



1. **Bezeichnung des Arzneimittels**
selenase® 50 peroral

Wirkstoff: Selen als Natriumselenit-Pentahydrat ($\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$)
2. **Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht**
Apothekenpflichtig
3. **Zusammensetzung des Arzneimittels**
- 3.1 **Stoff- oder Indikationsgruppe**
Spurenelement-Präparat
- 3.2 **Bestandteile nach der Art und arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge**

– **arzneilich wirksame Bestandteile**
1 Trinkampulle zu 1 ml enthält als Wirkstoff 50 µg reines Selen als Natriumselenit-Pentahydrat ($\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$) in 0,9 %iger NaCl-Lösung.

– **andere Bestandteile**
Natriumchlorid, Salzsäure, gereinigtes Wasser.
4. **Anwendungsgebiete**
Nachgewiesener Selenmangel, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann. Ein Selenmangel kann auftreten bei:
– Maldigestions- und Malabsorptionszuständen,
– Fehl- und Mangelernährung (z. B. totale parenterale Ernährung).
5. **Gegenanzeigen**
Selenintoxikationen.
6. **Nebenwirkungen**
Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch bisher nicht bekannt.
7. **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**
selenase® 50 peroral darf nicht mit Reduktionsmitteln wie z. B. Vitamin C gemischt werden, da dann eine Ausfällung von elementarem Selen nicht auszuschließen ist. Elementares Selen ist in wässrigem Medium nicht löslich und nicht bioverfügbar. selenase® 50 peroral und Vitamin C können jedoch zeitlich versetzt (mit mind. 1 Stunde Abstand) verabreicht werden.
8. **Warnhinweise**
Keine.
9. **Wichtigste Inkompatibilitäten**
Keine.
10. **Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben**
Täglich 50 µg Selen (entsprechend 1 Trinkampulle selenase® 50 peroral). selenase® 50 peroral wird mit Abstand von 1–2 Stunden zu einer Mahlzeit eingenommen.
11. **Art und Dauer der Anwendung**
Die Einmaldosis (Trinkampulle) wird vom Riegel abgetrennt und durch Abdrehen des Oberteils geöffnet. Dann

wird der Inhalt der Ampulle durch Ausdrücken vollständig in die Mundhöhle überführt. Der Ampulleninhalt sollte $\frac{1}{2}$ –1 Minute im Mund behalten und erst dann geschluckt werden.

Eine zeitliche Limitierung der Gabe von selenase® 50 peroral in Supplementationsdosen (50 µg Selen/Tag, entsprechend 1 Trinkampulle) besteht nicht.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Anzeichen einer akuten Überdosierung sind knoblauchartiger Atemgeruch, Müdigkeit, Übelkeit, Diarrhö und abdominelle Schmerzen. Bei chronischer Überdosierung wurden Veränderungen des Nagel- und Haarwachstums sowie periphere Polyneuropathien beobachtet.

Als Gegenmaßnahmen kommen Magenspülung, erzwungene Diurese oder hochdosierte Vitamin-C-Gaben in Frage. Bei extremer Überdosierung (1.000–10.000fach) kann versucht werden, das Selenit durch Dialyse zu eliminieren. Von der Verwendung von Dimercaprol ist abzuraten, da es die Toxizität von Selen steigert.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

Pharmakologische Eigenschaften
Selen ist ein essentielles Spurenelement. In Nagetieren sind bisher 20 Selenoproteine identifiziert worden. Beim Menschen nachgewiesen bzw. gereinigt sind Glutathionperoxidase und ein im Plasma gefundenes, Selenoprotein P genanntes Selenbindungsprotein. In beiden Proteinen liegt Selen proteingebunden in Form der Aminosäure Selenocystein vor. Im Tier wurde kürzlich die Typ I Jodthyronin-5'-Dejodase als Selenenzym charakterisiert. Die Jodthyronin-Dejodase wandelt auch beim Menschen in der Schilddrüse, Leber und Niere Thyroxin (T_4) in Trijodthyronin (T_3), das aktive Schilddrüsenhormon, um. Bei Selenmangel, z. B. bei Phenylketonurie und zystischer Fibrose, konnten erhöhte T_4 -Werte bei gleichzeitig reduziertem T_3 -Spiegel nachgewiesen werden. Durch die Gabe von Natriumselenit normalisiert sich der Schilddrüsenstoffwechsel wieder.

Die selenhaltige Glutathionperoxidase ist Bestandteil des antioxidativen Schutzsystems der Säugetierzelle. In Gegenwart ausreichender Mengen an Substrat, d. h. reduziertem Glutathion, konvertiert die Glutathionperoxidase eine Vielzahl verschiedener Hydroperoxide zu entsprechenden Alkoholen. In zellulären oder subzellulären Modellsystemen wurde gezeigt, dass die Integrität zellulärer und subzellulärer

Membranen entscheidend von der Intaktheit des Glutathionperoxidase-Systems abhängt. Synergistisches Wirken mit Vitamin E in verschiedenen Zellfraktionen wird postuliert, ist aber nicht schlüssig nachgewiesen. Selen als Bestandteil der Glutathionperoxidase kann die Lipidperoxidationsrate und daraus resultierende Membranschäden senken. Nicht alle Wirkungen von Selen lassen sich ausschließlich mit der Aktivität der Glutathionperoxidase erklären.

Die pathophysiologische Relevanz der selenabhängigen Reaktionen ist nach Beobachtungen im Selenmangel bei Mensch und Tier belegt: Die selenhaltige Glutathionperoxidase beeinflusst den Leukotrien-, Thromboxan- und Prostazyklinstoffwechsel. Selen substitution aktiviert Reaktionen der Immunabwehr, insbesondere die unspezifischen, zellgebundenen und humoralen Reaktionen. Selenmangel beeinflusst die Aktivität einiger Leberenzyme. Selenmangel potenziert oxidativ oder chemisch induzierte Leberschäden sowie die Toxizität von Schwermetallen wie Quecksilber und Cadmium.

Toxikologische Eigenschaften

Die akut toxische Dosis von Natriumselenit in verschiedenen Tierspezies beträgt 4–5 mg/kg Körpergewicht. Beim Menschen sind akute Selenintoxikationen selten beschrieben. Anzeichen einer akuten Überdosierung sind knoblauchartiger Atemgeruch, Müdigkeit, Übelkeit, Diarrhö und abdominelle Schmerzen. Aus Beobachtungen zur chronischen Toxizität von Selen beim Menschen wurde eine maximale sichere tägliche Aufnahme von Selen von 820 µg abgeleitet, während eine Dosierung von bis zu 550 µg pro Tag auch bei empfindlichen Personen als unbedenklich angesehen wird. Als klinische Anzeichen der endemisch auftretenden Selenose werden in China nach täglicher Zufuhr von 3200–6700 µg Selen Haarausfall, Brüchigkeit der Fingernägel, Hautveränderungen und Störungen des Nervensystems beobachtet. Bei verschiedenen Spezies wurde als Symptom der Selenose eine Einschränkung der Reproduktionsfähigkeit aufgrund verringerter Motilität der Spermatozoen beschrieben.

Pharmakokinetik

Natriumselenit wird nicht direkt in Proteine eingebaut. Im Blut wird Selenit hauptsächlich von den Erythrozyten aufgenommen und enzymatisch zu Selenwasserstoff reduziert. Selenwasserstoff dient als zentraler Selenpool für die Ausscheidung und für den gezielten Einbau in Selenoproteine. In dieser reduzierten Form wird Selen an Plasmaproteine gebunden, die in die Leber und andere Organe wandern. Der von der Leber ausgehende plasmatische Sekundärtransport in die Glutathion-

peroxidase-synthetisierenden Zielgewebe geschieht wahrscheinlich in Form eines Selenocystein-haltigen P-Selenoproteins. Der weitere metabolische Verlauf der Selenoprotein-Biosynthese ist bisher nur in Prokaryonten bekannt. Selenocystein wird dann im Verlauf der Translation spezifisch in die Peptidketten der Glutathionperoxidase eingebaut.

Überschüssiger Selenwasserstoff wird über Methylselenol und Dimethylselenid zum Trimethylselenonium-Ion, dem hauptsächlichsten Ausscheidungsprodukt, metabolisiert.

Selenit wird nach oraler Applikation vorwiegend aus dem Dünndarm absorbiert. Die intestinale Absorption von Natriumselenit ist nicht homöostatisch reguliert. Sie beträgt in Abhängigkeit von der Konzentration und von Begleitsubstanzen zwischen 44 % und 89 %, gelegentlich über 90 %. Die Aminosäure Cystein fördert die Natriumselenit-Absorption.

Die Gesamtmenge an Selen im menschlichen Körper liegt zwischen 4 mg und 20 mg. Die Ausscheidung von Selen erfolgt beim Menschen je nach applizierter Dosis über die Fäzes, über den Urin oder über die Lunge. In erster Linie wird Selen in Form des Trimethylselenonium-Ions renal ausgeschieden. Die Exkretion hängt vom Selenstatus ab.

Die Selenausscheidung nach intravenöser oder oraler Gabe läuft in drei Phasen ab. Bei oraler Gabe von 10 µg in Form von ⁷⁵Se Natriumselenit wurden in den ersten zwei Wochen 14–20 % der absorbierten Dosis an Selen über den Urin ausgeschieden, während praktisch keine Ausscheidung über die Lunge oder die Haut festgestellt werden konnte. Die Gesamtkörperretention von Selen nahm triphasisch ab mit einer Halbwertszeit von 0,7–1,2 Tagen in der 1. Phase, 7–11 Tagen in der 2. Phase und 96–144 Tagen in der 3. Phase. Die Selenkonzentration nahm in Leber, Herz und Plasma schneller ab als im Skelettmuskel oder in den Knochen. Von einer intravenös verabreichten Dosis von ⁷⁵Se Natriumselenit wurden innerhalb der ersten 24 Stunden 12 % ausgeschieden. Weitere 40 % wurden mit einer biologischen Halbwertszeit von 20 Tagen eliminiert. Die Halbwertszeit der dritten Phase wurde mit 115 Tagen bestimmt.

Bei einem direkten Vergleich zwischen oraler und intravenöser Verabreichung einer physiologischen Dosis an ⁷⁴Se Natriumselenit wurden nach intravenöser Gabe von 82 µg Selen in Form von Natriumselenit in den ersten 24 Stunden 18 % der Dosis, nach peroraler Gabe 12 % der absorbierten Dosis zusammen mit metabolisch ausgetauschtem Körper-Selen über den Harn

ausgeschieden. Danach verläuft die Ausscheidung für beide Applikationsarten gleichartig. Oral und parenteral appliziertes Natriumselenit ist bei gesunden Probanden vergleichbar.

Vorkommen und Bedarf

Der Gehalt der Böden und Pflanzen an Selen liegt in Deutschland vergleichsweise niedrig, nicht jedoch der Selengehalt tierischer Nahrung. In Pflanzen liegt Selen überwiegend proteingebunden als Selenomethionin und Selenocystein bzw. -cystin vor. Tierische Nahrung enthält Selenoproteine, die Selenocystein bzw. -cystin enthalten, aber auch noch nicht isolierte niedermolekulare Selenverbindungen. Selenreiche Nahrungsmittel sind Eigelb, Fisch und Fleisch, insbesondere von Huhn und Schwein, sowie Innereien. Die minimal notwendige Selenzufuhr des Menschen hängt ab von der chemischen Form des aufgenommenen Elements und von der Zusammensetzung der Diät, in der es vorliegt. In China wurde experimentell eine Menge von 15–20 µg Selen pro Tag als ausreichend ermittelt, um vor endemischen Selenmangelkrankheiten zu schützen. Der National Research Council (NRC) der USA empfiehlt für Männer eine tägliche Zufuhr von 70 µg Selen, für Frauen von 55 µg Selen. Der NRC stuft früher (bis 1989) Tagesmengen von 50–200 µg Selen als angemessen und unbedenklich ein. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt 30–70 µg Selen täglich.

Die tägliche durchschnittliche Selenzufuhr, zu 2/3 gedeckt durch die Zufuhr von tierischem Eiweiß, liegt in den alten Bundesländern Deutschlands bei 38 µg für Frauen und 47 µg für Männer. Im Gebiet der neuen Bundesländer wurden hingegen nur Werte von 20–25 µg Selen ermittelt. Die nutritive Selenzufuhr ist in Deutschland nicht immer gedeckt. Das Risiko einer unzureichenden Versorgung mit Selen besteht besonders in Situationen mit erhöhtem Bedarf (z. B. Schwangerschaft und Stillzeit), bei Personen unter Schwermetall- und Oxidanzienbelastung, bei Patienten mit gastrointestinalen Komplikationen (z. B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen) und bei parenteral oder mit besonderen Diäten (z. B. Phenylketonurie) ernährten Personen.

Mangelerkrankungen

Beim Menschen wurden als Selenmangelerkrankungen die Keshan-Krankheit, eine endemisch auftretende Kardiomyopathie, und die sogenannte Kaschin-Beck-Krankheit, eine ebenfalls endemisch auftretende Osteoarthropathie mit starker Verformung der Gelenke, beschrieben. Klinisch manifester Selenmangel wurde auch als Folge von lang dauernder parenteraler Ernährung und von bilanzierten Diäten beobachtet. Dabei traten vor allem Kardiomyopathien und Myopathien der

Skelettmuskulatur sowie Verschiebungen des T₃/T₄-Verhältnisses auf. Epidemiologische Untersuchungen deuten auf eine inverse Korrelation zwischen Blut-Selenpiegeln und der Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Kardiomyopathien, Arteriosklerose, Myokardinfarkt) sowie von Tumorerkrankungen (besonders des Verdauungstraktes, der Brust und der Leber) hin. Erniedrigte Plasma-Selenpiegel können vorliegen bei Patienten mit Niereninsuffizienz sowie bei gastrointestinalen Erkrankungen. Eine suboptimale Selenzufuhr führt bei Mensch und Tier zwar zu einer verminderten Aktivität der Glutathionperoxidase, jedoch nicht zu einer klinisch fassbaren Symptomatik.

Ein Selenmangel kann durch einen erniedrigten Vollblut- oder Plasma-Selenpiegel und durch erniedrigte Glutathionperoxidase-Aktivitäten in Vollblut, Plasma oder Thrombozyten nachgewiesen werden.

- 14. Sonstige Hinweise**
Verwendung bei Schwangerschaft und Laktation:
Bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine Einschränkungen.
- 15. Dauer der Haltbarkeit**
Die Aufbewahrungszeit beträgt für selenase® 50 peroral 3 Jahre. Da selenase® 50 peroral keine Konservierungsmittel enthält, müssen angebrochene Trinkampullen sofort verbraucht werden.
- 16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise**
Die Aufbewahrung erfolgt trocken bei Raumtemperatur.
- 17. Darreichungsformen und Packungsgrößen**
Originalpackung mit 50 Trinkampullen zu 1 ml Lösung (N2)
- 18. Stand der Information**
August 2004
- 19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers**
biosyn Arzneimittel GmbH
Schorndorfer Straße 32
D-70734 Fellbach
Tel. (0711) 575 32 00
Fax (0711) 575 32 99
E-Mail: info@biosyn.de
http://www.biosyn.de



Weitere Informationen

Seit Bekanntmachung der Aufbereitungsmonographie für Natriumselenit (Bundesanzeiger v. 04.08.1992) durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sind zahlreiche weitere Forschungsergebnisse zu Selen bzw. Natriumselenit veröffentlicht worden. Wesentliche Ergänzungen sind im Folgenden aufgeführt.

Selenoproteine

Aus Markierungsversuchen ist bekannt, dass im Säugetier-Organismus etwa 30 Selenoproteine vorkommen, welche jedoch nur zum Teil bekannt sind. Zu den beim Menschen bisher nachgewiesenen bzw. gereinigten Selenoproteinen gehören vier verschiedene Glutathionperoxidasen, die Iod-Thyronin-Deiodasen (Typ I-III), die Thioredoxinreduktase (TRR) sowie ein selenbindendes Protein im Plasma, Selenoprotein P. In diesen spezifischen Selenoproteinen liegt Selen in Form der Aminosäure Selenocystein vor.

Die Glutathionperoxidasen sind Bestandteil des antioxidativen Schutzsystems der Säugetierzelle. So reduziert die zytosolische GSHPx, die man in Erythrozyten und der Leber findet, wasserlösliche Hydroperoxide, während die extrazelluläre Form (plasmatische GSHPx) bevorzugt Lipidperoxide umsetzt. Die plasmatische GSHPx ist im Gegensatz zur zytosolischen GSHPx ein Glykoprotein. Eine weitere Spezies wurde im Gastrointestinaltrakt gefunden (gastrointestinale GSHPx). Die membrangebundene Phospholipid-Hydroperoxid-GSHPx reduziert membranständige Lipid- und Cholesterinperoxide und schützt damit die Membranen vor oxidativer Zerstörung. In zellulären oder subzellulären Modellsystemen wurde gezeigt, dass die Integrität zellulärer und subzellulärer Membranen entscheidend von der Intaktheit des Glutathionperoxidase-Systems abhängt. Das System arbeitet dabei auch synergistisch mit Vitamin E. Selen als Bestandteil der Glutathionperoxidase kann die Lipidperoxidationsrate und daraus resultierende Membranschäden senken. Jedoch lassen sich nicht alle Wirkungen von Selen mit der Aktivität der Glutathionperoxidase erklären.

Thioredoxinreduktase spielt eine wichtige Rolle bei der Modulation des Redoxhaushaltes der Zelle sowie bei der Proteinfaltung. Das Enzym ist beteiligt an der Reduktion von Disulfidbrücken und ändert die sterische Konformation eines Proteins, was wiederum wichtig für Protein-Protein-Interaktionen oder Protein-DNA-Interaktionen ist. TRR ist auch an der Aktivierung der ubiquitär exprimierten Transkriptionsfaktoren NF- κ B und AP-1 beteiligt. Thioredoxin wird bei einer Reihe von Tumoren überexprimiert, und einige experimentelle Studien belegen,

dass Thioredoxin zum Wachstum und zur malignen Transformation einiger humaner Tumorzellen beiträgt. Da das Enzym Thioredoxinreduktase Thioredoxin reduziert, spielt es möglicherweise eine Rolle in der Regulation des Wachstums von Normal- und Krebszellen. Untersuchungen an verschiedenen Krebszellkulturen und an menschlichem Blut haben ergeben, dass Natriumselenit die Aktivität der Thioredoxinreduktase dosisabhängig erhöht.

Selenoprotein P ist ein stark glykosyliertes Plasmaprotein mit noch weitgehend unbekannter Funktion, das hauptsächlich von der Leber sezerniert wird und bis zu 70 % des Plasmaselens enthält. Ursprünglich wurde wegen des hohen Selengehalts eine Selen-transport- oder Speicherfunktion angenommen. Naheliegender erscheint inzwischen aber auch die antioxidative Schutzfunktion, da in SeP neben 10 Selenocysteinresten 17 Cysteinreste vorliegen, die das Protein für den Einsatz in Redoxreaktionen prädestinieren.

Selenoproteinsynthese

Der plasmatische Sekundärtransport in die Selenoprotein-synthetisierenden Zielgewebe geschieht wahrscheinlich in Form des selenocysteinhaltigen Selenoprotein P. Der weitere metabolische Verlauf der Selenoprotein-Biosynthese ist bisher nur in Prokaryonten vollständig aufgeklärt. Während Selenomethionin abhängig vom nutritiven Selenangebot nur zufällig, anstelle von Methionin, ins Protein eingebaut wird, erfolgt die Selenocystein-Insertion in die Peptidketten der Selenoproteine spezifisch. Kennzeichnend für den Einbau von Selenocystein ins Protein liegt in der mRNA ein UGA-Codon im Leserahmen vor, das in Verbindung mit einer Insertionssequenz (SECIS) – entgegen seiner normalen „Abbruch“-Funktion – die Insertion von Selenocystein bewirkt. Selen ist somit das einzige Spurenelement, dessen Stoffwechsel und Verteilung direkt genetisch kontrolliert wird.

Selenversorgung

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt 30–70 μ g Selen täglich. Die optimalen Aktivitäten von selenabhängigen Proteinen (Selenoproteinen) werden mit diesen Dosierungen zum Teil jedoch nicht erreicht.

Neuere Untersuchungen für die tägliche durchschnittliche Selenzufuhr geben Werte von 30 μ g für Frauen und 40 μ g für Männer an.

Mangelerkrankungen

Weitere Erkrankungen, die mit niedrigen Selenspiegeln einhergehen, sind chronisch entzündliche Erkrankungen, insbesondere der Leber und des Darmes, aber auch rheumatische Beschwerden sowie Virusinfektionen (AIDS, Hepatitis). Erniedrigte Plasmaselenspiegel können auch vorliegen bei Patienten mit intensivmedizinisch

zu betreuenden Erkrankungen wie Sepsis, Polytrauma, Myokardinfarkt, akuter Pankreatitis.

Therapieerfahrungen

Die in dieser Fachinformation erwähnten Selenmangelzustände lassen sich in den meisten Fällen nicht durch tägliche Zufuhr von 50 μ g Selen beheben. Hier sind oft sehr viel höhere Dosierungen erforderlich. Der Einsatz von Natriumselenit in wässriger Lösung zum Ausgleich des Selenmangels und als zusätzlicher Radikalfänger hat sich in der Therapie verschiedener Erkrankungen (SIRS/Sepsis, akute Pankreatitis, Reperfusion nach gefäßchirurgischen Eingriffen, Hämodialyse, Lymphödem, Prävention von Tumorerkrankungen) bewährt bzw. das Behandlungsergebnis wesentlich verbessert. Unerwünschte Nebenwirkungen wurden in keinem Fall, auch nicht bei hohen Dosierungen, beobachtet.

Weitere Informationen zur Therapie mit Natriumselenit erhalten Sie bei biosyn Arzneimittel GmbH.

Referenzwerte Deutschland

Selen:

im Plasma 65–100 μ g/l
optimal 101–135 μ g/l

im Vollblut 85–120 μ g/l
optimal 121–162 μ g/l

Literatur

- Albrecht S, Zimmermann T, Ockert D, Oelschläger S, Heinzmann J, Schilling JU: Verhindert Selen die Peroxynitritbildung aus NO bei gefäßchirurgischen Eingriffen? Med Klin 1997, 92 (Suppl. III) 10–11
- Arcott LD, Gromer S, Schirmer RH, Becker K, Williams Jr. CH: The mechanism of thioredoxin reductase from human placenta is similar to the mechanisms of lipoamide dehydrogenase and glutathione reductase and is distinct from the mechanism of thioredoxin reductase from Escherichia coli. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 3621–3626
- Baum MK, Shor-Posner G, Lai S, Zhang G, Lai H, Fletcher MA, Sauberlich H, Page JB: High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997 Aug 15; 15(5): 370–374
- Behne D, Kyriakopoulos A: Neue Selenoproteine. Med Klin 90, Suppl. 1: 1–5, 1995
- Behne D, Weiss-Nowak C, Kalcklösch M, Westphal C, Gessner H, Kyriakopoulos A: Studies on new mammalian selenoproteins. In: Trace Elements in Man and Animals TEMA 8. Anke M, Meissner D, Mills CF (eds.): Gersdorf: Verlag Media Touristik (1994) pp. 516–524
- Behne D: Selenbedarf - Selenoproteine. In: Lombeck I (Hrsg.) Spurenelemente. Bedarf, Vergiftungen, Wechselwirkungen und neuere Meßmethoden. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1997. S 73–77
- Berggren M, Gallegos A, Gadaska JR, Powis G: Mechanisms of the regulation of the thioredoxin reductase activity in cancer cells by the chemopreventive agent selenium. Cancer Res 1997; 57: 4965–4970
- Chu FF, Doroshov JH, Esworthy RS: Expression, characterization, and tissue distribution of a new cellular selenium-dependent glutathione peroxidase, GSHPx-GI. J Biol Chem 268: 2571–2576, 1993
- Drobner B: Die Selenversorgung Erwachsener. Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität Jena 1997



10. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Lahilaire P, Combes A, Chappuis P: Plasma selenium decrease at admission is related to the systemic inflammatory response syndrome and to sepsis. 16th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. 19. – 22. März 1996, Brüssel, Belgien
11. Gallegos A, Berggren M, Gasdaska JR, Powis G: Mechanisms of the regulation of thioredoxinreductase activity in cancer cells by the chemopreventive agent selenium. *Cancer Research* 1997, 57: 4965–4970
12. Gärtner R, Angstwurm MWA, Schottdorf J: Selensubstitution bei Sepsispatienten. *Med. Klin* 1997, 92 (Suppl. III) 12–14
13. Gladyshev VN, Jeang K-T, 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 USA* 1996, 93 (12): 6146–6151
14. Hirota K, Matsui M, Iwata S, Nishiyama A, Mori K, Yodoi J: AP-1 transcriptional activity is regulated by a direct association between thioredoxin and ref.-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94: 3633–3638
15. Holmgren A, Björnstedt M: Thioredoxin and thioredoxin reductase. *Methods Enzymol* 1995; 252:199–208.
16. Kasseroller R.: Erysipelprophylaxe beim sekundären Lymphödem mit Selen. *Der Allgemeinarzt* 18: 244–247, 1996
17. Kasseroller R: Natriumselenit in der Therapie des chronischen Lymphödems. *Der Allgemeinarzt* 17: 1396–1404, 1995
18. Kawakubo K, Iida M, Matsumoto T, Mochizuki Y, Doi K, Aoyagi K, Fujishima M: Progressive encephalopathy in a Crohn's disease patient on long-term total parenteral nutrition: possible relationship to selenium deficiency. *Postgrad Med J* 70: 215–219, 1994
19. Kim IY und Stadtman TC: Inhibition of NF-κB DNA binding and nitric oxide induction in human T cells and lung adenocarcinoma cells by selenite treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:12904–12907
20. Kvalica J, Zamrazil V, Tluchor B: Deficiency of selenium in inhabitants of highly polluted area of north-west bohemia. *Therapeutic Uses of Trace Elements*, edited by Nève et al., Plenum Press, New York, 1996
21. Lecomte E, Herbeth B, Pirolet P, Chancerelle Y, Arnaud J, Musse N, Paille F, Siest G, Artur Y: Effect of alcohol consumption on blood antioxidant nutrients and oxidative stress indicators. *Am J Clin Nutr* 60: 255–261, 1994
22. Lehmann C, Egerer K, Weber M, Krausch D, Wauer H, Newie T, Kox WJ: Einfluß einer Selensubstitution auf verschiedene Laborparameter bei sepsisgefährdeten Patienten. *Med Klin* 92 (1997) 14–16 (Suppl. III)
23. Mörk H, Al-Taie O, Dreher I, Karvar S, Scheurlen M, Köhrle J, Jakob F: Expression von Selenoproteinen im Gastrointestinaltrakt - Implikationen für die Karzinogenese. In: *InFoOnkologie* 1999; 2: Suppl. 2: 12–20
24. Ojuawo A, Lindley KJ, Milla PJ: Serum zinc, selenium and copper concentration in children with allergic colitis. *East Afr Med J* 73: 236–238, 1996
25. Peralta J, Reides C, Garcia S, Llesuy S, Pargament G, Carreras MC, Catz S, Poderoso JJ: Oxidative Stress in rodent closed duodenal loop pancreatitis. *Int. J. Pancreatol.* 19 (1996), 61–69
26. Portal B, Richard MJ, Coudray C, Arnaud J, Favier A: Effect of double-blind cross-over selenium supplementation on lipid peroxidation markers in cystic fibrosis patients. *Clin Chim Acta* 234: 137–146, 1995
27. Portal B, Richard MJ, Ducros V, Aguilaniu B, Brunel F, Faure H, Gout JP, Bost M, Favier A: Effect of double-blind crossover selenium supplementation on biological indices of selenium status in cystic fibrosis patients. *Clin Chem* 39: 1023–1028, 1993
28. Portal B, Richard MJ, Faure HS, Hadjian AJ, Favier AE: Altered antioxidant status and increased lipid peroxidation in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 61: 843–847, 1995
29. Ringstad J, Kildebo S, Thomassen Y: Serum selenium, copper, and zinc concentrations in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 28: 605–608, 1993
30. Ringstad J, Knutsen SF, Nilssen OR, Thomassen Y: A comparative study of serum selenium and vitamin E levels in a population of male risk drinkers and abstainers. A population-based matched-pair study. *Biol Trace Elem Res* 36: 65–71, 1993
31. Roveri A, Maiorino M, Ursini F: Enzymatic and immunological measurements of soluble and membrane-bound phospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase. *Methods Enzymol* 1994; 233: 202–212
32. Schilling JU, Zimmermann T, Albrecht S: Selentherapie bei akuter Pankreatitis: Ein historischer Überblick vor (1986–1991) und nach (1991–1996) Einführung der Selentherapie. III. *Dresdner Selensymposium. Gemeinsame Veranstaltung der Ärztekammer Sachsen und biosynposia Fellbach*, am 24. – 25.5.1997 in Dresden
33. Schönberg MH, Büchler M, Beger HG: Sauerstoffradikale und akute Pankreatitis. *Z. Gastroenterol.* 30 (1992), 801–807
34. Schönberg MH, Büchler M, Younes M, Kirchmayr R, Brückner UB, Beger HG: Effect of Antioxidant Treatment in Rats with Acute Hemorrhagic Pancreatitis. *Dig. Dis. Sci., Vol. 39, No. 5 (1994)*, 1034–1040
35. Schütze N, Bachthaler M, Lechner A, Köhrle J, Jakob F: Identification by Differential Display PCR of the Selenoprotein Thioredoxin Reductase as a 1α,25(OH)₂-Vitamin D₃ responsive Gene in Human Osteoblasts – Regulation by Selenite. *Biofactors* 1998; 7: 299–310
36. Schütze N, Dreher I, Jakob F, Köhrle J: Neue menschliche Selenoproteine: Selenoprotein P und Thioredoxinreduktase. *J Lab Med* 1998; 22(10): 539–544
37. Schweder R, Kuklinski B, Freitag B, Junghans P: FV 6.4 Erfassung freier Radikale und Natriumselenittherapie beim septischen Patienten. *Intensivmedizin (II) – Sepsis: S167*
38. Sevanian A, Seraglia R, Traldi P, Rossato P, Ursini F, Hodis H: Analysis of plasma cholesterol oxidation products using gas- and high-performance liquid chromatography/mass spectrometry. *Free Radic Biol Med* 1994 Nov; 17(5): 397–409
39. Siems WG, Brenke R, Beier A, Conradi E, Grune T: Accelerated lipid peroxidation in chronic lymphedema: Effects of selenium supplementation (chapter 69). In: Packer L, Traber MG and Xin W (eds.). *Molecular mechanisms and health effects*. AOCSS Press, Champaign, Illinois 1996, 683–690
40. Siems WG, Brenke R, Beier A, Grünberger P, Grune T, Krämer K, Conradi E, Schrauzer GN: Therapieoptimierung beim chronischen Lymphödem chirurgisch behandelter Tumorpatienten durch Natriumselenit. *Dtsch Zschr Onkol* 26: 128–132, 1994
41. Sperschneider H, Schröder K, Winnefeld K, Masri A: Der Einfluß einer Selensubstitution auf die linksventrikuläre Hypertrophie bei Hämodialysepatienten. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*, 27 (1998) 5, S. 223–230
42. Sweiry JH, Mann GE: Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 31 Suppl. 219 (1996), 10–15
43. Tamura T, Stadtman TC: A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties, and thioredoxin reductase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93 (3): 1006–1011
44. Taylor EW, Zhang W, Cox AG: Hepatitis C virus encodes a selenium-dependent glutathione peroxidase gene: implications for oxidative stress as a risk factor in progression to hepatocellular carcinoma. In: *Medizinische Klinik Supplement* 1999; in press
45. Taylor EW: Chemoprotective mechanisms of selenium in cancer and AIDS: evidence for the involvement of novel selenoprotein genes. In: *InFoOnkologie* 1999; 2: Suppl. 2: 7–11
46. Thiele R, Wagner D, Gassel M, Winnefeld K, Pleißner J, Pfeifer R: Selensubstitution bei akutem Myokardinfarkt. *Med Klin* 1997, 92 (Suppl. III) 26–28
47. van Gossom A, Nève J: Low selenium status in alcoholic cirrhosis is correlated with aminopyrine breath test. Preliminary effects of selenium supplementation. *Biol Trace Elem Res* 47: 201–207, 1995
48. van Gossom A: Trace Elements and other antioxidants in alcohol related liver cirrhosis and chronic pancreatitis. *J Trace Elements Med Biol* 9: 225, 1995
49. Wollschläger S, Ludwig K, Meißner D, Porst H: Einfluß einer Selensubstitution auf verschiedene Laborparameter bei Patienten mit akuter Pankreatitis. *Med Klin* 1997, 92: 22–24
50. Zimmermann T, Schubert W, Albrecht S, Kopprasch S, Kühne H, Dehne N, Dörfler S: Lyell's syndrome: treatment with Centoxin and selenium. *Pediatr Surg Int* 1994, 9 (4): 297–300
51. Zimmermann T, Albrecht S, Kühne H, Vogel-sang U, Grützmann R, Kopprasch S: Selensubstitution bei Sepsispatienten. Eine prospektiv randomisierte Studie. *Med. Klin* 1997, 92 (Suppl. III) 3–4