

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Selen und Human-Biomonitoring

Stellungnahme der Kommission

„Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

Die umweltmedizinische Bedeutung von Selen beruht im Wesentlichen auf folgenden Aspekten:

1. Selen ist für den Menschen ein essentielles Spurenelement und mit seiner bedeutenden Funktion als Co-Faktor der Glutathionperoxidase ein wesentlicher Bestandteil des antioxidativen Systems.
2. Die Diskussionen, dass Deutschland neben mehreren nord- und mitteleuropäischen Ländern zu den Regionen mit mittlerer bis geringer Selenzufuhr gehört, und dass Studien zeigen, dass Selen als Antioxidans eine Schutzwirkung gegen kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs aufweist, führte in den letzten Jahren zu einem Boom der Verordnung und Selbstmedikation von Selen, wobei in diesem Zusammenhang bereits Fälle von Selenintoxikation beschrieben wurden.
3. Sowohl bei Selenmangel als auch bei Selenintoxikationen sind klinische Symptome uncharakteristisch - mit Ausnahme der nach Knoblauch riechenden Ausatemluft bei akuten Intoxikationen sowie der Keshan-Krankheit und des Kashin-Beck-Syndroms bei deutlichem Selenmangel.

Aus dem Inhalt:

- Physiologische Funktionen von Selen
Wirkungen
Aufnahme
- Human-Biomonitoring zur Objektivierung einer Selenunterversorgung bzw. einer Selenosis
Auswahl des biologischen Materials
Analytische Methoden
Qualitätssicherung
- HBM-Ergebnisse
- Empfehlungen und Bewertung
- Zusammenfassung
- Literatur

Physiologische Funktionen von Selen

Das essentielle Spurenelement Selen mit seiner bedeutenden Funktion als Bestandteil der Glutathionperoxidase ist Teil des antioxidativen Systems und hat auch eine "Schutzfunktion" gegenüber Schwermetallen. Dies hat in den letzten Jahren zu einem Boom der Verordnung und Selbstmedikation von Selen geführt. Aus Sicht des Human-Biomonitoring sind daher sowohl der Selenmangel als auch die Selenosis zu beachten.

Selen ist ein essentielles Spurenelement, das in der Glutathionperoxidase [1,2], in über 10 weiteren Proteinen und Enzymen [3,4], im Selenoprotein P [5] im Plasma, in der Thyronin-5-Dejodase Typ I [6,7], der 5-Dejodase (Typ III), in einem Protein der Mitochondrienkapsel des Spermiums, und im Skelettmuskel im 9 kDa-Selenoprotein W enthalten ist. Die Dejodase Typ I enthält Selenozystein im aktiven Zentrum und bewirkt die Umsetzung des Schilddrüsenhormons T4 zum aktiven T3.

Das in vivo in der Oxydationsstufe 2- im Selenozystein vorliegende Selen kann mit einer Reihe von Metallionen im Organismus reagieren. Eine Wechselwirkung mit den

toxischen Spurenelementen und Schwermetallen Arsen, Barium, Blei, Cadmium, Quecksilber, Silber, Thallium und Zinn (As, Ba, Pb, Cd, Hg, Ag, Tl, Sn) ist im Tierversuch berichtet. Demnach hat Selen im allgemeinen einen detoxifizierenden Einfluss auf diese Elemente.

Wirkungen

Mit **Selenmangel** eindeutig in Zusammenhang gebrachte Krankheiten sind die Keshan-Krankheit, eine endemische Kardiomyopathie, und das Kashin-Beck-Syndrom, eine dystrophische Osteoarthritis und Spondyloarthritis [8]. In den westlichen Industrieländern ist ein offensichtliches Selenmangelsyndrom nicht beschrieben, gleichwohl wird seit einigen Jahren diskutiert, ob die nutritive Selenversorgung optimal ist und welche Folgen eine suboptimale Selenversorgung haben könnte. Die Bundesrepublik Deutschland liegt geographisch in einem Gebiet, dessen Boden als selenarm bezeichnet werden kann [9]. Nahrungsmittel, die auf diesem Gebiet wachsen, enthalten daher einen geringen Selengehalt. Einige Studien zeigen eine protektive Funktion von Selen vor kardiovaskulären Erkrankungen [10,11] und Krebs [12-14]. Selen soll auch einen Schutz gegen toxische Elemente sowie Xenobiotika bieten [15]. Eine gute Selenversorgung des Organismus soll einen positiven Einfluss auf die humorale und zelluläre Immunabwehr haben [16,17], ob dies jedoch zu einem verstärkten Schutz vor Infektionen führt, ist vollkommen ungeklärt. Kritisch muss angeführt werden, dass bisher keine der Studien durch doppelblinde, klinisch prospektive an mehreren Zentren durchgeführte Studien bestätigt wurde, und dass auch für eine protektive Wirkung gegenüber Methyl-Quecksilber überzeugende epidemiologische Belege ausstehen.

Die Kenntnis von Risikogruppen (Übersicht 1) ist bei der Diagnose eines suboptimalen Selenstatus eine wichtige Hilfe. Klinische Symptome aufgrund eines Selenmangels, z. B. bei parenteraler Ernährung, sind Macrocytose, Skelettmuskelschmerzen, die so stark sein können, dass das Gehvermögen deutlich eingeschränkt ist, Myopathien, Pseudoalbinismus, gestreifte Fingernägel sowie in einigen Fällen auch Kardiomyopathien [18,19]. Ein suboptimaler Selenstatus wird unter den bundesrepublikanischen Ernährungsgewohnheiten bei folgenden Krankheiten gefunden: dilatative Kardiomyopathien [20], akuter Myokardinfarkt [21], koronare Herzkrankheiten [22,23], bei Patienten mit Plattenepitheltumoren im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich [24], bei Patienten mit Leberzirrhose [25] und Patienten, die der Hämodialyse bedürfen. Kombiniertes schweres Jod- und Selenmangel scheint die Ursache von myxödematösem Kretinismus zu sein, während alleiniger Jodmangel zu neurologischem Kretinismus führt [26,27]. Es wird daher argumentiert, daß eine genügende Jodversorgung die Voraussetzung für eine Selensupplementation sein sollte [28-30]. Es ist sinnvoll, vor Behandlung eines Selenmangels die Schilddrüsenfunktion zu kontrollieren.

Als wichtiges Symptom bei **Selenintoxikationen** kann man den sehr intensiven Knoblauchgeruch der Atemluft nach $(\text{CH}_3)_2\text{-Se}$ (Dimethylselenid) betrachten. In Einzelfällen wird bereits kurz nach einer Selensupplementierung ein strenger Geruch des Achselschweißes berichtet. Eine allgemeine Symptomatik kann aber nicht beschrieben werden. Beschriebene Vergiftungssymptome der Selenosis sind:

- Foetor ex ore (Mundgeruch) nach Knoblauch
- Gastrointestinale Beschwerden
- Müdigkeit, Erschöpfung
- Kopfschmerzen
- Selenrhinitis
- Heiserkeit
- Hautekzeme
- Haarausfall
- Weiche Nägel (Onycholysis)
- Gewichtsabnahme

Wegen der Zunahme des Gebrauchs von Selenpräparaten in der Selbstmedikation sollen die Symptome von dreizehn kürzlich berichteten Fällen von Selenintoxikationen beschrieben

werden [31,32]. Dabei handelte es sich um Selenintoxikationen durch Einnahme von Selenpräparaten, deren Konzentration falsch spezifiziert war. Alle dreizehn Personen klagten über Übelkeit. Bei sieben Personen traten abdominelle Schmerzen und Diarrhöe auf. Anzeichen von Leberschäden wurden bei keinem der Betroffenen festgestellt. Dagegen wurden Fingernägel- und Haarveränderungen sowie periphere Neuropathien, Müdigkeit und Reizbarkeit gefunden. Der Blutselengehalt war nach 5 Monaten noch erhöht. Sehr hohe Selengehalte traten in den Fingernägeln auf. Am schwersten betroffen war eine 57 Jahre alte Frau, die täglich ca. 27 mg Selen über ca. zwei Monate einnahm. Die Frau verlor sämtliche Fingernägel sowie fast alle Haare. Sie machte Episoden der Übelkeit und des Erbrechens durch und hatte eine nach saurer Milch riechende Atemluft.

Übersicht 1

Risikogruppen, die zu Selenmangel neigen

A. Gruppen mit dem Risiko eines nutritiven Selenmangels

- Reine Vegetarier (Veganer)
- bei extrem einseitiger Ernährung, z. B. Alkoholiker
- mit Sondernahrung ernährte Patienten, z. B. PKU-Patienten
- parenteral ernährte Patienten
- Dialysepatienten
- im Hungerzustand
- bei Anorexia nervosa
- bei Bulimie

B. Gruppen mit dem Risiko eines Selenmangels aufgrund von Verlusten

1. Verluste über den Stuhl

- bei schweren lang anhaltenden Diarrhöen
- bei Maldigestion
- bei Malabsorption (Malabsorptionssyndrome)
- bei Laxantienabusus

2. Verluste über den Urin

- bei glomerulärem und tubulärem Nierenschaden mit Proteinurie
- bei nephrotischem Syndrom
- bei negativer Stickstoffbilanz
- bei Diabetes insipidus
- bei Diuretikatherapie

3. Durch Blutverlust

- bei starken hämorrhoidalen Blutungen
- Hypermenorrhöen

4. Verlust während der Stillzeit

- bei lange wärender Stillzeit

Aufnahme

Auf das Körpergewicht bezogen nehmen Erwachsene in der Bundesrepublik im Mittel 0,67 µg Se/kg Körpergewicht pro Tag auf [18,33,34]. Das entspricht 47 µg/Tag beim Mann und 38 µg/Tag bei der Frau [35]. Aus der VERA-Studie aus dem Jahre 1987/88 errechnet sich für junge Menschen eine um ca. 8-10 µg Selen pro Tag geringere Aufnahme [36].

Die essentielle Mindestaufnahmemenge für Selen beim Menschen wurde je nach methodischem Ansatz mit 16-70 µg Se/Tag (= 0,3-1,1 µg Se pro kg Körpergewicht pro Tag)

ermittelt [37]. Die mittlere Selenaufnahme des Bundesbürgers liegt im unteren Bereich. Schelenz nennt für einzelne Bundesbürger eine sehr niedrige Selenaufnahme ($9 \mu\text{g Se/Tag}$) [38,39].

Wichtig zur Beurteilung der Selenversorgung des Bundesbürgers ist, mit welchen Lebensmitteln er in erster Linie Selen aufnimmt. Bei einer Ernährung mit Fleisch- (Schwein, Huhn) und Fischanteilen sowie Eiern dürfte die Selenversorgung ausreichend sein, ist aber damit u. U. stark mit cholesterinreicher Nahrung verbunden [40].

Human-Biomonitoring zur Objektivierung einer Selenunterversorgung bzw. einer Selenosis

Auswahl des biologischen Materials

Um gegebenenfalls einen Selenmangel objektivieren bzw. dessen Therapie kontrollieren zu können, müssen analytische Verfahren eingesetzt werden, die es gestatten, die unteren Grenzen des Referenzbereichs analytisch zuverlässig zu erfassen. Dies ist mit den heute üblicherweise eingesetzten atomabsorptionsspektrometrischen Methoden (AAS) im Falle des Urins nur schwer zu erreichen. Die Matrix Urin ruft einen vergleichsweise großen analytischen Störuntergrund hervor, der mit einer Erhöhung der analytischen Nachweisgrenze verbunden ist. Deshalb sprechen neben toxikokinetischen auch analytische Gründe dafür, beim Human-Biomonitoring der Matrix Serum den Vorzug vor Urin als Untersuchungsmaterial zu geben.

Eine Bestimmung der Glutathion-Peroxidase-Aktivität (GPX) ist wegen des bestehenden Zusammenhangs mit dem Selen-Serumspiegel nicht zusätzlich erforderlich.

Analytische Methoden

Zur Bestimmung von Selen in Plasma wird seit etwa zwei Jahrzehnten die Atomabsorptionsspektrometrie entweder in Form der Hydrid-AAS (HGAAS) [41,42] oder der Graphitrohr-AAS (GFAAS) eingesetzt [43,44].

Im Falle der HGAAS wird die biologische Matrix zunächst mineralisiert. Nach Umsetzung mit Natriumborhydrid überführt man den flüchtigen Selenwasserstoff in eine Quarzküvette, die sich im Strahlengang eines AAS-Gerätes befindet. Die Detektion des Selens findet nach thermischer Zersetzung des Selenwasserstoffes statt. Dieses Verfahren wurde hauptsächlich für die Bestimmung von Selen in Urin herangezogen, weil mit der Abtrennung des Selens von der Matrix der analytische Störuntergrund reduziert werden konnte.

Zur Bestimmung von Selen in Serum setzt man zunehmend die Graphitrohr-AAS ein, bei der die relativ aufwendige Mineralisierung entfallen kann. Zwar ist die Analyse des Serums hinsichtlich des analytischen Störuntergrundes weniger problematisch als Urin, aber dem Untersuchungsmaterial müssen wegen der Flüchtigkeit des Selens Modifier zugesetzt werden, um Selenverluste zu vermeiden, die während der thermischen Mineralisierung des Serums im Graphitrohr auftreten würden. Durch diese Isoformierungshilfen gelingt es, die Atomisierungstemperatur des Selens soweit heraufzusetzen, dass es erst nach der Zerstörung der organischen Matrix verdampft. Als geeignet haben sich in diesem Zusammenhang Pd-, Pd/Mg- [45], Pd/Ni- oder Pd/Rh/Ir-Modifier [44] erwiesen. Mit diesen GFAAS-Methoden lassen sich Nachweisgrenzen um $0,1$ bis $0,2 \mu\text{g Selen/l Plasma}$ erzielen.

In jüngster Zeit wurde auch die ICP-MS erfolgreich zur Bestimmung von Selen in biologischen Material eingesetzt [46,47]. Diese ungleich aufwendigere Methode bietet der AAS gegenüber aber keine Vorteile. Im Gegenteil treten bei der ICP-MS Interferenzen auf, die nur durch aufwendige Standardadditionsmethoden kompensiert werden können [46].

Daneben finden sich in der Literatur weitere Methoden der instrumentellen analytischen Chemie zur Bestimmung von Selen in Körperflüssigkeiten. Dies ist insbesondere die Neutronenaktivierungsanalyse [48], die Voltametrie [49,50] oder auch Kopplungstechniken wie die HG-ICP-AES [51]. Diese erscheinen aber für die Routineanalytik im Bereich des Human-Biomonitoring als weniger geeignet.

Qualitätssicherung

Im Handel stehen Kontrollmaterialien zur Bestimmung von Selen im Serum zur Verfügung (z. B. Firma Seronorm, Oslo; Firma Recipe, München etc.), so dass eine laborinterne Qualitätssicherung durchgeführt werden kann. Zur laborexternen Qualitätssicherung können Ringversuche genutzt werden, die mehrmals jährlich von verschiedenen Organisatoren angeboten werden (z. B. Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin; Le Centre de Toxicology de Quebec). Diesen Ringversuchen zufolge weichen die Ergebnisse qualifizierter Laboratorien um nicht mehr als 9 bis 13 % vom richtigen Wert ab. Dies bedeutet, dass die Selenbestimmung im Plasma mit einer analytischen Zuverlässigkeit durchgeführt werden kann, die den medizinischen Erfordernissen genügt.

HBM-Ergebnisse

Mittlere Selenspiegel im Plasma und im Vollblut liegen in der Bundesrepublik bei 70 und 80 µg/l. Der Referenzbereich bei Erwachsenen beträgt 50 – 120 µg/l Plasma/Serum (18, 41, 52). Im Vollblut von Erwachsenen liegen die Werte wegen des höheren Gehaltes in Erythrozyten etwa 1,3 fach höher und zwar im Bereich 60 – 130 µg/l (Tabelle 1).

Tabelle 1

Referenzwerte zum Selenstatus, Serum- und Vollblutselengehalt, Glutathionperoxidaseaktivität [18, 34, 41]

Population

	Serum/Plasma Selen (µg/l)
Männer und Frauen	50 – 120
Kinder	
0 – 1 Jahr	33 – 71
2 – 5 Jahre	32 – 84
5 – 10 Jahre	41 – 74
10 – 16 Jahre	40 – 82
	Selen Serum/Gramm Protein (µg Se/g Protein)
Männer und Frauen	0,770 – 1,150
	Selen Vollblut (µg/l)
Männer	79 – 130
Frauen	60 – 120
	Selen in Erythrozyten auf Gramm Hämoglobin bezogen (µg Se/g Hb)
Männer und Frauen	0,2 – 0,6
	Glutathionperoxidaseaktivität im Serum (U/l)
Männer	127 - 195
Frauen	123 - 167
Kinder	
0 - 1 Jahr	81 - 125
2 - 5 Jahre	103 - 149
5 - 10 Jahre	91 - 151
10 - 16 Jahre	106 - 154

Empfehlungen und Bewertung

Als optimale Selenzufuhr galten nach einer Empfehlung aus dem Jahre 1980 [53] 1-2 µg/kg Körpergewicht, also für den Erwachsenen 50 – 200 µg/Tag. Nach den neuesten Empfehlungen (April 2000) werden vom Institute of Medicine der US National Academies als DRI (dietary reference intake) 55 µg Selen pro Tag mit der Nahrung für Erwachsene als optimale Versorgung empfohlen¹. Auch zeigen neuere Erkenntnisse u. a. aus USA, dass bei 66-70 µg Se/Tag eine ausgeglichene Bilanz besteht. Zur Verhütung von Selenmangelzuständen reicht vermutlich bereits eine Zufuhr von 0,3 µg Se/kg Körpergewicht und Tag (20 µg Se/Tag für einen 70 kg schweren Erwachsenen).

Besonders während der Schwangerschaft und der Stillzeit wird deutlich, dass die nutritive Selenaufnahme der Frau in der Bundesrepublik suboptimal ist. In seiner Stellungnahme aus dem Jahre 1989 empfiehlt der US National Research Council [54] während der Schwangerschaft zusätzlich eine Selenaufnahme von 10 µg Se/Tag. Während der Stillzeit wird eine zusätzliche Selenaufnahme von 20 µg Se/Tag empfohlen, um den Verlust von Selen durch Muttermilch zu kompensieren; das sind etwas mehr als 50 % der Selenaufnahme der nicht stillenden Frau in der Bundesrepublik.

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) hat 2000 für Jugendliche und Erwachsene (15-jährige und ältere Personen) 30 bis 70 µg/Tag empfohlen [55]. Die DGE-Empfehlungen für Säuglinge und Kinder sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung zur nutritiven täglichen Selenaufnahme [55]

	Lebensalter	Selenaufnahme (µg/Tag)
Säuglinge	0 bis unter 4 Monate	5 - 15
	4 bis unter 12 Monate	7 - 30
Kinder	1 bis unter 4 Jahre	10 - 40
	4 bis unter 7 Jahre	15 - 45
	7 bis unter 10 Jahre	20 - 50
	10 bis unter 13 Jahre	25 - 60
	13 bis unter 15 Jahre	25 - 60
Jugendliche und Erwachsene	15 Jahre und älter	30 - 70
Schwangere		30 - 70
Stillende		30 - 70

Für Kleinkinder empfiehlt Levander [56], dass 40 µg Se/Tag mit der Trockenmilchnahrung nicht überschritten werden sollte. Daraus wird deutlich, dass die Selensupplementierung relativ restriktiv gesehen wird [57].

Selen hat eine relativ geringe therapeutische Breite von etwa 10. Als oberer sicherer Bereich werden 400 µg Se/Tag angegeben, höhere Dosen könnten eine Selenosis verursachen. Bei Werten von 400-800 µg/l im Serum kann mit toxischen Wirkungen gerechnet werden. Als einmalige akute Vergiftungsdosis werden ca. 10 – 20 mg angegeben.

Ein chronischer Mangel ist bei einer Zufuhr von < 20 µg/Tag zu erwarten.

¹ <http://sciencematters.com/health/selenium42k.html>

Ein suboptimaler Selenstatus bei Erwachsenen liegt bei einem Selengehalt des Serums von $< 50 \mu\text{g/l}$ vor, bei Kindern liegen die Gehalte niedriger. Es ist sinnvoll, einen suboptimalen Selenstatus durch Gabe von Selenpräparaten (Natriumselenit, Selenomethionin, Selenhefe) zu beheben, um den antioxidativen Schutz zu verbessern bzw. wiederherzustellen. Vom Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) wurde aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes eine Höchstzufuhr von $30 \mu\text{g Se/Tag}$ durch Nahrungsergänzungsmittel empfohlen [58].

Die Kommission empfiehlt, um einen Anhaltspunkt für den Erfolg einer Supplementierung zu erhalten, den Selengehalt des Serums/Vollblut nach 1 - 3 Monaten zu kontrollieren. Eine weitere Stimulation der Glutathionperoxidase ist oberhalb von Plasmawerten von $160 \mu\text{g/l}$ nicht mehr zu beobachten, so dass eine zusätzliche tägliche Selenaufnahme von mehr als $2 \mu\text{g/kg KG}$ bzw. ein Selenspiegel oberhalb von $200 \mu\text{g/l}$ Plasma/Serum oder Vollblut keinen offensichtlichen Nutzen hat. Bezieht man die GPX-Aktivität (U) im Serum auf die Selenkonzentration, so erhält man für Erwachsene einen Wert von $2,15 \pm 0,4 \text{ U}/\mu\text{g Selen (Se-Serum)}$.

Zusammenfassung

Selen ist ein essentielles Spurenelement, das in antioxidativ wirkenden Proteinen und Enzymen enthalten und im Schilddrüsenhormonstoffwechsel beteiligt ist. Die Selenaufnahme der Bundesbürger ist im internationalen Vergleich niedrig und entspricht nicht den Empfehlungen einer optimalen Selenzufuhr von ca. $1 \mu\text{g Selen/kg KG/Tag}$.

Allerdings liegt ein allgemeiner Selenmangel mit klinischer Symptomatik in der Bundesrepublik nicht vor. Die Frage jedoch, ob die Selenversorgung immer und überall in der Bundesrepublik optimal ist, ist berechtigt und bedarf weiterer Untersuchungen [59]. Hilfreich bei der Erkennung einer suboptimalen Selenversorgung ist die Kenntnis von Risikogruppen wie in Tabelle 3 zusammengefasst. Zur Bestätigung der Diagnose eines suboptimalen Selenstatus wird die Bestimmung von Selen im Serum empfohlen. Da ein suboptimaler Selenstatus keine Seltenheit ist, sollte die Möglichkeit eines suboptimalen Selenstatus vom Arzt bei Diagnose und Therapie auch in Erwägung gezogen werden. Ein suboptimaler Selenstatus sollte behoben werden, um den antioxidativen Schutz zu verbessern. Für eine "unkritische" Selen-supplementierung der Allgemeinbevölkerung besteht jedoch in der Bundesrepublik keine Indikation.

Für die Intoxikation mit Selenverbindungen können wegen der Vielfalt der Selenverbindungen und der Vielfalt der Art der Intoxikationsmöglichkeiten keine einheitlichen klinischen Symptome berichtet werden. Der Geruch der Atemluft nach Knoblauch scheint jedoch ein Symptom zu sein, das generell bei Selenintoxikationen auftritt. Durch ein Biomonitoring kann eine Selenosis eindeutig identifiziert werden.

Literatur

1. Awasthi YC, Dao D, Laland KK, Srivastava SK (1979) Purification and properties of glutathione peroxidase from human placenta. *Biochem J* 177: 471-475
2. Awasthi YC, Beutler E, Srivastava SK (1975) Purification and properties of human erythrocyte glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 250:5144-5148
3. Maiorino M, Ursini F, Leonelli M, Finato N, Gregolin C (1982) A pig heart peroxidation inhibiting protein with glutathione peroxidase activity on phospholipid hydroperoxides. *Biochem Intern* 5:575-581
4. Ursini F, Maiorino M, Gregolin C (1985) The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Biochim Biophys Acta* 839:62-67
5. Hill KE, Read RW, Yang IG, Lloyd RS, Burk RF (1990) Cloning and expression of a cDNA probe for rat plasma selenoprotein. *P FASEB J* 4A:371-379
6. Behne D, Hilmert H, Scheid S, Gessner H, Eiger W (1988) Evidence for specific selenium target tissues and new biologically important selenoproteins. *Biochim Biophys Acta* 966:12-21
7. Behne D, Kyriakopoulos A, Meinhold H, Köhrle J (1990) Identification of Typ I

- Iodothyronine 5'-Deiodase as a selenoenzyme. *Biochem Biophys Res Comm* 173:1143-1149
8. Hou Shao-fan, Zhu Zhen-Yuan, Tan Jian-an (1984) The relationship between the selenium dynamics in the course of human body growth and the Kashin-Beck Disease epidemiology. *Acta Geogr Sinica* 39:75-85
 9. Hartfiel W, Bahners N (1988) Selenium deficiency in the Federal Republic of Germany. *Biol Trace Elem Res* 15:1-12
 10. Salonen IT, Alfthan G, Huttunen IK; Pikkaramen J, Puska P (1982) Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet* 2:175-179
 11. Salonen IT (1987) Selenium in ischaemic heart disease. *Int J Epidem* 16:323-28
 12. Kok FJ, De Bruijn AM, Hofman A, Valkenburg AH (1987) Selenium Status and chronic disease mortality. Dutch epidemiological finding. *Int J Epidem* 16:329-335
 13. Nomura A, Heilbrun LK, Morris IS, Stemmermann N (1988) Selenium and risk of cancer by specific sites: a case control analysis of prospective data. *J Natl Cancer Inst* 79:103-109
 14. Salonen IT, Alfthan G, Huttunen IK, Puska P (1984) Association between serum selenium and the risk of cancer. *Am J Epidem* 120:342-348
 15. Whanger PD (1992) Selenium in the treatment of heavy metal poisoning and chemical carcinogenesis. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 6:209-221
 16. Petrie HT, Klassen LW, Klassen PS, O'Dell IR, Kay HD (1989) Selenium and the immune response. 2. Enhancement of marine cytotoxic T-lymphocyte and natural killer cell cytotoxicity in vivo. *J Leuk Biol* 45:215-227
 17. Roy M, Kiremidijan-Schumacker L, Wiske HI, Cohen MM, Stotzky G (1990) Selenium and immuno cell functions I. Effect on lymphocyte proliferation and production of interleukin I and interleukin 2. *Proc Soc Exp Biol Med* 193:143-152
 18. Oster O (1992) Zum Selenstatus in der Bundesrepublik Deutschland, Universitätsverlag Jena, Frankfurt, Budapest, Den Haag, USA
 19. Lockitch G, Taylor GP, Wong LTK, Davidson AGF, Dixou PJ, Ridell D, Massing P (1990) Cardiomyopathy associated with nonendemic selenium deficiency in a Caucasian adolescent. *Am J Clin Nutr* 52:572-581
 20. Oster O, Prellwitz W, Kasper W, Meinertz T (1983) Congestive cardiomyopathy and the selenium content of serum. *Clin Chim Acta* 128:125-132
 21. Oster O, Drexler M (1986) The serum selenium concentration of patients with acute myocardial infarction. *Am Clin Res* 18:36-42
 22. Oster O, Dahm M, Oelert H, Prellwitz W (1989) Concentrations of some trace elements (Se, Zn, Cu, Fe, Mg) in blood and heart tissue of patients with coronary heart disease. *Clin Chem* 35:851-856
 23. Oster O, Prellwitz W (1990) Selenium and cardiovascular Disease. *Biol Trace Elem Res* 24:91-103
 24. Oster O, Prellwitz W (1987) The interaction of trace elements (Cu, Zn, Fe, Se) in the serum of patients with squamous cell carcinomas of the ear-nose-throat region. Second international Conference on Trace Elements in Health and Disease, Karachi, Pakistan
 25. Prellwitz W, Oster O (1985) Trace elements and liver disease. Metabolism of trace elements related to human disease. Nordic Symposium, Loen, Norwegen
 26. Contempre B, Dumont JE, Bebe N, Thilly CH, Diplock AT, Vanderpas J (1991) Effect of selenium supplementation in hypothyroid subjects of an iodine and selenium deficient area: the possible danger of indiscriminate supplementation of iodine-deficient subjects with selenium. *J Clin Endocrinol Metab* 73:213-215
 27. Contempre B, Vanderpas J, Dumont JE (1991) Cretinism, thyroid hormones and selenium. *Mol Cell Endocrinology* 81:C193-C195
 28. Köhrle J (1994) Thyroid hormone deiodination in target tissue - a regulatory role for the trace element selenium? *Exp Clin Endocrinol* 102:63-89
 29. Köhrle J (1994) Jod: Selen und Jodversorgung - endokrinologische Zusammenhänge. VII. Stuttgarter Mineralstoff-Symposium
 30. Oster O (1996) Selen - ein essentielles Spurenelement. Die Situation der Selenversorgung in der Bundesrepublik Deutschland. *Med Welt* 47:12-23
 31. Helzlsouer K, Jacobs R, Morris S (1985) Acute selenium intoxication in the United

- States. Fed. Proc. 44:1670-1672
32. Jensen R, Claoson W (1984) Selenium intoxication. New York Morbidity and Mortality. Weekly Report 33:157–160
 33. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (1984) Ernährungsbericht. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Frankfurt am Main
 34. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (1984) Ergänzungsband zum Ernährungsbericht. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Frankfurt am Main
 35. Oster O, Prellwitz W (1995) The daily dietary selenium intake of West German adults. Biol. Trace Elem. Res. 20:1-14
 36. Heseken H, Adolf T, Eberhard W, Hartmann S, Hervig A, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Schneider R, Zipp A (1992) VERA - Schriftenreihe Band III; Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. Ed.: Kübler W, Anders HJ, Heeschen W, Kohlmeier M, Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen
 37. Combs GF, Combs SB (1986) The role of selenium in nutrition. Academic Press Washington DC 386
 38. Schelenz R (1977) Dietary intake of 25 elements by man estimated by neutron activation analysis. J Radioanalytical Chem 37:539-545
 39. Schelenz R (1984) Intake of Zn, Mn and Se by adult females - A total diet study. In: Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology, Volume 3, Editoren Brätter P, Schramel P, de GruyterBelin, New-York, pp 73-81
 40. Oster O (1994) Der Beitrag von Fleisch zur Spurenelement-, Elektrolyt- und Mineralienversorgung des Menschen in der Bundesrepublik Deutschland unter besonderer Berücksichtigung von Selen in Fleisch in der Ernährung. Aktuelle Ernährungsmedizin, Supplement 32-43
 41. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (1988) Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials, Volume 2, Wiley VCH, Weinheim
 42. Alegria A, Barbera R, Farre R, Ferrer E, Lagarda M.J., Torres M.A. (1998) Optimization of selenium determination in human milk and whole blood by flow-injection hydride atomic absorption spectrometry (FI-HGAAS). J AOAC Int 81 2:457-461
 43. Lin TH, Tseng WC, Cheng SY (1998) Direct determination of selenium in human blood plasma and seminal plasma by graphite furnace atomic absorption spectrophotometry and clinical application. Biol Trace Elem Res 64 1-3:133-149
 44. Philippeit G (1996) Entwicklung einer routinefähigen Methode zur Bestimmung von Selen in humanen Körperflüssigkeiten mittels Graphitrohr-Atomabsorptionsspektroskopie. Diplomarbeit, Universität Regensburg
 45. Welz B, Sperling M (Hrsg.) (1997) Atomabsorptionsspektrometrie. Wiley VCH Verlag, Weinheim, 632-635
 46. Forrer R, Gautschi K, Stroh A, Lutz H (1999) Direct determination of selenium and other trace elements in serum samples by ICP-MS. J Trace Elem Med Biol 12 4:240-247
 47. Ohata M, Ichinose T, Furuta N, Shinohara A, Chiba M (1998) Isotope dilution analysis of Se in human blood serum by using high power nitrogen microwave induced plasma mass spectrometry coupled with a hydride generation technique (HG/N₂-MIP-IDMS). Anal chem 70 13:2726-2730
 48. Pazirandeh A, Nejad-Assadi M, Vossogh P (1999) Determination of selenium in blood serum of children with acute leukemia and effect of chemotherapy on serum selenium level. J Trace Elem Med Biol 13 4:242-246
 49. Gozzo ML, Colacicco L, Calla C, Barbaresi G, Parroni R, Giardina B, Lippa S (1999) Determination of copper, zinc and selenium in human plasma and urine samples by potentiometric stripping analysis and constant current stripping analysis. Clin Chim Acta 285 1-2:53-68
 50. Aydin H, Oruc Ö (1997) Anodic stripping voltammetric determination of total lead, copper and selenium in whole blood and blood serum. Fresenius J Anal Chem 358 7/8:859-860
 51. Martinez M, Baucells M, Pelfort E, Roura M, Olsina R (1997) Selenium determination by HG-ICPAES: Elimination of iron interference by means of an ion-exchange resin in a continuous flow system. Fresenius J Anal Chem 357 7:850-852
 52. Heinzow B, Jessen H, Mohr S, Riemer D (1988) Selenium Status of children and adults in Northern Germany. 4. Int. Symp.: Selenium in Biology and Medicine, Tübingen,

Germany 75-81

53. Food and Nutrition Board (1980) Recommended dietary allowances. 9th edition, Washington DC. National Academy of Science
54. National Research Council - Subcommittee on the 10th Edition of the RDAS, National Academy Press, Washington DC 1989
55. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) (200) Ernährungsbericht 2000. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Frankfurt am Main.
56. Levander OA (1989) Upper Limit of selenium in infant formulas. J Nutr 119:1869-1871
57. Siegers C-P, Richter B, Pentz R (1994) Selensubstitution bei Selenmangel und Folgeerkrankungen. Deutsches Ärzteblatt 91, H 44, 35:C-1927-1931
58. Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) (1998) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln. Ein Informationsblatt des Pressereferates des BgVV
59. Kuklinski B, Vorberg B, Rühlmann G, Zimmermann R, Herzfeld A (1990) Latenter Antioxidantienmangel in der DDR-Population. Ursachen und klinische Bedeutung. Z Ges Inn Med 45:33-38