

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Science
Studiengang Ökotoxikologie

Bedeutung von Selen in der Krebstherapie
Bachelorarbeit

Tag der Abgabe: 31. August 2011

Vorgelegt von:
Anna Hinz

Betreuende Prüfende: Prof. Dr. troph. Christine Behr-Völtzer
Zweiter Prüfer: Prof. Dr. Michael Hamm

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort.....	3
2. Chemie des Selens.....	3
3. Vorkommen in der Umwelt.....	5
4. Selen in der Nahrung.....	7
5. Biochemie.....	10
5.1 Absorption und Stoffwechsel.....	10
5.2 Selenoproteine und Selenoenzyme.....	12
5.2.1 Die Glutathionperoxidase.....	12
5.2.2 Die 5'- Jod- Tetrajodthyronin-Dejodase.....	14
5.2.3 Das Selenoprotein P.....	15
5.2.4 Neu entdeckte Selenoproteine.....	15
6. Toxizität von Selen.....	16
7. Selenbedarf und Bestimmung im Serum und Vollblut.....	17
7.1 Selenbedarf.....	17
7.2 Bestimmung des Selenstatus im Serum und Vollblut.....	19
8. Selenmangel, Selenmangelerkrankungen.....	20
9. Bedeutung von Selen bei Krebserkrankungen.....	22
9.1 Evidenzbasierte Komplementärmedizin (EbK).....	22
9.2 Die komplementäre Selentherapie.....	24
9.3 Interventionsstudien.....	25
9.3.1 Die Qidong-Studie (Primäres Leberzellkazinom).....	25
9.3.2 Die Linxian-Studie (Ösophaguskarzinom).....	25

9.3.3 Die NPC-Studie, USA.....	26
9.3.4 Die SELECT-Studie.....	28
9.4 Klinische Studien.....	30
9.4.1 Einleitend: Tierexperimentelle Studien.....	30
9.4.2.Selenunterversorgung und erhöhte Selenzufuhr.....	30
9.4.3 Supportivtherapie mit Selen während Chemo- und Strahlentherapie.....	31
9.4.4 Selen in der Behandlung sekundärer Lymphödeme.....	32
9.4.5 Verbesserung des Ernährungszustands bei Kreislauferkrankungen des Verdauungstrakts durch Selensupplementation.....	33
9.4.6 Anstieg antioxidativer Enzyme durch Selengaben.....	33
9.4.7 Reduktion entzündlicher Aktivitäten der Schilddrüse.....	34
9.5 Fazit für die Praxis.....	35
10. Praktische Anwendung.....	35
10.1 Vorbemerkung.....	35
10.2 Darreichungsformen.....	36
10.3 Dosierung.....	36
11. Ausblick.....	38
12. Literaturverzeichnis.....	39
13. Schriftliche Erklärung.....	43

1 Vorwort

Wie jede Wissenschaft unterliegt die Medizin ständigen Entwicklungen. Erfahrung und Forschung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was medikamentöse Therapien und Behandlungsmethoden anbelangt. Der erste Teil der vorliegenden Arbeit stellt das essentielle Spurenelement Selen vor, mit seinen chemischen, biologischen, biochemischen und ernährungsphysiologischen Eigenschaften. Der zweite Teil der Arbeit erörtert die vielfältigen Wirkmechanismen dieses Spurenelements in unserem Körper und seine Bedeutung sowohl in der heutigen Krebstherapie, als auch in der Krebsprävention. Selen wird in der klinischen Praxis nicht mehr nur zur Behebung eines Selenmangels eingesetzt, sondern insbesondere auch, um den Verlauf von Krebserkrankungen günstig zu beeinflussen. Die Datenlage in der Fachliteratur geht stark auseinander. Vorweg bleibt zu erwähnen, dass die Selenforschung zwar seit den 60er Jahren einen enormen Aufschwung genommen hat, der bis heute unvermindert anhält, die heutige Studienlage und der aktuelle Forschungsstand auf diesem Gebiet jedoch noch lange nicht ausgeschöpft sind, sodass es weiterer großangelegter, langfristiger Studien bedarf, um eine allgemeingültige Aussage und Empfehlung für die supportive Selentherapie bei Krebserkrankungen zu machen. Diese Arbeit soll einen kritischen Überblick über den aktuellen Stand der Selenforschung und -therapie geben.

2 Chemie des Selens

Das chemische Element Selen (Symbol Se) wurde erstmals im Jahre 1817 von dem schwedischen Chemiker Jöns Jacob Freiherr von Berzelius (1779-1848) entdeckt und beschrieben. Berzelius entdeckte das bis dahin noch unbekannte Element bei der Analyse der Inhaltsstoffe einer Schwefelsäurefabrik und benannte es wegen seines silbernen Glanzes nach der griechischen Mondgöttin „Selene“ als Selen (Schrauzer, 1996, S. 5). Bis in die 1950er Jahre galt Selen als toxisches und karzinogenes Element, bis das Forscherteam Schwarz und Foltz im Jahre 1957 das Spurenelement in Erythrozytenmembranen nachwies und entdeckte, dass sich nicht

nur eine vermehrte Selenzufuhr auf den tierischen Organismus schädlich auswirkt, sondern dass auch eine verminderte Selenzufuhr zu Krankheitssymptomen führt. Diese Erkenntnis begründete die Essentialität von Selen als Spurenelement für Mensch und Tier (Lombeck et al., 1977, S. 119). Im Jahre 1973 gelang die Identifizierung des ersten Selenoenzyms in Säugetieren, der Glutathionperoxidase (GSH-Px), was die Grundlage für die weitere Erforschung der biochemischen Funktionen dieses Elements gebildet hat. Die GSH-Px gehört seither zu den am besten untersuchten Selenoenzymen (Schrauzer, 1998, S.37).

Selen ist ein zwei-, vier-, oder sechswertiges Halbmetall mit der Ordnungszahl 34 und einer relativen Atommasse von 78,96. Zusammen mit Schwefel, Sauerstoff, Tellur und Polonium steht es in der VI. Hauptgruppe des Periodensystems, den Chalkogenen. In der Natur kommen sechs Selenisotope mit den Ordnungszahlen 80, 78, 82, 76, 77 und 74 vor, von denen das Isotop mit der Ordnungszahl 80 die größte Häufigkeit besitzt (Pfeil, 2008, S.125). Keines der Isotope ist natürlicherweise radioaktiv, wobei durch Elementumwandlung auch radioaktive Isotope entstehen können. Bedeutend ist in diesem Zusammenhang Se^{75} , ein weicher Gammastrahler mit einer Halbwertszeit von 120,4 Tagen, der als Radiotracer in der Nuklearmedizin zu diagnostischen Zwecken und bei diagnostischen Studien eingesetzt wird (Schrauzer, 1998, S. 5). Der Schmelzpunkt von Selen liegt bei $220,5^{\circ}C$, der Siedepunkt bei $685^{\circ}C$. Selen existiert chemisch in mehreren stabilen Modifikationen: in drei roten und in zwei schwarzen Formen, (nicht metallisch und nicht leitfähig) und in einer grauen, metallischen Modifikation, die durch Erhitzen der schwarzen amorphen Form oder der roten Formen entsteht. In dieser Modifikation ist Selen thermodynamisch am stabilsten und fungiert als Halbleiter. Seine Leitfähigkeit nimmt unter Lichteinfluss um das Tausendfache zu (Mortimer, Müller, 2003, S. 410). Über die drei Modifikationen hinaus existieren eine Vielzahl anorganischer und organischer Selenverbindungen, die sich jedoch stark hinsichtlich ihrer Wirkung und Wirksamkeit voneinander unterscheiden. Vergleichbar mit seinem Nachbarlement Schwefel, zu dem eine enge chemische Verwandtschaft besteht, weist Selen eine große Ähnlichkeit in der Elektronenkonfiguration auf und kommt ebenso in verschiedenen Oxidationsstufen vor: Als organische und anorganische Verbindung Selenomethionin und Selenocystein in der Stufe -2, als Selenit (SeO_3^{2-}) in der Stufe +4 und als Selenat

(SeO_4^{2-}) in der Stufe +6 (Biesalski, 2007, S. 240). Das Ionisationspotenzial von Selen ist jedoch um 0,5 e V geringer, als das des Schwefels und die elektrische Leitfähigkeit um 8 Zehnerpotenzen höher, was bedeutet, dass Selen chemisch reaktiver und metallischer ist, als das Element Schwefel (Schrauzer, 1998, S. 8).

In der industriellen Verwertung findet Selen in Form von Kadmiumsulfoselenit Einsatz zur Herstellung von rotem Glas oder zur Erzeugung roter keramischer Massen. Die Stahlindustrie verwendet Selen als Zusatz bei der Herstellung von rostfreiem Stahl. Des Weiteren finden Selenverbindungen Einsatz bei der Herstellung von Photozellen, Legierungen, Oxidationsinhibitoren für Schmieröle, sowie bei der Vulkanisation von Kautschuk. In der Glasindustrie verwendet man es zum Entfärben grüner Gläser sowie zur Herstellung rotgefärbter Gläser (Mortimer, Müller, 2003, S. 419).

3 Vorkommen in der Umwelt

Selen kommt ubiquitär in verschiedenen chemischen Formen vor. In der belebten Natur dominieren die organischen Verbindungen in Form von Selenomethionin, in der unbelebten Natur und in industriellen Prozessen die anorganischen Verbindungen in Form von Selenocystein (Abbildung 1). Es gehört zu den 90 stabilsten Elementen der Erdkruste (Schrauzer, 1998, S. 5) und findet sich dort in Konzentrationen von ca. 0,05-2,0 ppm, kann aber Spitzenwerte bis zu 100 ppm erreichen (Köhrle, Schomburg, 2006, S. 154). In der Häufigkeitsliste steht es an 60. Stelle der in der Erdkruste vorkommenden Elemente, in direkter Nachbarschaft zu Gold. Selen befindet sich in allen Böden, Gesteinen und Gewässern, wobei sein Gehalt außerordentlich stark variiert. Selenarme- und selenreiche Gebiete liegen oft unmittelbar nebeneinander (Schrauzer, 1998, S. 5f).

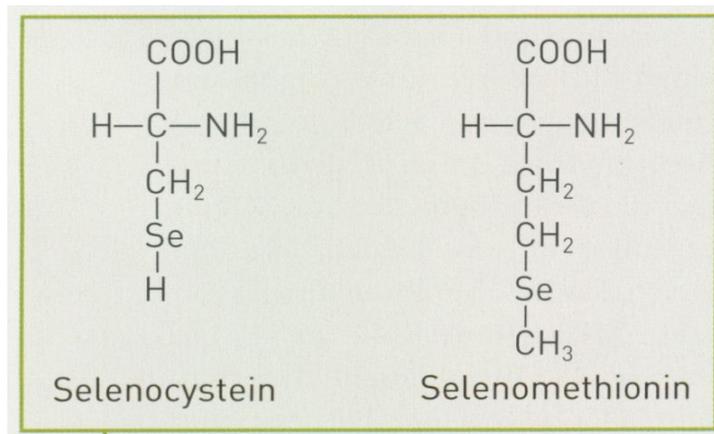


Abbildung 1: Strukturformeln von Selenocystein und Selenomethionin

Quelle: Schuhardt, Hahn, 2010, S. 546.

Auf der Erde werden zwei selenarme Zonen beschrieben, wovon jeweils eine auf der nördlichen und eine auf der südlichen Halbkugel liegt. Der größte Teil der Erdoberfläche enthält weniger als 0,1 ppm Selen, was ein häufigeres Auftreten von Selenmangel als Selenüberschuß zur Folge hat. Mit Selenmangel muss besonders in regenreichen Gebieten der Erde gerechnet werden, da es durch Regenfälle zur Auswaschung der Böden kommt. Europäische bzw. deutsche Böden gehören zur nördlichen selenarmen Zone, mit einem Durchschnittsgehalt von 0,12 ppm. Selenmangel tritt neben europäischen Ländern in vielen Staaten des Ostens und Nordwestens der USA, in Australien, China, Kanada, England, Schottland, Frankreich, der Schweiz, in Finnland, den baltischen Staaten, in Weißrussland, Zentralasien, Japan, Südamerika und Neuseeland auf. China beherbergt sowohl die selenreichsten als auch selenärmsten Regionen der Welt (Köhrle, Schomburg, 2006, S. 154). Es gilt die Annahme, dass Gebiete, die von Gletschern bedeckt und dadurch während und nach den Eiszeiten von starken Auswaschungen der oberen Bodenschichten betroffen waren, heute besonders selenarm sind, dies gilt insbesondere für skandinavische Länder. Die Bedeckung der Böden durch Gletscher sei ebenfalls ein Grund für die in Deutschland von Norden nach Süden abfallenden Bodenselenkonzentrationen (Schrauzer, 1998, S. 16). Zur Selenarmut kommt es

auch durch Übersäuerung der Böden infolge landwirtschaftlicher Intensivnutzung und Umweltbelastung. Im übersäuerten Boden bindet sich Selen an die dort enthaltenen Schwermetalle, und liegt in einer unlöslich reduzierten Form vor. Es steht den Pflanzen aufgrund der festen Bindung im Boden nicht mehr zur Verfügung und kann auch über das Grundwasser kaum transportiert werden. In alkalischen gut belüfteten Böden liegt Selen vorwiegend als Selenat (SeO_4^{2-}) vor. Selenate sind sehr gut wasserlöslich und für Pflanzen gut verfügbar. Aus den genannten Gründen liefert der totale Selengehalt eines Bodens keine Aussage über die Verfügbarkeit des Selens für die Vegetation (Beuth, Drebing, 2006, S. 23).

4 Selen in der Nahrung

Die wichtigsten Determinanten für die Selenabsorption und die Selengehalte pflanzlicher Nahrungs- und Futtermittel sind die Menge und vor allem die chemische Form des Selens im Boden. Natürlicherweise enthalten tierische Lebensmittel Selen hauptsächlich in Form von Selenocystein, da sie kein Selenomethionin bilden können (Robert-Koch-Institut, 2006, S. 88). Pflanzen entziehen dem Boden Selen fast ausschließlich in Form von Selenaten (SeO_4^{2-}) und machen es in Form von Selenomethionin als Bestandteil von Nahrungsmitteln für Mensch und Tier verfügbar (Haas, 1995, S. 83). Die Ursache einer geringen Bioverfügbarkeit von Selen in der Vegetation und somit in der menschlichen Nahrungskette ist saurer Regen, welcher bedingt ist durch nachhaltige Anreicherung des Bodens mit Schwefel. Schwefel ist ein natürlicher Selenantagonist (Elmadfa, Leitzmann, 2004, S. 266). Die Ähnlichkeit des Metabolismus von Selen und Schwefel ist hierbei von großer Bedeutung. Selen kann in sulfidischen Mineralien den Schwefel weitgehend ersetzen und kommt daher in der Natur vor allem in der Verbindung mit Schwefel vor, dies jedoch in sehr geringen Konzentrationen. Das Verhältnis von Selen zu Schwefel liegt in der anorganischen Materie bei 1:6000 (Gladtko et al., 1979, S.119). Selenverluste, insbesondere in der pflanzlichen Nahrung resultieren auch aus prozesstechnischen Eingriffen bei der Lebensmittelherstellung und -verarbeitung. So erhöht sich beispielsweise mit zunehmendem Ausmahlungsgrad des Getreides der Selengehalt

der Mehle oder wirkt sich Hitze je nach Dauer und Intensität negativ auf die Selengehalte von Gemüse, Getreide, Fisch und Fleisch aus (Elmadfa, Leitzmann, 2004, S. 266). Da das Futter der landwirtschaftlichen Nutztiere meist durch regionale Nahrungsquellen gedeckt wird, unterscheiden sich auch die Selengehalte von tierischen Produkten ähnlich stark wie die Gehalte der zur Fütterung eingesetzten Pflanzen. Eine Supplementation von Mensch und Tier über die Pflanze als Zwischenorganismus erwies sich 1984 erstmals in Finnland als effektiv, als man wegen der sehr geringen Bodenselengehalte begann, die Mineraldünger mit Selenat (6-16mg/ kg) zu versetzen. Seitdem sind gute Anreicherungen der Selengehalte landwirtschaftlicher Produkte und eine Verbesserung der anfänglich sehr niedrigen Plasmaselenspiegel in der Bevölkerung zu beobachten (Köhrle, Schomburg, 2006, S. 154). Die in der landwirtschaftlichen Produktion der EU enthaltenen Mineralmischungen und Tierfutter enthalten heute gut geeignete Selensupplemente, daher erlauben die EU-Fütterungsbestimmungen eine Addition von 0,2-0,5 ppm Selen pro 500 µg Selen pro Kilogramm Kraftfutter für Nutztiere, in Form von Selenat (Oster, 1992, S. 70). Eine bessere Fleischqualität, gesteigerte Reproduktionsrate und geringere Infektanfälligkeit begründet die Selenaufnahme hauptsächlich aus tierischen Produkten. Ein in Deutschland lebender, sich durchschnittlich ernährender Erwachsener erhält etwa 28% des insgesamt zugeführten Selens aus tierischen Nahrungsmitteln (Kasper, S.67). Dabei ist der Verzehr von Rind-, Schweine- und Hühnerfleisch die Hauptquelle für die Selenzufuhr. Hühnerfleisch enthält circa eineinhalb mehr Selen als Schweinefleisch, was ebenso auf die Zugabe von Selen zum Hühnerfutter zurückzuführen ist. Zu weiteren guten Selenlieferanten zählen vor allem Fisch, Milch und Eier (OSTER, 1998, S.70). Neben den tierischen Nahrungsmitteln existieren jedoch auch gute natürliche Selenquellen, zu denen besonders Wal-, Erd-, Paranüsse sowie Cashewkerne zählen (KÖHRLE, SCHOMBURG, 2006, S. 154ff). In Tabelle 1 sind die Selengehalte ausgewählter Lebensmittel aufgeführt.

Nahrungsmittel	µg/100 g
Innereien, Leber, Niere	21-203
Rindfleisch	20-80
Schweinefleisch	90-150
Hühnerfleisch	170
Lamm	40
Kalbsleber	250
Kaninchen	100
Corned Beef	80
Frankfurter Würstchen	80
Steinpilze	184
Rotbarsch	360
Forelle	125
Hühnerei	100-200
Sojabohnen, getrocknet	19
Knoblauch	6
Käse	bis 11
Mais	160
Sesam	800
Gerste, Korn	7
Naturreis	110
Reis, poliert	70
Weizenvollkornbrot	2
Kartoffel	5
Milch-, produkte	1-2
Rosenkohl	18
Kokosnuss	810
Paranuss	100-1.000
Äpfel, Birne, Orange, Pfirsich	10

Tabelle 1: Selengehalte wichtiger Nahrungsmittel

Quelle: Oster, 1992, S. 71ff. und Elmadfa et al., 2004, S. 266.

5 Biochemie des Selens

5.1 Absorption und Stoffwechsel

Als essentielles Spurenelement ist Selen struktureller Bestandteil zahlreicher Enzyme und funktioneller Proteine und besitzt wichtige Funktionen im antioxidativen System, der Regulation des Schilddrüsenhormonstoffwechsels, des Zellwachstums sowie der Eicosanoidbiosynthese. Selen wird im Wesentlichen und äußerst effizient im oberen Dünndarm absorbiert (Schuhardt, Hahn, 2010, S. 545), in geringerem Maße auch im Zwölffinger-, Blind- und Dickdarm (Schrauzer, 1998, S. 32). Der menschliche Organismus kann sowohl Selenomethionin, als auch Selenocystein verwerten (Abbildung 2). Die Absorptionsraten der anorganischen Selenverbindungen (überwiegend in Form von Natriumselenit) liegen bei etwa 80-90%, die der organischen Selenoaminosäuren bei 40-70%. Die Aufnahme erfolgt hauptsächlich durch passive Diffusion unter Einschleusen durch Ionenkanäle in die intestinalen Epithelzellen. Das in der Nahrung häufiger vorkommende Selenomethionin ist verglichen mit der 21. proteinogenen Aminosäure Selenocystein nur gering aktiv. Es wird zum Teil zu Selenocystein metabolisiert und muss, wie Methionin, aktiv, unter Energieverbrauch, in die Zellen aufgenommen werden, wo es dann (irrtümlich) anstelle des analogen Schwefelmethionins unspezifisch in verschiedene Selenoproteine (z.B. Albumin und Hämoglobin) eingebaut wird. Es besitzt keine Funktion, sondern dient als langfristiger, monatelanger Selenspeicher. Anorganisches Selenocystein ist der spezifische Katalysator der Selenoenzyme. Es diffundiert passiv, ohne Energieverbrauch, durch Ionenkanäle in das Zellmilieu, wird dort in die Zwischenstufe Selenwasserstoff reduziert, zu Selenid umgewandelt und spezifisch in die Synthese von Selenoenzymen eingespeist. Von Vorteil hierbei ist, dass keine Selenanreicherung toxischer Konzentrationen im Zellmilieu stattfinden kann, da bei zu hohen Selenkonzentrationen Natriumselenit über niedrigmolekulare organische Substanzen ausgeschieden werden kann (Büntzel et al., 2010, S. 85). Die Selenaufnahme aus dem Darm kann durch physiologische Dosen von Vitamin C (50-1000 mg pro Tag) gefördert werden; sehr hohe Dosen (3-30 g pro Tag) setzen die Selenwirkung im

Organismus herab, da Selen dann zu elementarem unlöslichem Selen reduziert wird (Schuhardt, Hahn, 2010, S. 546).

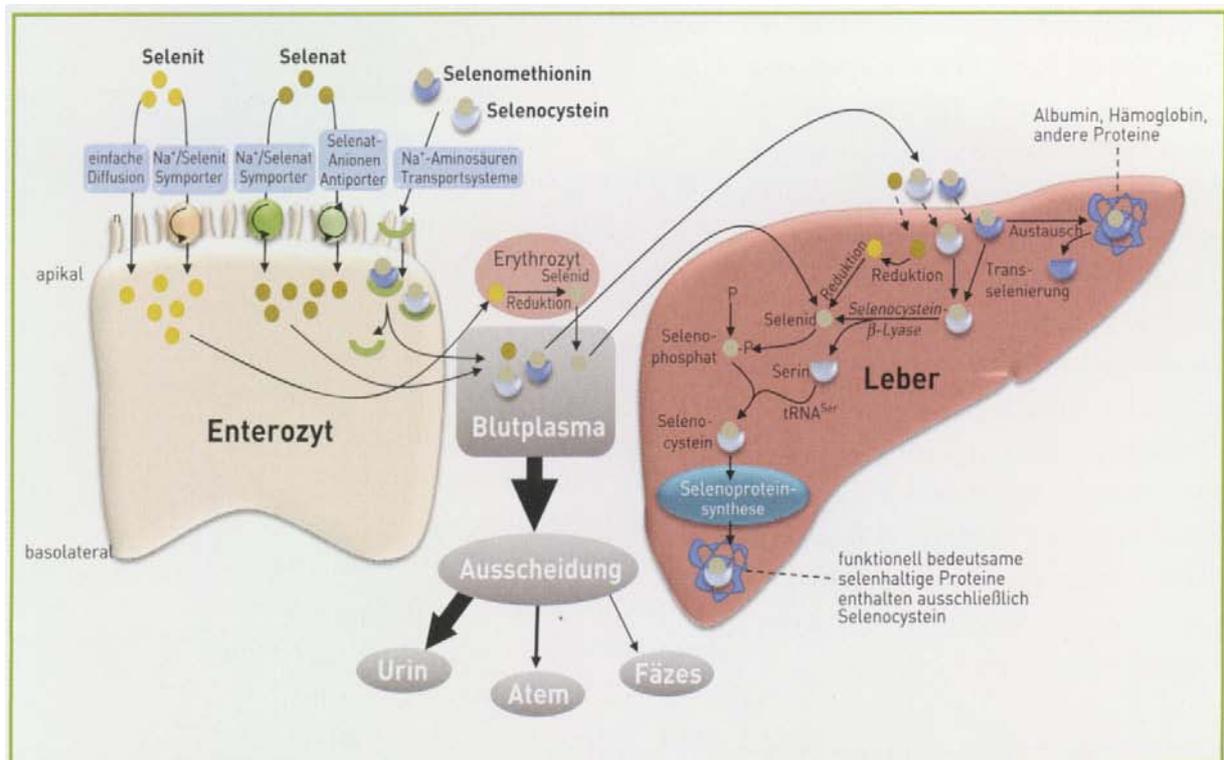


Abbildung 2: Selenabsorption und -stoffwechsel

Quelle: Schuhardt, Hahn, 2010, S. 546

Selenhaltige Proteine finden sich in allen Organen und Geweben. Der Körper eines Erwachsenen enthält 10-15 mg Selen (0,15-0,2 mg pro Kilogramm Körpergewicht). Bei bedarfsgerechter und- übersteigender Selenzufuhr befinden sich höchste Konzentrationen in Niere, Leber, Herz und Schilddrüse (Elmadfa, Leitzmann, 2004, S. 266), wobei die Skelettmuskulatur aufgrund ihrer großen Masse als größter Speicher fungiert. Ungefähr 50% des gesamten Selen ist dort deponiert (Schrauzer, 1998, S. 35). Im Blut liegt Selen in den Erythrozyten, neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, Thrombozyten und an Albumin gebunden vor. Dabei ist zu beachten, dass die Plasmakonzentrationen niedriger sind, als die der Erythrozyten. Funktionell bedeutende Selenoproteine enthalten alle Selenocystein, welches eine chemisch reaktionsfreudige Selenol (SeH)-Gruppe aufweist. Das aus der Nahrung stammende oder durch den Umbau von Selenomethionin gewonnene Selenocystein wird nicht wie die Aminosäure Cystein verstoffwechselt, sondern stattdessen durch eine

Selenocystein- β -Lyase zu Serin und Selenid abgebaut und anschließend entweder für die Selenoproteinsynthese verwendet oder wieder ausgeschieden. Beginnend mit der Übertragung von Serin auf selenocysteinspezifische tRNAs wird Selenid mittels der Selenophosphat-Synthetase zu Selenophosphat transformiert. Nachdem Selenophosphat in tRNA-gebundenes Selenocystein überführt wird, steht es letztlich zur Synthese von Selenoproteinen bereit.

Der Selenstoffwechsel wird durch Spuren- und Mengenelemente, sowie Umweltgiftstoffe wie z.B. Quecksilber, Blei, Cadmium und Arsen modifiziert. Diese Verbindungen reagieren nicht direkt mit Selen, regen jedoch die Sauerstoffradikalbildung an. Selenantagonisten können die Zellatmung vermindern, eine Immunsuppression hervorrufen und interne Milieuveränderungen verursachen, indem sie das Selen aus seinen normalen Bindungsstellen verdrängen. Selenverbindungen haben dabei die physiologische Funktion, die Toxizität dieser zu verringern und den Organismus zu entgiften. Bei dieser Funktion steht Selen dem Organismus nicht mehr zur Verfügung, da es in seiner physiologischen Wirkung inaktiviert wird und seine antitoxische und antikanzerogene Wirkung aufgehoben ist. Dies erhöht den physiologischen Selenbedarf enorm. Wird Selen als Antidot eingesetzt, ist darauf zu achten, dass es entweder gleichzeitig oder unmittelbar nach der Metallzufuhr gegeben wird. Die Ausscheidung von Selen erfolgt zu 60% renal, wobei die Selenhomöostase im Blut durch die Niere und nicht wie bei vielen anderen Spurenelementen durch die Anpassung der Absorptionsrate reguliert wird (Schuhardt, Hahn, 2010, S. 546). Die Selenausscheidung mit der Muttermilch beträgt 5-18 μg pro Liter; eine Platzschränke existiert dabei nicht (Elmadfa, Leitzmann, 2004, S. 267).

5.2 Selenoproteine und Selenoenzyme

5.2.1 Die Glutathionperoxidase

Im humanem Genom sind derzeit mehr als 25 für Selenoproteine codierte Gene nachgewiesen (Gröber et al, 2010, S. 82). Bis heute wurden fünf Isotypen der Glutathionperoxidase (GSH-Px 1-4 &6) identifiziert, welche in unterschiedlichen

Gewebe exprimiert werden (Schuhardt, Hahn, 2010, S. 546). Die GSH-Px haben eine zentrale Bedeutung bei der Abwehr von oxidativen Zellschäden (Abbildung 3). Sie identifizieren sich durch unterschiedliche Spezifität gegenüber Hydroperoxiden und Lokalisation (Zytosol, Plasma, Phospholipide) (Elmadfa, Leitzmann, 2004, S. 267). Die GSH-Px enthält in ihrem aktiven Zentrum vier Selenatome in Form von Selenocystein. Als Katalysator verhindert Selenocystein unter Verwendung von NADPH zum einen die Anreicherung und Reduktion von Wasserstoffperoxiden (H_2O_2), zum anderen die Anreicherung und Reduktion organischer Peroxide, wie die beim oxidativen Fettabbau entstehenden Lipid-Hydroperoxide (ROOH) (Biesalski, 2007, S.240). Die für die Reduktion notwendigen Elektronen stammen bei dieser Peroxidase aus Glutathion (GSH). Organische Peroxide werden zu entsprechenden Alkoholen reduziert; Glutathion oxidiert zum Disulfid (Ebermann, Elmadfa, 2011, S.129). Werden im Gewebe Wasserstoffperoxid und organische Hydroperoxide nicht abgebaut, setzen diese sich als außerordentlich reaktionsfähige Hydroxylradikale frei, entreißen organischen Verbindungen Wasserstoff unter Bildung neuer Freier Radikale und führen schließlich zur Schädigung der Zellmembranen und anderer Zellbestandteile, sowie des Gewebes (Kasper, 2004, S. 67).

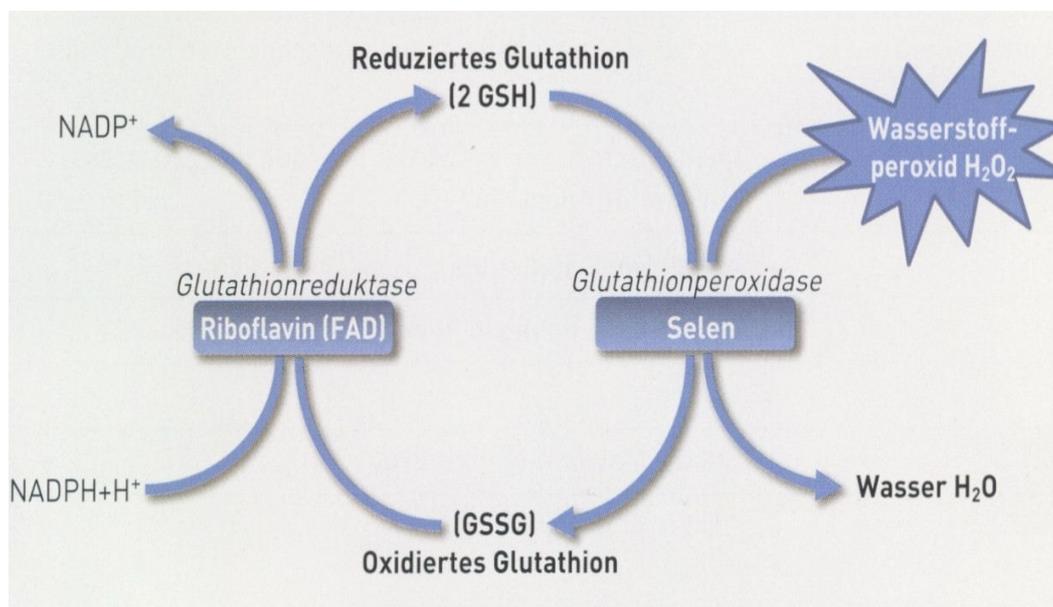


Abbildung 3: Rolle des Selen in der Glutathion-Redox-Reaktion
Quelle: Schuhardt, Hahn, 2010, S. 548.

In diesem Zusammenhang fungieren die GSH-Px hauptsächlich als essentielles Antioxidans gegenüber oxidativen Zellschädigungen und stehen in enger metabolischer Beziehung zu Vitamin E (Ebermann, Elmadfa, 2011, S.129). Bei gleichzeitig bestehendem Selen- und Vitamin-E-Mangel treten vermehrt peroxidative Schädigungen auf. Dieses Syndrom wird als „VESD“ (Vitamin-E-Selendefizit)-Syndrom bezeichnet.

Die Bildung der GSH-Px erfolgt mit zunehmendem Alter und wird je nach Bedarf in verschiedenen Organen und zum Teil in unterschiedlicher Konzentration gebildet. Allgemein gilt, dass sich die Aktivität der GSH-Px proportional zu den Selenkonzentrationen der Organe verhält. Da die Selenkonzentrationen in der Leber besonders hoch sind, deutet dies darauf hin, dass diese vor Sauerstoffradikalschädigungen besonders geschützt sein muss (Schrauzer, 1998, S. 39ff).

5.2.2 Die 5'- Jod- Tetrajodthyronin-Dejodasen

Die Schilddrüse besitzt eine besonders hohe Affinität für Selen. Gefolgt von Leber, Nieren und Muskeln weist sie den höchsten Selengehalt von allen Organen auf. Selen ist ein essentieller Cofaktor von Dejodasen (DIO), welche im aktiven Zentrum ein Selenocysteinmolekül enthalten. Dejodasen liegen in drei unterschiedlichen Formen vor (DIO 1-3) und katalysieren die Jodidabspaltung aus dem Ringsystem des Schilddrüsenhormons Thyroxins (T₄). Hierdurch sind sie an der Umwandlung des inaktiven Prohormons T₄ in die aktivere Form Trijodthyronin (T₃) beteiligt (Ebermann, Elmadfa, 2011, S. 130). Gleichzeitig katalysieren Dejodasen den Abbau von T₄ und T₃ zum inaktiven Dijodthyronin (T₂) bzw. reversem T₃. In einer veröffentlichten Studie einer italienischen Arbeitsgruppe wurde nachgewiesen, dass ein Selenmangel bei älteren Menschen (>65 J.) eine verminderte Umwandlung von T₄ in T₃ bewirkt, was Störungen der Schilddrüsenfunktion zur Folge haben kann. Bei gleichzeitig auftretendem Selen- und Jodmangel sind zusätzliche metabolische Störungen zu erwarten, die nicht den normalen Erscheinungsbildern von Selen- und Jodmangel entsprechen müssen. Auch die Wachstumshemmungen bei Kretinismus könnten mit einer durch Selenmangel verminderten Produktion von

Wachstumshormonen in der Hypophyse einhergehen. Es lassen sich weitere Auswirkungen des kombinierten Selen- und Jodmangels erkennen; trotz ausreichender Jodzufuhr sinkt der Gehalt an Gesamtjod, T3 und T4 in der Schilddrüse. Somit fungieren hierbei die Schilddrüsen-Dejodasen aufgrund ihrer Kontrollfunktion als „Torhüter“ der Schilddrüsenhormonwirkung. Eine weitere Folge von gleichzeitigem Auftreten von Selen- und Jodmangel ist die sinkende Immunkompetenz und damit auch die körpereigene Resistenz gegenüber krebsauslösenden Faktoren. Eine Studie mit Brustkrebspatientinnen zeigte einen inversen Zusammenhang zwischen gemessenen Selenkonzentrationen und dem T4:T3- Verhältnis (Schrauzer, 1998, S. 45f).

5.2.3 Das Selenoprotein P

Ein anderes bedeutendes Selenoprotein, das Selenoprotein P, wurde 1977 im Plasma von Ratten nachgewiesen. Es handelt sich dabei um einen Eiweißkörper, der die Aufnahme von Selen aus der Nahrung und den Transport des Selens über das Blut in das Gewebe ermöglicht, indem es zwei Drittel des im Plasma vorhandenen Selens bindet. Selenoprotein P wird rasch und bei Selenmangel vor der GSH-Px synthetisiert. Die Synthese findet hauptsächlich in der Leber statt. Die physiologische Bedeutung dieses Proteins liegt ferner in seiner antioxidativen Schutzfunktion für Proteine, Lipide und schützt somit das Serum-LDL vor Oxidation (Ebermann, Elmadfa, 2011, S. 132). Eine gestörte Produktion dieses Proteins führt zu einer verminderten Selenmenge im Blut und im Gewebe. Untersuchungen zeigen, dass in Abwesenheit des Selenoprotein P zwar in der Leber hohe Selenspiegel erreicht werden, dafür aber in anderen Organen wie den Nieren, den Hoden oder im Gehirn ein starker Selenmangel und nur eine verminderte Bildung selenhaltiger Enzyme auftritt (Schomburg et al., 2003, S. 400).

5.2.4 Neu entdeckte Selenoproteine

In der Skelettmuskulatur sowie im Herzmuskel von Säugetieren wurde ein weiteres selenhaltiges Protein gefunden, das (Muskel-)Selenoprotein W. Seine physiologische

Bedeutung liegt in einer antioxidativen Schutzfunktion der Muskeln, insbesondere des Herzmuskels (Ebermann, Elmadfa, 2011, S. 132), sowie in der Fähigkeit zur Glutathion-Bindung (Schrauzer, 1998, S. 46).

Selen ist auch Bestandteil von Thioredoxinreduktasen (TrxR1-3). TrxR vermitteln die Reduktion von oxidierten Thioredoxinen, die als Antioxidans fungieren. TrxR reduzieren auch andere Substanzen, wie z.B. die Dehydroascorbinsäure zu Ascorbinsäure. Weiter sind TrxR Katalysatoren bei der Reduktion von Proteindisulfidbrücken verschiedener Biomoleküle, z.B. Transkriptionsfaktoren, wobei sie selbst oxidiert und durch Reduktion reaktiviert werden müssen. Dazu dienen Thioredoxinreduktasen (Schuhardt, Hahn, 2010, S. 546).

6 Toxizität von Selen

Wie bei allen chemischen Verbindungen, gilt auch für Selen, gerade und aufgrund seiner hohen Wirksamkeit die alte Erkenntnis des Paracelsus (1493-1541), dass es keine giftigen Substanzen gibt, nur allein die Dosis einer Substanz seine Wirksamkeit ausmacht („Alles ist Gift und nichts ist Gift. Allein die Dosis macht ob ein Ding Gift ist oder nicht“) (Köhrle, Schomburg, 2006, S. 151). Die Toxikologie von Selen ist allgemein gering. Doch aufgrund der relativ geringen therapeutischen Breite können höhere Konzentrationen über einen längeren Zeitraum eingenommen, stark toxisch wirken.

Selenintoxikationen treten beim Menschen in einer akuten und einer chronischen Form auf. Zu einer akuten Vergiftung kann es nach der Aufnahme von 3-7 mg Selen kommen, nach Inhalation von Selendämpfen und Selenstaub, seltener in Folge toxischer Reaktionen auf Selenexpositionen aus der Umwelt. Zu Beginn einer akuten Vergiftung ist ein metallischer Geschmack im Mund zu verspüren, gefolgt von Übelkeit, Brechreiz, Veränderungen und Verlust der Nägel, Haarausfall, Müdigkeit, Erschöpfung und einem knoblauchartigen Schweiß- und Atmengeruch. Diese Symptome sind einige Tage nach der Selenexposition wieder reversibel. Zu einer chronischen Vergiftung (Selenose) kommt es nach langfristig übermäßiger Selenaufnahme, welche durch den Verzehr selenhaltiger Lebensmittel und Wasser,

Inhalation von Selendämpfen und Selenstaub und inkorrekt Dosierung und Anwendung selenhaltiger Präparate verursacht wird. In hohen Dosen sind insbesondere Selenmethionin und Selencystein toxisch. Symptome einer Selenose treten nach langfristiger Aufnahme von mehr als 1000 µg Selen pro Tag auf und äußern sich in Veränderungen der Haut und Nägel, Haarausfall, neurologischen Störungen, Diarrhö, Übelkeit, Knoblauchatem, Leberzirrhose und Herzmuskelschwäche (Schuhardt, Hahn, 2010, S. 548). Die Schwere der Symptomatik ist neben der Dosis stark abhängig von der Form des aufgenommenen Selens (anorganische Formen wie Selenit/ Selenat sind toxischer als Selenmethionin) und dem Ausmaß der gastroitestinalen Verätzungen. Wenn Speiseröhre, Darm und Magen bei der Seleneinnahme keine Perforation erleiden, wird in einzelnen Fällen eine einmalige Aufnahme von 2 g Selendioxid überlebt. Spitzenwerte bei der Selenaufnahme weltweit liegen in Gebieten Chinas bei 1,5 mg pro Tag. Dabei sind erste Selenosen zu beobachten, welche sich aber nach entsprechender diätetischer Umstellung auf eine normale Zufuhr von 50-200 µg pro Tag wieder einstellen (Köhrle, Schomburg, 2006, S. 151). Der NOAEL (No Observed Adverse Level of Intake) liegt bei 850 µg pro Tag, was heißt, dass bei dieser Selenzufuhr keine Nebenwirkungen zu beobachten sind. Aus dem Wert leitet sich unter der Verwendung von Sicherheitsfaktoren ein UL (Torelable Upper Level of Intake) von 300 µg pro Tag ab, welcher auch für Schwangere und Stillende gilt. Gesunde Erwachsene könne diese Menge lebenslang täglich aufnehmen, ohne ein gesundheitliches Risiko zu befürchten. Die World Health Organisation gibt einen UL von 400 µg pro Tag an, auf der Grundlage eines NOAEL von 4 µg pro kg/ Körpergewicht (World Health Organisation, 1996, S. 119).

7 Selenbedarf und Bestimmung im Serum und Vollblut

7.1 Selenbedarf

Die Selenaufnahme in verschiedenen Teilen der Erde ist sehr unterschiedlich, weshalb kein offiziell einheitlicher Referenzwert existiert. Verschiedene medizinische

Organisationen geben eine Empfehlung zur täglichen Selenaufnahme. Die RDA-Werte (Recommended dietary allowance) der USA empfehlen eine tägliche Selenaufnahme von 55 µg für Frauen und 70 µg für Männer. In skandinavischen Ländern gelten seit 1991 Aufnahmeempfehlungen von 30 bis 60 µg Selen pro Tag, in England werden für Frauen 60 µg pro Tag und für Männer 70 µg pro Tag und in Australien Werte von 70 µg für Frauen und 85 µg für Männer empfohlen (Robert-Koch-Institut, 2006, S. 93). In dem Ernährungssurvey aus dem Jahre 1998 wurde Selen als Spurenelement nicht erhoben, somit konnte die tatsächliche Zufuhr in Deutschland nie in einem größeren Umfang ermittelt werden (Biesalski, 2007, S. 242). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Tabelle 2) gibt einen Schätzwert für eine angemessene Selenzufuhr für Jugendliche, Erwachsene, Schwangere und Stillende von 30-70 µg pro Tag, für Kinder (altersbedingt) von 10-60 µg pro Tag an (DGE, 2011). Die durchschnittliche tägliche Selenaufnahme in Deutschland beträgt für Frauen 40 µg und für Männer 45 µg (AID, 2009, S. 49), was auf das Körpergewicht bezogen 0,67 µg pro Kilogramm Körpergewicht ergibt und lediglich den Minimalanforderungen entspricht (Jenik, van Leendert, 2002, S. 113). Schätzwerte für eine empfohlene Tagesdosis leiten sich von der Selenmenge ab, die nötig ist, um eine maximale Aktivität der Selenoenzyme zu erreichen. Als Marker wird die Glutathionperoxidase und das Selenoprotein P gemessen. Die zur Maximierung beider Marker benötigte Selenmenge ist abhängig von der chemischen Form des aufgenommenen Selens. Wird Selen in Form von Selenomethionin aufgenommen, hat es eine deutlich höhere Bioverfügbarkeit als in Form von Selenocystein (Xia et al., 2005, S. 833).

Alter		Selen (µg/Tag)
Säuglinge	Unter 4 Monaten	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 15 Jahre	25-60
Jugendliche, Erwachsene, Schwangere, Stillende		30-70

Tabelle 2: Empfehlungen zur täglichen Selenaufnahme.

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2011.

7.2 Bestimmung des Selenstatus im Serum und Vollblut

Der Serum- und Vollblutgehalt wird durch den Selengehalt der Nahrung bestimmt. Das Selen im Serum ist hauptsächlich an Eiweiß gebunden und der Selengehalt des Serums korreliert somit mit dem Plasmaproteingehalt (Oster, 1992, S. 143). Erythrozyten und Thrombozyten speichern Selen in Form von GSH-Px über die gesamte Lebensdauer der Zelle. Die Selenbestimmung im Vollblut weist auf den Selenlangzeitstatus im Organismus hin. Im Gegensatz dazu gibt die Selenanalyse aus Plasma bzw. Serum den momentanen Versorgungsstatus mit Selen wieder, wie dies z.B. zur Überwachung einer Selentherapie nötig ist (Elmadfa, Leitzmann, 2004, S. 269). Um jedoch alle zellulären Pools zu berücksichtigen, sollte die Selenbestimmung aus dem Vollblut erfolgen. Diese Messung wird mittels Atomabsorptionsspektrometrie in Graphitrohrtechnik ausgeführt. Hierzu muss das Probematerial innerhalb von 60 Minuten bei -25 °C eingefroren werden, um das selenabhängige Enzymsystem der Glutathionperoxidasen zu messen (Gröber et al.,

2010, S. 83). Neben den Referenzwerten für das Selenplasma/-serum und das Selenvollblut werden in Tabelle 3 auch die Referenzwerte für eine optimale Aktivität der GSH-Px dargestellt. Bei diesen Selenwerten ist die Aktivität der Abwehr gegen Freie Radikale optimal. Frauen haben eine deutlich niedrigere GSH-Px-Aktivität im Serum als Männer. Kinder weisen eine niedrigere GSH-Px-Aktivität auf als Erwachsene. Ein positiver Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und der Aktivität der GSH-Px, welcher bei einem gesunden Kollektiv gefunden wurde, zeigt an, dass eine Sättigung der GSH-Px durch übliche Selenaufnahme in Deutschland nicht erreicht wird (Oster, 1992, S. 191).

Bevölkerungsgruppe	Selen in Plasma/Serum in µg pro Liter	Selen in Vollblut in µg pro Liter	Selenoenzym in Serum in µg pro Liter
Männer	50-110	79-130	123-167
Frauen	50-110	60-120	121-195
Kinder			
0-1 Jahr	33-71		81-125
2-5 Jahre	32-84		103-149
5-10 Jahre	41-74		91-151
10-16 Jahre	40-82		106-154

Tabelle 3: Referenzwerte für Selen in Serum bzw. Plasma und für die Aktivität des Selenoenzyms

Quelle: Oster, 1992, S. 132f.

8 Selenmangel, Selenmangelerkrankungen

Infolge unzureichender Selenversorgung kommt es zu latenten Störungen, aufgrund sinkender Konzentrationen selenhaltiger Proteine. Bei unzureichender Selenversorgung von weniger als 20 µg pro Tag treten erste klinische Symptome wie Makrozytose, Pseudoalbinismus und Muskeldystrophien auf. Im Jahre 1907 wurde in China erstmals eine klassische Selenmangelerkrankung im Landkreis von Keshan,

die Keshan-Krankheit, eine endemisch dilatative Kardiomyopathie, beobachtet, von welcher besonders Kinder und Frauen in gebärfähigem Alter betroffen waren (Robert-Koch-Institut, 2006, S. 92). Die durchschnittliche Selenaufnahme lag bei den Erkrankten bei 11 µg pro Tag (Biesalski, 2007, S. 242), die Aktivität der GSH-Px betrug dabei weniger als ein Drittel des Optimum (Robert-Koch-Institut, 2006, S. 92). Parallel dazu gelang der Nachweis, dass es in selenarmen Organismen zu einer mutationsbedingten Steigerung der Virulenz durch Umwandlung von Coxsackie-Viren zu virulenten Viren kommt (Kasper, 2004, S. 67). Diese infektiöse Erkrankung des Myokards und ein wahrscheinlicher Vitamin-E-Mangel tragen als Cofaktoren zur Entstehung der Keshan-Krankheit bei (Robert-Koch-Institut, 2006, S. 92). Obwohl diese Erkrankung keine reine Selenmangelerkrankung war, ließ sich die Zahl der Krankheitsfälle durch eine wöchentliche Gabe von 0,5-1 mg Natriumselenit drastisch verringern (Schrauzer, 1998, S. 98). In Selenmangelgebieten, die an die Keshan-Region angrenzen, kam es zum Auftreten einer weiteren klassischen, endemisch auftretenden Selenmangelerkrankung, der Kaschin-Beck-Krankheit. Von der Osteoarthropathie und Spondyloarthrose waren besonders Kinder und Jugendliche betroffen. Charakteristisch hierfür sind starke Verformungen der Gelenke (Elmadfa, Leitzmann, 2004, S. 269). Es besteht die Annahme, dass die befallenen Gelenke durch Sauerstoffradikale zerstört werden, da sich die aufgrund Selenmangel ansammelnden Lipid-Hydroperoxide freisetzen (Schrauzer, 1998, S. 109). Auch in unseren Regionen gibt es Risikogruppen für eine inadäquate Selenversorgung (Tabelle 4). Eine totale parenterale Ernährung und Diäten ohne entsprechende Selensupplementierung können das Auftreten von Selenmangelerkrankungen begünstigen. Besonders Patienten mit gastrointestinaler Malabsorption (Morbus Crohn, Zöliakie, Dünndarmresektion oder Mukoviszidose) sind gefährdet. Zur Risikogruppe gehören unter anderen strikte Vegetarier, Veganer, Dialysepatienten oder Personen mit extrem einseitiger Ernährung (Alkoholiker, Personen mit Essstörungen wie Bulimie oder Anorexie). Eine allgemein klinisch auffällige Unterversorgung ist in Deutschland zwar nicht zu befürchten, es besteht jedoch die Annahme, dass die Selenaufnahme in der Bevölkerung der Bundesrepublik die Minimalanforderungen erfüllt (Kasper, 2004, S. 68).

Gruppen mit Selenmangelrisiko

- reine Vegetarier (Veganer)
- bei extrem einseitiger Ernährung. z.B. Alkoholiker
- mit Sondennahrung ernährte Patienten
- parenteral ernährte Patienten
- Dialysepatienten
- Hungernde
- Anorexia-nervosa-Patienten
- Bulimie-Patienten
- Gruppen mit dem Risiko eines Selenmangels aufgrund von erhöhten Verlusten:
 - Verluste über den Stuhl
 - Verluste über den Urin
 - durch Blutverluste
 - Verluste während der Stillzeit; bei lange während der Stillzeit
 - Verluste durch Wunden und Drainagen

Tabelle 4: Gruppen mit Selenmangelrisiko

Quelle: Kasper, 2004, S. 68.

9 Bedeutung von Selen bei Krebserkrankungen

9.1 Evidenzbasierte Komplementärmedizin (EbK)

Komplementärmedizinische Maßnahmen sind Ergänzungen und Optimierungen zu Krebsstandardtherapien und sind mit Nachdruck von „alternativen Therapien“, die Standardtherapien ersetzen sollen, zu unterscheiden. Die Erforschung kontrollierter klinischer Studien diene zum einen dem Nachweis der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit und zum anderen der Integration in die Standardtherapiekonzepte. Etwa 80% aller Krebspatienten wenden zum Teil gesundheitsgefährdende komplementäre Maßnahmen an, was zu einer Notwendigkeit derartiger Forschungen

führt (Micke, Büntzel, 2008, S. 75). Komplementäre therapeutische Maßnahmen dienen der Optimierung von Krebsstandardtherapien, um dadurch sowohl die Dosis als auch Zeit der Standardtherapie zu optimieren und so die Chance auf Heilung zu steigern. Für definierte komplementäre Therapiemaßnahmen liegen Daten aus klinischen Studien der EBM-Grade I oder II (nach Centre for Evidence-based-medicin, 2009) vor, die deren Unbedenklichkeit und Wirksamkeit belegen. Die Definition der Therapiemaßnahmen erfolgt nach Behandlungsintensität und -dauer in Abhängigkeit von Tumorart, Tumorstadium bzw. individuellen Risiko- und Prognosefaktoren. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wird insbesondere in der verbesserten Lebensqualität durch die Reduktion der Auswirkungen und Symptome, welche durch den Tumor und die Therapie ausgelöst sind, bemerkbar. Für die bedeutendsten komplementären Therapieansätze werden weitere kontrollierte klinische Studien erforscht, um die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit fortlaufend zu prüfen und nachzuweisen. Neben körperlicher Aktivierung durch Sport, diätetischer Ernährungsoptimierung und Psychoonkologie spielen die evidenzbasierten Medikationen in der Krebstherapie eine bedeutende Rolle (Beuth, 2007, S. 535f). Die Literaturrecherche zu diesem Thema erfolgte primär über Literatur aus Bibliotheken; hauptsächlich über die Bibliothek der Ärztekammer Hamburg, welche über eine Vielzahl medizinischer Literatur in Form von Zeitschriften verfügt, sowie über die Ärztliche Zentralbibliothek am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Im zweiten Schritt erfolgte die Recherche insbesondere über die medizinische Datenbank Medline/ PubMed, über die auf Zeitschriften, -artikel, Studien, Abstracts und Reviews zugegriffen wurde. Die primären Suchbegriffe waren u.a.:

- Selenforschung
- Wirkmechanismen von Selenoproteinen bei Karzinomen
- Selen in der Onkologie
- Arzneimittel in der Krebstherapie
- Selentherapie und die Bedeutung in der Behandlung von Erkrankungen
- Selentherapie und die Bedeutung in der Behandlung von Karzinomen
- Cancerogenese und Selen
- CAM (complementary and alternative medicin), Pro und Contra
- EbM

- EbK u.v.m.

9.2 Die komplementäre Selentherapie

Die Wirkmechanismen und damit die klinische Relevanz von Selen (Natriumselenit) habe Grundlagen für die Krebsmedizin definiert. Einen besonderen Stellenwert in der Onkologie brachte der Nachweis, dass die antioxidative Wirkung von Natriumselenit die tumorderstruktive Wirkung der Chemo- und Radiotherapie nicht hemmt, sondern zu einer Verstärkung der therapeutischen Wirksamkeit von Chemo- und Strahlentherapien führt. Die ersten Daten dazu kommen aus der Dokumentation der Reduktion von Lymphödemen bei Patienten im Kopf-Hals-Bereich und im Arm-Schulter-Bereich durch die Selensupplementation mit Natriumselenit. Die Reduktion der Nebenwirkungen von Chemo- und Strahlentherapie kann durch Wirksamkeitssteigerung den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen. Folgende Faktoren bilden die Grundlage für das Verabreichen von Natriumselenit während der Chemo-/ Radiotherapie :

1. Die weit verbreitete Selenmangelversorgung durch die Ernährungsmedizin
2. Ein erhöhter Bedarf in schwerwiegenden Erkrankungsphasen
3. Ein dokumentierter Selenmangel bei Patienten mit Krebserkrankungen

EbM-relevante Interventionsstudien konnten die krebsspräventive Wirkung von Selen nachweisen. Selenmangelzustände können durch Supplementierung ausgeglichen werden. Natriumselenit kann die Wirksamkeit von Chemo- und Strahlentherapie verstärken, wobei keine reduzierenden Effekte dieser Therapien nachgewiesen sind. Zum Wirksamkeitsnachweis einer Natriumselenittherapie während der Radio- und Betrugstherapie liegen erste EbM-relevante Studien vor, unter anderem zur Reduktion von Nebenwirkungen bei Kopf-Hals- und Mammakarzinompatienten. Im folgenden Kapitel werden die bedeutendsten Interventionsstudien zu diesem Thema vorgestellt. Im Anschluss dazu folgt eine subjektive Auswahl klinischer Studien, welche sich auf den aktuellen Forschungsstand konzentriert (Kapitel 9.4).

9.3 Interventionsstudien

9.3.1 Die Qidong-Studie (Primäres Leberzellkarzinom)

Erste Hinweise auf eine tumorprotektive Wirkung einer ausreichenden Selenversorgung beim Menschen ergab die placebokontrollierte Qidong-Interventionssudie in China mit 20.847 Patienten. Dieses Gebiet, nördlich von Shanghai, war von einer hohen Rate an Primären Leberzellkarzinomerkrankungen (PLC) gekennzeichnet (Büntzel, 2010,S 85). Als Hauptrisikofaktoren für die Leberkrebsentstehung galten Hepatitis-B-Infektionen, sowie der Verzehr von mit Aflatoxinen verunreinigten Lebensmitteln. Weiterführend wurde festgestellt, dass inverse Zusammenhänge zwischen dem Auftreten des PLC und den Selenaufnahmen mit der Nahrung bestehen. Zu dem gleichen Resultat kam es nach der Bestimmung der Blutselenwerte von gesunden Bewohnern in Gebieten mit unterschiedlicher Leberkrebshäufigkeit. Blutselenwerte wurden bei Bewohnern zweier verschiedener Orte miteinander verglichen; während bei vergleichsweise hohen Selenaufnahmen und Blutselenwerten ($0,13 \mu\text{g/ml}$) die Leberkrebshäufigkeit bei 17,5:100 000 Einwohnern betrug, lag diese in der selenarmen Region, in der Blutwerte bei $0,06 \mu\text{g Selen/ml}$ gemessen wurden, bei 45: 100 000. Im Zeitraum von 1985-1989 wurde daraufhin in einer placebokontrollierten Studie an 20.847 Bewohner der selenarmen Region mit 15 ppm Natriumselenit versetztes Speisesalz verteilt. Nach 1,5 Jahren begann die Leberkrebshäufigkeit deutlich abzusinken; innerhalb von 5 Jahren konnte das Auftreten dieser Erkrankung um 40% reduziert werden. Bei Bewohnern benachbarter Orte, in denen keine Selensubstitution durch Natriumselenit vorgenommen wurde, blieb die Leberkrebshäufigkeit gleich. In einer gesonderten Untersuchung wurden zusätzlich 1440 mit hohem Leberkrebsrisiko belastete Personen mit $200 \mu\text{g Selen}$ in Form von Selenhefe versorgt und auch hier sank die Leberkrebshäufigkeit bereits im folgenden Jahr deutlich.

9.3.2 Die Linxian-Studie (Ösophaguskarzinom)

Eine weitere Studie wurde im Zeitraum von März 1986 bis Ende Mai 1991 in Linxian/ China durchgeführt. Dieses Gebiet war von einer besonderen Häufigkeit von

Ösophaguskarzinomen geprägt. An der groß angelegten Studie nahmen insgesamt 29.584 Probanden teil, welche in vier Gruppen unterschiedlicher Substitution unterteilt wurden:

1. Gruppe A: Vitamin A (5000 IE); Zink (22,5 mg)
2. Gruppe B: Riboflavin (3,2 mg); Niacin (40 mg)
3. Gruppe C: Vitamin C (120 mg); Molybdän (30µg)
4. Gruppe D: Selen (50 µg), Betacarotin (15 µg); Vitamin E (30 µg)

Rauchverhalten war in allen vier Gruppen gleich, der Alkoholkonsum sehr gering, die familiäre Vorbelastung durch das Ösophaguskarzinom relativ hoch. Bereits während der Studie starben 2127 Studienteilnehmer; zu 32% war Krebs die Haupttodesursache. Die Gruppen A, B und C zeigten keine wesentlichen Änderungen der Letalität. Die Sterberate infolge Ösophagus- und Magenkarzinom sank in der Gruppe D von 33,62% auf 32,19%. Es folgte eine 10-jährige Follow-up-Studie (1991 bis 1996), welche zudem zeigte, dass 10 Jahren nach der letzten Supplementierung während der Studienzeit eine Schutzfunktion ohne weitere Intervention noch immer nachweisbar war und eine statistische Risikoreduktion belegt werden konnte; dies galt allerdings vorwiegend bei den jungen Probanden, was annehmen lässt, dass eine Supplementierung wie die in Gruppe D sich günstiger bei jungen Menschen auswirkt. Diese Studie hat bis heute nicht deutlich aufgezeigt, welche der drei Substanzen auf die vor Krebs schützende Wirkung zurückzuführen ist, oder ob diese nicht auch auf die kombinierte Wirkung aller drei Stoffe zurückgeht (Qiao et al., 2009, S. 507ff).

9.3.3 Die NPC-Studie, USA

In den USA wurde in den Jahren 1993 bis 1996 die NPC-Studie (**N**utritional **P**revention of **C**ancer **T**rial), eine randomisierte, doppelblind und placebokontrollierte Studie mit insgesamt 1312 Patienten durchgeführt. Untersucht werden sollte, ob sich die Rezidivrate der an nichtmelanomatösen Malignomen der Haut erkrankten Patienten durch Selensubstitution verringern ließe. Die Probanden, vorwiegend männliche Patienten, erhielten täglich 200 µg Selen in organischer,

eiweißgebundener Form (Selenhefepräparat). Rauchverhalten und Sonnenempfindlichkeit der Teilnehmer war in der Selen- und der Placebogruppe gleich. Zunächst beobachtete man keinen Einfluß auf das Auftreten der Rezidivrate von nichtmelanomatösen Malignomen. Allerdings zeigte eine weitere Analyse der Daten (was nicht das primäre Ziel dieser Studie gewesen ist), dass die selensupplementierten Probanden ein signifikant niedrigeres Risiko hatten, an Prostata- bzw. Kolonkarzinom zu erkranken. Das Resultat dieser Studie zeigt, dass die Krebsletalität und die Krebsinzidenz in der Selengruppe insgesamt niedriger ist, als bei der placebokontrollierten Gruppe (Abbildung 4). Verglichen mit der Kontrollgruppe, war das relative Risiko, an Krebs zu erkranken bei der selensubstituierten Gruppe um die Hälfte gesunken. Im Studienzeitraum starben in der Selengruppe 28 Probanden, in der Placebogruppe dagegen 58; Neuerkrankungen an Karzinomen traten in der Selengruppe nur noch halb so viele auf, wobei der größte Effekt bei Prostata-, Kolorektal- und Lungenkrebs beobachtet wurde (Tabelle 5) (Clark et al., 2003, S. 609f).

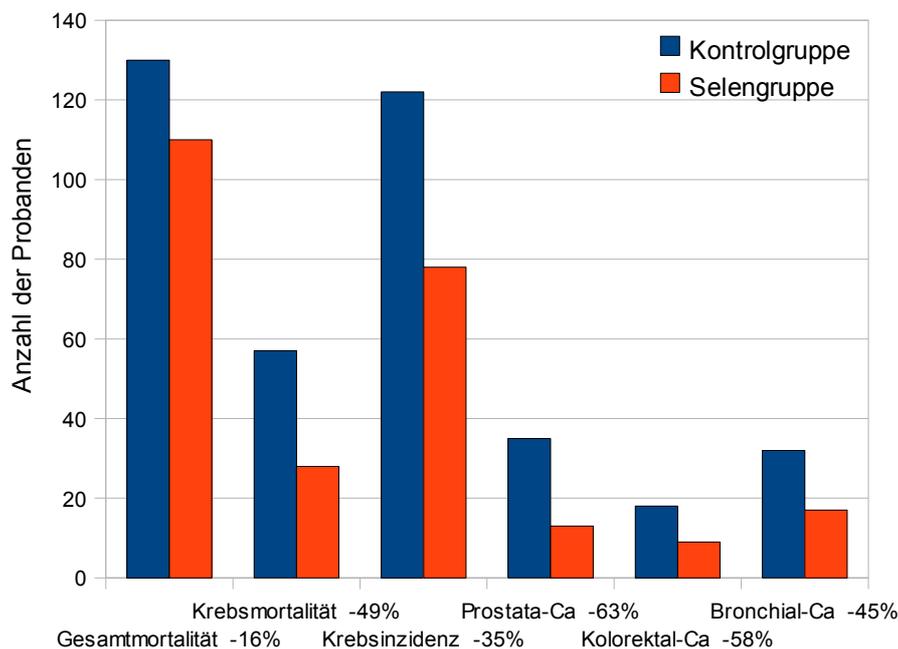


Abbildung 4: Reduktion der Gesamt mortalität, Krebs mortalität und -inzidenz, der Inzidenz von Prostata-, kolorektalen und Bronchialtumoren durch Selen. Die Prozentzahlen bezeichnen die Reduktion in der Selen- (blau) gegenüber der Kontrollgruppe (orange). Quelle: Stoll, 2007, S. 60.

Durch die tägliche Dosis von 200 µg Selen sanken:

die Gesamtmortalität um 16%

die Krebsmortalität um 49%

die sekundäre Krebsinzidenz um 35%

die Prostatakarzinominzidenz um 63%

die kolorektale Karzinominzidenz um 58%

die Bronchialkarzinominzidenz um 45%

Tabelle 5: Die wichtigsten Ergebnisse der Krebspräventionsstudie von Clark et al.

Quelle: Schrauzer, 1992, S. 169.

9.3.4 Die SELECT- Studie

Die Ergebnisse der NPC-Studie führten dazu, dass im Jahr 2001 die Rekrutierung für eine neue Präventionsstudie zum Prostatakarzinom begann und 2004 mit 35.543 eingeschlossenen Probanden endete. Im Rahmen der SELECT- Studie (**S**elenium and **V**itamin **E** **C**ancer **P**revention **T**rial) des National Cancer Instituts sollte geklärt werden, ob Selen, Vitamin E oder eine Kombination beider Substanzen in der Lage sind, Prostatakarzinomen vorzubeugen. Die Studie umfasste folgende vier Untersuchungsarme:

1. Gruppe A: Selen als Selenomethionin (200 µg),
2. Gruppe B: Vitamin E Razemat (400 IE)
3. Gruppe C: Selen und Vitamin E
4. Gruppe D: Placebo

Diese Studie musste im Oktober 2008 abgebrochen werden. Aus einer Zwischenauswertung ging keine Risikoreduktion für Selen und Vitamin E hervor. Zudem ergab sich in der Vitamin E-Gruppe ein nicht signifikanter Trend zu vermehrten Prostatakarzinomen und in der Selengruppe eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Diabetes mellitus Erkrankung.

Das vorzeitige Abbrechen der Studie und die daraus resultierenden Ergebnisse lösten eine allgemeine Verunsicherung und heftige Diskussionen in Fachkreisen und bei Patienten aus. Zu diesen Ergebnissen kam es jedoch dadurch, dass in der Durchführung der Studie wichtige Faktoren nicht berücksichtigt worden sind:

1. die Teilnehmer hatten bereits vor Studienbeginn mittlere Serum-Selenpiegel von 135 µg pro Liter (was für die Bewohner der Region der Vereinigten Staaten typisch ist). Bei den Teilnehmern herrschte also keineswegs ein Selendefizit. Die Supplementation erhöhte ihre Selenwerte bis auf ca. 250 µg pro Liter, was mehr als dem Doppelten der Obergrenzen des deutschen Referenzbereiches entspricht (80-130 µg pro Liter im Serum). Somit war eine zusätzliche präventive Selengabe unnötig und konnte auch keine Wirkung zeigen.
2. Die Selengabe erfolgte in einer ungeeigneten chemischen Form; anstatt Natriumselenit zu verabreichen wurde Selenomethionin zur Supplementierung verwendet. Der wichtigste pharmakologische Nachteil von Selenomethionin zum anorganischen Natriumselenit besteht darin, dass Selenomethionin (welches analog zur Schwefelaminosäure ist) anstelle des normalen schwefelhaltigen Methionins irrtümlich in Proteine eingebaut wird. Werden selenhaltige Aminosäuren anstelle von schwefelhaltigen Aminosäuren in Proteine eingebaut, können Proteine beispielsweise keine Disulfidbrücken zur Stabilisierung der Proteinstruktur mehr ausbilden; was eine der Hauptursachen für eine Selenose ist. Natriumselenit wird dagegen spezifisch in Selenoenzyme eingebaut (vgl. Kapitel 5.1).
3. Eine nicht signifikante Inzidenz des Diabetes in der Kombinationsgruppe 3 (Vitamin E + Selen) wurde dokumentiert. Verglichen mit der Placebogruppe wurde aber in der Gruppe 3 ein geringeres Diabetesrisiko beobachtet (Gruppe 3.: 9,1%; Placebogruppe: 9,3%). Vitamin E allein ließ die Inzidenz um 9,7% ansteigen. Dies hätte bedeutet, dass eine Kombination aus Vitamin E und Selen eine noch größere Risikosteigerung zur Folge hätte. Diese Fakten verdeutlichen unter anderem, dass sich eine Supplementation zu präventiven Zwecken immer am Serum gemessenen Selenpiegel orientieren muss (Stoll, 2009, S. 117).

9.4. Klinische Studien

9.4.1 Einleitend: Tierexperimentelle Studien

Studien im Tierexperiment zeigten bereits, dass hohe Dosen Selen in der Lage sind, die virale und chemisch induzierte Krebsinzidenz zu verringern. Schon im Jahre 1974 wurde in einer veröffentlichten Arbeit von Schrauzer und Ishmael nachgewiesen, dass Natriumselenit in subtoxischen Mengen verabreicht Spontantumore der Brustdrüse bei weiblichen Mäusen ohne Nebenwirkungen verringert. Die Tumorinzidenz in der Kontrollgruppe lag bei 82%, bei der Tiergruppe, die z.B. 2 ppm Natriumselenit mit dem Trinkwasser erhielt, lag diese bei nur 20%. Selenkonzentrationen von 0,1 ppm führten zur Verlängerung der Tumoralatenzperiode; in der Kontrollgruppe traten die ersten Tumore schon bei 4 Monate alten Tieren auf, wobei die mit 0,1 ppm Selen substituierten Tiere noch bis zum Alter von 8 Monaten tumorefrei blieben. Überträgt man diese Daten auf den Menschen, entspricht dies einer Verzögerung der Tumorentstehung um etwa 15 Jahren. Bei den höher selendosierten Tieren (0,5 ppm Selenit im Trinkwasser) betrug die Verzögerung der Tumorentstehung 8 Monate, was auf den Menschen übertragen einer Verzögerung von 30 Jahren entspricht. Dies zeigt schließlich, dass durch die Selensubstitution nicht nur die Krebsinzidenz verringert, sondern auch das Auftreten von Krebserkrankungen verzögert werden kann. Die Ergebnisse der veröffentlichten Arbeit zeigen, dass die zur Tumorverhütung optimale Selendosierung im Tierversuch zwischen 0,5 und 1 ppm Natriumselenit (hier: im Wasser) liegt.

9.4.2 Selenunterversorgung und erhöhte Selenzufuhr

In mehreren prospektiven epidemiologischen Untersuchungen in den USA wurden Selenwerte von Patienten vor dem Ausbruch einer Krebserkrankung mit Selenwerten von im gleichen Zeitraum Gesunden, nicht an Krebs erkrankten Erwachsenen gesammelt und verglichen. Dabei ergab sich, dass die an Krebs erkrankten Personen bereits 1-5 Jahre vor Ausbruch bzw. Diagnose der Erkrankung niedrigere Serumselenkonzentrationen hatten, als die nicht an Krebs erkrankten Kontrollpersonen. Die niedrigsten Serumselenkonzentrationen lagen im Mittel bei

0,107 µg/ ml; hierbei war das Krebsrisiko doppelt so hoch, als bei den Gesunden mit höchsten Serumselenkonzentrationen von 0,172 µg/ ml (Schrauzer, 1998, S. 161).

Im Jahre 2008 erschien eine detaillierte Analyse einer Langzeitbeobachtung von 13.887 erwachsenen US-Bürgern, aus der hervorging, dass erst Serumselenwerte zwischen ca. 110 und 130 µg pro Liter zu einer optimalen Expression aller Selenoproteine führen und somit ein gesundheitliches Optimum der Selenversorgung erreicht ist. Eine erhöhte Gesamt- und Krebsmortalität zeigte sich unter- und oberhalb dieser Werte, was darauf hindeutet, dass nicht nur eine langfristige Unterversorgung mit Selen, sondern auch eine langfristig erhöhte Selenzufuhr (>150 µg pro Liter) einen negativen Einfluss auf die Gesundheit haben könnte (Mücke et al., 2010, S. 182).

9.4.3 Supportivtherapie mit Selen während Chemo- und Strahlentherapie

Wie bereits bekannt, beruhen viele Nebenwirkungen einer Zytostatikabehandlung auf der Freisetzung von Sauerstoffradikalen, die auch das gesunde Gewebe angreifen. In Deutschland ist in den Jahren von 2000 bis 2008 eine randomisierte Studie zu der Bedeutung einer Supportivtherapie mit Selen während einer Strahlenbehandlung durchgeführt worden. Ziel der Studie war zunächst der Ausgleich eines zuvor nachgewiesenen Selenmangels bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren. Nach erfolgreicher Tumorresektion waren alle Patientinnen einer Radiotherapie unterzogen worden und erhielten jeweils in der Verumgruppe Selen in einer Dosis von 500 µg pro Tag als anorganisches Natriumselenit, im anderen Untersuchungsarm erfolgte die Bestrahlung ohne Selengabe. Regelmäßig wurde dabei das Vollblut- und Serumselen unter Radiotherapie gemessen. Sekundäres Untersuchungskriterium war die Prüfung der bestrahlungsinduzierten Schleimhauttoxizität (Mukositis, Diarrhö), Lebensqualität und Gesamtüberleben. Insgesamt konnten 81 Patientinnen in dieser gynäkologischen Studie ausgewertet werden; davon wurden 39 mit Natriumselenit supplementiert, 43 wurden ohne Selengaben beobachtet (Mücke et al., 2010, S 183). Der Vollblutselenspiegel wurde zu Beginn, bei der Hälfte und am Ende der Radiotherapie bestimmt. Zu

Studienbeginn unterschieden sich die Selenspiegel nicht signifikant, waren mit 65,2 +/- 13,6 µg pro Liter in der Selengruppe und 63,2 +/- 12,7 in der Kontrollgruppe deutlich im Defizit. Gegenüber der Kontrollgruppe war in der Selengruppe am Ende der Bestrahlungstherapie ein signifikanter Anstieg der Selenspiegel festzustellen; 90,9 +/- 19,9 vs. 61,4 +/- 15,5 µg pro Liter Kontrollgruppe; $p < 0,001$. Bis sechs Wochen nach Absetzen der Selensupplementation und nach Abschluss der Radiotherapie fiel der Selenspiegel wieder ab (Selengruppe 73,2 +/- 18,6 µg /l, Kontrollgruppe 69,0 +/- 16,3 µg/l; $p = 0,32$) (Büntzel et al., 2010, S 89). Eine bekannte Nebenwirkung der Bestrahlungstherapie sind Diarrhöen. Der CTC- Grad (common toxicity criteria) lag mindestens bei 2. Diarrhöen waren in der Selengruppe mit 20,5% seltener, als in der Kontrollgruppe mit 44,5% ($p = 0,04$) (Mücke et al., 2010, S 183). Andere Blutparameter und Lebensqualität zeigten keine signifikanten Unterschiede. Ein Follow-up, mit einem Median von 51 Monaten (6-75), zeigte ein sicheres Fünfjahresgesamtüberleben in der Selengruppe von 91,9% vs. 83,1% in der Kontrollgruppe ($p = 0,34$). Diese Studie bestätigt somit die Annahme, dass eine Selengabe während der Strahlentherapie den Blutselenspiegel effektiv verbessert und die Nebenwirkungen reduziert. Ein bedeutender Aspekt ist hierbei, dass die Strahlensensibilität durch die zusätzliche Gabe von Natriumselenit unter Strahlentherapie nicht negativ beeinflusst wird. Es ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt, warum Natriumselenit als Radikalfänger Normalgewebe, nicht aber Tumorzellen vor Folgen einer Strahlentherapie schützt. Es wird vermutet, dass ein Defekt bestimmter molekularer Bestandteile in Tumorzellen die Ursache dafür ist, sodass sich die Schutzwirkung des Natriumselenits dort nicht entfalten kann (Sagowski et al., 2004, S. 1074).

9.4.4 Selen in der Behandlung sekundärer Lymphödeme

Im Jahr 2000 wurde über den erfolgreichen Nutzen von Selen in der Behandlung des sekundären Lymphödems nach Operation und Bestrahlung eines Mammakarzinoms berichtet. Die verabreichte Selendosis betrug 3x200 µg. Ziel dieser Untersuchung war die Evaluation des Seleneinflusses auf die Behandlung eines sekundären Lymphödems nach Radiotherapie. Zwischen 1996 und 2001 wurden 12 Patienten mit

einem Ödem des Armes und 36 Patienten mit einem Ödem in der Kopf-Hals-Region aufgenommen. Von den 36 HNO-Patienten wiesen 20 ein endolaryngeales Ödem auf; diese Patienten erhielten über einen Zeitraum von 4-6 Wochen 3x200 µg Natriumselenit. Eine Analogskala von 0-10 (n=48) zeigte eine Reduktion der Werte um 4,8 Punkte ($p < 0,05$). Von den 20 Patienten mit endolaryngealem Ödem benötigten 13 Patienten keine Tracheostomie, 5 erhielten eine temporäres Tracheostoma und nur 2 mussten tracheostomiert werden. Bei den Armödempatienten zeigten 10 von 12 eine Umfangsreduktion um 23,3 Punkte. In der Untersuchung erwies sich die Verabreichung von Natriumselenit als effektiv und gut tolerierbar; eine invasive Maßnahme konnte bei einem Großteil der Patienten vermieden werden (Büntzel, 2010, S 90).

9.4.5 Verbesserung des Ernährungszustands bei Krebserkrankungen des Verdauungstrakts durch Selensupplementation

Die Gabe von Selen führt zu einer Reduktion von Adhäsionsfaktoren sowie Kollagenase, die für das invasive Wachstum nötig sind. Eine Untersuchung von 60 Patienten mit Krebserkrankungen des Verdauungstrakts stellte bei 100% der Fälle eine Mangelernährung fest. Neben typischen Symptomen einer Mangelernährung wie Gewichtsverlust und veränderten Laborparametern, wurden signifikant erniedrigte Selen- und Zinkwerte festgestellt. Die Supplementierung von 200 µg Selen und 21 mg Zink pro Tag führte zu einer deutlichen Verbesserung des Ernährungszustands im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der sich der Ernährungsstatus weiterhin verschlechterte. Die eingesetzten Dosierungen liegen im oberen Bereich einer physiologischen Dosis (Biesalski, 2010, S 48).

9.4.6 Anstieg antioxidativer Enzyme durch Selengaben

Auch bei Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen werden erniedrigte Selenwerte beschrieben. Patienten wurden bestrahlt und 6 Monate lang in einem Untersuchungsarm mit 400 µg Selen pro Tag supplementiert, während im zweiten Arm keine Supplementierung stattfand. In der behandelten Gruppe zeigte das

Ergebnis einen signifikanten Anstieg von Selen und antioxidativen Enzymen. Daraus lässt sich zwar nicht sicher ableiten, dass die antioxidative Abwehr durch den behobenen Selenmangel gestärkt werden kann, allerdings besteht die Annahme, dass Selen nicht nur bei der Kanzerogenese eine Rolle spielt, sondern auch bei der Krebstherapie. Auf der Basis guter wissenschaftlicher Daten wurde folgende Hypothese aufgestellt: „Wachstum und Entwicklung von Krebszellen könnten durch einen Selenmangel mit gesteigertem Bedarf oder durch allelischen Verlust von einem oder zwei Genkopien der Selenoproteine während der Tumorentwicklung bedingt sein“ (Biesalski, 2008, S.52).

9.4.7 Reduktion entzündlicher Aktivitäten der Schilddrüse

Die Schilddrüse besitzt die höchsten Gehalte an antioxidativ wirksamen Selenoenzymen. Zur Synthese von Hormonen wird in der Schilddrüse ständig Wasserstoffperoxid produziert. Um oxidative Schädigungen der Zellen zu verhindern, muss überschüssiges H_2O_2 durch GSH-Px abgebaut werden (siehe Kapitel 5.2.2). Ein kombinierter Selen-Jodmangel führt zur Atrophie der Schilddrüse und verursacht den ödematösen Kretinismus. Da die Aktivität der GSH-Px vermindert und die Sauerstoffradikale erhöht sind, kommt es zu Entzündungsreaktionen durch Nekrosen. Kontrollierte Studien belegen, dass eine Selensubstitution von 200 µg Natriumselenit pro Tag die entzündlichen Aktivitäten der Schilddrüse innerhalb von 3 bis 6 Monaten reduziert. Zu Beginn dieser Studie lag der mittlere Plasmaselenengehalt bei etwa 68 µg pro Liter und stieg am Ende der Studie auf 86 µg pro Liter deutlich an (Gärtner, 2007, S.188).

→ Die Einsatzmöglichkeiten der Selentherapie sind in Tabelle 6 nochmals zusammengefasst:

Einsatzmöglichkeiten der Selentherapie in der Krebsmedizin heute:
• Krebsvorbeugung
• Vor, während und nach der Tumoroperation

• Begleitend zur Chemotherapie
• Begleitend zur Strahlentherapie
• Bei Lymphödemen
• Nachsorge

Tabelle 6: Einsatzmöglichkeiten der Selentherapie

Quelle: Beuth, 1998, S. 64.

9.5 Fazit für die Praxis

Die neuen Daten zum Seleneinsatz in der Krebstherapie lassen folgende Schlussfolgerung ziehen: Selen ist aufgrund seiner bestimmten therapeutischen Breite ein ergänzendes und begleitendes Medikament in der Prävention und Therapie von Krebserkrankungen. Wird diese unterschritten, kann das gesundheitsförderliche Potenzial einer optimalen Expression der Selenoproteine nicht ausgeschöpft werden und eine Supplementation erweist sich als uneffektiv. Bei deutlicher und langfristiger Überschreitung können gesundheitsschädigende Nebenwirkungen auftreten.

10 Praktische Anwendung

10.1 Vorbemerkung

Die Resultate der Vielzahl von Studien zeigen auf, dass sich die antikarzinogenen Wirkungen des Selens beim Menschen manifestieren lassen (Der Onkologe, S 182 Komplementärer Seleneinsatz in der Onkologie. Mücke et al. 2010). Seine Antikrebswirkungen sind jedoch nicht absolut und nur eine Kombination mit konventionellen krebspräventiven und -therapeutischen Verfahren lässt seine Wirkungen vollkommen ausschöpfen (Schrauzer, 1998, S. 170). Hinzu kommt neben der grundlegenden Maßnahme der konsequenten Einhaltung einer gesunden

Lebensweise, auch die nach Möglichkeit regelmäßig durchgeführte Krebsvorsorgeuntersuchung. Bei einem langfristigen, präventiven Einsatz von Selen ist die bedarfsadaptierte Gabe sehr wichtig! Dazu sollte vor Beginn der Substitution eine Bestimmung des Vollblutselenspiegels durch Atomabsorptionsspektroskopie oder mittels einer geeigneten Form der Massenspektroskopie erfolgen, um die Dosishöhe zu kontrollieren; dabei ist ein Selenvollblutspiegel von $>130 \mu\text{g}$ pro Liter anzustreben (Büntzel, 2010, S. 90). Eine zweite Selenbestimmung sollte nach 3 Monaten wiederholt werden (Schrauzer, 1998, S 170).

10.2 Darreichungsformen

In Deutschland gibt es erhältliche Selenpräparate als Nahrungsergänzungsmittel in organisch gebundener Form als Selenomethionin oder Selenhefen und als Arzneimittel in Form von anorganischem Natriumselenit. Als Medikament ist Selen nur für die Substitution eines nachgewiesenen Selenmangels zugelassen, dabei sind Präparate mit einer Tagesdosis von $> 50 \mu\text{g}$ Selen verschreibungspflichtig. In der onkologischen Therapie wird aufgrund des schnellen und spezifischen Einbaus in die Selenoenzyme vorwiegend anorganisches Natriumselenit verwendet. Aus gelösten Darreichungsformen, wie Trinkampullen, Injektionen, Infusionen, erfolgt die Selenfreisetzung nahezu vollständig, was bedeutet, dass $100 \mu\text{g}$ aus z.B. einer Trinkampulle ca. $100 \mu\text{g}$ im Patienten entsprechen. Bei festen Formen, wie z.B. Tabletten ist die Bioverfügbarkeit mit zwei Drittel geringer; d.h. die Gabe von 1 Tablette mit $300 \mu\text{g}$ entspricht einer Menge von $200 \mu\text{g}$ im Patienten (Holzhauer, 2010, S 90).

10.3 Dosierung

Empfehlungen bezüglich einer adjuvanten Selenmedikation gehen in der Fachliteratur stark auseinander. Das American Institut for Cancer Research (AICR) gibt eine generelle Empfehlung, die tägliche Selenaufnahme in Höhe der jeweiligen

RDA-Werte nicht zu überschreiten. Das AICR kommt zu dem Schluss, dass Patienten unter Chemo- und Bestrahlungstherapie sich nach dem Upper Intake Level-Wert richten sollen, was bei Selen eine Aufnahme von 400 µg pro Tag entspricht (Ströhle, 2010, S. 163). Unter anderen empfehlen Mücke et al. kurz vor und während der Chemo- und Strahlentherapie Tagesdosierungen von 500 bis 1000 µg, um einen optimalen Selenwert im Blut zu erreichen und somit die Belastungen während der Therapie abzufangen (Mücke et al., 2010, S. 185). Auch Gröber et al. geben diese Empfehlungen in der tumorreduktiven Phase an. Zu krebspräventiven Zwecken sind Gaben von 100-300 µg täglich unbedenklich (Tabelle 7) (Gröber, 2010, S. 92). Wichtig ist hierbei die regelmäßige Untersuchung (2 bis 3-mal jährlich) des Selenstatus im Serum oder Vollblut, um zu kontrollieren, ob der jeweilige effektive Bereich im Vollblut oder Serum eingehalten wird (Mücke et al., 2010, S. 185). An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass es gerade im Hinblick auf die optimale Dosierung während der Krebstherapie weiterer Daten bedarf.

Therapiephase	Dosierung (µg Selen pro Tag)	Rationale
Krebsprävention	100-300	
Diagnose bis Therapiebeginn	500	Schnelles Auffüllen des Selen-Pools im Körper
Während tumorreduktiver Therapie	1000	Höhere Dosierung zum Abfangen der Belastungen

Tabelle 7: Einsatzmöglichkeiten für Selen in der Onkologie (vorwiegend als Natriumselenit).

Quelle: Gröber, 2010, S. 92.

11 Ausblick

Die Anwendung komplementärmedizinischer Diagnostik- und Therapiemaßnahmen ist in der Krebstherapie von immer größerer Bedeutung. Sie resultiert aus dem verständlichen Wunsch des Patienten, keinen Versuch auszulassen, welcher zu einer Heilung oder Verbesserung der Lebensqualität führen kann. Über unspezifische Immunmodulation, antioxidative und stabilisierende Aktivitäten erzielt die Selentherapie Wirkungen sowohl in der Prävention von Krebserkrankungen, in der Therapie wie auch als adjuvante, begleitende Maßnahme während der Erkrankung. Um sich in der Zukunft einen festen Platz als komplementäre Therapie in der Onkologie zu sichern, müssen (u.a.) zur Selentherapie weitere Wirksamkeitsnachweise geführt werden. Dabei sollten kleine, methodisch anfechtbare klinische Studien zugunsten großer Optimierungsstudien, mit dem Ziel der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit, aufgegeben werden. Um verbindliche Empfehlungen für den Einsatz von Selen in der Onkologie, gerade im Hinblick auf die optimale Dosierung und die richtige Selenform, liefern zu können, bedarf es weiterer großangelegter kontrollierter klinischer Studien. Das Ziel sollte sein, das vorhandene Potenzial zu aktivieren und Standardtherapien mit komplementären Therapieansätzen individuell in der Praxis zu vereinen. Für eine qualifizierte Prüfung komplementärer Therapieformen und Medikamente sind staatliche Fördermittel unabdingbar.

12 Literaturverzeichnis

Aid Infodienst Ernährung, Landwirtschaft, Verbraucherschutz e.V. (2009). Nahrungsergänzungsmittel. Nutzen oder Risiko.

Beuth, J. (2007). Evidenzbasierte Komplementärmedizin, in: Der Onkologe, Nr. 13, 534-542.

Beuth, J. Drebing, V. (2006). Selen gegen Krebs. Unterstützung in der Tumorprävention und -therapie. Stuttgart: Trias Verlag.

Biesalski, H. (2008). Mikronährstoffsupplemente bei onkologischen Patienten, in: Der Onkologe, Nr.14, S. 45-57).

Biesalski, H., Grimm, P. (2004). Taschenbuchatlas Ernährung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Büntzel, J., Micke, O. (2008). Komplementäre und alternative Medizin bei Krebserkrankten, in: DerOnkologe, Nr.14, 73-80.

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. Die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Selen. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. <http://www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=4&page=9>. Stand 04.06.2011.

Ebermann, R., Elmadfa, I. (2011). Lehrbuch Lebensmittelchemie und Ernährung. Berlin: Springer Verlag.

Elmadfa, R., Leitzmann, 2004. Ernährung des Menschen. Stuttgart: Ulmer Eugen Verlag.

Gärtner, R. (2007). Wichtige Spurenelemente für die Schilddrüse, in: Prävention und Gesundheitsförderung, Nr. 2, S.185- 190.

Gladtko, E., Heimann, G., Eckert, I. (1979). Spurenelemente. Analytik, Umsatz,

Bedarf, Mangel und Toxikologie; Symposium in Bad Kissingen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Gröber, U., Büntzel, J., Kister, K., Holzhauer, P. (2010). Selen. Diagnose und Therapieverfahren, in: Holzhauer, P., Gröber, U. (Hrsg.), Checkliste Komplementäre Onkologie, Stuttgart: Hippokrates Verlag, S. 82-93.

Haas, H. (1995). Mechanismen des Transports von Mineralstoffen und Spurenelementen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Jenik, H., van Leendert, R. (2002). Basisprogramm für alle Tumorpatienten. Krebs und Ernährung, in: Beuth, J. (Hrsg.), Grundlagen der Komplementäronkologie, Stuttgart: Hippokrates Verlag, S.103-113.

Kasper, H. (2009). Ernährungsmedizin und Diätetik. München: Urban & Fischer Verlag.

Köhrle, J., Schomburg, L. (2006). Selen, Selenoproteine, Selenmangel, Selenvergiftung, in: Schauder, P., Ollenschläger, O. (Hrsg.), Ernährungsmedizin. Prävention und Therapie, München: Urban & Fischer Verlag, S. 149-158.

Lombeck, I. Kasperek, K., Feinedegen, L., Bremer, H. (1979). Spurenelemente, Analytik, Umsatz, Bedarf, Mangel und Toxikologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Mortimer, C., Müller, U. (2003). Das Basiswissen der Chemie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Mücke, R., Schomburg, L., Büntzel, J., Gröber, U., Holzhauer, P., Micke, O. (2010). Komplementärer Seleneinsatz in der Onkologie, in: Der Onkologe, Nr. 16, S. 181-186.

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

Universitätsverlag Jena.

Pfannhauser, W. (2008). Essentielle Spurenelemente in der Nahrung. Berlin: Springer Verlag.

Pfeil, W. (2008). Das große Tafelwerk. Formelsammlung. Berlin: Cornelsen Verlag.

Qiao, Y., Dawsey, S., Kamangar, F., Fan, J., Abnet, C., Sun, X., Johnson, L., Gail, M., Dong, Z., Yu, B., Mark, S., Taylor, P. (2009). Total and Cancer Mortality After Supplementation With Vitamins and Minerals: Follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial, in: Oxford Journals, Nr. 101, S. 507-518.

Robert-Koch-Institut (2006). Selen in der Umweltmedizin. S. 88- 102.

Saller, R., Römer-Lüthi, C., Brignoli, R., Meier, R. (2007). Zur klinischen Bedeutung von Selen: Ein systematischer Review, in: Schweizerische Zeitschrift GanzheitsMedizin, Jg. 19, Nr. 6, S. 333-340.

Sagowski, C., Wenzel, S., Tesche, S., Jenicke, L., Kehrl, W., Roeser, W., Metternich, F. (2004). Reduktion akuter radiogener Schädigungen durch Natriumselenit, in: HNO, Nr. 52, S. 1067-1075.

Schomburg, L., Schweizer, U., Holtmann, B., Flohe, L., Sendtner, M. (2003). Gene disruption discloses role of selenoprotein P in selenium delivery to target tissues, in: Biochemical J. 370, S. 397-402.

Schrauzer, G. (1998). Selen. Neue Entwicklungen aus Biologie, Biochemie und Medizin. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag.

Schuhardt, P., Hahn, A. (2010). Die Bedeutung von Eisen, Zink und Selen in der Ernährung des Menschen, in: Ernährungsumschau, 57 Jg., Nr.10, S.545-548.

Stoll, J. (2009). Selen, Prävention von Prostatakrebs und Diabetes. Fakten zur

SELECT-Studie, in: Deutsche Zeitschrift für Onkologie, Nr. 41, S. 115-117.

Stoll, G. (2007). Selen in der Tumorprävention. Deutsche Zeitschrift für Onkologie, Nr. 39, S. 58-63.

Ströhle, A., Zänker, K., Hahn, A., (2010). Ernährung in der Onkologie- Die Bedeutung von Mikronährstoffen, in: Deutsche Zeitschrift für Onkologie, Nr. 42, S. 157-167.

World Health Organisation (1996). Trace elements in human nutrition and health, S. 119

Xia Y., Hill, K., Byrne, D., Xu, J., Burk, R. (2005). Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China, in: American Journal for Clinical Nutrition, Nr. 81, S. 829-834.

13 Schriftliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass die Arbeit mit dem Titel „**Bedeutung von Selen in der Krebstherapie**“ ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt wurden.

Hamburg, im August 2011

Anna Hinz