

Senkt eine höhere Selenaufnahme das Prostatakarzinom-Risiko?

Wolfgang Bayer, Karlheinz Schmidt

Zusammenfassung

Selen ist eines der wichtigsten essenziellen Spurenelemente für den Menschen und zahlreiche Selenoproteine üben wichtige physiologische Funktionen aus. Epidemiologische Studien zeigen überwiegend eine inverse Beziehung zwischen den Selenkonzentrationen in Körperflüssigkeiten und der Inzidenz bezüglich verschiedener Tumoren, insbesondere auch beim Prostatakarzinom. Die bisher durchgeführten Interventionsstudien sind uneinheitlich. Wahrscheinlich profitieren nur initial schlecht versorgte Patienten von einer zusätzlichen Selensubstitution.

Schlüsselwörter

Selen, Prostatakarzinom, epidemiologische Studien, Interventionsstudien, Substitution

Das essenzielle Spurenelement Selen wurde 1817 durch Berzelius im Bleikammerschlamm nachgewiesen. Es wurde zunächst über lange Zeit als toxische Substanz betrachtet, bis durch die Pionierarbeiten von Schwarz und Foltz in den 1950er-Jahren die Essentialität von Selen nachgewiesen wurde. Verschiedene Studien zeigen, dass Selen bei Nutztieren einer nekrotischen Leberdegeneration sowie einer Muskeldystrophie vorbeugt.

In den letzten 30–40 Jahren wurde dann die enorme biomedizinische Bedeutung von Selen für den Menschen nachgewiesen.

Selenoproteine

Ein Meilenstein der Selenforschung war die Erkenntnis, dass Selenocystein als 21. proteinogene Aminosäure zu bezeichnen



► **Abb. 1** In Europa dominieren selenarme Böden – Getreide liefert daher nur einen geringen Beitrag zur Selenversorgung; Fisch, Eier, z. T. Fleisch sowie Paranüsse enthalten höhere Konzentrationen. © ccvision

ist, die während der Proteinbiosynthese über eine eigene tRNA eingebaut wird. Dies unterscheidet tierische von pflanzlichen Organismen, die das im Boden enthaltene Selen unspezifisch in Aminosäuren, insbesondere in Methionin einbauen.

Im menschlichen Genom wurden bisher mindestens 25 Gene für Selenoproteine entdeckt. Von besonderer Bedeutung sind dabei 3 Enzymfamilien:

1. Selenabhängige Glutathionperoxidasen spielen eine zentrale Rolle in der antioxidativen Abwehr und können Wasserstoffperoxid, niedermolekulare Hydroperoxide und Phospholipidhydroperoxide abbauen.
2. Dejodasen haben wichtige Funktionen bei der Regulation der Schilddrüsenhormone, insbesondere bei der Umwandlung von Thyroxin (T₄) zum primär aktiven Schilddrüsenhormon Trijodthyronin (T₃).

3. Thioredoxin-Reduktasen sind erforderlich für die Reduktion von Transkriptionsfaktoren und beeinflussen damit Proliferation und Zelldifferenzierung. Daneben sind eine Reihe weiterer Selenoproteine bekannt (► Tab. 1).

Selenaufnahme und -bedarf

Die Selengehalte der Böden und damit die Selenaufnahme des Menschen variieren weltweit außerordentlich stark. So gibt es in China Gebiete, in denen die durchschnittliche tägliche Selenaufnahme bei ca. 10 µg liegt. Es herrscht hier eine endemische Mangelsituation, die mit einem gehäuften Auftreten der Keshan-Krankheit, einer Kardiomyopathie, assoziiert ist (2). Relativ selenarm sind auch Neuseeland sowie Mitteleuropa (► Abb. 1). In Duplikatstudien wurde in Deutschland eine mittlere tägliche

► **Tab. 1** Selenoproteine des Menschen (nach Martitz et al., 2013) (1).

Selenoprotein	Gen	Funktion
Glutathionperoxidasen	GPx 1–4, –6	Peroxidabbau, antioxidativer Schutz
Iodothyronin-Deiodinasen	DIO 1–3	Kontrolle der Schilddrüsenhormone
Thioredoxin-Reduktasen	TXNRD 1–3	Teil des intrazellulären Redoxsystems
Selenoprotein P	SePP	Se-Transportprotein, Biomarker
Selenoprotein S	SELS	Kontrolle der Proteinfaltung im ER
Selenoprotein N	SELN	Muskelentwicklung und Regeneration
Selenoprotein K	SELK	Aktivitätskontrolle von Immunzellen
Selenoprotein R	SELR	Reduktion von oxidierten Met-Resten
Selenophosphat-Synthetase 2	SPS2	Aktivierung von Se für Biosynthese

Selenzufuhr von 30 µg für die Frau und von 41 µg für den Mann ermittelt (3). Die niedrige Selenversorgung in Europa hat nur in Finnland zu der Konsequenz einer systematischen Supplementierung von Futtermitteln seit 1984 geführt. Die mittlere Selenaufnahme ist in diesem Zeitraum von 30 auf ca. 100 µg/Tag angestiegen.

Andererseits gibt es Gegenden mit einer weitaus höheren Selenaufnahme. In manchen Gebieten Nordamerikas beträgt diese Aufnahme zwischen 100 und 200 µg pro Tag und in Venezuela sogar bis 300 µg pro Tag, ohne dass dort Selenintoxikationen bekannt sind.

Der Minimalbedarf für die Selenaufnahme wird nach wie vor kontrovers diskutiert. In verschiedenen Studien wurde versucht, diesen Bedarf über eine Sättigung der Aktivität der Glutathionperoxidase zu ermitteln. Dazu ist nach einer neuseeländischen Studie eine Mindestaufnahme von etwa 40 µg Selen pro Tag erforderlich (4). Man kann daraus erkennen, dass die Selenaufnahme in Deutschland als marginal bis niedrig eingestuft werden muss. Die gemeinsame Kommission der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Gesellschaft für Ernährung konnte sich bisher nicht zu eindeutigen Richtwerten durchringen. Für den erwachsenen Menschen wird ein „Schätzwert“ von 30–70 µg pro Tag für die wünschenswerte Selenaufnahme angegeben (5).

Sicherheit von Selengaben

Die in der Literatur angegebenen Empfehlungen zur maximalen täglichen Selengabe bei längerer Anwendung lie-

gen bei 400 µg (6) bzw. 500 µg (7). In einigen neueren amerikanischen Studien wird ein Zusammenhang zwischen einer hohen Selenaufnahme und einem möglichen Risiko für eine erhöhte Inzidenz des Typ-2-Diabetes diskutiert (8). Diese Zusammenhänge erreichen jedoch in den meisten Studien keine statistische Signifikanz und wurden an Populationen erhoben, die deutlich höhere Selenkonzentrationen im Blut bzw. höhere Selenaufnahmen haben, als dies in Mitteleuropa gegeben ist.

Selen und Krebs

Grundsätzliches zur Studienlage

Sowohl im Tiermodell als auch in Humanstudien konnte für das Selen eine tumorpräventive und zytoprotektive Funktion gezeigt werden. Eine sehr große Zahl epidemiologischer und experimenteller Studien hat eine inverse Assoziation zwischen der Selenaufnahme bzw. den Selenkonzentrationen im Serum und Vollblut und der Tumorzinzidenz gezeigt. Besonders viele Studien befassen sich mit dem Prostatakarzinom, auf das in diesem Beitrag gezielt eingegangen wird. Inzwischen liegen auch verschiedene Interventionsstudien auf der Basis einer Selensupplementierung vor.

Recherchiert man die möglichen Zusammenhänge zwischen der Selenversorgung und der Inzidenz eines Prostatakarzinoms bzw. die Ergebnisse der vorliegenden Interventionsstudien in PubMed, so findet man eine sehr uneinheitliche, ja teilweise widersprüchliche Datenlage. Hierfür kann es mehrere Gründe geben:

- Aufgrund der weltweit sehr unterschiedlichen Selenversorgung betreffen die Studien Patientenkollektive mit nicht vergleichbaren Selenkonzentrationen. So wurden Studien aus den USA publiziert, bei denen die mittlere Serum-Selenkonzentration bei ca. 135 µg/l lag, während z. B. der Durchschnitt der deutschen Bevölkerung Selenkonzentrationen im Serum zwischen 60 und 100 µg/l aufweist.
- Die untersuchten Patientenkollektive unterscheiden sich sehr stark. Teilweise wurden die initialen PSA-Werte mitberücksichtigt, teilweise nicht. In einigen Arbeiten wurde nach Progredienz (z. B. Gleason-Score) klassifiziert, in anderen nicht.
- Bei Interventionsstudien wurden unterschiedliche Selenformen eingesetzt wie selenhaltige Hefen, organische Reinsubstanzen wie Selenomethionin bzw. anorganische Selenverbindungen wie Natriumselenit. Diese Substanzen unterscheiden sich jedoch massiv hinsichtlich ihrer Biokinetik.
- Teilweise wurde Selen allein, teilweise in Kombination mit anderen Antioxidantien wie z. B. Vitamin E oder β-Carotin gegeben.

Insofern verwundert es nicht, wenn neuere groß angelegte Metaanalysen, in denen diese unterschiedlichen Studienansätze zusammengefasst werden, nicht zu signifikanten Ergebnissen führen (9, 10). Eine differenzierte Betrachtung ist daher erforderlich.

Experimentelle Studien

In verschiedenen tierexperimentellen Studien konnte eine antitumorogene Wirkung von Selen nachgewiesen werden, z. T. bei gleichzeitiger Gabe von Antioxidantien wie Vitamin E. Auch Studien an Prostatakarzinom-Zelllinien weisen auf synergistische Wirkungen mit Antioxidantien, insbesondere mit Vitamin E hin (11, 12).

Selenkonzentrationen bei Patienten mit Prostatakarzinom

Untersuchungen zu Selenkonzentrationen in Serum und Vollblut und der Aktivität der Glutathionperoxidase in Erythrozyten, Leukozyten oder Throm-

bozyten zeigten eine Plateaubildung, die erreicht wird, wenn die Selenkonzentrationen im Serum in einem Bereich zwischen 70 und 100 µg/l bzw. im Vollblut zwischen 130 und 150 µg/l liegen (13, 14). Eine weitere Erhöhung der Selenkonzentrationen führt dann nicht mehr zu einer höheren Enzymaktivität, sodass die vorgenannten Bereiche mit einer maximalen Enzymaktivität korreliert sind. Die Referenzbereiche in Deutschland liegen bei 60–100 µg/l für Selen im Serum und bei 80–130 µg/l für Selen im Vollblut. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass für die Aktivitätssättigung anderer Enzyme höhere Selenkonzentrationen erforderlich sind. Auch der Einfluss von Selen auf Selenoprotein P blieb bei diesen Studien unberücksichtigt.

Eine Metaanalyse über 20 epidemiologische Studien zeigte, dass bei Prostatakarzinom-Patienten niedrigere Serum-Selenkonzentrationen als bei Kontrollpersonen nachzuweisen sind (15). Bei in Deutschland durchgeführten Studien konnten bei solchen Patienten erniedrigte Selenkonzentrationen im Vollblut (16) beziehungsweise für Serum-Selen oder Selenoprotein P nachgewiesen werden (17).

Epidemiologische Studien

In den meisten (18, 19, 20, 21), jedoch nicht in allen (22, 23) epidemiologischen Studien wurde eine inverse Beziehung zwischen den Selenkonzentrationen im Serum (oder anderen Untersuchungsmaterialien) und der Inzidenz eines Prostatakarzinoms gefunden. Eine umfassende Metaanalyse (24) auf der Basis von 11 Kohorten- und 5 Fall-Kontrollstudien ergab in den Kohortenstudien eine Risikominderung um 28% für das Prostatakarzinom bzw. in den Fall-Kontrollstudien von 26% bei höherer Selenaufnahme.

Um einen präventivmedizinisch optimalen Konzentrationsbereich für die Selenkonzentrationen im Hinblick auf die Tumorprävention abzuschätzen, sind die Daten der dritten Nutritional Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) von besonderem Interesse (25). Zirka 14000 Erwachsene wurden zwischen 1988 und 1994 in diese Studie eingeschlossen und für einen Zeitraum von im Mittel 12 Jahren beobachtet,

wobei u.a. die tumorassoziierte Mortalität ausgewertet wurde. Die durchschnittlichen Selenkonzentrationen im Serum bei Studienbeginn lagen bei 126 µg/l, also weitaus höher als die in Deutschland nachzuweisenden Konzentrationen. Untersucht man das relative Mortalitätsrisiko für alle Tumoren, kolorektale Tumoren, Lungen- und Prostatakarzinom in Relation zum Serum-Selen, so zeigt sich eine Risikoreduktion bei ansteigenden Selenkonzentrationen bis zu einem Schwellenbereich von ca. 130 µg/l, während bei höheren Werten das Mortalitätsrisiko für z.B. Lungenkarzinome wieder ansteigt (► Abb. 2).

Noch deutlich höhere Serum-Selenkonzentrationen von im Mittel 141,3 µg/l lagen in einer 2007 publizierte Studie (26) vor. Die Patienten hatten ein – statistisch allerdings nicht signifikant – vermindertes Risiko für das Prostatakarzinom. Zusätzlich wurden Raucher separat ausgewertet: Bei ihnen waren hohe Selenkonzentrationen (> 158 µg/l) im Vergleich zu niedrigeren Selenkonzentrationen (< 127 µg/l) mit einem um 35% reduzierten Risiko für das Prostatakarzinom assoziiert; dieser Unterschied war statistisch signifikant.

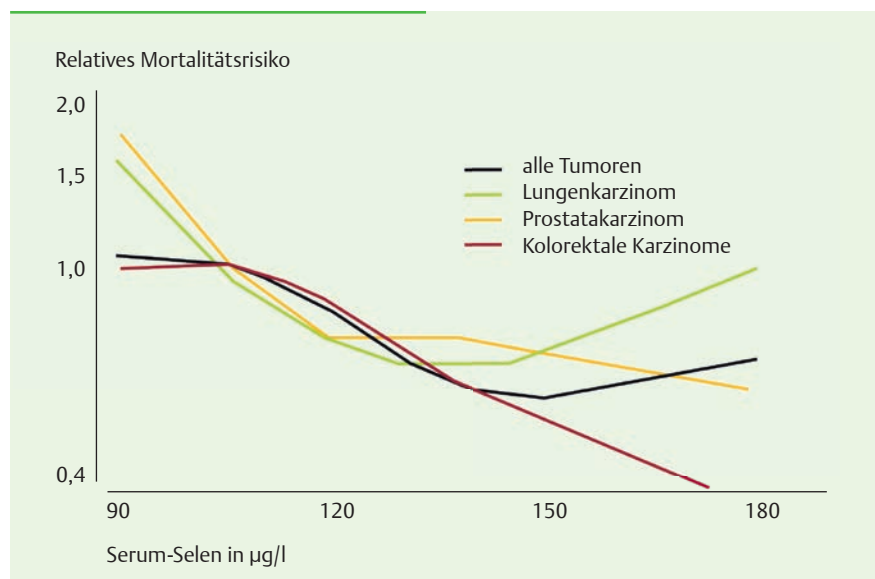
Interventionsstudien

Die beiden bekanntesten und am meisten zitierten Interventionsstudien zu einer möglichen Risikoreduktion für das

Prostatakarzinom durch die Gabe von Selen sind die NPC (Nutritional Prevention of Cancer Trial)- und die SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial)-Studie.

NPC-Studie: Patienten mit niedrigen Selen-Spiegeln profitieren

Die NPC-Studie (27, 28) wurde als randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie an 1300 Teilnehmern in den Oststaaten der USA durchgeführt. Die mittleren Selenkonzentrationen im Plasma lagen bei 115 µg/l, also deutlich höher als in Deutschland. Die Probanden erhielten 200 µg Selen pro Tag in Form einer selenangereicherten Hefe oder Placebo. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 7,5 Jahre. In der selen-supplementierten Gruppe ergab sich eine Risikoreduktion von ca. 50% gegenüber Placebo. Dieser Unterschied war jedoch nur für Probanden mit einem initialen PSA von ≤ 4 µg/l statistisch signifikant. Die Risikoreduktion in dieser Gruppe betrug 65%. Unterteilte man die Probanden nach ihren Selenkonzentrationen im Plasma, so ergab sich für Probanden mit einem Plasma-Selen von ≤ 106 µg/l eine 86%ige Risikoreduktion und für solche mit Plasma-Selen zwischen 106 und 123 µg/l eine Risikoreduktion um 61%, während Probanden mit einem Plasma-Selen ≥ 123 µg/l keine Risikoreduktion aufwiesen. Dies kann darauf hinweisen,



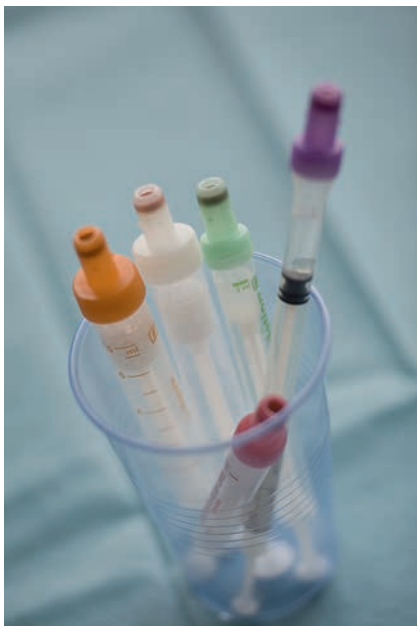
► **Abb. 2** Relatives Mortalitätsrisiko für Tumoren in Abhängigkeit von den Selenkonzentrationen im Serum (nach [25]).

dass eine zusätzliche Selensubstitution bei bereits gut versorgten Probanden nicht mit einer Risikoreduktion bezüglich des Prostatakarzinoms einhergeht.

SELECT-Studie: mit Selen und Vitamin E

Bei der SELECT-Studie (29, 30) wurden 3500 Personen aus verschiedenen Gebieten der USA bzw. Puerto Rico oder Kanada unter 50 Jahren mit einem PSA < 4 µg/l untersucht. In den 4 verschiedenen Armen der Studie wurden 200 µg Selen als Selenomethionin, 400 I.E. Vitamin E bzw. beides oder Placebo verabreicht. Dabei wurden keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich einer Risikoreduktion für das Prostatakarzinom erzielt. Allerdings lagen die mittleren Selenkonzentrationen im Serum zu Beginn der Studie bei 136 µg/l und stiegen in der selen-supplementierten Gruppe auf 250 µg/l an. Damit sind NPC- und SELECT-Studie allein schon im Hinblick auf die Selenkonzentrationen der Teilnehmer nicht vergleichbar. Die SELECT-Studie wurde nach 5 Jahren vom US National Cancer Institute (NCI) vorzeitig beendet.

In einer weiteren Phase-III-Studie konnte bei Patienten, die nach Biopsieergebnissen ein hohes Risiko für ein Pro-



► **Abb. 3** Nach heutigem Kenntnisstand scheint es sinnvoll, den Serum-Selen Spiegel bei Patienten mit niedrigem Selenstatus auf 120–130 µg/l anzuheben.
© Thieme Verlagsgruppe/Alexander Fischer

statakarzinom aufwiesen, unter der Gabe von 200 µg Selen in Form von Selenomethionin kein statistisch signifikanter Effekt auf das Prostatakarzinom nachgewiesen werden. Allerdings lagen auch bei dieser Studienpopulation die initialen Selenkonzentrationen bei 138 µg/l (Serum), die im Verlauf von 3 Jahren unter Selenmethioningabe auf 261 µg/l anstiegen.

SUVIMAX-Studie: Kombination mit Antioxidantien

In einer weiteren Studie (SUVIMAX) konnte keine direkte inverse Beziehung zwischen der Selensupplementierung und dem Risiko für das Prostatakarzinom festgestellt werden. Allerdings hatten Männer mit einem PSA < 3 µg/l in der Therapiegruppe ein 48% niedrigeres Risiko im Vergleich zur Placebogruppe (32). Diese Studie ist mit den anderen Studien jedoch schwer zu vergleichen, da neben Selen 5 antioxidativ wirksame Vitamine und Mineralstoffe in Form eines Multivitamin-/Multimineral-Supplements gegeben wurden.

Diskussion

Selen ist eines der wichtigsten essenziellen Spurenelemente für den Menschen und zahlreiche Selenoproteine üben wichtige physiologische Funktionen aus. Im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen sind besonders die Glutathionperoxidasen hervorzuheben, die eine zentrale Rolle im antioxidativen Schutzsystem des Menschen spielen.

In tierexperimentellen Studien und Untersuchungen an Prostatakarzinom-Zelllinien konnte eine antikarzinogene Wirkung von Selen nachgewiesen werden, insbesondere im Zusammenhang mit Vitamin E. Patienten mit Prostatakarzinom weisen nach zahlreichen Studien praktisch übereinstimmend niedrigere Selenkonzentrationen im Plasma und Vollblut gegenüber Kontrollen auf. In den meisten, jedoch nicht allen epidemiologischen Studien ergibt sich eine inverse Beziehung zwischen den Selenkonzentrationen in Körperflüssigkeiten und der Inzidenz des Prostatakarzinoms. Diese Studien sind allerdings schwer zu vergleichen, da sich die untersuchten Kollektive hinsichtlich ihrer initialen

Selenkonzentrationen stark unterscheiden. Diese epidemiologischen Studien können dahingehend zusammengefasst werden, dass eine Anhebung der Selenkonzentration im Serum auf ca. 130 µg/l, was in etwa 170–180 µg/l für Selen im Vollblut entspricht, mit einer protektiven Wirkung einhergehen kann.

Wünschenswert: Interventionsstudie in Mitteleuropa

Die bisher vorliegenden Interventionsstudien haben zu diskordanten Ergebnissen geführt, wobei auch hier die Populationen z.T. nicht vergleichbar sind, da sich der Versorgungsgrad bezüglich Selen stark unterscheidet. Vor allem fehlen Interventionsstudien aus vergleichsweise selenarmen Ländern, wie dies in Mitteleuropa der Fall ist. Dennoch geben auch die Interventionsstudien Hinweise darauf, dass schlecht mit Selen versorgte Populationen von einer entsprechenden Intervention profitieren, während dies bei einer höheren Versorgungslage wahrscheinlich nicht der Fall ist.

Fazit für die Praxis

Eine abschließende Empfehlung zur Selengabe im Hinblick auf eine Risikoreduktion für das Prostatakarzinom bzw. als adjuvante Therapiemaßnahme bei Patienten mit Prostatakrebs lässt sich noch nicht geben. Auf der Basis einer Prüfung des individuellen Selenstatus ist es jedoch nahe liegend, schlecht versorgte Patienten einer zusätzlichen Selengabe zuzuführen, um die Werte in einen Bereich von 120–130 µg/l für Serum bzw. 170–180 µg/l für Vollblut anzuheben (► **Abb. 3**).

Neuere Studien (33) weisen auch auf die Bedeutung von Polymorphismen bezüglich der Selenoproteine im Hinblick auf das Prostatakrebsrisiko hin. Diese Gegebenheiten sollten in Zukunft stärker berücksichtigt werden.

Eine weitere wichtige Bedeutung kann das Selen im Zusammenhang mit einer Strahlentherapie von Tumoren haben, da Selen offensichtlich die Strahlenempfindlichkeit von Tumorzellen erhöhen kann (34).

Online

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1373893>

Das Literaturverzeichnis ist bei den Verfassern erhältlich.



**Dr. rer. nat.
Wolfgang Bayer**
Labor Dr. Bayer im
synlab MVZ
Leinfelden-Echter-
dingen GmbH
Max-Lang-Str. 58
70771 Leinfelden-
Echterdingen

Dr. rer. nat. Wolfgang Bayer absolvierte das Studium der Chemie an den Universitäten Freiburg und Tübingen. Seit 1978 in der Leitung des Laboratoriums für spektralanalytische und biologische Untersuchungen Dr. Bayer in Stuttgart tätig. Das Labor Dr. Bayer ist seit 2012 Mitglied der synlab-Gruppe und Kompetenzzentrum für komplementärmedizinische Diagnostik am synlab-Standort Leinfelden. Er hat zahlreiche Publikationen und Bücher, u. a. über Mikronährstoffe wie Mineralstoffe, Vitamine und Fettsäuren, verfasst und ist Gründungsherausgeber dieser Zeitschrift.

info@labor-bayer.de



**Prof. Dr. Dr. med.
Karlheinz Schmidt**
Labor Dr. Bayer im
synlab MVZ
Leinfelden-Echter-
dingen GmbH
Max-Lang-Str. 58
70771 Leinfelden-
Echterdingen

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Karlheinz Schmidt hat Chemie und Humanmedizin studiert. Er ist Facharzt für Labormedizin und leitender Arzt im Labor Dr. Bayer im synlab-Verbund. Professur für Experimentelle Medizin an der Universität Tübingen. Zahlreiche Publikationen und Patente. Karlheinz Schmidt ist Gründungsherausgeber dieser Zeitschrift.

info@labor-bayer.de