

Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung - Selen

Manchmal zuviel des Guten - Über die beabsichtigte und die unbeabsichtigte Aufnahme von zu viel oder zu wenig Selen

Dieter Müller, Herbert Desel

Giftinformationszentrum-Nord der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein und Toxikologisches Labor, Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen (E-Mail: dmueller@giz-nord.de)

1. Einleitung

Vergiftungen mit Selen sind in Deutschland selten, die Selenvergiftung ist daher kaum jemandem geläufig. In Ermangelung einer charakteristischen Symptomkonstellation ist die Diagnosestellung einer Selenvergiftung oft nur auf Umwegen möglich. Erst eine ausführliche Anamnese auf Grundlage einer Detailkenntnis der Selentoxizität bildet die Voraussetzung für die Indikationsstellung zur gezielten Labordiagnostik, deren Ergebnisse dann eine toxikologische Risikobewertung und verlässliche Diagnose ermöglichen. Dies gilt insbesondere beim noch vergleichsweise häufigen Fall einer mäßig dosierten chronischen Exposition. In diesem Beitrag werden daher die wesentlichen Charakteristika akuter und chronischer Selenvergiftungen beschrieben.

1.1. Chemische Grundlagen und Geschichtlicher Rückblick

Selen wurde 1818 von Jöns Jakob Berzelius beschrieben. Im Periodensystem der Elemente steht Selen mit der Ordnungszahl 34 in der 6. Hauptgruppe (Chalkogene) in der 4. Periode (16. Gruppe) mit der relativen Atommasse von 78,96. Elementar kommt Selen in verschiedenen allotropen Modifikationen vor, in zwei roten, zwei schwarzen sowie in einer grauen, „metallischen“ Form (Holleman, 2007). In Verbindungen tritt Selen in den Oxidationsstufen -2 (Selenide und organische Verbindungen), +2, +4 (Selendioxid, Selenite) und +6 (Selenate) auf. Als dem Schwefel homologes Element kommt Selen natürlich vor allem in Form von Seleniden als Begleiter in Sulfidmineralien vor. Aber auch gediegen sowie in Form organischer Verbindungen findet sich Selen in der Natur.

Die Tatsache, dass Selen in der Erdkruste sehr unterschiedlich verteilt ist, führt(e) regional zu endemischen Vergiftungen bei Mensch und Tier in Gebieten mit hoher Selenkonzentration. Andererseits wurden in den dreißiger Jahren des vergangenen Jahrhunderts auch durch einen Selen**mangel** verursachte Erkrankungen erkannt (Ge, 1993, Combs, 1986). Selen gilt seitdem als ein für Mensch und Tier essenzielles Spurenelement (Schwarz, 1957).

1.2. Aktuelle Bedeutung

Selen wird eine schützende Wirkung vor „oxidativem Stress“ und eine heilungsfördernde Wirkung bei Tumorerkrankungen, bei Vergiftungen mit Quecksilber und Cadmium sowie bei kardiovaskulären Erkrankungen nachgesagt. Die Entdeckungen (oder auch bloßen Vermutungen) vielfältiger günstiger biologischer Wirkungen, verleihen dem Element einen hohen Bekanntheitsgrad und hohe Attraktivität, die sich in zunehmendem Konsum Selen-haltiger Nahrungsergänzungsmittel in verschiedensten Altersgruppen widerspiegelt (Bailey, 2011).

In neueren epidemiologischen Studien wurden allerdings auch negative Effekte einer Selen-Substitution beschrieben: bei bestimmten Einnahmemustern kann es zu Verschlechterung der Blutlipidwerte, zu erhöhtem Risiko für Diabetes mellitus und auch zu ungünstiger Beeinflussung des Verlaufs von Krebserkrankungen kommen (Stranges 2007, Brozmanová 2009, Laccalustra 2009, Lippmann 2009, Stranges 2010).

Akute Selenvergiftungen erfolgen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in suizidaler Absicht und zeigen dann einen schweren Verlauf. Chronische Vergiftungen treten meist nach Exposition am Arbeitsplatz und nach Überdosierungen von selenhaltigen Produkten auf. Effekte geringer Über- oder Unterdosierungen waren bisher nur epidemiologisch fassbar. Entsprechende Untersuchungen haben zu Anpassungen in der regulatorischen Toxikologie geführt.

2. Selen-Expositionsbewertung

2.1. Umwelt

In der Erdkruste ist Selen ähnlich häufig wie Silber und Quecksilber. Metall-selenide sind die häufigsten Verbindungen, so z. B. Clausthalit, eine Modifikation des Bleiselenids (PbSe). In weit geringeren Mengen findet sich Selen auch in gediegener Form (s. o.) und in organischen Verbindungen, insbesondere Selenocystein und seinen Derivaten (Bausteine für Selenoproteine).

In verschiedenen Gebieten, am ausgeprägtesten in Asien, enthält die Erdkruste entweder sehr wenig oder überdurchschnittlich viel Selen. Bedingt durch lokal erzeugte Nahrung streut der „normale“ Selengehalt des menschlichen Körpers daher erheblich zwischen 3 und 15 mg. Wird dieser Normalbereich unter- oder überschritten, so entwickeln sich bei Menschen und bei Nutztieren typische klinische Symptome und Zeichen (Yang, 1983, Luo, 1984, Li, 1984 und Parr, 1992, FAO/WHO, 2002).

In Europa sind Selenkonzentrationen im Boden und damit die tägliche Selenaufnahme vergleichsweise niedrig (Deutschland: 38 - 48 µg/d; Oster, 1989). In Finnland wurde landwirtschaftlichen Düngemitteln leichtlösliches Selen zugesetzt, um den Selengehalt der Nahrung zu erhöhen (Aufnahme beim Menschen 26 µg/d vor, 56 µg/d nach Einführung der Maßnahme; FAO/WHO, 2002). Darüber hinaus sind Tiernahrungsmittel in der EU häufig mit Selen angereichert. In proteinreichen tierischen Nahrungsmitteln (Innereien, Fisch), manchen Hülsenfrüchten und Nüssen ist die Selen-Konzentration typischerweise hoch. Die verfügbare Menge Selen des Körpers hängt somit wesentlich von den Ernährungsgewohnheiten ab.

Bei Patienten mit Keshan-Erkrankung (eine endemische, Selenmangel-assoziierte Erkrankung des Herzmuskels - Kardiomyopathie) wurden Selen-Serumkonzentrationen von 0,15 - 0,25 µg/L, beim Kashin-Beck-Syndrom (Knochen- und Gelenkerkrankung bei Kindern - dystrophische Osteoarthrose und Spondyloarthrose) 0,22 µg/L gefunden (Hou, 1984, Ge 1993, FAO/WHO, 2002).

Bei Nutztieren sind ebenfalls typische Selenmangel-assoziierte Syndrome wie die „Weißmuskelerkrankung“ bekannt. In Gebieten mit geogen hohen Selen-Konzentrationen in der Nahrungskette kommt es zu Veränderungen der Hufe („*hoofrot*“) und der Behaarung sowie zu neurologischen Symptomen („*blind staggers*“, Vetpharm 2011).

Einige wenige Pflanzenarten sind in der Lage, Selen stark zu akkumulieren. Das durch die Aufnahme dieser Pflanzen bedingte Vergiftungsrisiko ist regionalen Bewohnern üblicherweise bekannt und wird überliefert (Taboury, 1939, Aronow, 1965, Kerdel-Vegas, 1967).

2.2. Anthropogene Quellen

In beabsichtigter Weise wird Selen aus Nahrungsergänzungsmitteln in unterschiedlicher Dosis und in verschiedenen Verbindungen, meist als L-Selenomethionin, aufgenommen (Schrauzer, 2001). Die Selen-Exposition durch diese Produkte hat in jüngerer Zeit in einigen westlichen Ländern erheblich zugenommen (Bailey, 2011).

Selen wird zudem in verschiedenen industriellen Prozessen eingesetzt, vor allem in der Elektronikindustrie. Zahlreiche photoelektrische Produkte enthalten Selenverbindungen. Bei der Metallverarbeitung wird Selen zum Legieren von Stahl und Kupfer verwandt. Zahlreiche rötliche Glasfarben enthalten Selenverbindungen (GESTIS, 2011). Demzufolge können bei Beschäftigten an diesen Arbeitsplätzen hohe Expositionen auftreten. Bei chronischer Exposition am Arbeitsplatz ist die Aufnahme durch Verbesserung der Schutzmaßnahmen zu verringern.

2.3. Selenmangel

Ein Selenmangel kann bei besonderen Ernährungsgewohnheiten (z. B. Veganern), bei Erkrankungen, die zu einer Malabsorption führen, oder bei vollständig parenteraler Ernährung auftreten. Eine Selen-Substitution kann erforderlich werden.

2.4. Selenaufnahme-Empfehlungen

Die empfohlene tägliche Aufnahme von Selen in den USA wurde im Lichte neuer Erkenntnisse von 2 µg/kg KG/d (Food and Nutrition Board, 1980) im Jahr 2000 auf 55 µg/d für Erwachsene verringert. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt 30 – 70 µg/d für Jugendliche und Erwachsene. Diese Empfehlung gilt auch für Schwangere und Stillende, für die früher eine höhere Dosis empfohlen wurde (Kommission Human-Biomonitoring, 2002). Die obere Grenze einer nicht-toxischen chronischen Selenaufnahme wurde auf 400 µg/d abgeschätzt (Yang, 1984). In neueren Veröffentlichungen werden maximal 300 - 400 µg/d empfohlen (Helmholtz Zentrum, 2008).

3. Selen im menschlichen Organismus

Als essenzielles Element ist Selen Baustein zahlreicher Enzyme mit wichtigen physiologischen Funktionen: Glutathionperoxidasen zur Reduktion von Wasserstoff- und Lipoperoxiden, Thioredoxinreduktasen, Thyroxin-Deiodasen (Köhrle, 1999) und von Proteinen, deren physiologische Funktion zum Teil nicht vollständig aufgeklärt ist (BfR, 2004).

3.1. Aufnahme, Verteilung, Speicherung, Metabolismus und Ausscheidung

Selen wird hauptsächlich oral, an industriellen Arbeitsplätzen auch inhalativ, in den Blutkreislauf aufgenommen. Eine dermale Absorption einiger Selenverbindungen ist möglich, aber selten toxikologisch relevant.

Selen wird in Form von Selenomethionin oder Selenocystein sowie auch als Selenat oder Selenit über unterschiedliche Transportmechanismen im Darm absorbiert (Wolfram, 1995, Brigelius, 2001). Die Bioverfügbarkeit organischer Selenverbindungen aus Pflanzen liegt mit 85 – 100 % über der von anorganischen Verbindungen mit 50 – 60 % (IOM, 2000). Die Absorption scheint bei Aufnahme hoher Dosen nicht sättigbar.

Kovalent in Proteinen gebundenes Selen ist erst nach enteralem Proteinabbau und damit verzögert absorbierbar, anorganisches Selen hingegen ist sofort bioverfügbar, so dass abhängig von der chemischen Form des aufgenommenen Selens die Aufnahme in die Körperkompartimente in unterschiedlicher Geschwindigkeit erfolgt (Wastney, 2011).

Der größte Anteil des typischen Körperbestandes an Selen ist proteingebunden in der Muskulatur und den endokrinen Organen, insbesondere in der Schilddrüse und den Nebennieren, lokalisiert. Im Blutplasma ist der größte Teil des Selens koordinativ an Transportproteine gebunden. Stark unterschiedliche Organverteilungen wurden bereits in älterer Literatur bei Untersuchungen zur akuten und chronischen Toxizität festgestellt (Dudley, 1936).

Selen ist plazentagängig und wird abhängig von der Selenaufnahme und Dauer der Stillzeit in die Muttermilch abgegeben (Biesalski, 2002, Domke 2004).

Anorganisches und organisches Selen wird im Körper teilweise zu Trimethylselonium ($(\text{CH}_3)_3\text{Se}^+$) und Dimethylselen metabolisiert (Schrauzer 2000, Domke, 2004). Die Selen-Ausscheidung erfolgt (vorwiegend in Form von Trimethylselonium) über Stuhl und Urin, in geringem Umfang auch als flüchtiges Dimethylselen über Haut und Lunge. Die Exhalation von Selen ist bei Intoxikationen erhöht.

3.2. Toxizität und Vergiftungssymptome

Entsprechend der GHS-Gefahrstoffkennzeichnung lt. EU-Verordnung (EG) 1272/2008 (CLP) sind elementares Selen und Selenverbindungen einheitlich als „Giftig“ (Acute Tox. 3) klassifiziert mit den H-Sätzen

- H331 (giftig beim Einatmen)
- H301 (giftig beim Verschlucken)
- H373 (kann die Organe schädigen, bei längerer und wiederholter Exposition)

Zusätzlich wird (nach Richtlinie 67/548/EWG) auf die Gefahr kumulativer Effekte hingewiesen (R-Satz 33).

Bei einer detaillierten Betrachtung der Toxizitätsdaten zeigt sich jedoch, dass die orale Toxizität von Selen und verschiedener Selenverbindungen sich erheblich unterscheiden: elementares Selen wird – entgegen der o. a. Legaleinstufung - als gering toxisch bewertet (LD_{50} Ratte: 6.700 mg/kg KG, im Vergleich zu Natriumselenit 7 mg/kg KG oder Selendisulfid 138 mg/kg KG, Cummins, 1971).

Bei einer intraperitonealen Aufnahme ist bei Ratten die Toxizität von Selenomethionin mit einer mittleren Letaldosis von 4,25 mg/kg KG, der von Selenaten oder Seleniten ähnlich (Schrauzer, 2000).

Als „biologischer Grenzwert“ im Serum werden 150 $\mu\text{g/L}$ genannt (GESTIS, 2011). In der Zusammenschau humantoxikologischer Werte verschiedener Quellen lassen

- Selen-Blutspiegel < 1000 $\mu\text{g/L}$ keine schwerwiegenden Symptome,
- Selen-Blutspiegel > 2000 $\mu\text{g/L}$ hingegen schwere Verläufe

erwarten (Gasmi, 1997, Poisindex, 2011).

Akute Vergiftungen nach oraler Aufnahme von gering bis mäßig toxischen Selen-Dosierungen sind durch Übelkeit, Erbrechen und Durchfall gekennzeichnet und können (wie chroni-

sche Vergiftungen) mit einigen Wochen Latenz zu Haarverlust und Nagelveränderungen führen. Diese Hautveränderungen ähneln den Symptomen anderer Vergiftungen (Arsen, Thallium).

Schwere Selen-Akutvergiftungen sind gekennzeichnet durch ausgeprägte arterielle Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Koma und Atmungsstörungen (Köppel, 1986, Gasmi, 1997, Spiller, 2006, Williams, 2007).

Bei chronischer Exposition gegenüber Selen wurden

- ein „*lowest observed adverse effect level*“ (LOAEL) von $1540 \pm 653 \mu\text{g/d}$ und
- ein „*no observed adverse effect level*“ (NOAEL) von $750 - 850 \mu\text{g/d}$ (über einen längeren Zeitraum) bestimmt (Yang G, 1989).
- Ein „*upper limit*“ für den Menschen von $300 \mu\text{g/d}$ wurde aus diesen Werten abgeleitet (SCF, 2000).

Bei chronischer hoher Exposition durch die Nahrung (infolge Kontamination durch Ausschwemmungen Selen-haltigen Gesteins) wurden bei höchsten Belastungen (Aufnahme zwischen $3,2$ und $6,7 \text{ mg/d}$, im Mittel $5,0 \text{ mg/d}$) und einer Serumkonzentration von $1,3 - 7,5 \mu\text{g/mL}$ zusätzlich zu den Akutsymptomen die Zeichen einer toxischen Polyneuropathie mit Gefühlstörungen an Händen und Füßen (peripherer Anaesthetie, Acroparaesthetie) und Hyperreflexie beschrieben (Yang, 1983).

3.3. Diagnostik von Selenmangel, Selenbelastung und Selenvergiftung

Die Labordiagnostik bei einem Verdacht auf eine Vergiftung durch Selen oder Selenverbindungen richtet sich auf die Bestimmung der Selenkonzentration im Blut und anderen zugänglichen Kompartimenten, die Selen-Ausscheidung im Urin und die Aktivität Selen-abhängiger Enzyme.

Derzeit wird Selen im Vollblut oder Plasma vorwiegend mittels Graphitrohr-Atomabsorptionsspektroskopie bestimmt. Die Selenbestimmung anhand der Neutronen-Aktivierungsanalyse wird im Routine-Laborbetrieb nicht eingesetzt.

Die Werte im Vollblut liegen aufgrund des Glutathionperoxidase-Gehalts der Erythrozyten höher als im Plasma und liefern durch die Erythrozyten-Lebensdauer von ca. 120 Tagen in gewisser Weise integrative Werte (Biesalski, 2002). Bei der Bestimmung im Plasma wird das Selen an Transportproteinen gemessen, die einer schnelleren Elimination unterliegen. Leber- und Nierenfunktionsstörungen mit Einfluss auf die Plasmaproteine können somit das Kompartiment und somit das Messergebnis erheblich verändern (Robberecht, 1994).

Die gleichzeitige Bestimmung der Glutathionperoxidaseaktivität neben der Blut-/Serum-Konzentration wird von der Kommission Biomonitoring des Umweltbundesamtes für die Routinediagnostik **nicht** empfohlen.

Von einigen Autoren wird bei Vergiftungsverdacht ergänzend eine Bestimmung der Selen-Ausscheidung über den Urin angeraten (Robberecht, 1984).

Selen ist auch im Haar und in der Nagelmatrix nachweisbar. Die Ergebnisse der Untersuchung dieser Matrices wurden zu epidemiologischen Untersuchungen herangezogen (Zhang, 2001), sie können jedoch erheblichen Störungen (z.B. durch selenhaltige Externa, Shamberger, 2002) unterliegen und sind für die Einzelroutineanalyse nicht geeignet (Kijewski, 1993; Klevay, 2004).

3.4. Referenzwerte und Grenzwerte

Umrechnungsfaktoren für häufig benutzte Selenkonzentrations-Angaben sind: $1 \mu\text{mol/L} = 0.01266 \times \mu\text{g/L}$ bzw. $1 \mu\text{g/L} = 78,96 \times \mu\text{mol/L}$.

Tab.1. Referenzwerte zum Selenstatus: Serum-, Vollblut-Selengehalt, Glutathionperoxidaseaktivität (Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes, 2002).

Selen in Serum oder Plasma ($\mu\text{g/L}$)			
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 in Vollblut ($\mu\text{g/L}$)			
Männer		79 – 130	
Frauen		60 – 120	
Selen / Protein-Quotient in Serum ($\mu\text{g Se/g Protein}$)			
Männer und Frauen		0,770 – 1,150	
Selen in Erythrozyten auf Gramm Hämoglobin bezogen ($\mu\text{g Se/g Hb}$)			
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

Die Maximalkonzentration im Trinkwasser ist in Deutschland durch die Trinkwasserverordnung auf $0,01 \text{ mg/L}$ begrenzt (TrinkwV, §6 Anl2 Teil1) und entspricht der WHO-Empfehlung.

Die Verwendung von Selen in kosmetischen Produkten ist in der Kosmetikverordnung grundsätzlich ausgeschlossen. Eine Ausnahme besteht für Selendisulfid in Shampoos bis max. 1 %.

Die Höchstkonzentration für Selen im Farbstoff Orange E 172 für Kosmetika beträgt 1 mg/kg (Kosmetikverordnung, Anlage 1 zu §1, Anlage 2, Anlage 3 zu §3).

Arbeitsplatzgrenzwerte für Selen und seine Verbindungen wurden von DFG, NIOSH und von ACGIH veröffentlicht.

In der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge von 2008 wird Biomonitoring im §6 als „Bestandteil der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen, soweit dafür arbeitsmedizinisch anerkannte Analyseverfahren und geeignete Werte zur Beurteilung zur Verfügung stehen“ genannt. Im Anhang Gefahrstoffe ist Selen **nicht** aufgeführt (ArbmedVV §6).

Die empfohlene Höchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln beträgt 30 µg/d (BfR, 2004).

3.5. Bewertung der toxikologischen Ergebnisse der Selenbestimmung

Eine einfache und zuverlässige Einschätzung des Selenstatus ist aufgrund der beschriebenen Kompartimentierung, in denen sich ein Turnover in unterschiedlicher Geschwindigkeit vollzieht und der bisher nicht vollständig aufgeklärten Funktion des Selens im Körper derzeit nicht möglich (Bjelakovic, 2008). Eine endemische Selenbelastung ist in Mitteleuropa aufgrund der vergleichsweise geringen Selenkonzentration im Boden nicht wahrscheinlich, so dass Intoxikationen eher nach beruflicher Exposition, nach Aufnahme in suizidaler Absicht oder nach überdosierter Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln zu erwarten sind. Bei Exposition am Arbeitsplatz, bei Verdacht auf eine Selenvergiftung oder bei Auftreten der typischen Symptome, sollte eine Selenbestimmung im Blut und evtl. im Urin erfolgen.

3.6. Therapie der Selenvergiftung und des Selenmangels

Die Therapie einer akuten Vergiftung durch lösliche Selenverbindungen besteht aus symptomorientierten Maßnahmen und bei dermalen, sehr selten auch bei oraler Exposition einer Dekontamination. Eine Medikation mit Ascorbinsäure wird als fragwürdig eingeschätzt. Eine Behandlung mit „EDTA“ (mutmaßlich ist CaNa_2EDTA gemeint) verbesserte im Tierversuch die Überlebensrate (Poisindex, 2011), allerdings wird für die gebildeten Chelatkomplexe Nephrotoxizität angenommen. Eine Beschleunigung der Ausscheidung mit Chelatoren wird (daher) kontrovers diskutiert und unterschiedlich bewertet (Poisindex, 2011). Eine Wirksamkeit der forcierten Diurese ist aus heutiger, evidenzbasierter Sicht wenig wahrscheinlich. Bei einer inhalativen Vergiftung mit Selenverbindungen wird eine Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden empfohlen (GESTIS Stoffdatenbank 2011).

Bei Selenmangel aufgrund von Vorerkrankungen, die die Absorption behindern oder zu einer Veränderung der Plasmaproteine führen, bei besonderen diätetischen Gewohnheiten (z. B. Veganer) oder bei parenteraler Ernährung kann eine Selensubstitution erforderlich sein. Die Serumkonzentration, die einen Selenmangel anzeigt, wird unterschiedlich angegeben (z. B. $< 25 \mu\text{g/L}$; HelmholtzZentrum, 2008, RKI-Kommission, 2006). Andere Autoren (Köhrle, 2006) lassen die Frage nach der Notwendigkeit und der Höhe einer Substitution offen. Zur Substitution bei Selenmangel (z. B. Malabsorption oder parenteraler Ernährung) ist Natriumselenit bis 100 µg für die orale und intravenöse Anwendung verfügbar. Bis 50 µg/d sind Selenverbindungen nicht verschreibungspflichtig.

Als Haut-Therapeutikum zur Behandlung von *Pityriasis versicolor* (Kleieflechte) und Kopfschuppen wird Selendisulfid 2,5 %-ig eingesetzt. Als Homöopathikum ist Selen zur Behandlung von Schwäche- und nervösen Erschöpfungszuständen in der Zubereitung „D 4“ bis „D 10“ im Handel erhältlich. Frei verkäufliche Nahrungsergänzungsmittel enthalten sehr unterschiedliche Mengen an anorganischem oder organischem Selen.

4. Beispiele für Selenvergiftungen und Selenbelastung

Eine Vielzahl von Einzelfallberichten wurde zu Selenvergiftungen und Selenbelastung publiziert, die hier referiert werden sollen – besonderes Interesse gilt dabei den Dosis- und biologischen Konzentrationsangaben.

4.1. Suizide und Homizide durch Selenverbindungen

Mehrere Todesfälle nach suizidaler Einnahme verschiedener Selenverbindungen wurden dokumentiert:

Ein 17-jähriger Patient verstarb 45 Minuten nach oraler Aufnahme von 10 g Selendioxid in Apnoe und Asystolie. Die postmortale Selenkonzentration im Blut betrug 32.000 µg/L. Die Autopsie zeigte erosive Veränderungen der Oesophagus- und Magenschleimhaut. Die gemessenen Konzentrationen betragen in der Leber 741 µg/g, 450 µg/g in der Niere und 234 µg/g im Herz (angenommen wird das Trockengewicht, Köppel, 1986).

Eine 40-jährige Patientin verstarb infolge Herzstillstands acht Stunden nach oraler Aufnahme von seleniger Säure in Form eines Waffen-Brüniermittels (*gunbluing agent*). Die postmortale Selenkonzentration im Blut betrug 2.600 µg/L (Gasmi 1997).

Ein 22-jähriger Patient verstarb 15 Stunden nach oraler Aufnahme einer vergleichsweise kleinen Menge einer Natriumselenat-Lösung entsprechend einer Selendosis von 5 mg/kg KG (Nuttall, 2006).

In der jüngeren forensischen Literatur finden sich Todesfälle, die erst nach Exhumierung auf Selen zurückgeführt werden konnten, weil der klinische Verlauf mit Übelkeit, Erbrechen, therapierefraktärer Hypotension, Lungenödem und plötzlichem Tod primär nicht als Selenvergiftung gedeutet wurde (Spiller, 2007).

4.2. Unbeabsichtigte Vergiftung nach Selbstbehandlung mit Selenverbindungen

Ein 75-jähriger Mann erlitt einen Herzstillstand und war nicht reanimierbar. Er hatte ca. 6 Stunden zuvor 10 g Selen in unbekannter Verbindung zur (Selbst-)Behandlung seines Prostatacarcinoms eingenommen. Die postmortale Selenkonzentration im Blut betrug 3.000 µg/L (Williams, 2007).

4.3. Unbeabsichtigte Fehldosierungen von Nahrungsergänzungsmitteln

In Nahrungsergänzungsmitteln wurden vereinzelt deutlich höhere Selenkonzentrationen nachgewiesen, als deklariert waren. In einem flüssigen Produkt wurden statt 7,33 µg/mL 800,5 µg/mL bestimmt (Sutter, 2008).

In einer in jüngster Zeit publizierten Fallserie wurden 201 Vergiftungen nach jeweils 2-wöchiger Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels beschrieben, das Selen irrtümlich in einer 200-fach erhöhten Konzentration (1.360 µg/mL statt 6,7 µg/mL) enthielt. Die volumenbezogene empfohlene Tagesdosis betrug damit 41,8 mg Selen. Die Serumkonzentrationen lagen bei 8 Patienten am Tag nach Beendigung der Aufnahme im Mittel bei 761 µg/L. Der Verteilungsbereich erstreckte sich zwischen 321 bis 1.550 µg/L, bei 3 Patienten wurden Konzentrationen über 1.000 µg/L gemessen. Als häufigste Symptome wurden Durchfall (78%), Müdigkeit (75%), Haarverlust (72%), Nagelverfärbungen (61%) und Übelkeit (58%) genannt (MacFarquhar, 2010).

4.4. Unabsichtliche Aufnahme von Selen-haltigen Früchten

Zwei gesunde Frauen litten wenige Stunden nach Aufnahme zunächst unbekannter Früchte (Paradiesnüsse, *Lecythis ollaria*) unter Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Nach einigen Wochen kam es zu erheblichem Haarausfall und Nagelverfärbungen (Mees-Streifen-ähnlich). Die Routine-Labordiagnostik war unauffällig und therapeutische Versuche mit Estrogen- und Eisensubstitution bzw. Minoxidil blieben erfolglos. Nach ca. 3 Wochen wurden Selen-Blutkonzentrationen mit ca. 400 µg/L deutlich erhöht gemessen. Eine Rückwärtsextrapolation anhand des Serumkonzentrations-Verlaufs im folgenden Jahr lässt eine initiale Konzentration von über 1000 µg/L vermuten (Müller, 2010).

4.5. Unbeabsichtigte Aufnahme von Selenverbindungen am Arbeitsplatz

Eine 23-Jährige Frau trank 100 mL eines Selen-haltigen Zellkulturmediums (4 g Natriumselenit) und entwickelte eine schwere hämorrhagische Gastritis sowie ein akutes Nierenversagen. Die Selen-Plasmakonzentration betrug 1,7 µmol/L. Nach 4-wöchiger intensivmedizinischer Behandlung konnte sie ohne verbliebene Gesundheitsschäden entlassen werden (Kamble, 2009).

In einer 1962 publizierten Fallserie wurden Vergiftungen von Arbeitern nach inhalativer Exposition gegenüber Selenoxid beschrieben. Sie entwickelten innerhalb von 12 Stunden ein Metaldampffieber-ähnliches Krankheitsbild mit Bronchospasmus und Bronchitis, die in eine Pneumonie überging. Die Symptome bildeten sich innerhalb einer Woche zurück (Wilson, 1962).

Ein 44-jähriger Arbeiter starb an respiratorischer Insuffizienz infolge eines Lungenödems 90 Minuten nach Inhalation von Dämpfen, die bei einer Neutralisation von seleniger Säure mit Natriumhydroxid entstanden waren. Ein knoblauchartiger Geruch der Atemluft wurde beschrieben und eine postmortale Selenkonzentration von 25 µg/g Lunge (Trockenmasse; Schellmann, 1986).

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In wenigen Regionen sind seit langem endemisch auftretende, Selenexpositions-assoziierte, typische klinische Symptome bekannt, ebenso wie die typischen, toxischen Wirkungen selenhaltiger Pflanzen. Eine Zuordnung von Gesundheitsstörungen zu geogen bedingtem Selenmangel oder -überschuss wurde aufgrund epidemiologischer Untersuchungen möglich. Die Selen-haltigen Inhaltsstoffe der toxisch wirkenden Pflanzen konnten charakterisiert werden.

Selenmangel bei Nutztieren kann durch Selenzusatz zu Futtermitteln verlässlich verhindert werden. Auch beim Menschen konnten in den letzten Jahrzehnten zahlreiche protektive Wirkungen von Selen belegt werden (andere werden nur vermutet), wodurch der Konsum Selenhaltiger Nahrungsergänzungsmittel erheblich zugenommen hat. Einige Produkte wurden mit hohen Einzeldosierungen in Form mehrerer Selenverbindungen angeboten. In neueren epidemiologischen Untersuchungen wurde belegt, dass eine dauernde Selen-Übersversorgung verschiedene Erkrankungen begünstigen kann.

Die Empfehlung zur täglichen Aufnahme wurde in den letzten Jahren reduziert. Aufgrund der Besonderheit der Selen-Kompartimentierung und neuer Erkenntnisse zu den vielfältigen biologischen Wirkungen bleibt die optimale Selen-Versorgung jedoch Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Ein „Selenstatus“, d.h. eine Bewertung des Selenversorgungszustandes des Körpers aufgrund analytischer Befunde im Biomonitoring, ist aufgrund des stark variablen Anteils Protein-gebundenen Selens im Einzelfall nur schwierig zu erheben.

Bei Patienten mit Malabsorption verschiedener Ursachen oder extremen Diätgewohnheiten kann ein relevanter Selenmangel auftreten, so dass bei unspezifischen Symptomen ungeklärter Ursache eine Selenbestimmung erwogen werden sollte. Ein gesicherter Selenmangel kann durch Substitution behoben werden, Selenvergiftungen werden überwiegend symptomorientiert behandelt.

Absichtliche und unabsichtliche Vergiftungen mit Selen-haltigen Verbindungen kommen heute eher selten vor und werden nicht immer als solche erkannt. Laboruntersuchungen sind angeraten bei Selen-Belastungen am Arbeitsplatz und beim Auftreten klinischer Symptome, die denen von Schwermetallvergiftungen ähneln.

6. Literatur

- ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2011. in: Poisindex 2011.
- ArbMedVV. Siehe unter: Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge.
- Aronow L, Kerdel-Vegas F. Selenocystathionine, a pharmacologically active factor in the seeds of *Lecythis ollaria*. *Nature (Lond.)* 1965; 205:1185.
- Bailey RL, Gahche JJ, Lentino CV, Dwyer JT, Engel JS, Thomas PR, Betz JM, Sempos CT, Picciano MF. Dietary supplement use in the United States, 2003-2006. *J Nutr* 2011;141(2): 261-6.
- Brigelius-Flohé R, Maiorino M, Ursini F, Flohé L. Selenium: an antioxidant? In: *Handbook of Antioxidants*. 2nd ed., (E Cadenas, L Packer, eds.) Marcel Dekker, New York/Basel 2001.
- BfR: Bundesinstitut für Risikobewertung. Selenverbindungen in Nahrungsergänzungsmitteln. Stellungnahme Nr. 015/2005 vom 17.12.2004 (http://www.bfr.bund.de/cm/343/selenverbindung_en_in_nahrungsergaenzungsmitteln.pdf, Abruf: 24.10.2011).
- Brozmanová J, Mániková D, Vlčková V, Chovanec M. Selenium: a double-edged sword for defense and offence in cancer. *Arch Toxicol*. 2010;84(12):919-38.
- Domke A, Großklaus R, Niemann B, Przyrembel H, Richter K, Schmidt E, Weißenborn A, Wörner B, Ziegenhagen R (Hrsg.). *Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln*. Berlin 2004 (BfR-Wissenschaft 04/2004, S. 261-74). (http://www.bfr.bund.de/cm/350/verwendung_vo_n_mineralstoffen_in_lebensmitteln_bfr_wissenshaft_4_2004.pdf, Abruf: 24.10.2011).
- Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K. *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe*. Thieme, Stuttgart 2002, 161-172.
- Bjelakovic (2008). Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007176.
- Combs GF, Combs S. *The role of selenium in human nutrition and health*. New York Academic Press. 1986: S. 327-71.
- Combs GF Jr, Watts JC, Jackson MI, Johnson LK, Zeng H, Scheett AJ, Uthus EO, Schomburg L, Hoeg A, Hoefig CS, Davis CD, Milner JA. Determinants of Selenium Status in Healthy Adults. *Nutr J*. 2011;10:75.
- Cummins LM, Kimura ET. Safety evaluation of selenium sulfide antidandruff shampoos. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1971;20:89-96.
- DFG: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe – Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Wiley-VCH, Weinheim 2010
- Domke A, Großklaus R, Niemann B, Przyrembel H, Richter K, Schmidt E, Weißenborn A, Wörner B, Ziegenhagen R. *Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln (BfR-Wissenschaft 04/2004)*. Berlin 2004, S. 261-74. (http://www.bfr.bund.de/cm/350/verwendung_vo_n_mineralstoffen_in_lebensmitteln_bfr_wissenshaft_4_2004.pdf, Abruf: 24.10.2011).
- Dörner K In: *Lothar Thomas Labor und Diagnose*, 5. Aufl., Th Books, Frankfurt. 2000, S. 354-6.
- Dudley HC. *Toxikologie des Selens*. I. Eine Untersuchung über die Verteilung des Selens bei akuten und chronischen Fällen von Selenvergiftung. *Amer J Hyg*. 1936;23,169-180.
- EPA. United States Environmental Protection Agency (<http://www.epa.gov>).
- FAO/WHO. *Human Vitamin and Mineral Requirements. Report of an expert consultation*, Bangkok Thailand. Chapter 15 Selenium (2002).

- (<http://www.fao.org/docrep/004/Y2809E/y2809e00.HTM>, Abruf 12.08.2011).
- Food and Nutrition Board. Recommended dietary allowances. 9th edition, Washington DC. National Academy of Science 1980.
- Gasmi A, Garnier R, Galliot-Guilley M, Gaudillat C, Quartenoud B, Buisine A, Djebbar D. Acute selenium poisoning. *Vet Hum Toxicol*. 1997;39:304-8.
- Ge K, Yang G. The epidemiology of selenium deficiency in the etiological study of endemic diseases in China. *Am J Clin Nutr*. 1993. Suppl 57:259S-263S.
- GESTIS-Stoffdatenbank 2011. Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (<http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll?f=templates&fn=default.htm&vid=gestisdeu:sdbdeu>, Abruf: 24.10.2011).
- Holleman, Wiberg. Lehrbuch der anorganischen Chemie, 112. Aufl., de Gruyter, Berlin, 2007, S. 617-50.
- HelmholtzZentrum – Informationsstelle Humanbiomonitoring. Human-Biomonitoring von Selen (Stand: 2008, <http://www.helmholtz-muenchen.de/fileadmin/infostelle-humanbiomonitoring/pdf/Selen.pdf>, Abruf: 24.10.2011).
- Hou SF, Zhu ZY, Tan J. The relationship between the selenium dynamics in the course of human body growth and the Kashin-Beck Disease epidemiology. *Acta Geogr Sinica* 1984. 39:75-85.
- IOM – Institute of Medicine of the National Academies. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy of Sciences, Washington, DC (2000).
- Kamble P, Mohsin N, Jha A, Date A, Upadhaya A, Mohammad E, Khalil M, Pakkyara A, Budruddin M. Selenium intoxication with selenite broth resulting in acute renal failure and severe gastritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009;20:106-11.
- Kerdel-Vegas F. Depilatory and cytotoxic effects of seeds of *Lecythis ollaria*. *Arch Argent Dermatol*. 1967;17:57-60.
- Kijewski H. Die forensische Bedeutung der Mineralstoffgehalte in menschlichen Kopfharen. Schmidt-Römhild, Lübeck 1993, S.141.
- Klevay LM, Christopherson DM, Shuler TR. Hair as a biopsy material: trace element data on one man over two decades. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:1359-64.
- Köhrle J. The trace element selenium and the thyroid gland. *Biochimie*. 1999;81(5):527-33.
- Köhrle J, Schomburg L. Selen, Selenproteine, Selenmangel, Selenvergiftung. In: Olaf Adam, Peter Schauder, Günter Ollenschläger (Hrsg.): Ernährungsmethoden: Prävention und Therapie. 3 Aufl. Elsevier/Urban & Fischer, 2006, III.6, S. 149–158.
- Köppel C, Baudisch H, Beyer KH, Klöppel I, Schneider V. Fatal poisoning with selenium dioxide. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1986;24:21-35.
- Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. Stellungnahme „Selen und Human-Biomonitoring“. Bundesgesundhbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2002;45:190-5.
- Kosmetik-Verordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. Oktober 1997 (BGBl. I S. 2410, letzte Änderung 20. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2193, (<http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/kosmetikv/gesamt.pdf>, Abruf 24.10.2011).
- Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and diabetes in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1409-13.
- Li JY, Ren SX, Cheng DZ, Wan HJ, Liang ST, Zhang FJ, Gao FM. Distribution of selenium in the microenvironment related to Kashin-Beck disease. In: Selenium in Biology and Medicine. Combs, G.F et al., eds. p. 911-925. AVI Van Nostrand New York 1984.
- Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD 3rd, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winkquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL Jr, Baker LH, Coltman CA Jr. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J Am Med Ass*. 2009;30:39-51.
- Luo XM, Yang CL, Wei HJ, Liu X, Qixi CH 1984. Selenium intake and metabolic balance in 10 men consuming self-selected diets in a selenium-deficient area of Hebei Province, PR China. *FASEB J.*, 43: Abstr. 1097.
- MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, Hutchinson R, Wolkin A, Martin C, Burk RF, Dunn JR, Green AL, Hammond R, Schaffner W, Jones TF. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Arch Intern Med*. 2010;170:256-61.
- Müller D, Desel H. Acute selenium poisoning by paradise nuts (*lecythis ollaria*). *Hum Exp Toxicol*. 2010;29:431-4.
- NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/pgintrod.html>).

- Nuttall KL. Evaluating selenium poisoning. *Ann Clin Lab Sci.* 2006;36(4):409-20.
- Oster O, Prellwitz W. The daily dietary selenium intake of West German adults. *Biol Trace Elem Res.* 1989. 20: 1-14.
- Parr RM, Crawley H, Aldulla M, Iyengar GV, Kumpulainen J. Human dietary intakes of trace elements: A global literature survey mainly for the period 1970-1991. I Data listings and sources of information. NAHRES 12, Vienna, International Atomic Energy Agency 1992.
- POISINDEX: Klasco RK (Ed): POISINDEX System. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [9/2011]).
- RKI-Kommission: Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ des Robert-Koch-Instituts. Selen in der Umweltmedizin. Bundesgesundhbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2006;49:88-102.
- Robberecht H, Deelstra H. Factors influencing blood selenium concentration values: a literature review. *Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1994;8:129-43.
- Robberecht H, Deelstra H. Selenium in human urine: concentration levels and medical implications. *Clin Chim Acta.* 1984;136:107-20.
- Schellmann B, Raithel HJ, Schaller KH. Acute fatal selenium poisoning. *Arch Toxicol.* 1986;59:61–63.
- SCF: Opinion of the Scientific Committee on Food. On the Tolerable Upper Intake Level of Selenium (expressed on 19 October 2000) (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80g_en.pdf, Abruf 24.10.2011)
- Schrauzer GN. Selenomethionine: a review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. *J Nutr.* 2000;130:1653-6.
- Schrauzer GN. Nutritional selenium supplements: product types, quality, and safety. *J Am Coll Nutr.* 2001;20:1-4.
- Shamberger RJ. Validity of hair mineral testing. *Biol Trace Elem Res.* 2002;87:1–28.
- Spiller HA, Pfeifer E. Two fatal cases of selenium toxicity. *Forensic Sci Int.* 2007;171:67-72.
- Sutter ME, Thomas JD, Brown J, Morgan B. Selenium toxicity: a case of selenosis caused by a nutritional supplement. *Ann Intern Med.* 2008;148:970-1.
- Schwarz K, Foltz CM. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J Am Chem Soc* 1957;79:3292–3.
- Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, Cappuccio FP, Ceriello A, Reid ME. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;147:217-23.
- Stranges S, Laclaustra M, Ji C, Cappuccio FP, Navas-Acien A, Ordovas JM, Rayman M, Guallar E. Higher selenium status is associated with adverse blood lipid profile in British adults. *J Nutr.* 2010;140:81-7.
- Taboury MF, Coudray V. Effet de la fixation du sélénium par quelques Crucifères sur les rapports quantitatifs de certains éléments dans ces végétaux. *C. R. Séanc. Acad. Se. Paris* 1939;209:121-3.
- Trinkwasserverordnung - TrinkwV 2001 (http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/trinkwv_2001/gesamt.pdf). Erste Verordnung zur Änderung der Trinkwasserverordnung (1. TrinkwVÄndV) k.a. Abk.; V. v. 03.05.2011 BGBl. I S. 748 (Nr. 21); Geltung ab 01.11.2011.
- Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) Ausfertigungsdatum: 18.12.2008. (<http://www.gesetze-im-internet.de/arbmedvv>, Abruf 24.10.2011).
- Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 2008 (CLP) (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:353:0001:1355:de:PDF>, Abruf 24.10.2011).
- Vetpharm-Fachdatenbank des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich (http://www.vetpharm.uzh.ch/reloader.htm?clinitox/toxdb/PFD_008.htm?clinitox/pfd/toxipfd.htm, Abruf: 24.10.2011).
- Wastney ME, Combs GF Jr, Canfield WK, Taylor PR, Patterson KY, Hill AD, Moler JE, Patterson BH. A human model of selenium that integrates metabolism from selenite and selenomethionine. *J Nutr.* 2011;141:708-17.
- Williams R, Ansford A. Acute selenium toxicity: Australia's second fatality. *Pathology.* 2007;39:289-90.
- Wilson HM. Selenium oxide poisoning. *N C Med J.* 1962;23:73-5.
- Wolfram S. Mechanismen der enteralen Resorption von Selen. *Med Klin.* 1995;90 Suppl.1:15.
- Yang G, Wang S, Zhou R, Sun S. Endemic selenium intoxication of Humans in China. *Am J Clin Nutr.* 1983;37:872-881.
- Yang G, Yin S, Zhou R, Gu L, Yan B, Liu Y, Liu Y. Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1989;3:123–130.
- Zhang WH, Neve J, Xu JP et al. Selenium, iodine and fungal contamination in Yulin District endemic for Kashin-Beck disease. *Int Orthopaed* 2001;25:188–190.