für die Selenzufuhr in Deutschland ermittelt. Diese wurden auf der Grundlage der im Ernährungsbericht 1984 ermittelten Werte über die täglichen verzehrten Mengen an Lebensmitteln berechnet. Danach nehmen Erwachsene in Deutschland im Mittel 0,67 µg Selen pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag auf. Das entspricht bei Männern 47 µg/Tag und bei Frauen 38 µg/Tag. Die mittleren Selenspiegel im Plasma und im Vollblut liegen in Deutschland bei 70 und 80 µg/l. Der Referenzbereich bei Erwachsenen beträgt 50 bis 120 µg/l Plasma/Serum. Im Vollblut von Erwachsenen liegen die Werte wegen des Gehaltes in Erythrozyten höher, etwa im Bereich von 60 bis 130 µg/l Vollblut (Oster, 1992, S. 70 ff. und 131 ff.).

1995 wurde durch Duplikatstudien in Ostdeutschland eine mittlere Selenzufuhr von 30 µg/Tag bei Frauen und 42 µg/Tag bei Männern ermittelt, die sich von gemischter Kost ernährten. In einer Vergleichsstudie mit Vegetariern konnten bei Männern, die sich vegetarisch ernähren, eine etwas niedrigere durchschnittliche Selenzufuhr von 34 µg/Tag ermittelt werden. Bei Frauen, die sich vegetarisch ernähren konnten, keine niedrigeren Werte der Selenzufuhr als in der Vergleichsgruppe festgestellt werden (Drobner, Anke, Thomas, 1996, S. 627 ff.; Anke et al., 2000, S. 147 ff.).

Selenmangelerscheinungen sind in Deutschland nicht beschrieben. Diskutiert wird jedoch, ob die derzeitige nutritive Zufuhr optimal ist und welche Folgen eine

suboptimale Selenversorgung haben könnte. Es gibt Bevölkerungsgruppen, die ein erhöhtes Risiko für einen Selenmangel haben und bei bestimmten Erkrankungen konnte ein suboptimaler Selenstatus gefunden werden (Umweltbundesamt, 2002, S. 190).

Die tägliche Selenaufnahme in Deutschland erfolgt hauptsächlich über tierische Proteine (65,5% der Gesamtselenaufnahme). Vor allem Schweinefleisch trägt als einzelnes Lebensmittel mit ca. 25% zur Selenversorgung bei. Mit ca. 21 % ist das Huhn durch Fleisch und Eier daran beteiligt. Durch die Anreicherung des Tierfutters mit Selen stellt tierisches Eiweiß die Hauptquelle der täglichen Selenaufnahme dar. Ohne diesen Zusatz im Tierfutter würde der Bundesbürger ca. 13 – 18 µg Selen pro Tag weniger aufnehmen. Seine tägliche Selenversorgung ist also deutlich von dieser Tatsache bestimmt (Oster, 1992, S. 70 ff.).

Bestimmung des Selenstatus

Da Selen in verschiedenen Selenoproteinen im Körper enthalten ist, gibt es keine einzelne Messgröße, die verlässlich Auskunft über den Selenstatus eines Menschen gibt. Die Bestimmung des Selenstatus erfolgt generell in den Erythrozyten oder dem Plasma, da diese anscheinend gute Indikatoren für den mittel- bzw. langfristigen Selenstatus sind.

Die Selenkonzentration in den Erythrozyten spiegelt, aufgrund deren langen Halbwertszeit, den Selenstatus über einen längeren Zeitraum oder eine bereits überwundene suboptimale Versorgung wider. Der Selengehalt im Vollblut wird hauptsächlich durch die Selenmenge in den Erythrozyten bestimmt und zeigt daher ebenfalls einen langfristigen Selenstatus an.

Die Bestimmung des Selens im Plasma bzw. Serum eignet sich zur Ermittlung der akuten Versorgungslage bzw. mittelfristiger Abweichungen vom Normalstatus. Die Selenkonzentration im Plasma bzw. Serum spiegelt sowohl die GPx-Aktivität als auch die Aufnahme mit der Nahrung wieder.

Es gilt als erwiesen, dass sich ein nutritiver Selenmangel in einer niedrigen Konzentration von Selen im Plasma, Erythrozyten und anderem biologischen Material ausdrückt. Die Selenkonzentration im Plasma fällt im allgemeinen niedriger aus als in den Erythrozyten und steigt und fällt auch in Abhängigkeit von der Selenaufnahme bedeutend schneller (Schrauzer, 1998, S. 33 ff.; Biesalski, Köhrle, Schümann, S. 166 ff.; Gaßmann, 1996, S. 466; Bähr, Dreher, Köhrle, 1999, S. 595).

Gasnier erachtet in ihrer Studie die Plasma-Selen-Konzentration von 85 – 114 µg/l für notwendig, um eine maximale GPx-Aktivität zu erzielen. Dies entspricht einer täglichen Aufnahme von über 90 µg Selen. Bei einer Aufnahme von < 40 µg Selen pro Tag hingegen werden laut ihrer Aussage nur ca. 2/3 der maximale GPx-Aktivität erreicht (Gasnier, 2002, S. 70 f.).

Ein Problem besteht jedoch in der Festlegung von Referenzbereichen v.a. für die maximale GPx-Aktivität. Sie beruhen nur auf Schätzungen aus Studien und werden in verschiedenen Quellen unterschiedlich angegeben.

Die Teilnehmer des Hohenheimer Konsensusmeetings erklärten, dass eine Beeinträchtigung der GPx-Aktivität erst bei Selenkonzentrationen im Plasma unter 50 µg/l deutlich wird (Biesalski et al., 1997, S. 224 ff.).

In einer aktuelleren Veröffentlichung 2004 wird eine Selenkonzentration im Blut von 80 – 90 µg/l als notwendig erachtet, um eine maximale GPx-Aktivität zu erreichen (Thomson, 2004, S. 391 ff.).

Andere Quellen geben an, dass die Aktivität der GPx in Erythrozyten linear mit der Selenversorgung bis zu einer Selenkonzentration im Blut von ca. 1 µmol/l (ca. 80 µg/l) ansteigt. Diese Konzentration stellt sich bei einer Zufuhr von 40 µg/Tag ein und erreicht danach ein Plateau (Biesalski, Köhrle, Schümann, 2002, S. 166 ff.).

Das Umweltbundesamt hat folgende Referenzwerte zum Selenstatus, Serum- und Vollblutseleengehalt und die Glutathionperoxidaseaktivität herausgegeben (s. Tab. 25).

Tab. 25: Referenzwerte zum Selenstatus, Serum- und Vollblutseleengehalt und zur Glutathionperoxidaseaktivität (Umweltbundesamt, 2002, S. 192)

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 / Gramm Protein (µg Se/g Protein)
Männer und Frauen	0,770 – 1,150

Fortsetzung Tab. 25: Referenzwerte zum Selenstatus, Serum- und Vollblutseleengehalt und zur Glutathionperoxidaseaktivität (Umweltbundesamt, 2002, S. 192)

Population	
	Selen Vollblut ($\mu\text{g/l}$)
Männer	79 – 130
Frauen	60 – 120
	Selen in Erythrozyten auf Gramm Hämoglobin bezogen ($\mu\text{g Se/g Hb}$)
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

Eine Selenbestimmung in Urin und Fäzes erscheint nicht sinnvoll, da in Abhängigkeit von der Selenaufnahme auch die Ausscheidung erfolgt. Ebenso irrelevant ist die Bestimmung des Selenstatus aus Nägeln, Haaren oder Hautresten, da die Ergebnisse durch manche Körperpflegemittel verfälscht werden können, die Selenverbindungen enthalten (z.B. Antischuppen-Shampoos) (Bähr, Dreher, Köhrle, 1999, S. 595).

5 Diskussion

In diesem letzten Kapitel wird nun diskutiert, ob die Selenversorgung in Deutschland in Bezug auf die Forschungsergebnisse zu Selen und AIT ausreichend ist. Es werden die verschiedenen Angaben von den DACH-Referenzwerten und des Food and Nutrition Board und darüber hinaus auch der Selenstatus in Deutschland mit den Angaben zum Selenbedarf aus diesen Forschungsergebnissen verglichen. Anschließend werden die Möglichkeiten einer gesteigerten nutritiven Selenzufuhr betrachtet. Letztlich wird dann noch auf selenhaltige Nahrungsergänzungsmittel eingegangen.

5.1 Vergleich des Selenbedarfs nach DACH-Referenzwerten, Dietary Reference Intake und dem aktuellen Forschungsstand bei Autoimmunthyreoiditis

Für Deutschland sind in den DACH-Referenzwerten Schätzwerte für eine angemessene Selenzufuhr angegeben. Diese liegen für Erwachsene im Bereich von 30 – 70 µg/Tag (DACH-Referenzwerte, 2000, S. 195).

Die Dietary Reference Intakes (DRI) des Food and Nutrition Boards (FNB) geben, außer für Säuglinge, empfohlene Zuhren (RDA) an. Der RDA wird für Erwachsene mit 55 µg/Tag angegeben (Food and Nutrition Board, 2000, S. 299).

Die aktuellen Studienergebnisse haben ergeben, dass eine nutritive Selenzufuhr von über 90 µg/Tag erforderlich wäre, um die maximale GPx-Aktivität und dadurch den gewünschten positiven Effekt von Selen auf den Verlauf einer Autoimmunthyreoiditis zu erzielen (Gasnier, 2002, S. 70 f.).

Die DACH-Schätzwerte und auch die vom Food and Nutrition Board empfohlene tägliche Zufuhr (RDA) liegen damit deutlich unterhalb der erforderlichen Selenmenge, die laut den aktuellen Studienergebnissen notwendig ist.

Die DACH-Referenzwerte, das Food and Nutrition Board und die aktuellen Forschungsergebnisse haben ihre Angaben zur Selenzufuhr unterschiedlich ermittelt.

Die DACH-Schätzwerte orientieren sich zum einen an dem Ausbleiben von Selenmangelercheinungen und der tatsächlichen Selenaufnahme in Deutschland. Die maximale GPx-Aktivität bleibt also unbeachtet.

Das Food and Nutrition Board hat sich bei der Ermittlung der empfohlenen Zufuhr (RDA) zwar an der maximalen pGPx-Aktivität orientiert, aber andere Quellen bzw. Studien dazu herangezogen. Dadurch weichen die Angaben von denen der aktuellen Forschungen in Bezug auf die AIT ab.

Allgemein gültige Referenzbereiche für die maximale GPx-Aktivität existieren derzeit noch nicht. Momentan beruhen sie nur auf Schätzungen aus Studien. Die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien in Bezug auf die maximale GPx-Aktivität erklären auch die verschiedenen Referenzwerte. Die in den Forschungen zu Selen und AIT genannten Referenzbereiche für die maximale GPx-Aktivität konnten durch die Ergebnisse bestätigt werden.

5.2 Vergleich des Selenstatus in Deutschland und den Angaben zum Selenbedarf nach dem aktuellen Forschungsstand bei Autoimmunthyreoiditis

Nach derzeitigen Erkenntnissen beträgt die tägliche nutritive Selenaufnahme in Deutschland bei Männern 47 µg und bei Frauen 38 µg. Auf das Körpergewicht bezogen entspricht dies einer Aufnahme von 0,67 µg Selen pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Im Plasma/Serum liegen die mittleren Selenpiegel in der Bundesrepublik Deutschland bei 70 µg/l. Damit liegen sie innerhalb des Referenzbereichs von 50 – 120 µg/l Selen Plasma/Serum, jedoch eher im unteren Bereich (Oster, 1992, S. 76ff und 131 ff.). Im Hohenheimer Konsensusmeeting 1997 wurde ein Serum-Selen-Spiegel von 50 µg/l als Indikator für ein Selendefizit beschrieben. Rechnerisch entspricht dies einer täglichen Selenaufnahme von 46 µg (Biesalski et al., 1997, S. 224 ff.). Ein genereller Selenmangel liegt laut Plasma-Selen-Konzentrationen in Deutschland somit nicht vor.

Die aktuellen Forschungsergebnisse in Bezug auf die AIT geben einen Bereich von 85 – 114 µg/l Plasma-Selen-Konzentration bezogen auf die maximale GPx-Aktivität an, wofür eine tägliche Selenaufnahme von über 90 µg notwendig ist (Gasnier, 2002, S. 70 f.). Dieser Bereich liegt also eher im oberen Bereich der Plasma-Selen-Referenzwerte.

In der deutschen Studie „Einfluss von Selen auf den Verlauf einer Autoimmunthyreoiditis“ wurden die Plasma-Selen-Konzentrationen der Patientinnen zu Beginn und nach Ende der Studie bestimmt. Zu Beginn der Studie lag die Plasma-

Selen-Konzentration der Patientinnen im Durchschnitt bei etwa 70 µg/l, also identisch zu den Angaben des mittleren Selenspiegels in Deutschland nach Oster. Bei den Patientinnen, die in den drei Monaten der Studie Selen erhielten, konnten diese Werte auf durchschnittlich 90 µg/l angehoben werden, also in den angegebenen Bereich für die maximale GPx-Aktivität. Bei diesen Patientinnen konnte eine deutliche Verbesserung der TPO-AK und des sonographischen Befundes festgestellt werden. Dies bestätigt den angegebenen Referenzbereich für die maximale GPx-Aktivität.

Der Vergleich des Selenstatus in Deutschland mit den aktuellen Forschungsergebnissen in Bezug auf Selen und AIT ergibt, dass die mittleren Selenspiegel und die tatsächliche Selenaufnahme zu niedrig sind um die maximale GPx-Aktivität zu erreichen. Die tatsächliche Selenzufuhr entspricht nur in etwa der Hälfte, der zur maximalen GPx-Aktivität erforderlichen Selenmenge und die mittleren Selenspiegel in Deutschland erreichen noch nicht einmal die untere Schwelle des Bereichs, der für die maximale GPx-Aktivität erforderlich ist.

Um den positiven Effekt von Selen auf die Autoimmunthyreoiditis zu erzielen, muss also anscheinend die Selenaufnahme in Deutschland gesteigert werden und kann derzeit als zu niedrig betrachtet werden.

5.3 Möglichkeiten der gesteigerten nutritiven Selenzufuhr

Die tägliche Selenaufnahme in Deutschland ist vorwiegend an eiweißreiche Nahrung gekoppelt und erfolgt hauptsächlich durch tierisches Protein (etwa 65 % der Gesamtselenaufnahme) (s. Abb. 8). Dabei entfallen etwa 30-35 % der Gesamtselenaufnahme auf Fleischnahrung (Wurst eingeschlossen). Schweinefleisch trägt als einzelnes Nahrungsmittel mit ca. 25% zur Selenversorgung bei, wenn man einschließt, dass Wurstwaren hauptsächlich aus Schweinefleisch hergestellt sind. Das Huhn ist mit ca. 21% durch Fleisch und Eier daran beteiligt. Rindfleisch dagegen liefert dagegen mit ca. 3% eine vergleichsweise geringe Selenmenge.

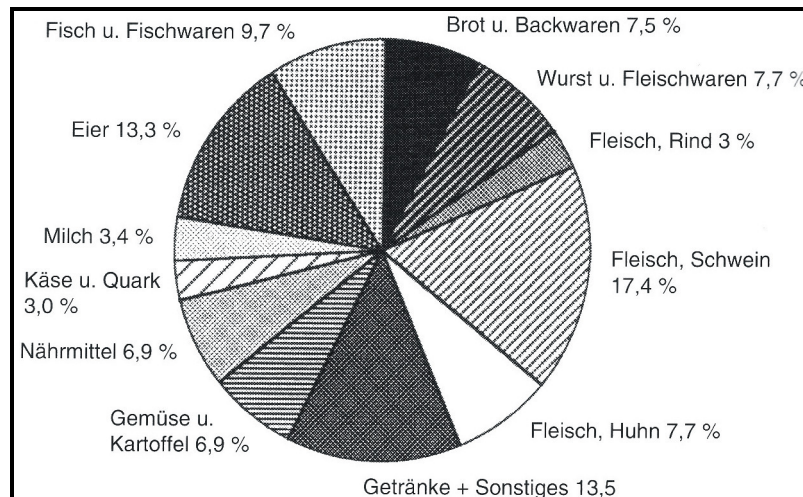


Abb. 8: Prozentuale Verteilung der täglich aufgenommenen Selenmenge mit der Nahrung auf die einzelnen Nahrungsmittel (Oster, 1992, S. 84)

Diese unterschiedlichen Selengehalte des Fleisches und anderer tierischer Produkte sind anscheinend auf die unterschiedliche Art der Haltung und Fütterung der Tiere zurückzuführen. In Deutschland ist die Anreicherung des Tierfutters mit 500 µg Selen pro Kilogramm Futter erlaubt. In der Regel wird Selen dem Kraftfutter zugesetzt, welches Schweine im höheren Maße als Rinder erhalten. Rinder werden häufig noch auf der Weide großgezogen und größtenteils mit selbst erzeugtem Futter bis zur Schlachtreife gefüttert. Die Selenaufnahme der Tiere ist daher geringer, da die Weidepflanzen wie auch das selbst erzeugte Futter geringere Selenkonzentrationen aufweisen, begründet durch die Selenarmut der deutschen Böden. Der hohe Selengehalt der Eier und des Hühnerfleisches ist anscheinend ebenfalls auf die Addition von Selen zum Hühnerfutter zurückzuführen. Ohne die Anreicherung des Tierfutters würde der Bundesbürger vermutlich etwa 13 – 18 µg weniger Selen pro Tag aufnehmen. Der Selengehalt von Fisch ist auch relativ hoch und von der Selenkonzentration des Wassers abhängig (Oster, 1992, S. 76 ff.).

Der Selengehalt pflanzlicher Lebensmittel ist extrem abhängig vom Anbaustandort und dem dortigen Selengehalt der Böden. Deutschland gehört zu den Regionen der Erde, deren Böden selenarm sind und somit weisen auch Pflanzen und pflanzliche Erzeugnisse geringe Selenkonzentrationen auf und leisten einen nur vergleichsweise geringen Beitrag zur Gesamtaufnahme von Selen (s. Abb. 8). Der Selengehalt von deutschem Weizen wird z.B. mit 2 µg/100 g angegeben. Das ist sehr wenig im Vergleich zu Regionen mit selenreichen Böden. Große Teile Nordamerikas z.B. sind solche Gebiete und so kann amerikanischer Weizen bis zu 100 µg Selen/100 g

enthalten. Brot- und Backwaren enthalten somit deutlich weniger Selen als Fleischwaren. Der Unterschied im Selengehalt von Brot aus Roggen- und Weizenmehl ist gering. Brot mit überwiegendem Weizenanteil enthält geringfügig mehr Selen als Brot, indem der Roggenanteil überwiegt. Deutlich mehr Selen enthält Vollkornmehl (Oster, 1992, S. 70). Selen ist zwar einigermaßen gleichmäßig im Getreidekorn verteilt, bei der Vermahlung treten aber trotzdem Selenverluste bis zu 50 % auf. Auch eine lange Lagerung kann zu deutlichen Selenverlusten führen. Bei Brot- und Backwaren sollten also Vollkornprodukte bevorzugt werden, da sie im Gegensatz zu Weißmehlprodukten einen höheren Selengehalt aufweisen. Gemüse und Kartoffeln tragen aufgrund selenarmen Böden in Deutschland ebenfalls nur geringfügig (etwa zu 7 %) zur Selenversorgung bei (s. Abb. 8).

Da heute jedoch in Deutschland auch Lebensmittel aus allen Teilen der Welt verfügbar sind, werden die geringen natürlichen Selenvorkommen aus hierzulande erzeugten pflanzlichen Lebensmitteln zumindest teilweise ausgeglichen (Biesalski, Grimm, 2004, S. 248; Oster, 1992, S. 70 ff.; Schrauzer, 1998, S. 20).

Durch diese Kenntnisse über den Selengehalt von Nahrungsmitteln wird deutlich, dass sich die Selenversorgung von Vegetariern schwierig gestaltet. Ovo-lacto-Vegetarier können die Minderaufnahme von Selen aus Fleisch durch den Verzehr von Eiern, Milch und Milchprodukten und Vollkornbrot ausgleichen. Bei ihnen wurden im Vergleich zu Mischköstlern nur geringe Unterschiede in der Selenzufuhr beobachtet und das auch nur bei Männern. Kritisch ist die Selenzufuhr dagegen bei Veganern. Bei ihnen scheint eine ausreichende nutritive Selenzufuhr durch die niedrigen Selengehalte der pflanzlichen Nahrungsmittel kaum möglich zu sein (Drobner, Anke, Thomas, 1996, S. 627 ff.; Anke et al., 2000, S. 147 ff.; Umweltbundesamt, 2002, S. 191).

Die folgende Tabelle soll beispielhaft zeigen welche Mengen an Nahrungsmitteln aufgenommen werden müssen, um etwa 50 µg Selen pro Tag zu erhalten (s. Abb. 9). Diese Selenmenge ist laut den Ergebnissen des Hohenheimer Konsensusmeetings in etwa erforderlich, um einem Selendefizit bzw. Selen-Serum-Spiegeln unterhalb von 50 µg/l vorzubeugen (Biesalski et al., 1997, S. 224 ff.). Aufgrund der regional bedingten Schwankungen des Selengehalts in Nahrungsmitteln können die Angaben nicht als absolut betrachtet werden, sondern

höchstens einen groben Vergleich zwischen Lebensmitteln zulassen bzw. Anhaltspunkte liefern (Biesalski, Grimm, 2004, S. 248).

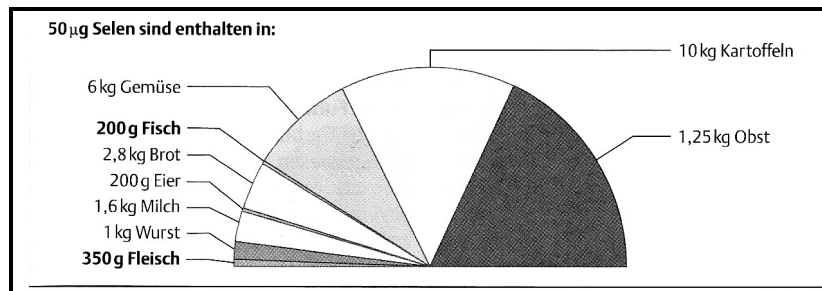


Abb. 9: Lebensmittel in denen 50 µg Selen enthalten sind (Biesalski, Grimm, 2004, S. 249)

Um die maximale GPx-Aktivität bzw. Plasma-Selen-Spiegel von 85 – 114 µg/l zu erreichen, müssen laut der aktuellen Forschungsergebnisse täglich über 90 µg Selen aufgenommen werden (Gasnier, 2002, S. 70). Demnach müsste laut dem obigen Beispiel in etwa die doppelte Menge der dort aufgeführten Lebensmittel täglich aufgenommen werden. Dieses Beispiel macht deutlich, dass die Aufnahme dieser Selenmengen durch Lebensmittel unter normalen Umständen kaum möglich ist. Desweiteren sind diese Lebensmittelmengen auch nicht mit den Verzehrsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) vereinbar (s. Tab. 26).

Tab. 26: Verzehrsempfehlungen für die einzelnen Lebensmittelgruppen laut DGE (Biesalski, Grimm, 2004, S. 7)

Lebensmittelgruppe	Verzehrsempfehlungen
Gruppe 1: Getreide, Getreideprodukte, Kartoffeln	tgl. 5 – 7 Scheiben Brot (250 – 300 g), zusätzlich eine Portion Reis oder Nudeln (roh 75 – 90 g) oder 4 – 5 mittelgroße Kartoffeln
Gruppe 2: Gemüse, Salat	tgl. 1 Portion Gemüse gegart (200 g), 1 Portion roh (100g) und 1 Portion Salat
Gruppe 3: Obst	tgl. 2 Portionen / Stück (250 – 300 g)
Gruppe 4: Milch, Milchprodukte	tgl. z.B. 0,25 l fettarme Milch und 2 Scheiben Käse

**Fortsetzung Tab. 26: Verzehrsempfehlungen für die einzelnen Lebensmittelgruppen laut DGE
(Biesalski, Grimm, 2004, S. 7)**

Lebensmittelgruppe	Verzehrsempfehlungen
Gruppe 5: Fleisch, Wurst, Fisch, Eier	wöchentlich 1 Portion Seefisch, 300 – 600 g Fleisch und Wurst pro Woche, bis zu 3 Eier pro Woche
Gruppe 6: Fette, Öle	tgl. ca. 15 – 30 g Streichfett (Butter, Margarine), ca. 10 – 15 g Kochfett (Öl)
Gruppe 7: Getränke	tgl. 1,5l Flüssigkeit: Wasser, Mineralwasser, Obst- und Gemüsesäfte Tee und Kaffee

Die Selenaufnahme ist also, wie bereits erwähnt, vor allem an die Zufuhr von tierischen Lebensmitteln gebunden. Eine erhöhte Zufuhr erscheint schon allein von den dafür notwendigen Lebensmittelmengen kaum möglich. Es gibt aber auch weitere Gründe, die gegen eine erhöhte nutritive Zufuhr von Selen aus v.a. tierischen Lebensmitteln sprechen.

Zum einen ist die Zufuhr von Fleisch (v.a. Schweinefleisch und Hühnerfleisch), Wurstwaren und Eier u.U. auch mit einer gesteigerten Aufnahme von Cholesterin und gesättigten Fettsäuren verbunden. Fettreiches Fleisch und fettreiche Wurst sollten generell gemieden werden und magere Fleischteile und fettarme Wurstwaren bevorzugt werden.

Laut dem Ernährungsbereich 2004 liegt der Anteil von Fett an der Energiezufuhr mit Werten zwischen 33 % und 38 % immer noch zu hoch. Insbesondere die Zufuhr gesättigter Fette übersteigt bei allen Personengruppen mehr oder minder deutlich den entsprechenden Richtwert von höchstens 10 % der Energiezufuhr. Da gesättigte Fettsäuren und Cholesterin häufig in den gleichen Lebensmitteln vorkommen, liegt die Cholesterinzufuhr zumindest bei den Personengruppen über 51 Jahren im Durchschnitt über dem Richtwert von 300 mg pro Tag, teilweise auch bei den 25 bis unter 51-jährigen (DGE, 2004, S. 36 und 430).

Fisch stellt in Bezug auf die Fettsäurezusammensetzung eine bessere Selenquelle dar. Hier eignen sich sowohl die Magerfische wie Kabeljau, Scholle und Seelachs als auch die Fettfische wie Hering, Makrele, Lachs und Thunfisch. Letztere weisen trotz

insgesamt hohem Fettgehalt eine günstige Fettsäurezusammensetzung auf, mit wenig gesättigten und reichlich ungesättigten ω -3 Fettsäuren.

Zum anderen liefern tierische Nahrungsmittel neben Selen auch Arachidonsäure. Pflanzliche Nahrungsmittel dagegen enthalten keine Arachidonsäure (Biesalski et al., 1999, S. 575).

Eine Entzündungsreaktion bzw. die dabei entstehenden freien Sauerstoffradikale stimulieren die endogene Synthese von Arachidonsäure-Metaboliten (Eicosanoide). Es entsteht ein Kreislauf, da diese wiederum ihrerseits die Bildung von freien Sauerstoffradikalen zusätzlich verstärken und somit das Entzündungsgeschehen vorangetrieben werden kann.

Die Eicosanoidbiosynthese ist abhängig von der zur Verfügung stehenden Arachidonsäure. Je mehr Arachidonsäure sich im Körper befindet, desto mehr Eicosanoide werden bei einer Entzündungsreaktion gebildet und desto mehr kann die Entzündung fortschreiten.

Eine erhöhte Fleischzufuhr, insbesondere von Schweinefleisch, verbessert einerseits die Selenversorgung des Körpers und führt aber auch zu einer hohen Zufuhr von Arachidonsäure. Dadurch ergeben sich kontraproduktive Wirkungen. Selen wirkt sich positiv auf das Entzündungsgeschehen bei der AIT aus, wohingegen Arachidonsäure genau diese Entzündungsreaktion verstärken kann.

ω -3-Fettsäuren bzw. genauer Eicosapentaensäuren (EPA) können die Eicosanoidbiosynthese hemmen und dadurch die Entzündungsreaktion vermindern. Die EPA konkurriert aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit Arachidonsäure um die eicosanoidbildenden Enzyme. EPA wird jedoch kaum in Eicosanoide umgesetzt. EPA verdrängt also Arachidonsäure als Substrat für die Eicosanoidbiosynthese und da sie selber kaum umgesetzt wird, entstehen weniger Entzündungsmediatoren (Biesalski et. al, 1999, S. 577 f.).

Seefisch enthält relativ viel Selen und ein hohes Maß an ω -3-Fettsäuren und scheint daher eine geeignete Nahrungsquelle zur Verbesserung der Selenversorgung des Menschen zu sein ohne dabei die Eicosanoidbiosynthese und damit das Entzündungsgeschehen zu verstärken. Seefische enthält jedoch auch viel Jod. Hohe Joddosen können den Entzündungsprozess bei der AIT verstärken (Gärtner, 2002, S. 644). So können sich auch bei der Zufuhr von Fisch kontraproduktive Wirkungen ergeben. Selen und die ω -3-Fettsäuren können positiv auf das

Entzündungsgeschehen bei der AIT wirken, wohingegen sich eine hohe Jodzufuhr negativ auf den Verlauf der AIT auswirken kann. Eine gesteigerte Seefischaufnahme ist daher zur Verbesserung der Selenversorgung und die Hemmung der Eicosanoidbiosynthese durch die ω -3-Fettsäuren im Bezug auf die damit verbundene hohe Jodzufuhr auch nicht zu empfehlen. Eine normale Zufuhr von Seefisch wird jedoch von den meisten Patienten problemlos vertragen (Brakebusch, Heufelder, 2005, S. 108) Wenn die Schilddrüse bei AIT zumindest vermindert noch in der Lage ist Schilddrüsenhormone zu bilden, ist eine Jodzufuhr dafür sehr wichtig.

5.4 Alternative Möglichkeiten der Selenzufuhr

Durch eine maximale GPx-Aktivität kann der Krankheitsverlauf der AIT aufgehalten und verbessert werden. In der vorausgegangenen Diskussion hat sich gezeigt, dass die nutritive Selenversorgung in Deutschland in Bezug auf das Erreichen der maximalen GPx-Aktivität anscheinend nicht ausreichend und eine Verbesserung der Selenversorgung durch natürliche Ernährungsmaßnahmen kaum möglich ist. Im folgenden werden daher Nahrungsergänzungsmittel, die Selen enthalten, als alternative Möglichkeit zur Verbesserung der Selenversorgung bei AIT näher betrachtet.

Selen ist nach der Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV) vom Mai 2004 in Deutschland in Form der anorganischen Selenverbindungen Natriumselenit, Natriumhydrogenselenit und Natriumselenat erlaubt. Selenmethionin und Selenhefe, die bisher in vielen Nahrungsergänzungsmitteln enthalten waren, sind nach dieser Verordnung nicht mehr erlaubt. Bis zum 30. November 2005 existierte jedoch noch eine Übergangsregelung gemäß § 7 NemV. Danach durften Nahrungsergänzungsmittel noch nach den bis zum 28. Mai 2004 geltenden Vorschriften hergestellt und in den Verkehr gebracht werden (Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, 2002).

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die verschiedenen Selenverbindungen in Nahrungsergänzungsmitteln 2004 bewertet und überprüft, ob Selenomethionin und Selenhefen zugelassen werden sollten. Das BfR kam zu folgenden Ergebnissen:

Anorganische Selenverbindungen wie Selenit und Selenat werden reguliert in Selenoproteine mit spezifischer Funktion eingebaut. Selenoproteine mit

Enzymfunktion können nicht durch eine übermäßige Selenzufuhr über ein bestimmtes Sättigungsniveau hinaus in ihrer Synthese und Aktivität stimuliert werden.

Gegenüber Selenomethionin in Nahrungsergänzungsmitteln bestehen Bedenken, da es sich in Absorption, Stoffwechsel und Ausscheidung anders verhält als anorganische Selensalze. Selenomethionin kann auch unspezifisch und nicht homöostatisch reguliert in Körperproteine ohne selenabhängige Funktion eingebaut werden. Dies kann bei anhaltend hoher Zufuhr, über die normalerweise mit der Nahrung aufgenommene Menge, zu hohen Selengehalten im Blut führen. Die Auswirkungen, die derart gespeichertes Selen haben kann, sind bisher weitgehend ungeklärt. Die Freisetzung von Selenomethionin aus diesen Proteinen erfolgt außerdem nicht entsprechend dem Selenbedarf, sondern in Abhängigkeit vom Methioninumsatz.

Die Ausnutzung des Selens aus organischen Verbindungen ist höher als die von Selenit, was aber auch zu unerwünschten gesundheitlichen Wirkungen führen kann, wenn Selenomethionin reichlich zugeführt wird. Zwar ist die akute Toxizität von Selenomethionin geringer als die von anorganischen Selenverbindungen, bei einer chronischen Zufuhr wird jedoch von einer ähnlich hohen oder sogar höheren Toxizität ausgegangen.

Das BfR empfiehlt Selenhefen vorerst nicht in Nahrungsergänzungsmitteln zuzulassen, da es derzeit keine Reinheitsanforderungen oder Identitätsprüfung für die Herstellung und Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln gibt. Dadurch kann für Selenhefen keine gleichbleibende Qualität in Bezug auf Selengehalte und Selenverbindungen gewährleistet werden. Selenhefen werden durch aerobe Fermentation von Bäcker- oder Bierhefe in einem selenangereicherten Milieu erzeugt. Sowohl die Bierhefe als auch die verwendeten Bakterienstämme sind von Hersteller zu Hersteller verschieden. Reinheitsanforderungen und Qualitätsnachweise wie z.B. die Reinheit des Hefestammes und die Angabe des prozentualen Anteils an Selenmethionin sowie anderen organischen Selenverbindungen sind derzeit für Hersteller nicht verbindlich. Daher können auf dem Markt angebotene Selenhefen sehr unterschiedliche Qualitäten und Anteile von organisch gebundenem Selen (zwischen 0 und 97%) aufweisen. Aus diesem Grund kann auch die Bioverfügbarkeit von Selen aus Hefen je nach Ausgangsstoffen und Herstellungsbedingungen stark variieren (55 – 90%). Außerdem konnten in

Selenhefen Stoffwechselprodukte von Selenmethionin nachgewiesen werden wie z.B. Selenohomocystein, Seleniumcystathionin oder Seleniumadenosyl-Selenohomocystein. Von diesen Stoffen ist die physiologische Wirkung noch nicht abschließend aufgeklärt (Bundesinstitut für Risikobewertung (a), 2004, S. 1 ff.).

In Bezug auf die Dosierung der Selenzufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel empfiehlt das BfR eine Höchstmenge von 30 µg/Tagesverzehrdsosis. Diese Dosis orientiert sich an dem geschätzten Bedarf der DGE. Aus Vorsorgegründen wird empfohlen die Hälfte des mittleren Schätzwertes als Tagesdosis für die zusätzliche Zufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel nicht zu überschreiten (Bundesinstitut für Risikobewertung (b), 2004, S. 267). Diese Empfehlung bezieht sich auf gesunde Menschen. Daher ist in Bezug auf Patienten mit AIT fraglich, ob diese Dosierung ausreichend ist. Die Einnahme von selenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln sollte in Bezug auf die AIT so erfolgen, dass die maximale GPx-Aktivität erreicht wird. Diese liegt im Bereich einer Plasma-Selen-Konzentration von 85 – 114 µg/l. Erreicht wird diese Plasma-Selen-Konzentration bei einer täglichen Selenzufuhr von über 90 µg. Das bedeutet, dass die zugeführte Dosis von Nahrungsergänzungsmitteln in der Höhe angesetzt sein muss, dass ein Ausgleich der Differenz zwischen tatsächlicher Zufuhr durch die Ernährung und dieser angestrebten Menge erfolgt. Daher können keine einheitlichen und allgemeingültigen Aussagen zur Dosis getroffen werden. Der individuelle Selenstatus des Patienten und seine Ernährungsgewohnheiten müssen bei der Festlegung der Dosis beachtet werden. Dies geschieht am besten, indem vor Beginn der Substitution eine Bestimmung des Selenstatus erfolgt und nach diesem Ergebnis die Dosis bestimmt wird. Im weiteren Verlauf der Substitution können Verlaufskontrollen des Selenstatus die Sicherheit und Effektivität dieser Maßnahme bestätigen.

Auch aufgrund der geringen therapeutischen Breite und der Gefahr von Nebenwirkungen von Selen sollte eine Selensubstitution in Absprache und unter Kontrolle eines Therapeuten (Arzt oder Ökotrophologen) erfolgen.

Bestehen neben der AIT noch andere Erkrankungen ist sowieso mit dem behandelnden Arzt eine mögliche Kontraindikation der Selensubstitution abzusprechen.

5.5 Zusammenfassende Bewertung und Fazit

Die Versorgungslage mit Selen lässt sich laut derzeitigem Wissenstand in Deutschland wie folgt zusammenfassen.

Ein genereller Selenmangel ist in Deutschland nicht festzustellen. Allerdings liegt die tatsächliche durchschnittliche Selenaufnahme im unteren Bereich der Empfehlungen der DACH-Schätzwerte für die Selenzufuhr. Die deutschen Böden enthalten wenig Selen und daher auch die Pflanzen, die in die Nahrungskette eingehen. Tierische Nahrungsmittel wie Fleisch, Wurst, Fisch und Eier sind die besten natürlichen Selenquellen, was anscheinend auf die Anreicherung des Tierfutters mit Selen zurückzuführen ist. Eine generelle Empfehlung zur Selensubstitution scheint daher nicht notwendig.

Es gibt jedoch Risikogruppen für eine unzureichende Selenzufuhr. Dazu zählen z.B. strikte Veganer, Personen mit energie- oder proteinreduzierter Kost oder mit extrem einseitiger Kost, parenteral ernährte Personen und Personen mit Absorptionsstörungen (z.B. Mukoviszidose, Kurzdarmsyndrom). Hier kann eine Selensubstitution angebracht sein. Dies sollte aber vorab durch spezielle Untersuchungen gesichert werden.

Für Patienten mit AIT scheint die Selenversorgung in Deutschland dagegen nicht ausreichend zu sein. Die maximale Aktivität der GPx ist nach den Forschungsergebnissen ein maßgeblicher Faktor, um dem ursächlichen, progredienten und entzündlichen Prozess bei der AIT entgegenzuwirken. Da GPx in ihrem aktivem Zentrum Selen enthalten, ist ihre Aktivität von einer ausreichenden Selenzufuhr abhängig. Um diese maximale Aktivität zu erreichen ist eine tägliche Selenaufnahme von über 90 µg erforderlich bzw. eine Plasma-Selen-Konzentration von 85 – 114 µg/l. Die GPx reagieren sehr empfindlich auf eine verminderte Selenaufnahme, da sie in der Hierarchie der verschiedenen Selenoproteine an unteren Stellen stehen. Das heißt bei einer Selenzufuhr unterhalb des genannten Bereichs werden zunächst andere Selenoproteine wie die TxR und die Deiodasen mit Selen versorgt, da sie, im Gegensatz zu den GPx, lebenswichtige Funktionen im Körper haben.

Die durchschnittliche Selenzufuhr in Deutschland liegt deutlich unter dem Wert von 90 µg Selen pro Tag. Eine Steigerung der nutritiven Zufuhr auf diese Selenmenge scheint jedoch aufgrund der dafür notwendigen Lebensmittelmengen und Nahrungsquellen kaum möglich. Da pflanzliche Lebensmittel relativ wenig Selen

enthalten, kann dadurch der Selenstatus vermutlich nicht wesentlich verbessert werden. Es müssten daher vor allem mehr tierische Nahrungsmittel aufgenommen werden. Damit verbunden wäre jedoch auch eine hohe Aufnahme von gesättigten Fettsäuren und Cholesterin. Dies ist mit den geltenden Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr der Deutschen Gesellschaft für Ernährung nicht in Einklang zu bringen. Der Ernährungsbericht 2004 hat außerdem gezeigt, dass die Aufnahme von gesättigten Fetten und Cholesterin, zumindest bei einigen Personengruppen, noch immer zu hoch ist. Desweiteren liefern tierische Nahrungsmittel auch Arachidonsäuren, die das Entzündungsgeschehen bei der AIT verstärken können. Eine höhere Zufuhr von Seefisch ist aufgrund der damit verbundenen erhöhten Jodzufuhr kontraindiziert, da hohe Joddosen die AIT verstärken können. Daher kann eine gesteigerte Aufnahme von tierischen Nahrungsmitteln zur Verbesserung der Selenversorgung nicht empfohlen werden. Eine Selensubstitution sollte daher bei Patienten mit AIT als sinnvolle und alternative Möglichkeit angesehen werden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Aktuelle Forschungsergebnisse haben belegt, dass Selen einen positiven Effekt auf den Verlauf einer Autoimmunthyreoiditis (AIT) hat. Selen ist Bestandteil des aktiven Zentrums der Glutathionperoxidase (GPx), dessen Aktivität der ausschlaggebende Faktor für diesen positiven Effekt ist. Für eine maximale Aktivität müssen täglich über 90 µg Selen aufgenommen werden bzw. es muss eine Plasma-Selen-Konzentration von 85 – 114 µg/l erreicht werden.

Tatsächlich liegen die in Deutschland aufgenommenen Mengen an Selen deutlich unter dem für eine maximale GPx-Aktivität empfohlenen Wert. Männer nehmen durchschnittlich nur 47 µg Selen pro Tag und Frauen 37 µg pro Tag auf. Die Selenaufnahme erfolgt hauptsächlich durch tierische Produkte. Eine Steigerung der nutritiven Zufuhr auf 90 µg Selen pro Tag ist durch diese an eine fett- und cholesterinhaltige Nahrung gebundene Aufnahme kaum möglich. Die tierischen Nahrungsmittel enthalten zusätzlich Arachidonsäuren, die die Entzündungsreaktion der AIT verstärken können. Hieraus folgt, dass eine Selensubstitution in Form von Natriumselenit, Natriumhydrogenselenit oder Natriumselenat in Betracht gezogen werden sollte. Durch die geringe therapeutische Breite von Selen muss die Dosis der Substitution individuell festgelegt werden. Hierzu ist eine vorherige Bestimmung des Selenstatus notwendig. Regelmäßige Verlaufskontrollen während der Supplementation sichern die Wirksamkeit dieser Maßnahme.

Derzeit besteht noch Forschungsbedarf im Zusammenhang mit der Wirkungsweise, der Funktion und dem notwendigen Bedarf an Selen. So ist die Frage noch nicht geklärt, ob durch eine präventive Seleneinnahme ein Ausbruch der AIT verzögert oder sogar verhindert werden kann. Weiterhin muss untersucht werden, inwieweit sich die Ergebnisse auf andere organspezifische Autoimmunkrankheiten übertragen lassen. Ziel sollte es sein, die Angaben zum Selenbedarf in den DACH-Referenzwerten zu konkretisieren.

7 Abstract

Current results of research show the positive effect of selenium on the course of autoimmune thyroiditis (AIT). Selenium is an essential component of the family of enzymes glutathione peroxidase (Gpx). Its activity is a crucial factor for this positive effect. To achieve the maximum activity 90 µg selenium per day have to be ingested or a selenium concentration of 85 – 114 µg/l in the plasma blood has to be obtained, respectively.

In Germany the actual ingested amounts of selenium are significantly below the recommended value required for a maximum activity of glutathione peroxidase. Men take in only 47 µg selenium per day on average and women 37 µg per day. Selenium is mainly supplied with food of animal origin. Therefore an increase of nutrition absorption of selenium is hardly achievable due to its high quantities of fat and cholesterol. Furthermore food of animal origin contains arachidonic acid which can enforce the inflammatory reaction of autoimmune thyroiditis. As a consequence of this situation a selenium substitution in form of sodium selenite, sodium hydrogen selenite or sodium selenate should be taken into account. The substitution dose has to be determined individually due to the narrow therapeutical range of selenium. A determination of the selenium level in the plasma blood is necessary for this purpose. Regular follow-ups during the substitution protect the effectiveness of this measure. There is still the need of further investigations in the fields of selenium effectiveness, its functions and the requirement for selenium. Presently there are no detailed insights about the question if the preventive intake of selenium can delay or even prevent the outbreak of autoimmune thyroiditis. Furthermore it has to be investigated if the present results are transferable to other autoimmune diseases. One goal is to incorporate the results to the reference values of DACH for selenium requirement.

Abkürzungsverzeichnis

AI	Adequate Intakes
AIT	Autoimmunthyreoiditis
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DRI	Dietary Reference Intakes
EAR	Estimated Average Requirements
EPA	Eicosapentaensäure
FNB	Food and Nutrition Board
fT ₃	freies Trijodthyronin
fT ₄	freies Tetrajodthyronin
GPx	Glutathionperoxidase
GSH	reduziertes Glutathion
GSSG	oxidiertes Glutathion
Hb	Hämoglobin
H ₂ O	Wasser
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
IU/l	International Units pro Liter
IU/ml	International Units pro Milliliter
mU/l	Milli-Unit pro Liter
Na ⁺	Natrium-Ion
NemV	Nahrungsergänzungsmittelverordnung
NF-κB	nuclear factor kappa B, nukleärer Faktor kappa B
NVS	Nationale Verzehrstudie
RDA	Recommended Dietary Allowances
rER	raues endoplasmatisches Retikulum
ROOH	Peroxid-Radikal
rT ₃	reverse Trijodthyronin
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Tetrajodthyronin
TBA	Thyroxinbindendes Albumin
TBG	Thyroxinbindendes Globulin
TBPA	Thyroxinbindendes Präalbumin

TG	Thyreoglobulin
Tg-AK	Antikörper gegen Thyreoglobulin
TPO	Thyreoperoxidase, Schilddrüsenperoxidase
TPO-AK	Antikörper gegen Thyreoperoxidase, Antikörper gegen Schilddrüsenperoxidase
TRH	Thyreotropin releasing Hormon
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TSH-R-AK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TxR	Thioredoxinreduktase
U/l	Units pro Liter
U/ml	Units pro Milliliter
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Makroskopische Anatomie der Schilddrüse.....	8
Abbildung 2	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse.....	16
Abbildung 3	Labordiagnostik zum Ausschluss bzw. Nachweis von Schilddrüsenfunktionsstörungen ausgehend vom Serum-TSH-Wert.....	27
Abbildung 4	Schematische Darstellung des Selenmetabolismus im menschlichen Körper.....	38
Abbildung 5	Stoffwechsel von Selenverbindungen im menschlichen Körper	40
Abbildung 6	Darstellung der durch GPx vermittelten chemischen Reaktion zur Neutralisation von Sauerstoffradikalen	50
Abbildung 7	Entzündungsreaktion in Abhängigkeit von der Selenversorgung	53
Abbildung 8	Prozentuale Verteilung der täglich aufgenommenen Selenmenge mit der Nahrung auf die einzelnen Nahrungsmittel.....	71
Abbildung 9	Lebensmittel in denen 50 µg Selen enthalten sind	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Jod.....	11
Tabelle 2	Thyreoglobulin und Thyreoperoxidase als Komponenten der Schilddrüsenhormonsynthese	12
Tabelle 3	Bindungsproteine für T ₃ und T ₄	12
Tabelle 4	Funktion, Vorkommen und Aufgaben der verschiedenen Deiodasen	13
Tabelle 5	Wichtige Wirkungen der Schilddrüsenhormone	14
Tabelle 6	Mögliche Symptome von Hyper- und Hypothyreose.....	20
Tabelle 7	Mit der Autoimmunthyreoiditis häufig assoziierte Autoimmunerkrankungen	23
Tabelle 8	Klinische Einteilung der Struma (nach WHO)	25
Tabelle 9	Interpretationsschema des TSH-Wertes.....	25
Tabelle 10	Referenzbereiche der Schilddrüsenhormone im Serum	26
Tabelle 11	Antikörper gegen Schilddrüsenperoxidase (TPO-AK).....	28
Tabelle 12	Antikörper gegen Thyreoglobulin (Tg-AK)	29
Tabelle 13	TSH-Rezeptor-Antikörper (TSH-R-AK)	30
Tabelle 14	Obere Grenzwerte für das normale Schilddrüsenvolumen	31
Tabelle 15	Echogenität.....	31
Tabelle 16	TPO-AK- und Tg-AK-Verlauf im Durchschnitt.....	43
Tabelle 17	Durchschnittliche Serum-Selen-Konzentrationen (µg/l) der Verum- und der Placebo-Gruppe vor Beginn der Studie und nach 3 Monaten Therapie	44
Tabelle 18	Verteilung und Höhe der Serum-Selen-Spiegel (µg/l) der Patientinnen innerhalb der Verum- und Placebo-Gruppe vor und nach der Studie	44
Tabelle 19	Verlauf der Schilddrüsenparameter im Durchschnitt.....	45
Tabelle 20	Verlauf der TPO-AK-Konzentration (U/ml) im Verlauf der Cross-Over-Verlängerung	46
Tabelle 21	Identifizierte Selenoproteine, ihr Vorkommen und ihre biologische Funktion.....	48
Tabelle 22	Risikogruppen für einen Selenmangel.....	57

Tabelle 23	Schätzwerte für eine angemessene Selenzufuhr (laut DACH-Referenzwerten).....	59
Tabelle 24	Adequate Intakes (AI), Recommended Dietary Allowances (RDA) und Estimated Average Requirements (EAR) der verschiedenen Personengruppen in einem Lebensabschnitt	61
Tabelle 25	Referenzwerte zum Selenstatus, Serum- und Vollblutselengehalt und zur Glutathionperoxidaseaktivität	66
Tabelle 26	Verzehrsempfehlungen für die einzelnen Lebensmittelgruppen (laut DGE)	73

Literaturverzeichnis

Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften: Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel, Köln (Bundesanzeiger Verlag GmbH), 2002

Anke, M. et al.: Die Versorgung Erwachsener Deutschlands mit Iod, Selen, Zink bzw. Vanadium und mögliche Interaktionen dieser Elemente mit dem Iodstoffwechsel, In: Interdisziplinäres Iodsymposium, Berlin / Wien (Blackwell-Wissenschafts-Verlag), 2000, S. 147 - 176

Auernhammer, C. et al.: Praxisbuch Endokrinologie und Stoffwechsel, München / Jena (Urban & Fischer Verlag), 2004, 1. Auflage

Banning, A.: Selenabhängige Glutathionperoxidasen als Mediatoren und Ziele der intrazellulären Redoxregulation – Identifizierung der GI-GPx als Ziel für Nrf2 und der PHGPx als Regulator redoxsensitiver Signalkaskaden, Potsdam (Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität Potsdam), 2005, Dissertation

Bähr, K.; Dreher, I.; Köhrle, J.: Selensupplementation durch Selenhefe und Natriumselenit – Analyse des Selenstatus sowie Risiken des Mangels und der Intoxikation, In: Journal of Laboratory Medicine, Berlin / New York (de Gruyter), 1999 (23 (11): 594-599)

Biesalski, H. K., et al.: Kenntnisstand Selen – Ergebnisse des Hohenheimer Konsensusmeetings, In: Aktuelle Ernährungsmedizin, Stuttgart / New York (Georg Thieme Verlag), 1997 (22:224 – 231)

Biesalski, H. K.; Grimm, P.: Taschenatlas der Ernährung, Stuttgart / New York (Georg Thieme Verlag), 2004, 3. erweiterte und aktualisierte Auflage

Biesalski, H. K. et al.: Ernährungsmedizin – Nach dem Curriculum
Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer, Stuttgart /
New York (Georg Thieme Verlag), 1999, 2. überarbeitet und erweiterte Auflage

Biesalski, H. K.; Köhrle, J.; Schümann, K.: Vitamine, Spurenelemente und
Mineralstoffe – Prävention und Therapie mit Mikronährstoffen, Stuttgart / New York
(Georg Thieme Verlag), 2002

Braig, C.: Nachweis der Expression von Selenoprotein P im menschlichen
Gastrointestinaltrakt, Würzburg (Medizinische Fakultät der Bayerischen Julius-
Maximilians-Universität zu Würzburg), 2005, Dissertation

Brakebusch, L.; Heufelder, A. : Leben mit Hashimoto-Thyreoiditis, München / Wien /
New York (W. Zuckerschwerdt Verlag), 2005, 2. Auflage

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) (a): Selenverbindungen in
Nahrungsergänzungsmitteln - Stellungnahme Nr. 015/2005, Berlin (BfR), 2004

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) (b): Verwendung von Mineralstoffen in
Lebensmitteln – Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte Teil II, Berlin
(BfR), 2004, S. 261 - 278

DACH (Hrsg.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, Frankfurt am Main (Umschau
Braus GmbH), 2000, 1. Auflage

Drobner, C.; Anke, M.; Thomas, G.: Selenversorgung und Selenbilanz Erwachsener
in Deutschland, In: 16. Arbeitstagung Mengen und Spurenelemente – Kongreßband,
Jena (Verlag Harald Schubert), 1996, S. 627 – 634

Duntas, L. H.; Mantzou, E.; Koutras, D. A. : Effects of six month treatment with
selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis, In : European Journal of
Endocrinology, Bristol (BioScientifica), 2003 (148:389 – 393)

Ekmekcioglu, C.: Spurenelemente auf dem Weg ins 21. Jahrhundert – zunehmende Bedeutung von Eisen, Kupfer, Selen und Zink, In: Journal für Ernährungsmedizin, Gablitz (Krause & Pachernegg GmbH), 2000 (2 (2):18 – 23)

Fischer, A.: Untersuchungen zum Einfluss von Selen und Vitamin E auf differentielle Genexpression, antioxidative Schutzmechanismen und Zellschädigungen bei der Ratte, Marburg (Görich & Weiershäuser), 2002, Wissenschaft in Dissertationen Band 691

Flohé, L.: Selenium in peroxide metabolism, In: Medizinische Klinik, München (Urban & Vogel GmbH), 1997, S. 5 – 7

Food and Nutrition Board (Hrsg.): Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids, Washington D.C. (National Academy Press), 2000

Fritsch, H.; Kühnel, W. : Taschenatlas der Anatomie, Stuttgart / New York (Georg Thieme Verlag), 2003, 2. Band

Gasnier, B.C.H. : Einfluß einer Selen-Supplementation auf den Verlauf einer Autoimmunthyreoiditis – eine prospektiv-randomisierte klinische Studie, München (Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München), 2002, Dissertation

Gärtner, R: Entzündliche Schilddrüsenerkrankungen, In : Der Internist, Heidelberg (Springer Verlag), 2002 (43: 635 - 653)

Gärtner, R.; Gasnier, B. C. H.: Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis, In: BioFactors, Amsterdam (IOS Press), 2003 (19:165 – 170)

Gaßmann, B.: Selen – Vorkommen, Ernährungsphysiologie, Biochemie, Empfehlungen für die nutritive Zufuhr, Versorgung und Versorgungszustand in der Bundesrepublik Deutschland, In: Ernährungs-Umschau, Frankfurt am Main (Umschau Zeitschriftenverlag Breidenstein GmbH), 1996 (43 (12):464 – 467)

Gaßmann, B.: Dietary Reference Intake, Report 3 – Vitamine C und E, Selen und Carotinoide – Übersicht, Kommentar und Vergleich mit den DACH-Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr, In: Ernährungs-Umschau, Frankfurt am Main (Umschau Zeitschriftenverlag Breidenstein GmbH), 1996 (47 (7):265 - 270)

Horn, A.; Vosberg, H.; Wagner, H. : Schilddrüse konkret – Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankheiten, Stuttgart / New York (Georg Thieme Verlag), 1999, 2. neubearbeitete Auflage

Klinke, R.; Silbernagl, S. (Hrsg.): Lehrbuch der Physiologie, Stuttgart / New York (Georg Thieme Verlag), 2003, 4. korrigierte Auflage

Lippert, H.: Lehrbuch Anatomie, München / Jena (Urban & Fischer), 2000, 5. Auflage

Meng, W.; Ziegler, R. (Hrsg.): Endokrinologie: Grundlagen – Klinik – Praxis, Jena (Gustav Fischer Verlag), 1997

Oster, O.: Zum Selenstatus in der Bundesrepublik Deutschland, Jena (Universitätsverlag Jena GmbH), 1992

Pfannenstiel, P.; Saller, B.; Hotze, L.-A.: Schilddrüsenerkrankheiten - Diagnose und Therapie, Berlin (Berliner Medizinische Verlagsanstalt), 1997, 3. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage

Reinwein, D.; Benker, G.: Checkliste Endokrinologie und Stoffwechsel, Stuttgart/New York (Georg Thieme Verlag), 1996, 3. völlig neubearbeitete und erweiterte Auflage

Schmidt, R. F.; Thews, G. (Hrsg.): Physiologie des Menschen, Heidelberg (Springer Verlag), 1997, 27. korrigierte und aktualisierte Auflage

Schrauzer; G. N.: Selen – Neue Entwicklungen aus Biologie, Biochemie und Medizin, Heidelberg / Leipzig (Johann Ambrosius Barth Verlag), 1998, 3. Auflage

Schumm-Draeger, P.-M. : Schilddrüsendiagnostik und –therapie – Update 2005, In: Bayerisches Ärzteblatt, München (Bayerische Landesärztekammer), 2005, (4: 236 – 243)

Schumm-Draeger, P.-M. : Thyreoiditis – Formen, Diagnostik, Therapie, In: Der Internist, Heidelberg (Springer Verlag), 1998 (39:594 - 598)

Schwegler, J. S.: Der Mensch - Anatomie und Physiologie – Schritt für Schritt Zusammenhänge verstehen, Stuttgart / New York (Georg Thieme Verlag), 2002, 3. völlig neu bearbeitete Auflage

Sheu, S.-Y.; Schmid, K. W.: Entzündliche Schilddrüsenerkrankungen – Epidemiologie, Klinik und Morphologie, In: Der Pathologe, Heidelberg (Springer Verlag), 2003 (24:339 – 347)

Silbernagl, S.; Lang, F.: Taschenatlas der Pathophysiologie, Stuttgart / New York (Georg Thieme Verlag), 1998

Silbernagl, S.; Despopoulos, A. : Taschenatlas der Physiologie, Stuttgart/ New York (Georg Thieme Verlag), 2003, 6. korrigierte Auflage

Spelsberg, F.; Negele, Th.; Ritter, M. M. : Die Schilddrüse in Klinik und Praxis, Heidelberg (Johann Ambrosius Barth Verlag in MHV Medizinverlage Heidelberg GmbH & Co. KG), 2000

Spinas, G. A.; Fischli, S. : Endokrinologie und Stoffwechsel kurz und prägnant – Grundlagen, Klinik und klinische Fallbeispiele, Stuttgart / New York (Georg Thieme Verlag), 2001

Thomsen, C.D.: Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status – a review, In: European Journal of Clinical Nutrition, London (nature publishing group), 2004 (58: 391 – 402)

Umweltbundesamt: Selen und Human-Biomonitoring – Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes, Heidelberg (Springer Verlag), 2002 (45: 190 – 195)

Zink, C. (Bearb.): Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, Berlin / New York (de Gruyter), 1986, 255. völlig überarbeitet und stark erweiterte Auflage

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quellen kenntlich gemacht.