



Contents lists available at ScienceDirect

Perspectives in Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/permed



EINGELADENER ÜBERSICHTSARTIKEL

Supplementieren oder nicht? Das Spurenelement Selen



Ulrich Schweizer^{1,*}, Josef Köhrle², Stefanie Schweizer³

¹ Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

² Institut für Experimentelle Endokrinologie, Charité-Universitätsmedizin, Berlin

³ Donatus Apotheke, Bornheim

Eingegangen am 10. Mai 2013; angenommen am 5. November 2013

Online verfügbar seit 20. November 2013

SCHLÜSSELWÖRTER

Selenocystein;
Selenomethionin;
Glutathionperoxidase;
Schilddrüsenhormon;
Autoimmunerkrankung;
Krebsprävention;
Risikogruppen;
Selenmangel

Zusammenfassung Das Spurenelement Selen hat eine wechselvolle Geschichte: Einerseits ist es ein essentielles Spurenelement, andererseits ist es toxisch in höheren Dosen. Abhängig von den Umständen mag es krebspräventiv oder krebsauslösend sein. Dieser unübersichtlichen Datenlage liegt eine komplizierte Bio-Chemie des Selen zugrunde, vor deren Hintergrund viele scheinbar widersprüchliche Beobachtungen verständlich werden. Macht man sich nicht die Mühe, diese Bio-Chemie zu verstehen, kommt man je nach Neigung schnell zu Pauschalurteilen pro oder contra Selen. Dieser Artikel soll einen ersten Einstieg in die Biochemie des Selen erleichtern.

© 2013 Elsevier GmbH. All rights reserved.

Inhalt

Selen: Essentielles Spurenelement oder Wunderdroge?	73
Selen hat eine wechselvolle Geschichte	73
Vorkommen von Selen in der Nahrung	73
Suboptimale Selenversorgung in Deutschland	73
Therapeutisches Selen	74
Geringe therapeutische Breite	74
Molekularbiologie des Selen	76
Funktionen von Selenoproteinen	77
Supplementieren oder nicht?	77
Offenlegung von Interessenkonflikten	77

* Korrespondenzadresse: Prof. Dr. U. Schweizer, Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Nussallee 11, D-53115 Bonn. Tel.: 0228-73-4444.

E-Mail-Adresse: uschweiz@uni-bonn.de (U. Schweizer).

Selen: Essentielles Spurenelement oder Wunderdroge?

Das Spurenelement Selen wurde lange Zeit als giftiges Element verkannt. Erst Mitte des letzten Jahrhunderts wurde gefunden, daß es ein essentielles Spurenelement für Säuger ist [1]. Es dauerte aber fast weitere fünfzig Jahre, bis Beiträge aus der Molekularbiologie, der Biochemie, den Ernährungswissenschaften und aus der Epidemiologie ein zusammenhängendes Bild zeichnen, das unserem heutigen Verständnis der Selenwirkungen zugrunde liegt [2]. Als essentieller Bestandteil von Enzymen, die Redoxreaktionen katalysieren, ist es heute in Anti-Ageing Produkten oder Präparaten der orthomolekularen Medizin enthalten. Was ist Mythos und was ist Wissenschaft? Welche physiologischen Funktionen hat Selen und wie verhalten sich diese zu den vielfältigen Gesundheitswirkungen, die Selen haben soll? Welche Präparate sind für welche Indikationen verfügbar? Und soll man Selen supplementieren?

Selen hat eine wechselvolle Geschichte

Von Berzelius im Jahre 1817 entdeckt, wurde Selen noch in den 1930er Jahren für krebsauslösend gehalten. Erst seit 1957 wissen wir, daß es ein essentielles Spurenelement ist. Es dauerte bis 1973, bis das erste Selenoprotein in Säugern identifiziert wurde [2]. In der Folgezeit wurden einige Mangelsyndrome bei Nutz- und Haustieren sowie Menschen mit Selenmangel assoziiert (Tabelle 1). Dabei war die Datenlage bei Nutztieren jedoch meist eindeutiger als beim Menschen. So fand man z.B. bei der Keshan Krankheit, einer endemischen Kardiomyopathie in einer selenarmen chinesischen Provinz, daß die Infektion mit einem Coxsackievirus die Krankheit auslöst, die allerdings unter den selenarmen Bedingungen dort den schweren Verlauf nimmt [3]. Zumindest im Tierversuch steigern auch Influenzaviren ihre Virulenz unter selenarmen Wirtsbedingungen. Es gibt nur wenige Berichte zu Selenmangelsyndromen bei vollständig parenteral ernährten Patienten, die mitunter Muskelschwäche und Kardiomyopathien entwickelten, bis sie ausreichend mit Selen versorgt wurden. Viele Hinweise aus kleineren Studien, daß die Häufigkeit bestimmter Krebsarten bei niedrigerem Selenstatus erhöht ist, haben die Nationalen Gesundheitsinstitute der USA (NIH) motiviert, eine sehr große klinische Studie zu initiieren, die das Ziel hatte herauszufinden, ob Selen tatsächlich eine krebspräventive Wirkung hat. In dieser "SELECT" Studie (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) sollten 12.000 Männer in den USA mit Placebo, Selen, Vitamin E oder einer Kombination von Selen und Vitamin E über 12 Jahre behandelt werden. Primäres Ziel war es, die Häufigkeit von Prostatakrebs, und in zweiter Linie auch von Kolonkarzinom und anderen Krebsarten zu beobachten. Diese Studie wurde aber vorzeitig abgebrochen, weil die erwartete krebspräventive Wirkung wohl nicht mehr erreichbar war und weil im Vitamin E Arm sogar adverse Effekte sich andeuten, die jedoch statistisch noch nicht signifikant waren [4]. Parallel wurde die sogenannte PREADVICE Studie mit demselben Patientenkollektiv gestartet, die Aufschluß geben sollte, ob durch die Gabe der Antioxidantien Selen und Vitamin E die Wahrscheinlichkeit sinkt, an Alzheimer zu

erkranken. Heute findet man viele Berichte, die nahelegen, daß niedrige Selenwerte mit allerlei Erkrankungen assoziiert seien. Während Assoziationen von Krankheitsbildern mit dem Selenstatus einer Studienpopulation keine ursächlichen Zusammenhänge beweisen können, kommt den in den letzten Jahren gefundenen genetischen Erkrankungen, die den Selenstoffwechsel betreffen, eine besondere Rolle zu. So wurde gefunden, daß Mutationen im Gen für Selenoprotein N (SePN) beim Menschen zu einer bestimmten Form von Muskeldystrophie führen [5]. Bei dieser Krankheit konnte sogar zweifelsfrei nachgewiesen werden, daß allein der Mangel an Selen im Genprodukt die Symptome auslöst. Eine angeborene Stoffwechselstörung bei der Verwertung von Selen geht mit Mutationen im *SECISBP2* Gen einher, die sich in einem sehr vielgestaltigen Syndrom äußert, das unter anderem Wachstum, Stoffwechsel, Fertilität und Immunsystem beeinträchtigt [6,7]. Vor kurzem wurde eine noch schwerere angeborene Stoffwechselstörung der Selenverwertung mit Mutationen im *SEPSECS* Gen gefunden, welche eine Neurodegeneration auslöst und schließlich zum frühen Tod von betroffenen Kindern führt [8].

Vorkommen von Selen in der Nahrung

Selen liegt in der Nahrung vor allem als Selenocystein (tierisch) und Selenomethionin (pflanzlich) proteingebunden vor. Als Selenoproteine werden nur Proteine bezeichnet, die spezifisch Selenocystein enthalten. Dabei spielt der Selengehalt des Ackerbodens eine wichtige Rolle. Daher sind Weizen und andere Cerealien aus den USA viel selenreicher als heimisches Getreide. Eine gute Quelle für Selen ist auch Seefisch. In der Tierzucht werden Schweine, Rinder und Geflügel schon seit einiger Zeit mit Selen supplementiert, so dass wir in Deutschland das meiste Selen über tierische Produkte aufnehmen.

Suboptimale Selenversorgung in Deutschland

Wieviel Selen soll man täglich aufnehmen? Der britische National Research Council empfiehlt etwa 1 µg pro kg Körpergewicht, also ca. 60 µg für Frauen und ca. 75 µg für Männer. Genug, um einen Serumselenspiegel von ca. 95 µg/L aufzuweisen, denn unter dieser Bedingung kann die Aktivität der (selenabhängigen) Glutathionperoxidase (GPx) im Plasma nicht weiter durch Selen gesteigert werden. Ob eine maximale Plasma-GPx Aktivität überhaupt nötig ist, bzw. den Selenstatus eines Menschen korrekt widerspiegelt, ist allerdings umstritten. Die WHO empfiehlt z.B. eine Tagesdosis von 55 µg für Frauen und Männer, die Deutsche Gesellschaft für Ernährung 30-70 µg. Würde man aber nicht die Plasma-GPx, sondern die GPx der Blutplättchen als Referenz wählen, so müßte man 80-100 µg Selen täglich aufnehmen. Diesen Wert erhält man auch, wenn man die Maximierung des Selentransportproteins im Plasma, Selenoprotein P, anstrebt [9]. Was immer man als Referenz wählt – die durchschnittliche Selenaufnahme in Deutschland liegt bei 47 µg für Männer und 38 µg für Frauen, also unterhalb der Empfehlung der WHO. Es wird angenommen, daß Erkrankungen, die mit oxidativem Streß einhergehen, wie bei der Keshan Krankheit bei leichtem Selenmangel schwerer verlaufen. In Finnland, wo die Böden extrem selenarm sind,

Tabelle 1 Bekannteste Selenmangelsyndrome bei Mensch und Tier.

Name	Vorkommen	Pathologie	Kommentar
Keshan Krankheit	China	Herzmuskel-erkrankung	Ausgelöst durch Coxsackievirus
Kaschin-Beck Krankheit	Sibirien	Osteoarthritis, Gelenkvergrößerung	möglicherweise nutritiver Ko-Faktor
Myödematöser Kretinismus	Zaire	Schilddrüsen-unterfunktion	kombinierter schwerer Jod- und Selenmangel
Weißfleischigkeit	bei Kälbern	Muskelschwäche	wird durch Selen im Futter verhindert
Total Parenterale Ernährung	Klinik	Myopathien	Supplementation mit Spurenelementen

zog man daher aus dem niedrigen Selenstatus der Bevölkerung die Konsequenz und fügte Mineraldüngern für die Landwirtschaft Selenat zu. Tatsächlich führte diese Selen-substitution zur Normalisierung der Blutselenwerte sowie der Selenmenge in der Muttermilch. Es war natürlich nicht möglich, eine Hälfte der finnischen Bevölkerung von der Supplementation auszuschließen. Nun ist es schwierig, die beobachteten Veränderungen im Auftreten von Krankheiten einzuordnen, da sich im gleichen Zeitraum auch die Lebensweise der Finnen geändert hat.

Therapeutisches Selen

Selenverbindungen werden derzeit bei verschiedenen Krankheitsbildern eingesetzt, vor allem bei entzündlichen Erkrankungen wie Hashimoto Thyreoiditis und Rheuma, sowie als begleitende Medikation bei Strahlentherapie oder Behandlung mit Zytostatika (Tabellen 2 und 3). Für therapeutische Anwendungen von Selenverbindungen bei rheumatoiden Erkrankungen und Arthritis liegen bisher jedoch noch keine größeren kontrollierten prospektiven Studien vor. Aus kleineren Studien gibt es Hinweise auf positive Wirkungen der Selentherapie und Supplementation bei bestimmten Radiotherapien, da Nebenwirkungen der Strahlung abgeschwächt werden konnten. Adäquate Selensupplementation (z.B. durch ausgewogene Ernährung, Selen haltige Nahrungsergänzungsmittel oder Supplementation mit Selenpräparaten verbessern den individuellen Selenstatus, der bei einer Reihe gutartiger aber auch maligner Erkrankungen beeinträchtigt ist. Positive Ergebnisse der Therapie mit Natriumselenit bei Sepsis mit verbessertem Überleben und kürzerer Dauer der intensivmedizinischen Behandlung vorwiegend bei Männern führten zu weiteren noch laufenden klinischen Studien. Mehrere kontrollierte Studien ergaben positive Effekte der Supplementation mit verschiedenen Selenformen bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse (Autoimmunthyroiditis von Typ M. Hashimoto und bei postpartaler Schilddrüsenentzündung), sowie in einer europäischen Studie auch bei milden Formen des M. Basedow. Therapeutische positive Effekte, auch im Hinblick auf Strumanentwicklung und Schilddrüsenknoten traten überwiegend bei Patienten mit suboptimalem Selenstatus auf, jedoch nicht bei gutem nutritiven Selenstatus. Aus einer europäischen Populationsstudie von postmenopausalen Frauen (OPUS) gibt es neue Hinweise auf eine positive Auswirkung eines adäquaten Selenstatus auf die Knochendichte und Verringerung des Knochenabbaus. Hieraus können

jedoch noch keine Konsequenzen für Prävention oder Therapie der Osteoporose gezogen werden.

Geringe therapeutische Breite

Ein Grund, weshalb von einer unkritischen Selbstmedikation mit Selenpräparaten sicherheitshalber abgeraten wird, ist die relativ geringe therapeutische Breite des Selens. Hohe therapeutische Selendosen, wie oben erwähnt, sollten nur unter ärztlicher Kontrolle verabreicht werden. Während noch die Einnahme von 200 µg Se pro Tag über Jahre in verschiedenen Studien zu keinerlei unerwünschten Nebenwirkungen führte, kam es schon zu mehreren dokumentierten Fällen einer Selenosis (Selenvergiftung) bei absichtlicher oder unabsichtlicher Überdosierung. Selenosis ist ohne Anhaltspunkte schwer zu diagnostizieren, da die Krankheitssymptome (Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen, Haarausfall, Brüchigkeit von Fingernägeln) uncharakteristisch sind. Einziger Hinweis kann der knoblauchartige Geruch der Atemluft sein, da Selen bei sehr hoher Aufnahme als Methyl- und Dimethylselenid ausgeatmet wird. Die Symptome der Selenosis sind reversibel nach Beendigung der übermäßigen Selenzufuhr.

Die Studie, die hauptsächlich zur Motivation der SELECT Studie führte, legte nahe, daß die Selensupplementation nur dann die Krebsinzidenz erniedrigte, wenn die Probanden zu Beginn der Studie einen Selenstatus von weniger als 105 µg Se/L Plasma aufwiesen [10]. Leider führte eine unkontrollierte Selensupplementation von Lebensmitteln und durch Nahrungsergänzungsmittel bei der Studienpopulation von SELECT dazu, daß der mittlere Selengehalt bei Beginn der Studie schon über 120 µg/L lag. So kam es, daß diese sehr teuren Studien schon nach wenigen Jahren abgebrochen wurden, als sich abzeichnete, daß sich der erwartete positive Effekt nicht einstellen würde. Als Grund wurde aber eine nicht signifikante Verschlechterung der Insulinsensitivität (wie beim Typ II Diabetes) bei der Selengruppe angeführt. Tatsächlich ist bekannt, daß eine überphysiologische Aktivität der selenabhängigen Glutathionperoxidase (GPx) im Tierversuch die Insulinsensitivität verschlechtert [11].

Es gibt zwei bedeutende pharmazeutische Unternehmen in Deutschland, die Natriumselenit-Präparate herstellen, die Forschung des Selens unterstützen und auch für die Verbreitung der Ergebnisse bei Ärzten, Apothekern und Patienten sorgen. Es ist erfreulich, daß mittlerweile nicht nur die Spezialisten in den Kliniken Selen einsetzen, sondern auch Internisten, HNO-Ärzte und Gynäkologen die Einnahme von Selen empfehlen.

Tabelle 2 Studien zur therapeutischen Wirksamkeit von Selenpräparaten (bisher ist nicht eindeutig geklärt, ob verschiedene selenhaltige Verbindungen und Präparate auf verschiedene Endpunkte gleich wirksam sind, da unterschiedliche Stoffwechselreaktionen und Aktivierungen für Selenit, Selenat, Selenomethionin und selenhaltige Hefen erforderlich sind).

	Studiendesign	Patienten	Dosierschema	Resultat
Hashimoto Thyreoiditis =chron. Autoimmunschilddrüsenentzündung	blind, plazebo-kontrolliert, prospektiv	70 Frauen mit durchschnittlichem Alter von $47,5 \pm 0,7$ Jahren	200 µg Na-Selenit täglich für 3 Monate zusätzl. L-Thyroxin (für normale TSH-Werte) keine Zugaben von Vitaminen, Spurenelementen, Kortikoiden od. and. antientzündl. Stoffen	signifikante Senkung der Autoantikörperkonzentration gegen thyreoidale Peroxidase in Verum um 36% und in Plazebo um 12% und damit Eindämmung der Thyreoiditis
rheumatische Erkrankungen	Dosisfindungsstudie	mit mäßig aktiver rheumatoider Arthritis	über 4 Wochen	dosisabh. Rückgang d. humoralen Entzündungsparameter, insbes. des C-reaktiven Proteins, Verbesserung d. Ritchie-Index (Dauer d. Morgensteifigkeit), d. Funktionsindex nach Lee sowie d. Schmerzindex nach McGill
Prostatakarzinom	multizentrisch, randomisiert, doppelblind, plazebo-kontrolliert	1312 Patienten	200 µg Selenhefe täglich über 4,5 Jahre	signifikant erniedrigte Prostatakarzinominzidenz um 63%
begleitende Therapie bei Krebs-erkrankung	Anwendungsbeobachtung in der adjuvanten Therapie	570 Malignom-Patienten (27% nach OP); 37% der Patienten mit Metastasen	initial ca. 200 µg Selen, nach 12 bzw. 24 Wochen 150 µg Selen als Na-Selenit	deutliche Verbesserung tumorbedingter Symptome: schlechtes Allgemeinbefinden, Erschöpfung, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Immunschwäche, eingeschr. Lebensqualität, Tumorschmerzen

Tabelle 3 zusammenfassende Dosierempfehlungen für Selenpräparate bei Tumorprävention und –therapie:.

Dosierempfehlung		[µg/Tag]	Anwendungsdauer
Tumorprävention	bei Nichtrisikogruppen	50 – 100	unbegrenzt
	bei Risikogruppen	100	unbegrenzt
Operation	präoperativ	300	1 – 2 Tage
	OP-Tag	900	1 Tag
Chemotherapie	postoperativ	300	
	vor 1. Chemotherapie	900	1 – 2 Tage
Strahlentherapie	behandlungsfreie Tage	300	1.-5. Behandlungstag
	vor 1. Bestrahlung	900	ab 6. Behandlungstag
	während Behandlung	300	1 – 2 Tage
Tumornachsorge	behandlungsfreie Tage	300	
	ohne od. bei stabilem Resttumor	100	unbegrenzt
	bei fortgeschrittenen Tumoren od. Metastasierung	200	unbegrenzt

Quelle: Cefak KG „Selen- ein essentielles Spurenelement“; Kempten

Die steigende Aufmerksamkeit hinsichtlich Selen substitution zeigt der Markt der Selenpräparate. Bisher gab es vorwiegend verschreibungspflichtige Arzneimittel in Dosierungen von 100 bis 1000 µg mit der Indikation des nachgewiesenen Selenmangels, der über die Ernährung nicht behoben werden kann. Doch nun stehen auch kostengünstigere Nahrungsergänzungsmittel in den Dosierungen von 50 bis 200 µg zur Verfügung. Diese haben für die Firmen den Vorteil, daß sie keine aufwendigen und kostenintensiven Zulassungsverfahren durchlaufen müssen, aber trotzdem die wichtigsten Dosierungen als für den Organismus schnell verfügbares Natriumselenit zur gezielten zusätzlichen Selenversorgung abdecken. Außerdem fallen bei Nahrungsergänzungsmitteln anders als bei Arzneimitteln keine Zuzahlungen an. In der Apotheke erhältliche Selenpräparate sind in [Tabelle 4](#) zusammengefaßt.

Molekularbiologie des Selens

Der Einbau von Selen in Selenoproteine ist sehr ungewöhnlich: Das Spurenelement wird als Aminosäure Selenocystein (Sec), die Selen anstelle von Schwefel enthält, während der Proteinbiosynthese am Ribosom in Enzyme eingebaut [12]. Der klassische genetische Code, wie er in den sechziger Jahren von Nirenberg und Khorana aufgeklärt wurde und so heute in den Lehrbüchern steht, kennt allerdings kein spezifisches Codewort für Selenocystein; vielmehr wird UGA, welches sonst als Stoppsignal wirkt, im Zusammenhang mit einem weiteren Signal zu Selenocystein umcodiert. Dieses Signal heißt Selenocystein-Insertionssequenz (SECIS) und befindet sich außerhalb der kodierenden Sequenz der mRNA. Es gibt außerdem eine Selenocystein-spezifische tRNA (tRNA^{Sec}), welche UGA

Tabelle 4 Selenpräparate im Handel

Auswahl von Präparaten, die nennenswerte Selen-Konzentrationen enthalten:

Kein Anspruch auf Vollständigkeit. Stand: April 2013.

4.1. Arzneimittel bei nachgewiesenem Selenmangel angewendet, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann.

Name des Präparates	Wirkstoff, Wirkstoffmenge pro Einheit	Firma, Darreichungsformen
Cefasel	Natriumselenit 5 H ₂ O	Cefak
50 µg AP	50 µg Selen	Tabletten
100 µg RP	100 µg Selen	Tabletten, Tropfen, Ampullen zur Injektion, Trinkampullen
300 µg RP	300 µg Selen	Tabletten, Ampullen
Selenase	Natriumselenit 5 H ₂ O	Biosyn
50 AP	50 µg Selen	Tabletten, Trinkampullen
Selenase RP	79 µg Selen	Tabletten
100 RP	100 µg Selen	Ampullen, Trinkampullen
300 RP	300 µg Selen	Tabletten
Selen-loges	Natriumselenit 5 H ₂ O	Dr. Loges
300 RP	300 µg Selen	Tabletten

4.2. Nahrungsergänzungsmittel zur gezielten zusätzlichen Selenversorgung

Name des Präparates	Wirkstoff, Wirkstoffmenge pro Einheit	Firma, Darreichungsformen
Cefasel nutri	Natriumselenit 5 H ₂ O	Cefak
Cefasel 50 nutri	50 µg Selen	Tabts
Cefasel 100 nutri	100 µg Selen	Tabts, Brausetabletten, Stix
Cefasel 200 nutri	200 µg Selen	Tabts
Selenase	Natriumselenit 5 H ₂ O	Biosyn
100 XL	100 µg Selen	Tabletten
200 XXL	200 µg Selen	Tabletten
Selen-loges	Natriumselenit 5 H ₂ O	Dr. Loges
50 NE	50 µg Selen	Tabletten
100 NE	100 µg Selen	Tabletten
200 NE	200 µg Selen	Tabletten
L-Selenomethionine	Selenomethionin	Orthica
100	100 µg Selenomethionin	Kapseln
200	200 µg Selenomethionin	Kapseln
Cell-Life	Selenhefe	Standard Pharma
50	50 µg Selenhefe	Tabletten
100	100 µg Selenhefe	Tabletten
SelenoPrecise	84 mg Selenhefe = 100 µg Selen	Pharma Nord GmbH Dragees

AP = apothekenpflichtig RP = rezeptpflichtig

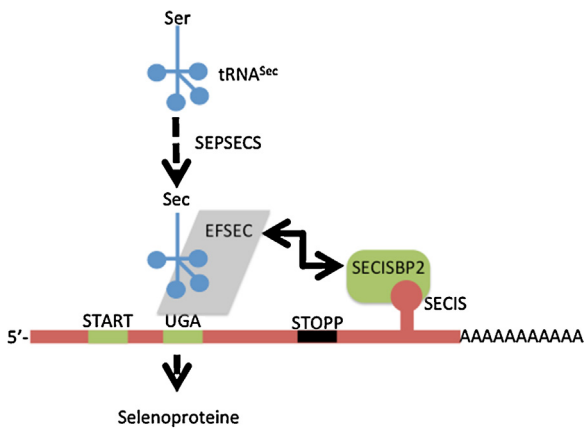


Abb. 1 Die Biosynthese von Selenoproteinen ist ungewöhnlich. Die Aminosäure Selenocystein wird enzymatisch durch Selenocysteinsynthase (SEPSECS) aus Serin-tRNA^{Sec} und Selenophosphat gebildet und als Sec-tRNA^{Sec} von einem eigenen Translationsfaktor (EFSEC) zum Ribosom gebracht. Dazu ist eine Interaktion von EFSEC mit dem SECIS-bindenden Protein (SECISBP2) notwendig, welches die Selenocystein-Insertionssequenz (SECIS) der mRNA bindet. Kommt diese Interaktion nicht zustande, wird das UGA Codon in der mRNA als STOPP gelesen und die Proteinbiosynthese frühzeitig abgebrochen.

erkennt, und einen eigenen Elongationsfaktor (EFSEC) besitzt, der ausschließlich tRNA^{Sec} zum Ribosom bringt. Dabei vermittelt das SECIS-bindende Protein (SECISBP2), zwischen dem Selenocystein-Einbausignal und dem Translationsfaktor EFSEC. Daher betreffen Mutationen im *SECISBP2* auch die gesamte Selenoproteinbiosynthese. Während die bekannten Mutationen in *SECISBP2* relativ mild sind, führen Mutationen im Gen für Selenocysteinsynthase (*SEPSECS*) fast vollständig zum Ausfall des ganzen Stoffwechselweges mit entsprechend schlimmeren Folgen. Der ganze Prozeß wird im Kasten nochmals graphisch veranschaulicht (Abb. 1). Unter dem Strich kann man jedoch sagen, daß die Natur zum Zwecke des Austauschs eines Schwefelatoms gegen ein Selenatom in einem Protein einen erheblichen mechanistischen Aufwand treibt. Dieser Aufwand erklärt sich jedoch mit der um Größenordnungen höheren katalytischen Aktivität von Selenoenzymen gegenüber ihren Schwefelvarianten.

Funktionen von Selenoproteinen

Das erste Säugerenzym, das 1973 als Selenoprotein identifiziert wurde, war die Glutathionperoxidase aus roten Blutkörperchen, welche Wasserstoffperoxid und organische Peroxide entgiftet [13, 14]. Völlig überraschend kam 1990 die Entdeckung, daß auch die Schilddrüsenhormon-Dejodasen, welche das aktive T₃ aus T₄ herstellen bzw. Schilddrüsenhormone abbauen, ebenfalls Selen enthalten [15, 16]. Mit ihrem teilweisen Ausfall hängt das Krankheitsbild beim *SECISBP2*-Syndrom zusammen. Erst 1996 wurde erkannt, daß auch die längst bekannten Thioerodoxinreduktasen bei Säugern Selenoenzyme sind [17]. Wir konnten mit Hilfe transgener Mäuse zeigen, daß Selenoprotein P (SePP), welches etwa die Hälfte des Plasmaselens bindet, für die Verteilung des Selens im Körper eine eminente Rolle spielt. Fehlt SePP

im Tier, so kommt es trotz adäquater Ernährung u.a. zu einem eklatanten Selenmangel im Gehirn mit Neurodegeneration und gelegentlichen epileptischen Anfällen. Die Tiere konnten jedoch durch zusätzliche Selengabe normalisiert werden [18–20]. Anhand metabolischer Markierung mit ⁷⁵Se schätzt man, daß es in Säugern bis zu 35 Selenoproteine geben könnte. Bisher wurden aber erst 25 Gene für Selenoproteine identifiziert, von denen manche mehrere Isoenzyme kodieren [21].

Supplementieren oder nicht?

Selen ist ein essentielles Spurenelement. Es ist an einer Vielzahl von Prozessen, von der Schilddrüsenhormonaktivierung bis zum Peroxid-Abbau beteiligt [22]. Durch intensive Forschung, vor allem in den letzten zwanzig Jahren, sind wir einem vollständigen Verständnis seiner Rolle in der Biologie näher gekommen. Während Selenmangelsyndrome in Deutschland kein Gesundheitsproblem darstellen, verdichten sich die Hinweise, daß eine suboptimale Selenversorgung den Verlauf anderer Erkrankungen verschlimmern kann. Ohne Frage erreichen wir in Deutschland in der Regel nicht die empfohlenen Selenspiegel, egal welche Empfehlung wir zugrunde legen. Insofern erscheint der Einsatz von selenreicher Nahrung oder Nahrungsergänzungsmitteln mit Selen sinnvoll, insbesondere für Risikogruppen. Dazu zählen nach derzeitigem Kenntnisstand strikte Veganer, Vegetarier, Frühgeborene und Patienten mit total parenteraler Ernährung, Cystischer Fibrose oder Phenylketonurie. Deutlich davon abzugrenzen ist jedoch die therapeutische Selengabe z.B. im Rahmen der Krebstherapie oder Intensivmedizin. Hier werden unter ärztlicher Kontrolle sehr hohe Selendosen verabreicht, die keinesfalls durch Selbstmedikation dauerhaft erreicht werden dürfen. Die Hinweise, daß sehr hohe (allerdings in Deutschland kaum ohne nachhaltige Supplementation erreichbare) Selenspiegel zu Insulinresistenz führen können, führen abermals vor Augen, daß die Dosis das Gift macht und von einer unreflektierten hohen Supplementation abgeraten werden muß.

Offenlegung von Interessenkonflikten

Bei keinem der Autoren besteht ein Interessenkonflikt.

Literatur

- [1] Schwarz K, Foltz CM. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *Nutrition* 1957;15:255–64.
- [2] Flohé L. The labour pains of biochemical selenology: The history of selenoprotein biosynthesis. *Biochim Biophys Acta* 2009.
- [3] Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356:233–41.
- [4] Hatfield DL, Gladyshev VN. The Outcome of Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) reveals the need for better understanding of selenium biology. *Mol Interv* 2009;9:18–21.
- [5] Moghadaszadeh B, Petit N, Jaillard C, Brockington M, Roy SQ, Merlini L, Romero N, Estournet B, Desguerre I, Chaigne D, Muntioni F, Topaloglu H, Guichenev P. Mutations in *SEPN1* cause

- congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome. *Nat Genet* 2001;29:17–8.
- [6] Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, Lado-Abeal J, Majed FA, Moeller LC, Boran G, Schomburg L, Weiss RE, Refetoff S. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet* 2005;37:1247–52.
- [7] Schoenmakers E, Agostini M, Mitchell C, Schoenmakers N, Papp L, Rajanayagam O, Padidela R, Ceron-Gutierrez L, Doffinger R, Prevosto C, Luan J, Montano S, Lu J, Castanet M, Clemons N, Groeneveld M, Castets P, Karbaschi M, Aitken S, Dixon A, Williams J, Campi I, Blount M, Burton H, Muntoni F, O'Donovan D, Dean A, Warren A, Brierley C, Baguley D, Guicheney P, Fitzgerald R, Coles A, Gaston H, Todd P, Holmgren A, Khanna KK, Cooke M, Semple R, Halsall D, Wareham N, Schwabe J, Grasso L, Beck-Peccoz P, Ogunko A, Dattani M, Gurnell M, Chatterjee K. Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *J Clin Invest* 2010;120:4220–35.
- [8] Agamy O, Ben Zeev B, Lev D, Marcus B, Fine D, Su D, Narkis G, Ofir R, Hoffmann C, Leshinsky-Silver E, Flusser H, Sivan S, Soll D, Lerman-Sagie T, Birk OS. Mutations disrupting selenocysteine formation cause progressive cerebello-cerebral atrophy. *Am J Hum Genet* 2010;87:538–44.
- [9] Xia Y, Hill KE, Byrne DW, Xu J, Burk RF. Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China. *Am J Clin Nutr* 2005;81:829–34.
- [10] Combs GF, Clark LC, Turnbull BW. An analysis of cancer prevention by selenium. *Biofactors* 2001;14:153–9.
- [11] McClung JP, Roneker CA, Mu W, Lisk DJ, Langlais P, Liu F, Lei XG. Development of insulin resistance and obesity in mice overexpressing cellular glutathione peroxidase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8852–7.
- [12] Seeher S, Mahdi Y, Schweizer U. Post-transcriptional control of selenoprotein biosynthesis. *Curr Protein Pept Sci* 2012;13:337–46.
- [13] Flohé L, Günzler WA, Schock HH. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS Lett* 1973;32:132–4.
- [14] Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973;179:588–90.
- [15] Behne D, Kyriakopoulos A, Meinhold H, Köhrle J. Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;173:1143–9.
- [16] Berry MJ, Banu L, Larsen PR. Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. *Nature* 1991;349:438–40.
- [17] Gladyshev VN, Jeang KT, Stadtman TC. Selenocysteine, identified as the penultimate C-terminal residue in human T-cell thioredoxin reductase, corresponds to TGA in the human placental gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:6146–51.
- [18] Schomburg L, Schweizer U, Holtmann B, Flohe L, Sendtner M, Köhrle J. Gene disruption discloses role of selenoprotein P in selenium delivery to target tissues. *Biochem J* 2003;370:397–402.
- [19] Schweizer U, Michaelis M, Köhrle J, Schomburg L. Efficient selenium transfer from mother to offspring in selenoprotein-P-deficient mice enables dose-dependent rescue of phenotypes associated with selenium deficiency. *Biochem J* 2004;378:21–6.
- [20] Renko K, Werner M, Renner-Muller I, Cooper TG, Yeung CH, Hollenbach B, Scharpf M, Köhrle J, Schomburg L, Schweizer U. Hepatic selenoprotein P (SePP) expression restores selenium transport and prevents infertility and motor-incoordination in Sepp-knockout mice. *Biochem J* 2008;409:741–9.
- [21] Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehab O, Guigo R, Gladyshev VN. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* 2003;300:1439–43.
- [22] Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011;18:160–71.