

Thomas Stiefel (Hrsg.)

**Anwendung und Bedeutung ausgewählter  
Spurenelemente und Mineralstoffe  
in der Medizin**



Herbert Utz Verlag · München



Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Wiedergabe auf fotomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben – auch bei nur auszugsweiser Verwendung – vorbehalten.

Copyright © Herbert Utz Verlag GmbH · 2009

ISBN 978-3-8316-0894-2

Printed in Germany  
Herbert Utz Verlag GmbH, München  
089-277791-00 · [www.utzverlag.de](http://www.utzverlag.de)



## Vorwort

Stuttgart war der Tagungsort der 23. Jahrestagung für Mineralstoffe und Spurenelemente e.V. (GMS). Wie man an der Zahl 23 erkennt, sind die Jahrestagungen der Gesellschaft fester Bestandteil der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit neuesten Erkenntnissen der Forschung mit Mineralstoffen und Spurenelementen. Die Tagung, die von 28. bis 29. September 2007 im Kultur- und Kongresszentrum Liederhalle unter dem Thema „Anwendung und Bedeutung ausgewählter Spurenelemente und Mineralstoffe in der Medizin“ stattfand, hatte eine Besonderheit: Während die Tagungen bisher unter Kongresspräsidenten aus dem akademischen Lager stattfanden, wurde diesmal der Versuch gemacht, einen Kongresspräsidenten aus der Pharmazeutischen Industrie mit der Planung und Durchführung zu betrauen. Dies zeigt einerseits eine erfreulich offene und unkomplizierte Denkweise des Vorstandes, der keine Berührungsängste mit der Industrie hat, andererseits aber auch die zunehmende klinische und damit auch kommerzielle Bedeutung der essentiellen Spurenelemente und Mineralstoffe, die bisher eher ein Aschenputteldasein in der Medizin fristeten und in Nahrungsergänzungen als Lebensmittel angeboten wurden. Auch im Bereich der Lebensmittel nimmt der Regulationsdruck laufend zu, sodass sich ein Beitrag ausschließlich diesen lebensmittelrelevanten Vorschriften für Mineralstoffe und Spurenelemente widmet.

Der Schwerpunkt der Tagung lag auf dem Spurenelement Selen, das in Form definierter Verbindungen seinen Weg vom einst toxischen und sogar Krebserzeugenden Gift zum essentiellen Spurenelement mit lebensrettender Wirkung in Form von zugelassenen Arzneimitteln für die Intensivmedizin genommen hat. Viele Phänomene des Selens werden erst über modernste molekularbiologische und genetische Verfahren einer Erklärung zugänglich und es liegt noch ein weiterer Forschungsweg vor uns, um alle Facetten der biologischen Wirkungen aufklären zu können. Als Marker für den Selenversorgungszustand qualifiziert sich mehr und mehr das Selenoprotein P, das nun mittels ELISA quantitativ in biologischen Proben vermessen werden kann. Seine biologische Aktivität geht weit über einen reinen Selentransport hinaus, so ist es nach neuesten Untersuchungen für die männliche Fertilität und die Bewegungskoordination von Bedeutung. Ein neues Selenoprotein ist Selenoprotein S, das die Akutphase-Reaktion beeinflusst und damit an der Inflammation beteiligt ist. Selen spielt außerdem im Knochenstoffwechsel, bei der Verhinderung der Neurodegeneration und in der Zellzykluskontrolle eine wichtige Rolle. Polymorphismen von Selenoproteinen sind ebenfalls Aspekte, denen mehr und mehr Beachtung geschenkt werden sollte. So konnte zum



Beispiel gezeigt werden, dass bei Variantenbildung des GPx-1-Gens das Krebsrisiko erhöht ist und der Verlust des Allels am GPx-1 Locus ein Schritt in der Evolution von verschiedenen Tumortypen ist.

Die klinische Relevanz dieser Phänomene wird immer evidenter. Allerdings ist der klinische Nachweis von Selenwirkungen an die Art und Menge der eingesetzten Selenverbindungen geknüpft. Die regulatorischen Anforderungen an beweisende Studien wachsen ständig, sodass die sich daraus ergebenden Kosten für die Durchführung von GCP (Good Clinical Practice) Klinischen Studien eigentlich nur noch von multinationalen Pharmakonzernen getragen werden können. Im Rahmen seiner begrenzten finanziellen Möglichkeiten hat das mittelständische Unternehmen biosyn jedoch solche Studien gefördert und wird sich weiterhin nachhaltig engagieren.

Die i.v.-Gabe von Selen in Form von Natriumselenit-Pentahydrat-Infusionen (Bolusgabe von 1.000 µg Selen plus Infusion von 1.000 µg Selen am ersten Tag und an den folgenden 14 Tagen 1.000 µg Selen/Tag als Infusion) führte in einer multizentrischen, prospektiven, Placebo-kontrollierten Studie an Sepsis-Patienten in der Per-Protokoll-Gruppe zu einem signifikanten Rückgang der Mortalität um 14,3%. In der Kontrollgruppe verstarben 56,7%, in der Verumgruppe 42,4%. Das heißt, statt jedem zweiten verstarb nur etwa jeder dritte Patient.

Die orale Gabe von 500 µg Selen als Natriumselenit-Pentahydrat während der Strahlentherapie und 300 µg Selen als Natriumselenit-Pentahydrat an den therapiefreien Tagen führte bei Patientinnen mit Cervix- oder Corpus uteri-Karzinomen zu einer signifikant reduzierten strahlenbedingten Diarrhöe. Die 5-Jahresüberlebenszeiten der Kontroll- und Verumgruppe unterschieden sich nicht. Damit sind auch Bedenken, dass Selen nicht nur benigne Zellen schützt, sondern auch die Tumorzellen, ausgeräumt.

Selen ist in Form der Dejodasen essentieller Bestandteil des Schilddrüsenstoffwechsels. Gleichzeitig sind selenabhängige Glutathionperoxidasen für die Beherrschung des intrathyreoidalen oxydativen Stresses notwendig. Ein nicht ausreichend kompensierter intrathyreoidaler oxydativer Stress gilt als einer der wesentlichen pathogenetischen Mechanismen bei entzündlichen Autoimmunkrankheiten der Schilddrüse wie Hashimoto-Thyreoiditis. In einer Placebo-kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass es nach dreimonatiger oraler Therapie mit 200 µg Selen als Natriumselenit-Pentahydrat bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis zu einer signifikanten Abnahme von Autoimmunantikörpern kommt, die klinischen Beschwerden und das Allgemeinbefinden besserte sich ebenfalls.



Die Normalisierung der grenzwertig reduzierten Selenspiegel von Kindern mit hämato-onkologischen Erkrankungen nach Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten zeigt, dass auch „biologische“ Selen-Quellen bei der Regulierung von Selenspiegeln zu berücksichtigen sind. Eine Behandlung mit Natriumselenit von Patienten mit postradiogenen oder postoperativen Ödemen im Bereich der Mundhöhle und des Rachens verbesserte signifikant die Mundöffnung und den Rückgang des Weichteilödems. Neben der Verringerung der Entzündungsreaktion wird ein weiterer Mechanismus für den Rückgang von Ödemen diskutiert: die durch Selenit induzierte NF- $\kappa$ B -vermittelte Regulation der Genexpression und Ausschüttung proangiogenetischer Zytokine wie IL 8 und VEGF führt zu einer Lymphangiogenese, die letztlich eine Abnahme des Ödems bedingt. Wo Wirkungen sind, können auch Risiken auftreten. Diese werden allerdings in dem Dosisbereich, der klinisch eingesetzt wird, als nicht relevant betrachtet. Dieses Statement einer der Autoren der Clark-Studie entschärft die Diskussion um eine mögliche Diabetesinduzierende Wirkung organischer Selen- Supplemente.

Neben Selen waren auch andere Spurenelemente wie Antimon, Jod und Cadmium vertreten. Dreiwertiges Antimon greift in die DNA-Reparaturmechanismen ein und beeinflusst Zinkfingerstrukturen. Die Jodsupplementierung von Schweinen wirkte sich nur in exzessiv hohen Dosen (4.000  $\mu$ g/kg) auf die Jodgehalte in Muskelfleisch aus. Damit ist der Fleischkonsum keine ausreichende Jodquelle. Mögliche Zusammenhänge zwischen Cadmium und Harnblasencarcinom zeigen Untersuchungen, die erhöhte Metallothionein- Cadmium-Komplexe im Harn von Blasenkarzinompatienten beschreiben. Neben der bekannt hohen Toxizität von Cadmium ist die Frage nach wie vor offen, ob Cadmium in niedrigen Konzentrationen essentiell ist. Es gibt Hinweise auf mögliche Cadmiummangelerscheinungen. Eine Versorgung mit ca. 3  $\mu$ g pro Tag ist für den Menschen offensichtlich ausreichend.

Nicht alle Beiträge dieser Tagung konnten in diesem Tagungsband abgedruckt werden. Die Aufbereitung eines Vortrags oder Posters in eine wissenschaftliche Publikation ist mit hohem Aufwand verbunden, der zunehmend lieber für hohe Impact-Faktoren investiert wird.

Deshalb sei den Teilnehmern ganz besonders gedankt, die sich dieser Mühe trotzdem unterzogen haben.

Bei der Tagung wurde der Posterpreis der GMS durch Klaus Schümann, Michael Windisch und den Präsidenten Bernhard Michalke an Viola Klaus, TU Berlin, Institut für Lebensmitteltechnologie und -chemie (Einfluss von Selen auf die Zellzykluskontrolle), Henry Leonhardt, Universitätsklinikum der TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie



(Induktion der Lymphangiogenese mit VEGF durch Stimulation mit Natriumselenitgaben- eine alternative Therapie des sekundären Lymphödems), Mette Stoedter, Institut für Endokrinologie, Charité Berlin (Acute-Phase Regulation of Selenoprotein S) verliehen.

Der Internationale Schrauzerpreis, den die biosyn Arzneimittel stiftet, wurde anlässlich der Tagung unter Anwesenheit des Namensstifters Gerhard Schrauzer an Lutz Schomburg und an Ulrich Schweizer für Ihre Richtungsweisenden Beiträge zur Selenforschung verliehen, die sie in den letzten 5 Jahren am Institut für Experimentelle Endokrinologie der Charité Universitätsmedizin Berlin in der Arbeitsgruppe von Josef Köhrle erbracht hatten. In vier Arbeiten belegten sie die essentielle Bedeutung des Spurenelements Selen für eine gesunde körperliche Entwicklung, die Funktion des zentralen Nervensystems, die männliche Fruchtbarkeit. Außerdem entwickelten sie neue diagnostische Methoden zur Messung des Selenstatus.\* In seiner Laudatio würdigte Josef Köhrle die Arbeiten als richtungsweisend. Damit wurden nun schon zum dritten Mal wissenschaftliche Arbeiten ausgezeichnet, die den therapeutischen Wert von Selen in pharmakologischen, präklinischen und klinischen Untersuchungen nachweisen. biosyn möchte mit diesem Preis die therapierelevante Forschung mit dem Spurenelement Selen fördern, die wissenschaftliche Basis der Selentherapie verbreitern und damit ihren Stellenwert in der Medizin festigen.

Eine solche Tagung kann nur organisiert werden, wenn ein Team bereit ist, sich für alle organisatorischen Belange einzubringen und der Planung die zeitgerechte Umsetzung folgen zu lassen. Wenn dies noch in eine freundliche entspannte Atmosphäre mündet, ist am hohen Standard nicht mehr zu zweifeln. Besonderer Dank gilt deshalb Frau Roselinde Blessing, Frau Renate Sill-Steffens und Herrn Roland Rost. Ohne finanzielle Unterstützung ist eine solche Veranstaltung nicht mehr durchführbar. Unser Dank gilt den Sponsoren biosyn Arzneimittel GmbH und Bruker AXS Microanalysis GmbH, Berlin.

Bei der Lektüre des Buches wünsche ich den Lesern viel Vergnügen. Gleichzeitig bedanke ich mich bei allen Autoren für die konstruktive Zusammenarbeit und dem Vorstand der GMS Gesellschaft für Mineralstoffe und Spurenelemente e. V. für die inhaltliche Unterstützung in der Planungs- und Umsetzungsphase und der Gesellschaft für die finanzielle Grundausstattung.

Stuttgart, den 27.01.2009

Thomas Stiefel



\* Ulrich Schweizer, Stephan Roth, Lore Becker, Ilka Schneider, Thomas Klopstock, Werner Tirsch, Helmut Fuchs, Valerie Gailus-Durner, Uwe Kornak, Tilman Grune, Jakob Moskovitz, Josef Köhrle, Lutz Schomburg: Neurodegeneration with seizures, liver abnormalities, and disturbed bone metabolism result from impaired selenium transport into the brain – a mouse model for Alpers' disease, 2007 (in Vorbereitung)

Kostja Renko, Margarethe Werner, Ingrid Renner-Müller, Trevor G. Cooper, Ching Hei Yeung, Birgit Hollenbach, Marcus Scharpf, Josef Köhrle, Lutz Schomburg, Ulrich Schweizer: Hepatic selenoprotein P (Sepp) expression restores selenium transport and prevents infertility and motor incoordination in Sepp-knockout mice. *Biochemical Journal*, 2007 (in Überarbeitung).

Birgit Hollenbach, Nils G. Morgenthaler, Joachim Struck, Christine Alonso, Andreas Bergmann, Josef Köhrle, Lutz Schomburg: New Assay for the Measurement of Selenoprotein P as a Sepsis Biomarker from Serum. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2007 (eingereicht).

Eva K. Wirth, Marcus Conrad, Suman B. Bharathi, Claudia Iserhot, Bradley A. Carlson, Stephan Roth, Dietmar Schmitz, Georg W. Bornkamm, Markus Brielmeier, Vincenzo Coppola, Lino Tessarollo, Elena Pohl, Lutz Schomburg, Josef Köhrle, Dolph L. Hatfield, Ulrich Schweizer: Selenoprotein expression is required for survival and function of central neurons. *Neuron*, 2007 (in Überarbeitung)



# Inhaltsverzeichnis

Vorwort .....	V
Inhaltsverzeichnis .....	XI
<b>Mengen- und Spurenelemente .....</b>	<b>1</b>
<i>Josef Köhrle</i>	
Spurenelemente und Mineralstoffe – Stand der Wissenschaft und klinische Bedeutung .....	2
<i>Dr. Anton Kraus</i>	
Mengen- und Spurenelemente in Nahrungsergänzungs- mitteln – erlaubte Substanzen, Mengen, Werbeaussagen .....	4
<b>Selenoproteine .....</b>	<b>8</b>
<i>Kim Nguyen, Pin Zhuo and Alan M. Diamond</i>	
Polymorphisms in Selenoproteins: GPx-1 as the Mediator of the Benefits of Selenium? .....	9
<i>Kostja Renko, Margarethe Werner, Ingrid Renner-Müller, Trevor G. Cooper, Ching Hei Yeung, Birgit Hollenbach, Marcus Scharpf, Josef Köhrle, Lutz Schomburg and Ulrich Schweizer</i>	
Die Leber synthetisiert und sezerniert Selenoprotein P und kontrolliert dadurch den Selentransport und den Selenstatus .....	20
<i>M. Stoedter, K. Renko, J. Köhrle and L. Schomburg</i>	
Acute-Phase Regulation of Selenoprotein S .....	29
<b>Biologische Aktivität von Selenverbindungen .....</b>	<b>36</b>
<i>Franz Jakob</i>	
Bedeutung von Selen im Knochenstoffwechsel .....	37
<i>Ulrich Schweizer, Kostja Renko, Stephan Roth, Eva Wirth, Margarethe Werner, Josef Köhrle und Lutz Schomburg</i>	
Selen, Neurodegeneration und ein Modell des Selentransports im Körper .....	39
<i>Holger Bertelsmann, Markus Kühbacher, Gundolf Weseloh, Dietrich Behne, John R. Arthur and Antonios Kyriakopoulos</i>	
Selenium and Zinc in the Testis of a Marsupial Species, the Tammar Wallaby .....	47



<i>Caroline Hall, Lars-Oliver Klotz, Tanja Schwerdtle und Andrea Hartwig</i> Interaktion von Selenverbindungen mit Umweltmutagenen: Untersuchungen zur Beeinflussung des Fremdstoff- etabolismus und der DNA-Reparatur .....	53
<i>Viola Klaus, Holger Blessing und Andrea Hartwig</i> Einfluss von Selenverbindungen auf die Zellzykluskontrolle .....	58
<b>Klinische Anwendung von Selen als Natriumselenit .....</b>	<b>63</b>
<i>R. Gärtner und M.W.A. Angstwurm</i> Selen bei Sepsis und Multiorganversagen .....	64
<i>Ralph Mücke</i> Selen in der Radioonkologie: Ergebnisse einer Phase-III-Studie .....	71
<i>Johann Rendl</i> Selen bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse.....	81
<i>Jens Büntzel, Oliver Micke, Ralph Mücke, Michael Glatzel, Assadula Garayev und Klaus Kisters</i> Selensubstitution in der Kopf-Hals-Chirurgie .....	83
<i>Julia Mackenroth, Eberhard Kuhlisch, Gabriele Siegert, Kristina Hölig and Meinolf Suttrop</i> Impact of red cell transfusion on whole blood selenium concentration in children with hemato-oncological diseases .....	87
<i>H. Leonhardt, R. Mai, U. Eckelt und Th. Zimmermann</i> Die Behandlung des postoperativen chronischen Lymphödems durch Natriumselenitgaben – Induktion der Lymphangiogenese durch NF- $\kappa$ B vermittelte VEGF-Ausschüttung? .....	100
<i>Gerald F. Combs, Jr., Ph.D.</i> Are There Risks of Supranutritional Intakes of Selenium? .....	107
<b>Antimon.....</b>	<b>109</b>
<i>Claudia Großkopf, Tanja Schwerdtle und Andrea Hartwig</i> Antimon – Interferenz mit der zellulären Antwort auf DNA-Schädigung .....	110
<b>Jod.....</b>	<b>116</b>
<i>V. Wagner, W. Windisch, S. Swoboda and T. Ettle</i> Influence of increasing iodine supplementation of feed on growth performance, carcass characteristics and iodine concentration in muscle and liver tissue of fattening pigs .....	117



<b>Cadmium</b> .....	125
<i>Manfred Anke, Ralf Müller, Ulrich Schäfer und Jürgen Zerull</i>	
Cadmium in der Nahrungskette von Tier und Mensch – Toxizität und Essentialität .....	126
<i>Christian Wolf, Romy Strenziok and Antonios Kyriakopoulos</i>	
Elevated levels of metallothionein bound cadmium in urinary bladder carcinoma.....	155
<b>Micro amount trace analysis</b> .....	161
<i>Armin Gross and Hagen Stosnach</i>	
Trace elements analysis of blood samples by TXRF spectrometry .....	162
Sachregister .....	169



## **Mengen- und Spurenelemente**

- Spurenelemente und Mineralstoffe – Stand der Wissenschaft und klinische Bedeutung
- Mengen- und Spurenelemente in Nahrungsergänzungsmitteln – erlaubte Substanzen, Mengen, Werbeaussagen



# **Spurenelemente und Mineralstoffe – Stand der Wissenschaft und klinische Bedeutung**

Josef Köhrle

Institut für Experimentelle Endokrinologie und  
Endokrinologisches Forschungs-Centrum  
Charité EnForCé  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

Spurenelemente, Mineralstoffe, Vitamine und Hormone haben gemeinsam, dass sie in kleinsten Mengen grosse biologische Wirkungen hervorrufen und in fast alle Stoffwechselwege direkt oder vermittelt über spezifische, von ihnen funktionell abhängige Proteine regulierend eingreifen. Zwischen diesen teils nahrungsabhängig zugeführten Substanzgruppen gibt es vielfältige biochemische und metabolische Interaktionen. Es werden sogar additive, synergistische oder teils auch antagonistische Wechselwirkungen beobachtet und präventiv oder therapeutisch in der Medizin eingesetzt. Die enormen methodischen, technischen und analytischen Fortschritte der letzten Jahre und Erkenntnisse aus der Sequenzierung der Genome vieler Spezies einschliesslich des Menschen zeigten auf, dass Spurenelemente und Mineralstoffe nicht nur für Cofaktoren, prosthetische Gruppen, oder als spezifische Gegenionen für geladene Biomoleküle benötigt werden, sondern dass ihre systemischen und lokalen Konzentrationen und Kompartimentierungen in Zellen ebenso strikt reguliert werden, wie ihr Stoffwechsel und ihr Einbau in funktionelle Biomoleküle. Insbesondere für die essentiellen Spurenelemente Selen, Eisen, Zink, Kupfer, Molybdän, aber auch für die Mineralstoffe Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium sowie für Phosphat, Sulfat, Chlorid und Iodid konnten spezifische, regulierte Bindungs- und Transportproteine in verschiedenen Membranen der Zellen, intrazellulär und auch in Körperflüssigkeiten identifiziert werden. Expression und Funktion dieser Proteine unterliegen regulatorischen Rückkopplungsmechanismen wie sie für Hormone, nutritive und metabolische Signalsubstanzen bekannt sind. Basale Vorgänge der Transkription, Translation und posttranslationalen Proteinmodifikation werden durch Spurenelemente und Mineralstoffe wie Se, Fe, Zn, Ca und andere beeinflusst. Die Entschlüsselung des humanen Selenogenoms, das durch 25 Gene kodiert wird, zeigte, dass präventiv und therapeutische nützliche Selenwirkungen nicht nur durch optimierte Glutathionperoxidaseaktivität (Stichworte „anti-oxidative Wirkung und oxidativer Stress“) erklärt werden können, sondern dass es enzym-, zell-, und krankheitsspezifische



# Mengen- und Spurenelemente in Nahrungsergänzungsmitteln – erlaubte Substanzen, Mengen, Werbeaussagen

Dr. Anton Kraus

Verla-Pharm Arzneimittel  
D-82324 Tutzing  
E-Mail: anton.kraus@verla.de

Nahrungsergänzungsmittel (NEM) sind seit dem Jahr 2002 durch die EU-Richtlinie 2002/46/EG, die im Jahr 2004 in Form der Nahrungsergänzungsmittel-Verordnung (NemV) in deutsches Recht umgesetzt wurde, rechtlich geregelt. NEM sind demnach definiert als Lebensmittel, die dazu bestimmt sind, die normale Ernährung zu ergänzen. Sie stellen ein Konzentrat von Stoffen dar und werden in dosierter Form angeboten werden. Überwiegend tragen NEM das Erscheinungsbild arzneitypischer Darreichungsformen.

Anlage 1 der NemV legt fest, welche Mineralstoffe in NEM eingesetzt werden dürfen (Tabelle 1). Damit sind die wichtigsten Mineralstoffe für den Einsatz in NEM zugelassen, wenngleich nicht alle Elemente erlaubt sind (z.B. Nickel, Silizium, Vanadium). Anlage 2 der NemV konkretisiert, in welchen Verbindungen die in Anlage 1 angegebenen Mineralstoffe verwendet werden dürfen (beispielhaft siehe Zink und Selen in Tabelle 2).

**Tabelle 1:** Mineralstoffe, die als Nährstoffe bei der Herstellung von NEM verwendet werden dürfen (Anlage 1 NemV)

Calcium	Zink	Chrom
Magnesium	Mangan	Molybdän
Eisen	Natrium	Fluor
Kupfer	Kalium	Chlor
Jod	Selen	Phosphor



## **Selenoproteine**

- Polymorphisms in Selenoproteins: GPx-1 as the Mediator of the Benefits of Selenium?
- Die Leber synthetisiert und sezerniert Selenoprotein P und kontrolliert dadurch den Selentransport und den Selenstatus
- Acute-Phase Regulation of Selenoprotein S



# **Polymorphisms in Selenoproteins: GPx-1 as the Mediator of the Benefits of Selenium?**

Kim Nguyen, Pin Zhuo and Alan M. Diamond

Department of Pathology, MC 847  
840 S. Wood Street, Room 130 CSN  
University of Illinois at Chicago  
Chicago, Illinois 60612

## **Abstract**

Selenium is an essential trace element currently under consideration for use in cancer prevention. Animal studies and human epidemiological data support the notion that selenium can reduce cancer incidence in a variety of organs and at low, non-toxic levels. The mechanism by which selenium prevents cancer remains unknown, but it is likely that many of its beneficial actions are mediated through its effects on selenium-containing proteins, or selenoproteins. This notion is supported by data indicating that animals genetically engineered to express reduced levels of selenoproteins are more susceptible to cancers of the prostate and colon. Both *in vitro* studies and human genetic data have implicated the GPx-1 selenoprotein as a strong candidate enzyme likely to be involved with the chemopreventive properties of selenium. Over-expression of GPx-1 in tissue culture cell results in the protection against UV-induced DNA damage, while reducing the levels of GPx-1 has the opposite effect, sensitizing cells to DNA damage. In human studies, genetic variants of the GPx-1 gene have been shown to be associated with elevated cancer risk and allelic loss at the GPx-1 locus is a common event in the evolution of several tumor types. Collectively, these studies indicate that selenoproteins in general and GPx-1 in particular, are at least in part the mechanism by which selenium is chemopreventive.

## **Selenium and cancer**

Selenium is an essential trace element found in the soil and shown to prevent cancer in animal models, and may be protective in humans as well. A wide variety of animal studies have shown that dietary selenium supplementation at non-toxic doses reduces carcinogenic and spontaneously induced tumor



# **Die Leber synthetisiert und sezerniert Selenoprotein P und kontrolliert dadurch den Selentransport und den Selenstatus**

Kostja Renko, Margarethe Werner, Ingrid Renner-Müller, Trevor G. Cooper, Ching Hei Yeung, Birgit Hollenbach, Marcus Scharpf, Josef Köhrle, Lutz Schomburg and Ulrich Schweizer

Institut für Experimentelle Endokrinologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, CCM

## **Zusammenfassung**

Unter allen bekannten Selenoproteinen nimmt das im Serum vorkommende Selenoprotein P (SePP) eine Sonderstellung ein, da es mehrere Selenocystein-Reste pro Peptidkette enthält. Die mRNA von SePP ist ubiquitär exprimiert, über die Biosyntheserate und die Funktion in den verschiedenen Geweben ist nur wenig bekannt. Die Leber wird als primäre Quelle für SePP im Serum angesehen, somit ist eine Transportfunktion des hepatisch synthetisierten SePP wahrscheinlich.

Um diese Theorie experimentell zu überprüfen, wurden Mäuse generiert, die eine funktionelle transgene Expression von human-SePP mRNA gewebespezifisch in der Leber aufweisen. In diesen Tieren konnte das SePP Protein immunchemisch aus dem Serum detektiert werden. Somit ist die murine Leber in der Lage, human-SePP mRNA zu translatieren und das Produkt ins Serum zu sezernieren. In einem zweiten Experiment wurde die Bedeutung dieser Syntheseleistung für die Physiologie und den Selenstoffwechsel untersucht. Hierzu wurden SePP-defiziente Mäuse (sog. SePP-KO), denen das murine SePP Gen deletiert wurde, mit diesem humanen Transgen komplementiert. SePP-KO Mäuse zeigen ein charakteristisches Spektrum an Selenmangelsymptomen. Dazu zählen ein vermindertes Wachstum, eine gestörte Motorkoordination, spontane epileptische Anfälle, eine Infertilität der Männchen und eine kürzere Lebensspanne bei Se-armer Ernährung. Die Entwicklung dieser Mangelsymptome konnte erfolgreich durch die transgene Expression der human-SePP mRNA in der Leber verhindert werden. Somit ist die Leber essentiell für den Selenstoffwechsel und vermittelt den systemischen Selentransport über das Serum durch die SePP Biosynthese.



# Acute-Phase Regulation of Selenoprotein S

M. Stoedter, K. Renko, J. Köhrle and L. Schomburg

Institute for Experimental Endocrinology, Charité - Universitaetsmedizin Berlin

## Summary

Selenoprotein S (SelS) is an only recently described selenoprotein, which is thought to be implicated in type 2 diabetes and inflammation. In-vitro studies have shown that SelS expression is controlled by circulating cytokine and glucose levels. From a functional point of view, SelS participates in the retro-translocation that is an essential part of quality control in the endoplasmatic reticulum (ER) and the ERAD (ER-associated degradation) pathway. ERAD is needed for the clearance of misfolded proteins within the cell that are produced mainly by reactive oxygen species (ROS) and oxidative stress.

In an attempt to define the regulation of SelS in vivo, we have injected male and female mice with lipopolysaccharide (LPS) to induce an acute phase response (APR). By Western blot analysis, SelS turned out to be expressed ubiquitously. Strong signals for SelS were obtained from liver, intestinal tract, spleen, muscle, heart, lung, testis and brain. During the APR, we have observed a tissue- and gender-specific regulation of SelS expression. Sexual dimorphic regulation was especially prominent in white adipose tissue (WAT) and the reproductive organs. These findings are in line with the sex-specific effects of Se as reported from clinical supplementation studies. The ubiquitous expression and tissue-specific regulation of SelS argues for a systemic function of this unique selenoprotein within the mammalian organism.

## Introduction

Selenoproteins contain the 21st proteinogenic amino acid selenocysteine (Sec) which is co-translationally incorporated into nascent polypeptide chains in response to UGA codons and additional transcript-specific signals (Gladyshev and Hatfield, 1999). Transacting factors, including the Sec-tRNA, Sec-specific elongation factor (EFSec), selenophosphate synthetase 2 (SPS2), Sec synthase (SecS), and a SECIS-binding protein (SBP2) represent additional essential components for efficient selenoprotein biosynthesis and Sec insertion (Xu et al., 2007).



## **Biologische Aktivität von Selenverbindungen**

- Bedeutung von Selen im Knochenstoffwechsel
- Selen, Neurodegeneration und ein Modell des Selentransports im Körper
- Selenium and Zinc in the Testis of a Marsupial Species, the Tammar Wallaby
- Interaktion von Selenverbindungen mit Umweltmutagenen:  
Untersuchungen zur Beeinflussung des Fremdstoffmetabolismus und der DNA-Reparatur
- Einfluss von Selenverbindungen auf die Zellzykluskontrolle



# **Bedeutung von Selen im Knochenstoffwechsel**

Franz Jakob

Prof. Dr. Franz Jakob  
Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung  
Orthopädische Klinik, König-Ludwig Haus  
Universität Würzburg  
Brettreichstrasse 11  
D-97074 Würzburg

Das Spurenelement Selen wird in verschiedenen Regionen der Welt über die Nahrung in unterschiedlichen Mengen aufgenommen, da die Konzentration im Boden und in den Nahrungsmitteln starken Schwankungen unterliegt. In unseren Regionen ist die tägliche Aufnahme im unteren Normbereich bis leicht erniedrigt. Selen wird in einem komplexen Mechanismus reguliert in die Aktiven Zentren verschiedener Proteine eingebaut. In Anwesenheit einer 3'-untranslatierten Hairpin-Struktur codiert das opale Stopcodon UGA für die 21. Aminosäure Selenocystein. Eine ganze Reihe von Selenoproteinen ist am Stoffwechsel und der Neutralisierung Reaktiver Sauerstoff-Spezies (ROS) beteiligt, für viele andere ist die Funktion noch nicht charakterisiert.

Knochen ist ein komplexes Gewebe; welches in konzertierter Aktion von mesenchymalen Osteoblasten und myeloischen Osteoklasten aufgebaut und umgebaut wird. Besonders Osteoklasten sind essentiell abhängig von der Signaltransduktion durch das NF- $\kappa$ B-System, welches in hohem Ausmaß durch Redox-Regulation moduliert wird. NO hat wesentliche Signalwirkung im Osteoblasten. Im Zuge der Resorption von Knochen entstehen hohe Konzentrationen an ROS. Oxidative Belastung verursacht ein Funktionsdefizit des Osteoblasten. Osteoporose ist eine Erkrankung, bei der durch verminderte Knochenmasse und Knochenqualität eine Prädisposition für Fragilitätsfrakturen besteht. ROS könnten durch Aktivierung des Knochenabbaus und gleichzeitige Hemmung der Knochenformation eine Dysbalance in der Knochenbilanz verursachen und so einen Beitrag zur Pathogenese der Osteoporose leisten. Gleichzeitig könnten sie eine beschleunigte Zellalterung im Knochen begünstigen. Alterung ist einer der wichtigsten klinischen Risikofaktoren für die Osteoporose.

Wir konnten nachweisen, dass nahezu alle bekannten Selenoprotein mRNA Spezies in mesenchymalen Stammzellen (MSC) und Fetalen Osteoblasten exprimiert werden. In Primären Kulturen solcher Zellen kann die Aktivität antioxidativer Selenoenzyme durch die Supplementation von Selen gesteigert



# Selen, Neurodegeneration und ein Modell des Selentransports im Körper

Ulrich Schweizer<sup>1,2</sup>, Kostja Renko<sup>2</sup>, Stephan Roth<sup>1,2</sup>, Eva Wirth<sup>1,2</sup>,  
Margarethe Werner<sup>1,2</sup>, Josef Köhrle<sup>2</sup>, Lutz Schomburg<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurobiologie des Selens, Neurowissenschaftliches Forschungszentrum

<sup>2</sup>Institut für Experimentelle Endokrinologie

Charité-Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1

10117 Berlin

ulrich.schweizer@charite.de

## Einleitung

Es wird zunehmend deutlich, dass die Rolle, die dem Spurenelement Selen (Se) im Gehirn zukommt, von besonderer Bedeutung ist. Dieser Umstand wurde eindrücklich deutlich, als nutritive Selendepletionsstudien eine bemerkenswerte Stabilität des Gehirnselengehalts zeigten, die im krassen Gegensatz zur Situation in anderen Organen, z.B. Leber, Niere und Muskel stand (Behne et al., 1988). Einzelne Berichte über neurologische Defekte, z.B. Epilepsie, als Folge eines Nahrungsselenmangels bei vollständiger parenteraler Ernährung, sowie Fallberichte von kindlicher Epilepsie, die mit Selenmangel assoziiert und selenresponsiv waren, deuteten weiter in diese Richtung (Weber et al., 1991; Ramaekers et al., 1994). Da durch selenarme Fütterung das Gehirn von Ratten und Mäusen aber praktisch nicht an Selen verarmt (Savaskan et al., 2003) und sich entsprechend kein Modell für zerebrale Selendefizienz entwickeln ließ, blieb die Erforschung von Selenoproteinen im Gehirn notgedrungen eine rein deskriptive Disziplin, der die experimentelle Manipulation des Forschungsgegenstandes praktisch nicht möglich war.

Diese Situation änderte sich erst durch die Anwendung der genetischen Manipulation von Mäusen, deren Entwicklung in diesem Jahr mit dem Nobelpreis für Medizin oder Physiologie an Mario R. Capecchi, Martin J. Evans und Oliver Smithies anerkannt wurde. So konnte durch die genetische Inaktivierung von Glutathionperoxidase 1 (*Gpx1*) gezeigt werden, dass die resultierenden *Gpx1*-knockout (KO) Mäuse zwar keinen spontanen neurologischen Defekt erleiden, jedoch sehr empfindlich gegenüber Ischämie und Neurotoxinen reagieren (Ho et al., 1997; Schweizer und Schomburg, 2005). Damit wurde erstmals die wichtige Rolle eines Selenoproteins bei der



# Selenium and Zinc in the Testis of a Marsupial Species, the Tammar Wallaby

Holger Bertelsmann<sup>1</sup>, Markus Kühbacher<sup>1</sup>, Gundolf Weseloh<sup>1</sup>, Dietrich Behne<sup>1</sup>, John R. Arthur<sup>2</sup> and Antonios Kyriakopoulos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department "Molecular Trace Element Research in the Life Sciences, Hahn-Meitner-Institut, Glienickestr. 100, D-14109 Berlin

<sup>2</sup>Lipid & Redox. Regulation Group, Rowett Research Institute, Greenburn Road, AB21 9SB, Aberdeen, Scotland, UK

## Abstract

The selenoproteins sperm nuclei glutathione peroxidase (snGPx) and phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx) are present in the spermatozoa of mammalian species. In rat and human sperm, zinc is mainly present in their flagella, where it is most probably bound to the outer dense fiber (ODF) proteins. By means of two different antibodies PHGPx was shown to be present in the testis of the Tammar Wallaby (*Macropus eugenii*). The synchrotron X-ray fluorescence analysis in the separated testicular proteins revealed that the wallaby PHGPx is a selenium- containing protein. Relatively high concentrations of selenium and zinc were found in the wallaby testis. These results assume that selenium in the form of PHGPx and zinc are, likewise as in other mammals, necessary for the spermatogenesis of the Tammar Wallaby.

## Introduction

The trace elements selenium and zinc are essential for mammals and indispensable for normal spermatogenesis (1). In the rat the testis is one of the organs which are preferentially supplied with selenium (2). Zinc deficiency leads to abnormal development of the flagella of spermatozoa (3). The selenoproteins sperm nuclei glutathione peroxidase (4) and phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx) (5) are present in the chromatin and the mid-piece of spermatozoa, respectively. The outer dense fiber (ODF) proteins, structural cysteine- rich proteins in the flagella of spermatozoa, contain most probably the flagellar zinc (6, 7). However, to our best knowledge, nothing



# **Interaktion von Selenverbindungen mit Umweltmutagenen: Untersuchungen zur Beeinflussung des Fremdstoffmetabolismus und der DNA-Reparatur**

Caroline Hall<sup>1</sup>, Lars-Oliver Klotz<sup>2</sup>, Tanja Schwerdtle<sup>1</sup>, Andrea Hartwig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>TU Berlin, Institut für Lebensmitteltechnologie und Lebensmittelchemie, Gustav-Meyer-Allee 25, 13355 Berlin

<sup>2</sup>Institut für Umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf

## **Zusammenfassung**

Aufgrund der antioxidativen Eigenschaften von Selenoproteinen gelten Selenverbindungen als antikanzerogen. Als ein Mechanismus zur Steigerung der genomischen Stabilität wurde eine Stimulation von DNA-Reparaturprozessen durch Selenomethionin beschrieben (Seo et al. 2002; Fischer et al. 2007). In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Natriumselenit und Selenomethionin auf die Reparatur von Benzo[*a*]pyrendiolepoxid (BPDE)- und UVC- induzierten DNA-Schäden in kultivierten Zellen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Selenverbindungen, insbesondere Natriumselenit, die Nukleotidexzisionsreparatur hemmen und somit die Genotoxizität von Umweltmutagenen modulieren können.

## **Einleitung**

Selenverbindungen gelten als antikanzerogen. Neben antioxidativen Effekten wurde auch eine Stimulation von DNA-Reparaturmechanismen postuliert (Seo et al. 2002; Fischer et al. 2007). Demgegenüber wurde in subzellulären Systemen gezeigt, dass reduzierbare, nicht aber vollständig reduzierte Selenverbindungen eine Zinkfreisetzung aus dem Zinkfingermotiv des DNA-Reparaturproteins Xeroderma Pigmentosum Group A (XPA) hervorrufen. Gleichzeitig wird die DNA-Bindungsfähigkeit des XPA gehemmt (Blessing et al. 2004). XPA ist ein für die Nukleotidexzisionsreparatur (NER) essentielles



# **Einfluss von Selenverbindungen auf die Zellzykluskontrolle**

Viola Klaus, Holger Blessing und Andrea Hartwig

Technische Universität Berlin  
Lebensmittelchemie und Toxikologie  
Gustav-Meyer-Allee 25, TIB4/3-1  
13355 Berlin  
Deutschland

## **Zusammenfassung**

In dieser Arbeit wurde eine potentielle prooxidative Wirkung von Natriumselenit am Beispiel der oxidativen Schädigung des Tumorsuppressorproteins p53 untersucht. Im subzellulären Testsystem wurde eine Zinkfreisetzung und somit die Inaktivierung des Transkriptionsfaktors p53 gefunden. Im zellulären Kontext würde dies unter anderem zu einer Hemmung der Zellzykluskontrolle führen. Im gewählten Zellkultursystem zeigte sich jedoch keine inhibierende Wirkung von Natriumselenit auf die p53-abhängige Zellzykluskontrolle. Vielmehr führte Natriumselenit selbst zu einer p53-abhängigen Steigerung der Expression des Zellzykluskontroll-Gens *p21* und zur Induktion von Zellzyklusarresten. Dies könnte auf die Induktion oxidativer DNA-Schäden durch Natriumselenit zurückzuführen sein.

## **Einleitung**

Laut Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV) dürfen die anorganischen Selenverbindungen Natriumselenit, -selenat und -hydrogenselenit angeboten werden. Darüber hinaus sind beispielsweise auch Selenhefen, die vorwiegend Selenomethionin enthalten, im Handel erhältlich. Während organische Verbindungen Selen in vollständig reduzierter Form enthalten, liegt das Selen in den anorganischen Salzen in reduzierbaren Oxidationsstufen vor. Allgemein werden selenhaltige Nahrungsergänzungsmittel mit einer postulierten krebspräventiven Wirkung in Zusammenhang gebracht [1]. Neben den antioxidativen Eigenschaften des Selens als Bestandteil von Selenoproteinen, wie der Glutathion-Peroxidase, ein diskutierter Mechanismus besteht in der



## **Klinische Anwendung von Selen als Natriumselenit**

- Selen bei Sepsis und Multiorganversagen
- Selen in der Radioonkologie: Ergebnisse einer Phase-III-Studie
- Selen bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse
- Selensubstitution in der Kopf-Hals-Chirurgie
- Impact of red cell transfusion on whole blood selenium concentration in children with hemato-oncological diseases
- Die Behandlung des postoperativen chronischen Lymphödems durch Natriumselenitgaben – Induktion der Lymphangiogenese durch NF- $\kappa$ B vermittelte VEGF-Ausschüttung?
- Are There Risks of Supranutritional Intakes of Selenium?



# Selen bei Sepsis und Multiorganversagen

R. Gärtner und M.W.A. Angstwurm

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. Roland Gärtner

Medizinische Klinik Innenstadt

Universität München

Ziemssenstr. 1

80336 München

Tel: 089/ 51602332

e-mail: roland.gaertner@med.uni-muenchen.de

## Abstrakt

In zwei unabhängig voneinander durchgeführten Pilotstudien konnte bereits früher gezeigt werden, dass eine Selensubstitution bei Sepsis-Patienten eine Reduktion der Mortalität um ca. 20% bewirken kann, allerdings waren die Studien mit 40 bzw. 42 Patienten zu klein, um das Ergebnis statistisch abzusichern. In einer kürzlich publizierten größeren, multizentrischen, prospektiven und randomisierten Studie (SIC-Studie) bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock konnten die ersten Ergebnisse bestätigen werden: die Mortalität war um 14,3% in der Gruppe der Patienten reduziert, die per-protocol behandelt worden waren ( $n=189$ ,  $p<0.05$ ), und um 10,4% im Gesamtkollektiv.

Behandelt wurden die Patienten mit 1000  $\mu\text{g}$  Natrium-Selenit als Bolus über 30 min, gefolgt von 1000  $\mu\text{g}$  Natrium-Selenit pro Tag im Perfusor für 14 Tage oder Placebo; als Basis erhielten alle Patienten 35  $\mu\text{g}$  Natrium-Selenit.

Die am schwersten erkrankten Patienten hatten am meisten von der Selensubstitution profitiert: Bei Patienten mit schwerem septischem Schock und nachgewiesener DIC (disseminierte intravasale Gerinnung) betrug die Reduktion der Mortalität 26,1% ( $n = 82$ ,  $p = 0,018$ ; OR 0,34, CI 0,14 – 0,84), das entspricht einer „number-needed to treat“ (NNT) von vier. Insgesamt korrelierte die Mortalität umgekehrt proportional zu den Selenspiegeln ( $p=0,019$ ), wie in früheren Studien bereits gut belegt ist. Es wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet, die Selenspiegel lagen im oberen Normalbereich.

Fasst man die Ergebnisse der fünf bisher publizierten, kontrollierten Studien zum Einfluss einer adjuvanten, hochdosierten Selensubstitution bei Patienten



# **Selen in der Radioonkologie: Ergebnisse einer Phase-III-Studie**

Ralph Mücke

Korrespondenzadresse:

Dr. Ralph Mücke

Strahlentherapeutische Abteilung

St. Josefs Hospital Wiesbaden

Beethovenstr. 20

D-65189 Wiesbaden

Telefon: ++49 – 611 177 1626

Fax: ++49 – 611 177 1642

Als Extended Posterabstract vorgestellt beim 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2008, Chicago, IL.

Unterstützt durch biosyn Arzneimittel GmbH, Fellbach.

## **Zusammenfassung**

Im Rahmen einer klinischen Studie sollte geprüft werden, inwieweit eine adjuvante Supplementation mit Selen den Selen-Blutspiegel verbessert und durch die Radiotherapie verursachte Nebenwirkungen bei Patientinnen mit Zervix- und Uteruskarzinomen reduziert. Dazu wurden nach kurativem chirurgischem Eingriff, während, am Ende und sechs Wochen nach der Bestrahlungstherapie die Selen-Vollblutspiegel bestimmt. Patientinnen mit Selenspiegeln unter 85 µg/l wurden vor Beginn der Bestrahlung randomisiert in zwei Gruppen geteilt. Die Verumgruppe erhielt 500 µg Selen (als Natriumselenit; selenase®) per os an Tagen mit und 300 µg Selen an Tagen ohne Bestrahlung; die Kontrollgruppe erhielt keinerlei Supplemente bis zum Ende der Radiotherapie. Primärer Endpunkt dieser multizentrischen Phase-III-Studie war die Wirksamkeit der Selensupplementation während der Bestrahlung, sekundärer Endpunkt war die Reduktion der radiogenen Diarrhö und anderer therapiebedingter Nebenwirkungen. Insgesamt 81 Patientinnen wurden in die Studie aufgenommen, 39 davon in die Selen- (SG), 42 in die Kontrollgruppe (KG). Zu Studienbeginn unterschieden sich die Selenspiegel nicht signifikant, waren aber deutlich im Defizit (SG 65,2 ± 13,6 µg/l, KG 63,2 ± 12,7 µg/l). Bis zum Ende der Bestrahlung war ein deutlicher Anstieg des Selengehalts in



# **Selen bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse**

Johann Rendl

Klinik für Nuklearmedizin

St. Vincentiuskliniken Karlsruhe, Südendstraße 32, 76137 Karlsruhe

E-Mail: johann.rendl@vincentius-ka.de

Das Spurenelement Selen(Se) spielt eine bedeutende Rolle im Stoffwechsel der Schilddrüse (SD) sowohl unter physiologischen Bedingungen als auch bei Schilddrüsenerkrankungen. Genaue Kenntnisse über den kausalen Zusammenhang zwischen Entstehung von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse und Selenmangel sind vergleichsweise neu. Bei den häufigsten Autoimmunerkrankungen der SD wie Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow gilt der nicht ausreichend kompensierte intrathyreoidale oxidative Stress als wesentlicher pathogenetischer Mechanismus. Gut charakterisierte Selenoenzyme wie die Glutathionperoxidasen und Thioredoxinreduktasen beeinflussen Zellfunktionen und den Redoxstatus der SD als antioxidative Schutzsysteme.

Aktuelle, plazebokontrollierte Studien zeigen, dass eine ausreichende Se-Substitution bei den Autoimmunthyreopathien die Aktivität der Entzündung und des Immungeschehens deutlich verringern und die Beschwerden der Patienten signifikant verbessern kann.

Gärtner und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass 200µg Se tgl. über 3 Monate bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis sowohl zu einer signifikanten Abnahme der TPO-Antikörper (TPO-Ak) führt (36% in der Verum-Gruppe vs. 12% in der Plazebo-Gruppe) als auch wesentlich die klinischen Beschwerden und das Allgemeinbefinden verbessert (SF-12-Protokoll). Eine anschließende Cross-Over-Studie bestätigte die Ergebnisse: Patienten mit fortlaufender Se-Behandlung wiesen einen weiteren Rückgang der TPO-Ak auf, in der auf Plazebo umgestellten Gruppe gingen die Antikörper wieder nach oben. Untermauert wurden diese Resultate durch eine in Athen durchgeführte Studie von Duntas et al: Abfall der TPO-Ak um 56% unter Selen- vs. 27% bei Plazebobehandlung.

Eine ganz aktuelle Untersuchung aus Italien (Negro et al.) konnte zeigen, dass eine Se-Substitution bei schwangeren Frauen mit positiven TPO-Ak die Entzündungsaktivität und die Inzidenz der postpartalen Hypothyreose deutlich reduziert (62 % vs 44 % in der Plazebogruppe).



# Selensubstitution in der Kopf-Hals-Chirurgie

Jens Büntzel<sup>1,2</sup>, Oliver Micke<sup>2</sup>, Ralph Mücke<sup>2</sup>, Michael Glatzel<sup>2</sup>,  
Assadula Garayev<sup>1,2</sup>, Klaus Kisters<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Erkrankungen, Kopf-Hals-Chirurgie, Südharz-Krankenhaus Nordhausen

<sup>2</sup>AK „Trace Elements and Electrolytes in Oncology“, AKTE e.V. Bielefeld

Korrespondenz:

Dr. Jens Büntzel

Facharzt für HNO-Erkrankungen

Palliativmedizin, Medikamentöse Tumorthherapie

Klinik für HNO-Erkrankungen, Kopf-Hals-Chirurgie

Südharz-Krankenhaus Nordhausen gGmbH

Dr.-Robert-Koch-Str. 39

99734 Nordhausen

jens.buentzel@shk-ndh.de

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Wir haben kürzlich über den positiven Einfluss einer Selenitgabe auf die Rückbildung eines interstitiellen Ödems im Kehlkopfingangsbereich nach Strahlentherapie berichtet. Die aktuelle Untersuchung beschreibt die Effekte von Selenit auf das postoperative Ödem bei mittleren bis großen tumorchirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle und dem Oropharynx.

**Patienten und Methode:** Wir nahmen 25 Patienten (5 Frauen, 20 Männer) in die Untersuchung auf, die nach GCP-Grundsätzen durchgeführt wurde. Alle Patienten litten an einem Karzinom der Mundhöhle (n=10) bzw. des Oropharynx (n=15). Wir führten eine laserchirurgische Tumorresektion bei allen Patienten durch, bei 20/25 Patienten eine Neck Dissection. 10/20 dieser Patienten erhielten die Neck dissection beidseits. Am Abend des OP-Tages messen wir die Mundöffnung (Ödem des Mundbodens) und den Halsumfang (Ödem der Weichteile). Nach dieser Messung erhalten die Patienten zweimal täglich 1.000 µg Natriumselenit, die Messungen wurden alle 24 Stunden wiederholt.

**Ergebnisse:** Wir beobachteten eine signifikante Verbesserung der Mundöffnung (p=0,03) nach 24 Stunden, die Reduktion des Weichteilödems war nach 48



# Impact of red cell transfusion on whole blood selenium concentration in children with hematological diseases

Julia Mackenroth<sup>1</sup>, Eberhard Kuhlisch<sup>2</sup>, Gabriele Siegert<sup>3</sup>, Kristina Hölig<sup>4</sup> and Meinolf Suttorp<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Div. of Pediatric Hematology and Oncology,

<sup>2</sup>Institute of Medical Informatics and Biometry,

<sup>3</sup>Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine,

<sup>4</sup>Div. of Transfusion Medicine,

University Hospital Carl Gustav Carus, Technical University at Dresden, Dresden, Germany

## Correspondence:

Prof. Dr. med. Meinolf Suttorp, Dipl.-Chem.

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Fetscherstr. 74

D-01307 Dresden

Germany

Tel: +49 351 458 3522

Fax: +49 351 458 5864

e-mail: [meinolf.suttorp@uniklinikum-dresden.de](mailto:meinolf.suttorp@uniklinikum-dresden.de)

## Summary

**Background:** In humans, blood contains approx. 10 % of the total body selenium (Se); this trace element is approximately evenly distributed among plasma and red cells. Its important role in antioxidative biological processes is proven. Especially in clinical oncology Se - as a complementary remedy - seems to minimize side effects of antineoplastic treatment. In addition, adult patients (pts) suffering from cancer (lung, prostate, breast) exhibited lower Se blood concentrations than healthy controls. Therefore daily intake of Se may probably prevent some types of cancer. Also many parents ask for Se supplementation in



# **Die Behandlung des postoperativen chronischen Lymphödems durch Natriumselenitgaben – Induktion der Lymphangiogenese durch NF- $\kappa$ B vermittelte VEGF-Ausschüttung?**

H. Leonhardt<sup>1</sup>, R. Mai<sup>1</sup>, U. Eckelt<sup>1</sup>, Th. Zimmermann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

<sup>2</sup>Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden

## **Einführung**

Das postoperative chronische Lymphödem (LÖ) ist eine häufige Komplikation nach Neck-Dissection (ND) bei der Therapie von Patienten mit Mundschleimhautkarzinomen (MSC). Die Lebensqualität der Patienten ist erheblich reduziert. Die Behandlung mit Natriumselenit zur Verringerung des LÖ im Gesicht hat sich als effektiv erwiesen (1).

In dieser Arbeit soll geklärt werden, ob neben dem bekannten Wirkungsmechanismus des Natriumselenits selbst und der Modifikation des Redoxgleichgewichtes durch Selenoenzyme (Glutathionperoxidase, Thioredoxinreduktase) mit konsekutiver Verringerung der Entzündungsreaktion im LÖ eine NF- $\kappa$ B vermittelte Induktion der Lymphangiogenese durch VEGF als zusätzliches Wirkprinzip in Frage kommt.

**Patienten und Methoden**

In die doppelblinde, randomisierte und prospektive Studie wurden 20 Patienten (18 Männer, 2 Frauen) im mittleren Alter von 57,3 Jahren (30-74) eingeschlossen. Das Therapieschema für die 2 Gruppen (je 10 Patienten) ist in Abb. 5 dargestellt. Bei allen Patienten erfolgte die chirurgische Therapie des MSC mit funktioneller ND auf der einen und supraomohyoidaler ND auf der anderen Halsseite (RO-Resektion). Die TNM- Klassifizierung ist in Abb. 6 dargestellt. Blutproben wurden präoperativ sowie 1 Tag, 1 Woche, 2 Wochen, 3 Monate, 6 Monate und 1 Jahr postoperativ entnommen. Die Bindungsaktivität von NF- $\kappa$ B (EMSA) sowie die Serumkonzentrationen von Selen, VEGF und IL-8 (ELISA) wurden bestimmt.



# **Are There Risks of Supranutritional Intakes of Selenium?**

Gerald F. Combs, Jr., Ph.D.

Center Director

Grand Forks Human Nutrition Research Center, USDA-ARS

Grand Forks, ND, USA

Interest in the health relevance of selenium (Se) has come in waves. The first came 7 decades ago when Se was identified as an active principle in toxicities of cattle and horses grazing on Se-accumulating plants. The second wave came two decades later when Se was found to spare the vitamin E needs of experimental animals. This role was clarified in the third wave 35 yrs. ago with the discovery of Se as an essential constituent of the antioxidant enzyme glutathione peroxidase. Over succeeding years Se, in the form of selenocysteine, was recognized as an essential constituent of some 25 selenoenzymes. The forth wave was apparent 30 yrs. ago (but had roots earlier) with the recognition that supranutritional doses of Se could reduce/delay carcinogenesis in animals - a finding extended to humans by the Nutritional Prevention of Cancer (NPC) Trial which in 1995 showed that a 200 mcg Se/d supplement to Se-adequate subjects (consuming >85 mcg/d) reduced risks to total cancers, cancers of the lung, prostate and colon-rectum, and total cancer mortality. Cohort and case control studies have also indicated protective effects of Se against risks of prostate cancer and coronary heart disease. The prospect that Se may be useful in preventing cancer naturally raises questions about its safety; hence, the current wave of interest in this essential nutrient.

Clearly Se can be toxic, but intakes as great as 400 mcg/day have been regarded as safe. Nevertheless, it is plausible that supranutritional doses within this range may present risks. In vitro studies have indicated that oxidation of the metabolic intermediate  $H_2Se$  can induce mutagenesis with DNA damage. We found DNA damage in canine brain and prostate to show biphasic responses to increasing Se status (toenail Se), with protection occurring at moderate levels beyond which DNA damage increased. However, it is not clear whether/how these findings relate to health risks in humans taking Se. To this point, two observations from the NPC Trial are relevant: increased risks of secondary non-melanoma skin cancer (NMSC, combined basal and squamous cell carcinomas) and type II diabetes in the Se-treatment group. The latter finding relates to an analysis of



## **Antimon**

- Antimon – Interferenz mit der zellulären Antwort auf DNA-Schädigung



# **Antimon – Interferenz mit der zellulären Antwort auf DNA-Schädigung**

Claudia Großkopf, Tanja Schwerdtle, Andrea Hartwig

Technische Universität Berlin  
Lebensmittelchemie und Toxikologie  
Gustav-Meyer-Allee 25, TIB 4/3-1  
13355 Berlin  
Deutschland

## **Zusammenfassung**

Obwohl die kanzerogene Wirkung von dreiwertigen Antimonverbindungen bekannt ist, existieren nur wenige Daten, die Auskunft über mögliche Mechanismen geben. Ein viel versprechender Ansatz basiert auf der Interaktion von Antimon mit Proteinen der DNA-Reparatur. Mit Hilfe eines synthetischen Peptids konnten wir anhand des freigesetzten Zinks eine Interaktion von dreiwertigem Antimon mit der Zinkfingerdomäne des DNA-Reparaturproteins Xeroderma Pigmentosum Gruppe A (XPA) zeigen. Im zellulären System war nach Behandlung mit Antimon eine deutliche Reparaturhemmung der durch UVC-Strahlung hervorgerufenen DNA-Schäden messbar, während sich gleichzeitig der Zellzyklusarrest verlängerte. Diese Ergebnisse belegen, dass dreiwertiges Antimon in DNA-Reparaturmechanismen einzugreifen vermag und Zinkfinger motive dabei sensitive Zielstrukturen darstellen könnten.

## **Einleitung**

Natürlicherweise nur in geringen Konzentrationen in der Umwelt vorkommend, steigt der industrielle Einsatz von Antimon seit Jahren. Damit verbunden erhöht sich die Exposition der Bevölkerung gegenüber diesem Ultraspurenelement kontinuierlich. Neueste Untersuchungen an Torf- und Eisbohrkernen belegen die weltweite Verbreitung von Antimon. Vor allem der Staub in Großstädten ist mit Antimonpartikeln stark angereichert. In seiner Umweltrelevanz wird Antimon bereits dem Blei gleichgestellt [1]. In zwei Inhalationsstudien mit Mäusen wurden nach Exposition gegenüber Antimontrioxid Lungentumore beobachtet [2,3]. Unter Berücksichtigung der gesamten Datenlage stufte die MAK-



## **Jod**

- Influence of increasing iodine supplementation of feed on growth performance, carcass characteristics and iodine concentration in muscle and liver tissue of fattening pigs



# **Influence of increasing iodine supplementation of feed on growth performance, carcass characteristics and iodine concentration in muscle and liver tissue of fattening pigs**

V. Wagner<sup>1</sup>, W. Windisch<sup>1</sup>, S. Swoboda<sup>2</sup>, T. Etle<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Natural Resources and Applied Life Sciences  
Department of Food Science and Technology  
Division of Animal Food and Nutrition  
Gregor Mendel Str. 33, 1180 Vienna, Austria  
viktor.wagner@boku.ac.at

<sup>2</sup>University of Natural Resources and Applied Life Sciences  
Department of Forest- and Soil Sciences  
Institute of Soil Science  
Peter Jordan-Straße 82, 1190 Vienna, Austria

## **Keywords:**

iodine, carcass characteristics, growth performance, fattening pigs

## **Summary**

The objective of this investigation was to study the effect of type (potassium iodide [KI] and potassium iodate [KIO<sub>3</sub>]) and extent (400 and 4000 µg/kg) of dietary iodine [I] additions on carcass characteristics, growth performance and tissue iodine. The study was conducted with 60 gilts (36 to 112 body weight) distributed among four treatments.

Addition of 4000 µg/kg iodine/kg depressed the feed conversion ratio significantly ( $p < 0.01$ ), indicating that iodine supplementation within the statutory limits may already have negative impact on performance. No significant differences were detected between the treatments regarding carcass characteristics (fat-meat relation, backfat depth, and dressing).

Supplementing the feed with 4000 µg iodine/kg increased the iodine content in muscle and liver tissue significantly compared to a supplementation of 400 µg/kg (25 vs. 47 µg I/kg Dry Matter [DM]; 118 vs. 331 µg I/kg DM;  $p < 0.0001$ ). Even though the iodine content in muscle tissue was higher than in other comparable studies [1,2], this study confirms the conclusions of the EFSA [3],



## **Cadmium**

- Cadmium in der Nahrungskette von Tier und Mensch – Toxizität und Essentialität
- Elevated levels of metallothionein bound cadmium in urinary bladder carcinoma



# **Cadmium in der Nahrungskette von Tier und Mensch – Toxizität und Essentialität**

Manfred Anke<sup>1</sup>, Ralf Müller<sup>2</sup>, Ulrich Schäfer<sup>1</sup>, Jürgen Zerull<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Ernährung und Umwelt, Biologisch-Pharmazeutische Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Dornburger Str. 24, 07743 Jena

<sup>2</sup>Gesellschaft für Ökologie und Umweltchemie mbH, Zittauer Str. 27, 99091 Erfurt

## **Schlüsselwörter:**

Cadmium, Toxizität, Essentialität, Tier, Mensch

## **Zusammenfassung**

Das Cadmium ist in der Erdkruste relativ gleichmäßig verteilt und belegt mit 100 bis 160 µg/kg den 63. Platz in der Häufigkeitsliste der Elemente. Höhere Cadmiumkonzentrationen demonstrieren anthropogene Cadmiumbelastungen. Cadmium wird von Tier und Mensch rasch absorbiert (~10% der Aufnahme) und ebenso schnell über Galle und Nieren ausgeschieden. Nieren, Leber und das Haar oder Gefieder zeigen den Cadmiumstatus. Männer und männliche Tiere akkumulieren mehr Cadmium in den Nieren als Frauen und weibliche Wirbeltiere.

Cadmiumbelastungen führen bei Arten mit abdominalen Hoden zu reversiblen Involutionen von Hoden und Ovarien. Die gleichen Cadmiumgaben induzieren bei Tierarten mit skrotalen Hoden irreversible Schäden der Gonaden. Die Involution der Hoden und Ovarien der Vögel und Schnecken wird durch den cadmiuminduziert gedrosselten Futterverzehr verursacht, wie „pair fed“-Versuche bei Huhn und Ente zeigten. Eine Cadmiumbelastung verursacht außerdem Nieren- und Skelettschäden, vermindert die Reproduktionsleistung, induziert Emphyseme und führt zu Interaktionen mit Zink, Kupfer und Eisen (Anämie), deren Mangel ein Teil der Cadmiumintoxikation ist. Beim Mensch kann eine Cadmiumbelastung die osteoporeseähnliche Itai-Itai-Krankheit, Niereninsuffizienz, Verlust von Geschmack und Geruch auslösen und erhöht das Krebsrisiko.

Eine cadmiumarme Ernährung trächtiger Ziegen mit <15 µg Cd/kg Futtertrockenmasse und intrauteriner Cadmiumdepletion bei ihren Lämmern zu Muskelschwäche. Die Lämmer waren phlegmatisch, konnten am Euter der



# Elevated levels of metallothionein bound cadmium in urinary bladder carcinoma

Christian Wolf<sup>1</sup>, Romy Strenziok<sup>2</sup>, Antonios Kyriakopoulos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hahn-Meitner-Institut Berlin

<sup>2</sup>Charité-Universitätsmedizin Berlin

## Abstract

Cadmium is discussed to be involved in urinary bladder carcinoma and can be observed in the urine of cancer patients. Investigations of urine samples from controls and patients suffering from bladder cancer were carried out with special emphasis on metallothionein (MT) bound cadmium.

Urines were separated by means of size exclusion chromatography and cadmium was monitored continuously with a hyphenated inductively coupled plasma mass spectrometry system. MT-bound cadmium was quantified by peak area integration and related to the total protein content of the urine sample.

The results indicate that urine samples from bladder carcinoma patients have elevated levels of MT-bound cadmium.

## Introduction

Cadmium, a widespread environmental pollutant, is a carcinogen that accumulates in the kidney cortex and is a cause of end-stage renal diseases [1], [2]. It is discussed to be involved in urinary bladder carcinoma [3], [4]. Incorporated, cadmium can induce the production of metallothioneins (MTs) in the body. Cadmium is predominantly bound to MT and remains in the body for a long period (biological half life time in humans: 10 to 40 years) [5]. It is likely that most of the excreted cadmium in urine is bound to MT [6].

Chromatography, hyphenated to inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS), is a suitable technique for the investigation of protein-bound metals in biological samples.

It has been applied for the investigation of urine samples from controls and bladder cancer patients with special emphasis on MT-bound Cd.



## **Micro amount trace analysis**

- Trace elements analysis of blood samples by TXRF spectrometry



# Trace elements analysis of blood samples by TXRF spectrometry

Armin Gross, Hagen Stosnach

Bruker AXS Microanalysis GmbH  
Schwarzschildstr. 12  
12489 Berlin  
Germany  
E-Mail: armin.gross@bruker-axs.de

## Part 1: Trace element analysis in serum and whole blood

The amount of essential elements like Fe, Cr, Mn, Ni, Cu, Zn and Se in blood must be controlled because a depletion of these elements leads to serious deficiency diseases. At the same time, small discrete blood sample volumes containing a large proportion of organic molecules in a high salt matrix limit the practicality of such analyses. Typically, sample preparation for AAS or ICP analysis requires time-consuming and hazardous acid digestion.

In terms of environmental and occupational medicine, a more prominent application is the analysis of toxic metals like Pb, As or Hg.

In this study, the feasibility of blood analysis by means of Total Reflection X-ray Fluorescence (TXRF, Fig. 1) spectroscopy without need for time-consuming preparation methods like acid digestion is reported.

### Sample preparation

#### Serum samples

Dilution of serum standard with ultrapure water (ClinChek-Control, Level II; Recipe, Munich, Germany).

Addition of 27.5 µl Ga (Merck, 0,1 g/l) for internal standardisation.

Homogenisation, transfer of 10 µl to a quartz glass carrier, drying in a desiccator (Fig. 2).

#### Whole blood samples

Due to the high organic matrix content, whole blood samples require a digestion or at least a dilution step prior to the analysis by TXRF or atomic spectroscopy methods [1].



# Sachregister

28-Tage Mortalität 69

## A

Antimon 110

Autoimmunerkrankungen der  
Schilddrüse 81

## B

Bioinformaik 40

## C

Cadmium – Toxizität und  
Essentialität 126

Cancer incidence 9

Chemoprevention 16

## D

DNA-Reparatur 53

## E

Endoplasmatic reticulum (ER) 29

EU-Zufuhrempfehlung 7

## G

Gehirnselenspiegel 42

GPx-1 9, 11

GPx-1-knockout Mäuse 39

## H

Hals-Weichteileingriffe 86

Hashimoto Thyreoiditis 81

Hematoonological diseases 87

Heterocygosity 14

Hierarchische Se-Verteilung 26

## I

Interferenz mit der zellulären  
Antwort auf DNA-Schädigung  
110

Interstitielles Ödem 83

Iodine in muscle and liver of  
fattening pigs 117

Iodine supplementation 117

## K

Knochenstoffwechsel 37

## L

LPS effects 33

Lymphangiogenese 100

Lymphödem 86

## M

Metallothionein bound Cadmium  
155

Microamount trace analysis 162

Mineralstoffe 2

Multiorganversagen 64

Mundöffnung 85

## N

Nahrungsergänzungsmittel 4

Natriumselenit 55, 58, 64, 85

Neck Dissection 83

Neurogeneration 39

NF- $\kappa$ B-System 37

NNT (number needed to treat) 67

## O

Osteoblasten 37

Osteoporose 38



## P

p53 abhängige Zellzykluskontrolle  
61  
Per protocol analysis 67  
Phospholipid hydroperoxide  
glutathion peroxidase (PHGPx)  
47  
Polymorphism 9, 12  
Postoperatives chronisches  
Lymphödem 100  
Postradiogenes Ödem 84  
Proteine 2

## R

Radioonkologie 71  
Radiotherapie 72  
Radiotherapieinduzierte Diarrhöen  
76  
Reactive oxygen species (ROS) 29  
Red cell perfusion 87  
Reduktion der Mortalität 67

## S

Se concentration in whole blood  
from children with  
hematooncological diseases 91  
Selenocysteine-insertion sequence  
(SECIS) 10  
Selenomethionin 53  
Selenoprotein P 20, 40  
Selenoprotein S 29  
Selenoprotein sperm nuclei  
peroxidase (snGPx) 47  
Selenoproteine 3  
Selensupplementation 78  
Selentransport 39, 43  
SePP-KO Mäuse 23  
Sepsis 64  
Spurenelemente 2  
Supranutritioal intakes of Selenium  
107

Systemic immune response  
syndrome (SIRS) 30

## T

Tumorsuppressorprotein p53 59  
TXRF Spectrometry 162

## U

UL-Wert 6  
UV-induced DNA damage 9

## V

VEGF 100  
Verbesserung der Lebensqualität  
72

## Z

Zelltypspezifische Genablation 41  
Zellzykluskontrolle 58  
Zink 47  
Zink-Arzneimittel 6  
Zinkfingermotiv 53  
Zinkmangel 6