



Fragmente der Katastrophenmedizin II

Manfred Müsse, Hans-Georg Mack

**Methoden zur Neutralisierung hochreaktiver und destruktiver Radikale
nach Exposition gegenüber Brandfolgeprodukten, freigesetzten toxischen
Substanzen sowie emittierten radioaktiven Noxen**

Fragmente der Katastrophenmedizin II

Methoden zur Neutralisierung hochreaktiver und destruktiver Radikale nach Exposition gegenüber Brandfolgeprodukten, freigesetzten toxischen Substanzen sowie emittierten radioaktiven Noxen

Inhaltsverzeichnis	Seite
Historische Anmerkung als Vorwort	I
Von der Notwendigkeit einer Akutprophylaxe für Einsatzkräfte Dezidierte Prävention oder Langzeittherapie?	1
Darstellung von Forschungsprojekt und Zulassungsantrag	
1. Kurztitel des Projektes (siehe oben)	
Wirkung der Selenigen Säure als Radikalkonverter und Dekontaminans	3
Teil I	
2. Problemstellung - Forschungs- und Einsatzhypothese	3
3. Vorarbeiten, Forschungsansatz und aktueller Kenntnisstand	4
4. Quantenpharmakologie einer direkten Radikalkonversion von Hydroxylradikalen durch Dexamethason und Selenige Säure	7
5. Oxidativer Stress als ein bedeutender Faktor der Katastrophenmedizin	10
Anhang	14
Selenstoffwechsel	15
Offene Fragen zum Selenstoffwechsel und zur Selbstmedikation in Abb. 4	16
Probleme und Anmerkungen zur Verwendung Seleniger Säure als Antioxidans	17
Radikal-Resonanz-Reaktionen (3R3): Zur ad hoc Entgiftung hochreaktiver Spezies	19
Historie	19
Radikal-Dekontamination an Oberflächen und in Grenzschichten	21
Dekontamination hochaggressiver Radikale an Oberflächen und in Grenzschichten	
Effekte der Selenigen Säure bei Lipidperoxidationen und Punktmutationen verursacht durch Hydroxylradikale	
Zusammenfassung des Anhangs	24
Vorläufige Anmerkung zu freien NO ⁻ Radikalen	28
Bemerkungen zu verschiedenen Arten der Entgiftung hochreaktiver Spezies	
Grundgleichungen der Radikalkonversionen	30
Literaturverzeichnis	31

Historische Anmerkung als Vorwort:

Unter dem Eindruck der Publikationen von F. J. Weiss et al. ist seit 1994 *Selenige Säure zur Behandlung von Strahlenschäden* in der Diskussion. Der zuvor von M. Müsse postulierte Radikalmechanismus wurde 1998/1999 von Herrn PD. Dr. H.-G. Mack durch *ab initio* und Dichtefunktional-Methoden bewiesen. Der Radikalmechanismus wurde beschrieben in „*Der Glucocorticoide einsparende Effekt von Natrium-selenit (z. B. selenase®) - eine Näherung*“ (Erstfassung vom 31. 12. 1994) und bildet die Grundlage für die Fortsetzung der Gesamtarbeit.

Bereits 1997 ergaben sich erste Kontakte zwischen Herrn H. J. Hinderer und dem Autor des vorliegenden Textes im Sinne einer zu erwartenden katastrophenmedizinischen Nutzung von Natriumselenit.

Giftgasangriffe auf Kurden 1988 sowie der Anschlag in Tokyo 1995 führten dann dazu 1999 auch Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. B. Domres mit in die Thematik einzubeziehen. Der Titel unseres ersten gemeinsamen Forschungsantrages lautete:

***Notwendige Untersuchungen zur Entgiftung der chemischen Massenvernichtungsmittel wie
Senfgas und Sarin
Wirkung der Selenigen Säure gegen autoaggressive Radikale und als Dekontaminans***

Diese bedeutende Thematik ist unter Einbeziehung der aktuellen Fachliteratur noch in Bearbeitung und für einen weiteren Teil vorgesehen, der auf die Haut als Oberfläche, als Grenzschicht, als Organ sowie auf spezifische Schutzfunktionen der Haut fokussiert.

Die Bewertung der außerordentlichen Gefahren, denen Einsatzkräfte bei Katastrophen mit simultanen Großbränden stets ausgesetzt sind, erhalten im vorliegenden ersten Teil Priorität. Einige Abbildungen und schwierigere Grundlagen wurden aus diesem Teil herausgenommen. Sie erscheinen im Anhang.

Eine Zielsetzung moderner medizinischer Sofortmaßnahmen muss darin bestehen, Einsatzkräfte bei höchstem Gefährdungspotential möglichst optimal zu schützen. Die inzwischen erschienene Schrift „Katastrophen als Chancen“ von H. J. Hinderer verdeutlicht die Notwendigkeit weiterer Forschung auf diesem wichtigen Gebiet.

Von der Notwendigkeit einer Akutprophylaxe für Einsatzkräfte Dezidierte Prävention oder Langzeittherapie ?

Motivation einer vordringlichen Zulassung für die Katastrophenmedizin

Thermische und strahlenbedingte Homolysen chemischer Bindungen sind Quellen hochreaktiver und kurzlebiger Partikel mit mindestens einem freien nichtbindenden Elektron. Diese können in allen Phasen und Aggregatzuständen entstehen und werden als Radikale bezeichnet. - Ein Massenanstieg dieser Radikale gefährdet in hohem Maße die belebte Natur. Sind Menschen oder Tiere radikalhaltigen Rauchschwaden, Nebeln, Gasen oder Flüssigkeiten ausgesetzt, so werden zunächst Haut- und Schleimhautschäden induziert. Bei einer unmittelbar einwirkenden stark radioaktiven Strahlung mündet die Summe radikalischer Primärprozesse nach ausgedehnter Lipidperoxidation kurzfristig in letales Multiorganversagen.

Radikale addieren bei biologisch relevanten Molekülen inter- oder intramolekular an Mehrfachbindungen. Sie starten Kettenreaktionen, zyklisieren in Dominoreaktionen und erzwingen auf molekularer Ebene strukturelle und funktionelle Umgestaltungen oft mit fatalen Folgen. Wie in Zellstrukturen und unterschiedlichen Geweben initiieren radikalinduzierte Vorgänge auch im Stoffwechsel vielfältige, manchmal retardierte und unsicher diagnostizierbare komplexe Pathomechanismen. Hierzu zählen vor allem somatische Mutationen sowie Schädigungen der Keimzellen und des Erbgutes. Viele der sich abzeichnenden Krankheitsbilder manifestieren sich je nach vorausgegangener Expositionsdauer und Belastung primär in latenten, langwierigen, schweren, persistierenden, mitunter kaum noch beherrschbaren Entzündungsprozessen.

Im Hinblick auf Großbrände liegt nun die Vermutung nahe, dass die Toxizität der im Bereich thermolytischer Schwelzersetzung auftretenden Brandfolgeprodukte u. a. wegen Furan- und Dioxinbildung eine ganz besondere Beachtung fand. Demgegenüber erfuhren die thermischen Fragmentierungsprozesse nach Erreichen der Vollbrandtemperatur - nicht zuletzt infolge schwieriger Nachweismöglichkeiten - bisher offenbar nur eine geringere Aufmerksamkeit. Vermehrte temperaturabhängige Abbauvorgänge von polymeren Verbindungen führen jedoch wegen der stark erhöhten homolytischen Radikalbildung zu einem beträchtlichen Anstieg toxischer Effekte vermutlich weit über das bisher angenommene Gefährdungspotential hinaus.

Zur Vermeidung nachhaltiger Gesundheitsschäden bei Einsatzkräften ergibt sich daher die Forderung nach einer Prophylaxe durch adäquat verabreichte direkte Radikalkonverter. Hierbei ist zu entscheiden, ob zusätzlich nach oraler Aufnahme inhalative oder topische Darreichungsformen indiziert sind. Die Applikation sollte unmittelbar vor der Exposition gegenüber den zu erwartenden Brandfolgeprodukten und den damit freigesetzten oder eventuell radioaktiven Noxen erfolgen. Ein möglichst effektiver Schutz vor allen Substanzen mit anzunehmender Radikalbildung erscheint

derzeit unverzichtbar. Dafür bieten sich nachbisherigem Kenntnisstand insbesondere die freie Selenige Säure und Lösungen einiger der von ihr abgeleiteten Salze an. Klinische Nachbehandlungen sind zu erwägen. Verschreibungspflichtige Präparate mit einem Selengehalt zwischen 300 und 10000 µg Selen sind bereits außerhalb der Katastrophenmedizin registriert und marktgängig.

Die alleinige Verdrängung frisch inkorporierter radioaktiver Jodisotope durch Kaliumjodid-Tabletten ist nicht nur zeitlich, sondern auch physiologisch problematisch. Die genannte Intervention setzt zudem eine hinreichende Selenprophylaxe voraus, da die Integrität des Schilddrüsenstoffwechsels über Dejodasen auch vom Selenstatus abhängt. Dezierte und einsatznahe Selengaben könnten daher nach Freisetzung radioaktiver Stoffe Folgeschäden durch Jodid-Ingestion bei Einsatzkräften vermindern. Eine erforderliche Therapie zur Radio-Cäsium-Ausleitung durch Berliner Blau dürfte sich dagegen problemlos durchführen lassen.

Die als notwendig erachtete Zulassung von präventiv wirkenden intensiv-, notfall- und katastrophenmedizinisch indizierten Substanzen sowie Sets prophylaktischer Wirkstoffe dient nicht zuletzt auch der Dekontamination. Sie schließt Kleidung und Ausrüstung der Einsatzkräfte ein. Dies erfordert die Einbringung radikalneutralisierender Wirkstoffe eventuell in kolloidaler Form in die unlängst entwickelten resorbierbaren Verbandsmaterialien.

Die katastrophenmedizinische Zulassung von Wirkstoffen zur Akutprophylaxe für Einsatzkräfte leistet primär auch einen beachtlichen Beitrag zur Vermeidung fragwürdiger, langwieriger und kostenintensiver Therapien bei verschiedenen Krankheitsbildern, die sich im Gefolge sehr kurzlebiger und hochaggressiver Radikale einstellen.

Darstellung von Forschungsprojekt und Zulassungsantrag

1. Kurztitel des Projektes ^{1a-d}

Methoden zur Neutralisierung hochreaktiver und destruktiver Radikale nach Exposition gegenüber Brandfolgeprodukten, freigesetzten toxischen Substanzen sowie emittierten radioaktiven Noxen ²⁻⁷

Wirkung der Selenigen Säure als Radikalkonverter und Dekontaminans ⁸⁻¹³

Teil I

2. Problemstellung - Forschungs- und Einsatzhypothese

Die Freisetzung toxischer Substanzen stellt insbesondere bei Bränden auf Grund ihres unübersichtlichen Spektrums sowohl für die Bevölkerung als auch für die Einsatzkräfte eine akute Gefährdung dar. Als Brandfolgeprodukte sind hier vorrangig freie, kurzlebige und extrem aggressive Radikale ¹⁻³ zu beachten, da sie in Organen und Geweben Betroffener destruktive, exazerbierende Prozesse auszulösen vermögen ^{12,13}.

Bei großflächigen Brandverletzungen, Verätzungen oder tiefreichenden Strahlenschäden sind radikalinduzierte biopathologische Vorgänge durch schwere Entzündungen geprägt, die wiederum zu partiellem oder vollständigem Organversagen führen können. Zur Drosselung der Lipidperoxidation ¹⁴ und zur Verminderung von Punktmutationen ¹⁵⁻¹⁷ sollte die Neutralisierung anflutender Radikale am Beginn einer optimalen und verantwortungsvollen Erstversorgung Betroffener stehen. Voraussetzung dafür ist die rechtzeitige Bereitstellung wirkungsvoller Radikalkonverter (bzw. „Scavenger“ = Radikalfänger) sowie weiterer geeigneter Antidota ¹⁸.

Konsequenterweise ist eine *ad hoc* Prävention bei Einsatzkräften durchzuführen.

3. Vorarbeiten, Forschungsansatz und aktueller Kenntnisstand

Die seit vielen Jahren bestehenden Kontakte zu Behörden, zu wissenschaftlichen Institutionen und Universitätskliniken sowie zu pharmazeutischen Unternehmen wurden projektbezogen intensiviert. Gleichzeitig war die Literatur zur Thematik zu aktualisieren. Erste Probleme ergaben sich bereits aus den Grundlagen: Ein kritisches Hinterfragen des Ablaufs der Wasserstoffübertragung¹⁹ (Bio-reduktion), der Homosynthese und Homolyse, führten parallel zu Recherchen über inflammatorische Vorgänge und ihre Therapie auf das Phänomen „Oxidativer Stress“²⁰. Bei der Primärbehandlung rasch propagierender Entzündungen werden Glucocorticoide²¹ und ihre synthetischen Analoga wegen ihrer schnell bis schlagartig einsetzenden Wirkung²² bevorzugt angewandt. Therapie und Nachsorge von kritisch Kranken brachten jedoch auch unerwünschte Begleiterscheinungen mit sich, die dann zu einer eingeschränkten Applikation bis hin zum Verzicht auf diese Pharmaka führten^{23,24}. Daher gelangten in den vergangenen Jahren auch supportiv einsetzbare „Antioxidantien“ ins Blickfeld der Intensivmedizin²⁵. Bei beiden Substanzgruppen wurden nach eigenen Untersuchungen vergleichbare Erstwirkungen entdeckt²⁶. Chemisch-kinetische Überlegungen bezogen sich somit 1. auf Dexamethason²⁷ als einer Leitsubstanz der synthetischen Glucocorticoid-Analoga, 2. auf die zu beseitigenden überschüssigen Hydroxylradikale sowie 3. auf Selenige Säure, dem vermutlich geeigneten Radikalfänger. Selen ist ein essentielles Spurenelement²⁸ und Zentralatom von Selenocystein, der 21. proteinogenen Aminosäure²⁹.

Selenige Säure ist in Form von Natriumselenit-Pentahydrat ein im Handel etablierter und gefragter Mikronährstoff³⁰. Das zunehmend als Arzneimittel verordnete Produkt findet auch Interesse in ausgedehnten klinischen Studien³¹⁻³⁴. Zu nennen sind: Effekte bei Patienten mit Sepsis³⁵⁻³⁸, schweren Verbrennungen^{39,40} / Verbrühungen⁴¹, Operationen an inneren Organen⁴²⁻⁴⁶, bei Transplantationen^{47,48} sowie unter

Chemotherapie (so mit Doxorubicin, Adriamycin u.a.) ⁴⁹⁻⁵² und nach Bestrahlung ⁵³⁻⁶⁰. In diesem Kontext stellt sich die Frage, wie eine Totale Parenterale Ernährung (*TPE*) oder sonstige Infusionsregime hinsichtlich ihrer Zusammensetzung optimiert werden können. Zur Infusionsbehandlung liegen einige aussagekräftige Studien vor, andere stehen vor dem Abschluss ⁶¹⁻⁶³.

Selen wird metabolisch zur Synthese von Speicherproteinen (Selenoproteine P, N, W,..) ⁶⁴⁻⁶⁸ und antioxidativen Enzymen benötigt, etwa zum Aufbau der Glutathion-Peroxidase ^{69,70}, von Thioredoxin-Reduktase ⁷¹ und schilddrüsen-relevanten Dejodasen ^{72,73}. Selenige Säure aus Natriumselenit ist im physiologischen Milieu, bevorzugt unter hypoxisch-azidotischen Bedingungen, schwach dissoziiert ^{26,115}. Das kleine, kaum solvatisierte Molekül weist ein geringes Dipolmoment (< 1 Debye) auf. Es passiert unbehindert Membranen und penetriert passiv auch stärkere biologische Barrieren. Daraus folgt der schnelle Einbau in Erythrozyten und Leberzellen ^{74,75}.

Tägliche Dosen zwischen 300 und 400 Mikrogramm gelten inzwischen als unbedenklich ⁷⁶⁻⁷⁷. Eine langfristig höhere orale Zufuhr wurde von Ernährungswissenschaftlern bisher kategorisch abgelehnt. Toxikologisch begründete Bedenken im Hinblick auf den Verzehr anorganischer und organischer Selenpräparate oder deren Selbstmedikation stützen sich weltweit auf einige Publikationen schwerer Vergiftungen von Menschen und Tieren, ferner auf Labordaten zur Evaluierung Selen-bedingter Toxikosen ⁷⁸⁻⁸⁰. Suizide und sonstige bekannt gewordene Todesfälle sowie gerichtsmedizinisch relevante Ereignisse sind immerhin überschaubar im Vergleich zum Umfang zahlreicher und klinisch vielversprechender Anwendungen von Natriumselenit ⁸¹ nicht zuletzt auch unter Beachtung immunologischer Aspekte ⁸²⁻⁸³.

International tendieren Intensivärzte dazu, kritisch Kranke mit höheren Anfangsdosen - derzeit bis zu mehreren tausend Mikrogramm - bevorzugt auch als Bolusgabe zu behandeln ⁸⁴⁻⁸⁹.

Selenige Säure wird in der Medizin selten als prinzipielles Oxidans verstanden ⁹⁰. Darum müssen sowohl die möglichen Interaktionen der Inhaltsstoffe als auch Wirkstoffmengen bei Bolusgaben, in Absetzregimen und bei Verordnungen von Erhaltungsdosen sorgfältig bedacht werden. Hydroxylradikale sind zwar die kürzestlebigen und aggressivsten Metaboliten in akuten Entzündungen ⁹¹. Gleichwohl feuern Makrophagen und anderen Zellen des weißen Blutbildes bei simultanen Infektionen auch reaktive Stickstoffverbindungen zusammen mit Hydroxylradikalen auf pathogene Keime zu deren Vernichtung ab. Das ist auch zu beachten, damit Abwehrkräfte Betroffener nicht noch weiter geschwächt werden ⁹²⁻⁹⁷.

Brandfolgeprodukte zeichnen sich u. a. durch eine Anflutung freier C-zentrierter Radikale und weiterer radikalischer Toxine aus. Diese induzieren selbst endogen und sprunghaft reaktive Spezies in Augen- und Nasenschleimhäuten sowie im Bronchialsystem der jeweils exponierten Person ^{98,3}. Daraus entwickeln sich akute, mitunter therapierefraktäre und leicht chronifizierende Leiden. Neben Schleimhautdefekten imponieren nach Hitzeeinwirkung oder Strahlung oft ausgedehnte Ödeme und nekrotisierende Hautschäden. Veränderungen im Blutbild, in den Exkreten und nachhaltige endokrine Entgleisungen sowie ein finaler Zusammenbruch der körpereigenen Abwehr mit einsetzender Sepsis treten weniger in den Vordergrund und werden oft erst bei späteren Diagnosen erkannt.

Nach früheren und noch weit verbreiteten Vorstellungen beruht die Entsorgung freier Radikale und anderer reaktiver, hochtoxischer Agentien überwiegend auf der Wirkung antioxidativer Enzyme ⁹⁹. Bekannt sind Superoxid-Dismutasen ¹⁰⁰, Katalase ¹⁰¹ und Glutathion-Peroxidasen ¹⁰². Die Vitamine A, C, E ¹⁰³ und Verbindungen wie das Coenzym Q₁₀ ¹⁰⁴ oder auch Carotinoide ¹⁰⁵ gelten ebenfalls als Radikalfänger. Von diesen Biofaktoren abgesehen wurden auch einige Häm-haltige Proteine ¹⁰⁶ im Stoffwechsel als „Scavenger“ erkannt. Inzwischen konnte aber nachgewiesen werden, dass viele dieser Moleküle pH- und konzentrationsbedingt auch prooxidativ wirken können ^{107,108}.

Primär wirkende Radikalkonverter wurden bisher in der Literatur kaum diskutiert und auch entsprechende Mechanismen nicht publiziert. Vor einigen Jahren wurden erstmals Dexamethason-Derivate (z. B. Tirilazad*) als Radikalfänger diskutiert ^{109,110}. Damit sollte der Einsatz solcher Substanzen in der neurologischen Akut- und Notfallmedizin ¹¹¹⁻¹¹⁴ begründet werden. Es lag nun nahe zu prüfen, ob Dexamethason selbst Eigenschaften eines direkten Radikalfängers hat. Zu bedenken war: Eine routinemäßige Erfassung radikalisch bedingter Entzündungsprozesse ist äußerst schwierig, wenn nicht sogar unmöglich, da die auslösenden Vorgänge extrem schnell ablaufen. Mögliche experimentelle Methoden bei großen Kliniken zu etablieren wäre überdies äußerst kostenintensiv. Darum wurden erstmals zum Nachweis einer möglichen Neutralisierung von HO· - Radikalen durch Dexamethason (für Vakuum bzw. wässriges Milieu) computerchemische ab initio- und Dichte-funktional-Verfahren im Sinne einer quantenpharmakologischen Beweisführung ^{115,116} angewandt. Dabei handelt es sich um naturwissenschaftlich international anerkannte Methoden.

* Freedox (Upjohn)

4. Quantenpharmakologie einer direkten Radikalkonversion von Hydroxylradikalen durch Dexamethason und Selenige Säure

Folgender Mechanismus konnte durch die Berechnung etabliert und bewiesen werden (siehe Abb.1**): Der Angriff eines Hydroxylradikals an der Carbonylgruppe des A-Ringes von Dexamethason (1) führt zur Bildung einer äußerst kurzlebigen, aber stabilen radikalischen Zwischenstufe (2). Das Andocken eines zweiten HO·- Radikals an diesem „ Peroxid " (2) führt zu einer weiteren kurzlebigen Spezies (3), die in (1) und Wasserstoffperoxid (H₂O₂) zerfällt. Die Zwischenstufe (2) konnte auch experimentell nachgewiesen werden. - H₂O₂ lebt etwa 10⁵ bis 10⁶ mal länger als das Hydroxylradikal und wird durch Enzyme wie Katalase oder Peroxidasen zu Wasser reduziert. An dieser Stelle ist einzuwenden, dass die Polarität des A-Ringes den Hydroxylradikal-Angriff begünstigt. Dieser könnte jedoch auch mit einer zwar geringeren Wahrscheinlichkeit an anderen Stellen des steroidalen Gerüsts stattfinden, wobei dann weitere lipophile und physiologisch problematische Strukturen entstünden.

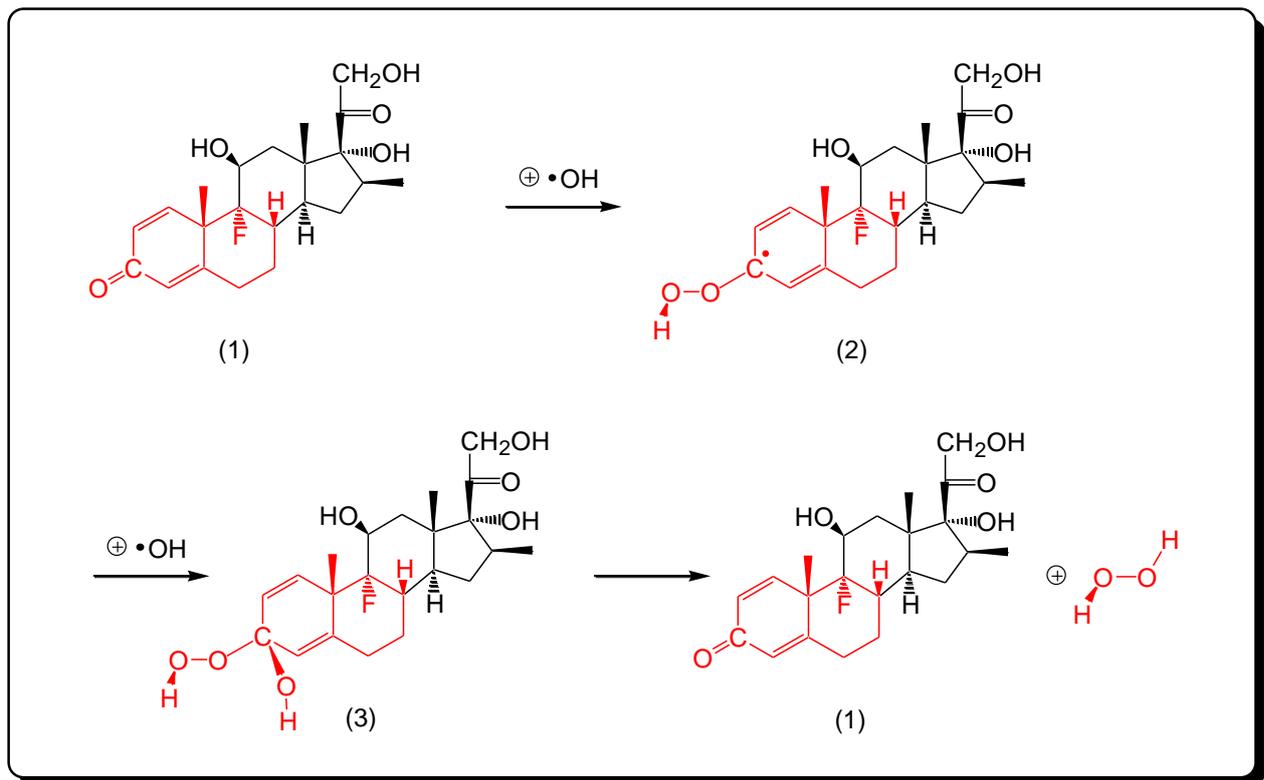


Abb.1 Katalytische Entsorgung der Hydroxylradikale durch Dexamethason nach quantenpharmakologischen Berechnungen

** Anmerkung: Mit A, B, C und D sind die vier Ringe im Grundskelett der Steroide von links nach rechts festgelegt.
Siehe dazu Lehrbücher der Organischen Chemie.

Bezüglich der Darstellung ist noch anzumerken, dass die Molekülgraphik auch in Form von Stab- oder plastischer wirkenden Kalottenmodellen zu verdeutlichen ist. - Die Problematik der direkten Radikalentsorgung durch Cortison-Derivate besteht darin, dass auch radikalische, fettlösliche Zwischenstufen¹¹⁷ entstehen, die außer endokrinen Wirkungen ihrerseits zusätzliche Gewebsdefekte verursachen können, so etwa durch Lipidperoxidation oder über DNA-Strangbrüche. Das erklärt zum Teil die Fragwürdigkeit einer Hochdosis- und Langzeitanwendung von Steroiden in der Klinik und Praxis.

Zwangsläufig stellte sich die Frage, ob alternativ ein rasch ausscheidbarer, direkter Radikalfänger mit geringerer Toxizität für klinische Anwendungen ^{118,119} bereitgestellt werden kann. Unter Berücksichtigung marktgängiger anorganischer Selenpräparate (Natriumselenit zur Substitution bei Selenmangel ³⁰) kam auch die Selenige Säure in Betracht ^{121,122}. Die genannten quantenpharmakologischen Verfahren bestätigen die direkte Radikal-Neutralisierung durch das kleine ¹²², membrangängige Molekül H_2SeO_3 .

Die *computergestützten ab initio- und Dichtefunktional-Verfahren* erbrachten also folgenden Reaktionsablauf ^{115,119} (siehe Abb. 2):

In einer „verbrauchenden“ und reduktiven Reaktionssequenz wird die Selenige Säure durch Hydroxylradikale bis zu elementarem Selen abgebaut. Dabei werden diese extrem kurzlebigen Teilchen wiederum zum weit weniger aggressiven, längerlebigen Wasserstoffperoxid dimerisiert, das dann enzymatisch entsorgt wird. Elementares Selen wird „naszierend“ oder über Selenwasserstoff biomethyliert und überwiegend renal in Form verschiedener Selenozucker ¹²³ ausgeschieden. - Bei Vergiftungen treten nierengängig wasserlösliche Trimethylselenonium-Salze ¹²⁴ auf. Diese sind vermutlich als Marker einer Intoxikation im Urin zu analysieren. Dimethylselen wird nach Intoxikation über die Lunge abgeatmet. Selenige Säure reagiert demnach unabhängig von Enzymen und Antioxidantien als effektiver Radikalkonverter und zwar vergleichbar schnell wie Hydroxylradikale selbst. Im Gegensatz zu Dexamethason und anderen Corticoiden entstehen hierbei keine lipophilen und prooxidativen Zwischenstufen.

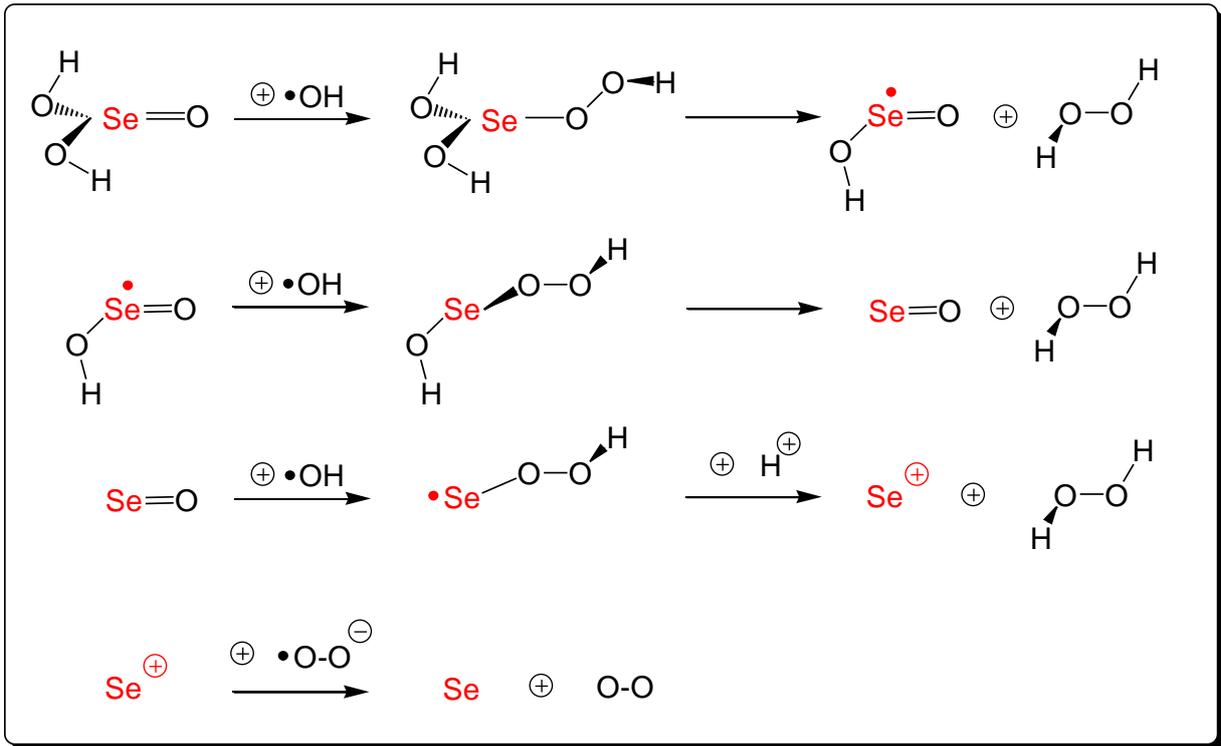


Abb. 2: Verbrauchende Entsorgung der Hydroxylradikale durch Selenige Säure nach quantenpharmakologischen Berechnungen

5. Oxidativer Stress als ein bedeutender Faktor der Katastrophenmedizin

In der medizinischen Literatur werden zahlreiche Vorstellungen über Entzündungsursachen und ihre Bedeutung kontrovers ¹²⁵ diskutiert. Ungeachtet unterschiedlicher Lehrmeinungen wurden auf der Basis von Radikalhypthesen bisher wichtige Erkenntnisse gewonnen und therapeutische Erfolge erzielt. Akademische Kliniker fragen sich jedoch, ob angesichts der Toxizität und der geringen therapeutischen Breite Selenit-Lösungen in der Primärbehandlung und Nachsorge von kritisch Kranken wirklich unverzichtbar sind, oder ob bald eventuell bessere und leichter anwendbare Alternativen zur Verfügung stehen werden. Bei dieser Sachlage sind bis zu einer

abschließenden Beurteilung weitere internationale und multizentrische Studien ^{126,127} durchzuführen. Wie erwähnt, sind in Universitätskliniken und anerkannten Zentren folgende Indikationen für Selenige Säure von Interesse: Septikämien ¹²⁸⁻¹³⁶, großflächige Verbrennungen / Verbrühungen ³⁹⁻⁴¹, diffizile Operationen an inneren Organen, nach Traumata und neurologisch-neurochirurgisch bedingten Eingriffen und Herzoperationen ¹³⁷⁻¹⁴⁴ Tumoroperationen ¹⁴⁵. In einigen anästhesiologischen Abteilungen wird Natriumselenit nach Traumen und Subarachnoidalblutungen ¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ eingesetzt. Morbus Parkinson wurde in einer Studie mit Radikalfängern (wie Vitamin E) erfolglos ¹⁴⁹ behandelt. Akute, durch oxidativen Stress vermittelte ZNS-Schäden waren insgesamt weder experimentell noch klinisch überzeugend zu behandeln. Obstruktive Atemwegserkrankungen ¹⁵⁰⁻¹⁵⁴ und Rheumatoide Arthritis ¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ konnten bisher ebenfalls antioxidativ nicht wirksam angegangen werden. Dagegen scheint Selenit fachübergreifend zum Schutz empfindlicher Gefäßendothelien bei Reperfusionsschäden indiziert ¹⁵⁸⁻¹⁶² zu sein. Erfolgversprechende Beiträge zur intensiven „Se-Behandlung“ publizierten Endokrinologen und Schilddrüsen-Spezialisten ¹⁵³⁻¹⁶⁷. Dermatologen ¹⁶⁸, Hämatologen ^{169,84} und Radioonkologen konnten wichtige Beiträge zum Benefit Seleniger Säure bei der Behandlung maligner Tumoren, in der Strahlenheilkunde auch unter Anwendung radioaktiver Isotope veröffentlichen ¹⁷⁰⁻¹⁷³. Bei allen Indikationen sind die Strategien und Vorgehensweisen detailliert zu überprüfen, um sämtliche antioxidativen Basis- und Begleittherapien in Kliniken und Praxen zu optimieren. Davon wird auch die Katastrophenmedizin profitieren.

Selenige Säure im Fall katastrophaler Ereignisse *ad hoc* einzusetzen ist allein durch das schlagartige Auftreten einer immensen Zahl vehement toxischer, überwiegend sehr kurzlebiger Radikale nur bei sofortigen Neutralisierung gerechtfertigt. Studien zu derart desaströsen Ereignissen zu fordern, erscheint völlig abwegig. Die Aufarbeitung und Nutzung notfallmedizinischer Literatur bezüglich klinisch-therapeutischer Anwendungen von Seleniger Säure sind hingegen für eine solide katastrophenmedizinische Strategie zwingend geboten.

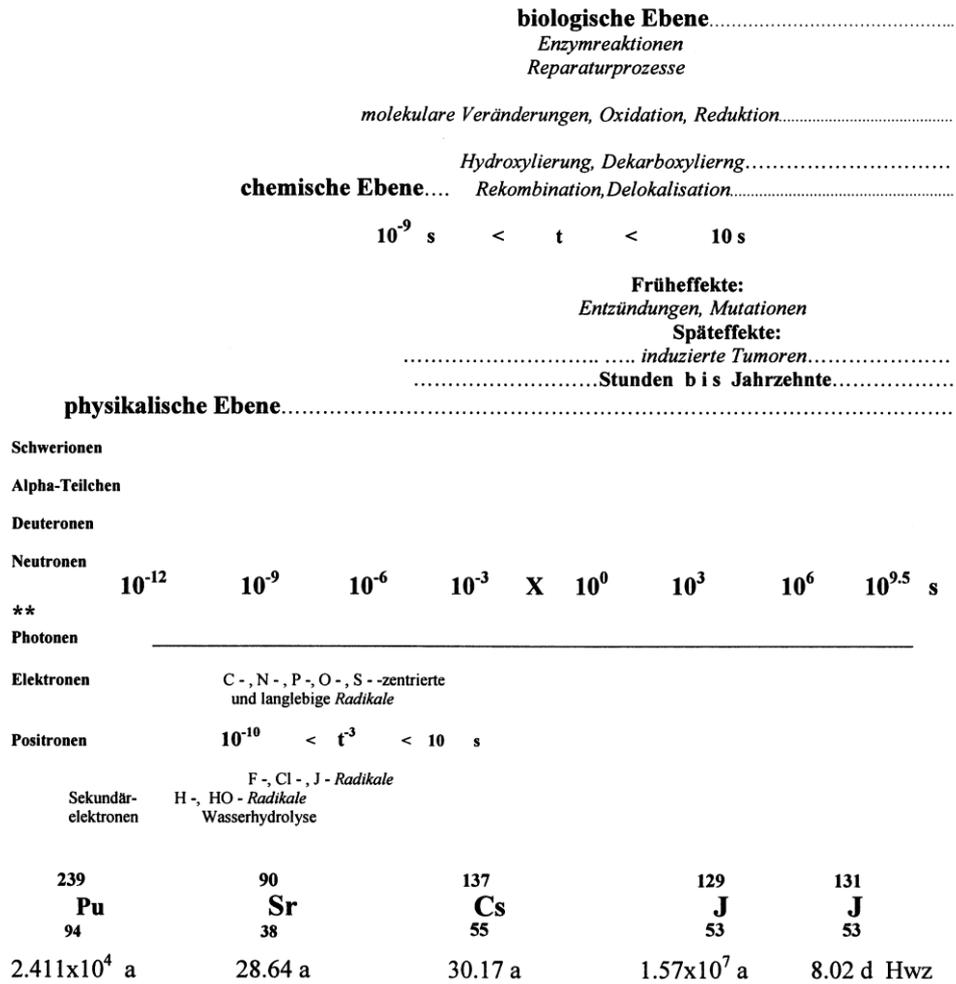
Klassische Therapieregime bei Krankheitsbildern kritisch Kranker sind durch eine Vielzahl möglicher, zuweilen austauschbarer Basis- und Begleittherapeutika abgedeckt. Sie alle sind auf Reduktion und Behandlung von Symptomen als Sekundäreffekten, dagegen weniger kausal auf die Neutralisierung anflutender Radikale ausgerichtet. Nach unserem aktuellen Kenntnisstand gibt es für einen präventiven und kurativen Einsatz von Seleniger Säure zur Neutralisierung reaktiver, destruktiver Radikale aus Brandfolgeprodukten keine ernsthafte Alternative. In vollem Umfang gilt das auch für endogen induzierte Radikale nach Exposition gegenüber freigesetzten exogenen Radikalen (so u. a. $\cdot\text{NO}_x$, $\text{F}\cdot$, $\text{Cl}\cdot$, $\text{H}_3\text{C}\cdot$ etc. vgl. Abb. 3) und radioaktiven Toxinen.

Auch für die Katastrophenmedizin sind optimale Anwendungsschemata zu evaluieren. Beim Einsatz von handelsüblichem Selenit sollten Konzentrationen und bewährte klinische Dosierungen beibehalten und vorläufig nicht überschritten werden.

Quantenpharmakologische Untersuchungen zur Kombination von Radikalkonvertern mit radio-
protektiven Antidota ^{174,175} sind unverzichtbar. Nahezu alternativlos wären die genannten *ab initio-*
und Dichtefunktional-Verfahren zur Projektierung neuartiger textiler Strukturen (z. B. Verbands-
stoffe) mit dem Ziel, dass diese Strukturen hochreaktive Radikale binden oder neutralisieren . Unter
diesen Voraussetzungen bestünde die Möglichkeit, ebenfalls rechnergestützt, simulativ umfassen-
dere Entwicklungsschritte vorzubereiten: Entwicklungsschritte zur Verbesserung wirkungsvoller Prä-
ventionsmaßnahmen im Hinblick auf zukünftige Katastrophen-Szenarien unter „worst-case“
Bedingungen.

Strahlenwirkungen *

zeitliche Entwicklung unter Einbeziehung reaktiver Radikale



Zu bedenken:

1. Die extrem gefährlichen Isotope binden chemisch an Radikale mit den nachfolgend bekannten Radikalreaktionen und einer langfristigen Inkorporation.
2. Se bindet Schwermetalle. PuSe₂ wird vermutlich aus schwächeren Selen-Bindungen abstrahiert und mechanisch (z. B. durch Abhusten) oder phagozytär entsorgt.
3. Simultane Katastrophen (Strahlungs-, Brandkatastrophen) sind möglich.

* modifiziert nach Schneider O, Adamietz IA , Ruhruniversität Bochum von Müsse, M. 21 .-22. 03.2011 - überarbeitet am 30. 03. 2011.

**Lebenspanne < bei Ansteuerung von ca. 100] > - X sei die Stunde der Geburt ohne pränatalen Zustand.

Abb. 3 Genese verschiedenster Radikale aus emittierten radioaktiven Partikeln

Anhang:

Fragen zum Selenstoffwechsel,

zur Toxizität,

und zur Radioisotopenprotektion.

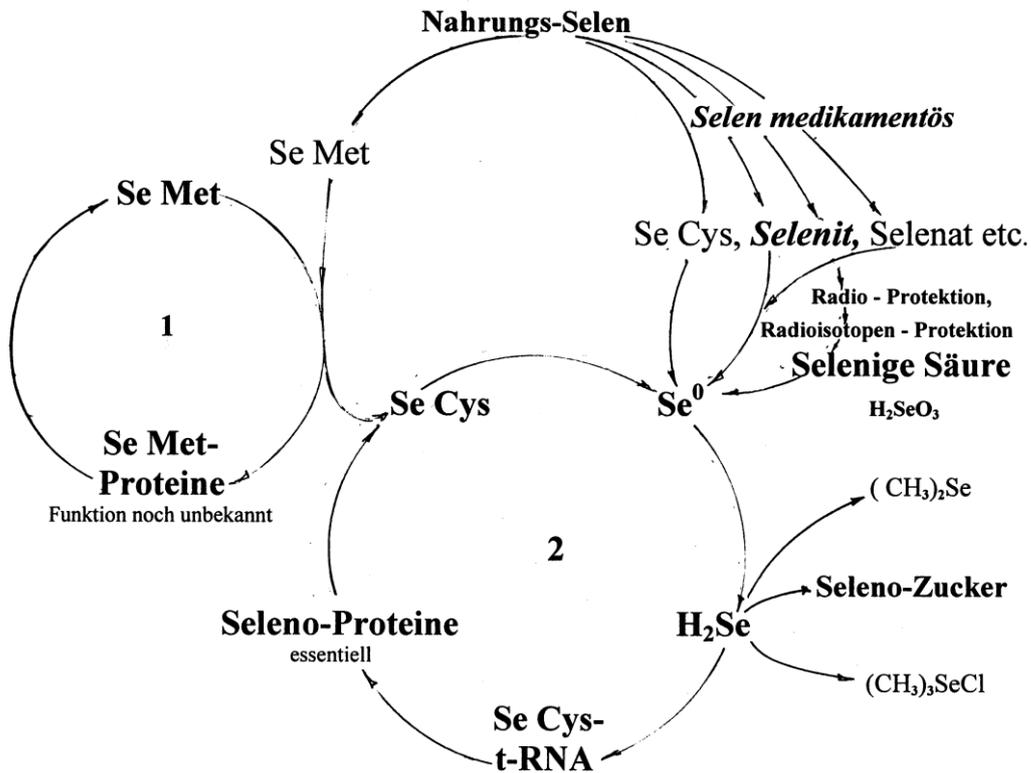
Radikal-Resonanz-Reaktionen. - Zurück zum Anfang!

Probleme der Oberflächen und Grenzschichten.

Aus der Sicht der Computerchemie (Abbildungen).

Zu NO[•] - Radikalen und zum Sauerstoffmangel im Gehirn

Selenstoffwechsel



Schematischer Überblick ^{176,177,123}

über Formen der Selaufnahme, der Selenumwandlung und Selausscheidung nach Köhrle und Schomburg 2006/ 2007 - modifiziert Müsse 2011

Bezeichnungen: Se Met: Selenomethionin - Se Cys: Selenocystein

1. Selenomethionin-Zyklus - 2. Selenocystein-Zyklus

Anmerkung:

Selenocystein bildet das aktive Zentrum der Glutathionperoxidase. Dieses Enzym gilt in der Biochemie des Selen als ein Brennpunkt der Radikalentgiftung im Zellstoffwechsel von Mensch und Tier.

Abb. 4

Offene Fragen zum Selenstoffwechsel und zur Selenmedikation in Abb. 4

Als essentielles Spurenelement erhält Selen eine Medikationsberechtigung auf der Grundlage eines nachgewiesenen Selenmangels. Daher werden Selenverbindungen bei Haustieren und Menschen substituiert. In der Humanmedizin sind Dosen ab 100 µg laut AMG rezeptpflichtig. Höhere Dosen erfordern die Überwachung von Blut-Selenspiegeln besonders bei längerer Applikation. Lokale Defizite sind folglich nicht erfassbar, so z. B. Entzündungen der Konjunktivä und anderer der Beobachtung zugänglichen Schleimhäute. Die insbesondere in Deutschland so niedrige Dosierung folgt Empfehlungen von Ernährungswissenschaftlern an deutschen Hochschulen und der mit ihnen kooperierenden Toxikologen.

Biologisch, biochemisch und schließlich medizinisch wurden Substitutionseffekte bei festgestelltem Selenmangel ausschließlich unter Aspekten der Integrität des Zellstoffwechsels gesehen. Selengaben wurden auch durch die zunehmende Zahl neu entdeckter selenabhängiger Enzyme und Selenoproteine beeinflusst. Grundlage hierfür bildeten wiederum antioxidative Eigenschaften aktiver Zentren dieser Enzyme. In ihnen wurden wesentliche Möglichkeiten zur Entgiftung reaktiver Sauerstoffspezies und Radikale erkannt. Nach den skizzierten Vorstellungen hätten handelsübliche Selenhefe-Präparate in Studien weltweit hervorragende Ergebnisse zeitigen müssen, da sie - wie Selenite und Selenate - den Selenstoffwechsel nach Substitution gleichermaßen normalisieren. Jedoch wurden weltweit weder mit Selenhefen noch mit Selenocystein bei radikalinduzierten Erkrankungen überzeugende Studien vorgelegt. Trotz sehr hoher Patientenzahlen und guter Studiendesigns enttäuschten organische Selenverbindungen bisher bei kritisch Kranken insbesondere im Falle involvierter schwerer Entzündungen. Demgegenüber zeitigen Selenitlösungen eine Primärkonversion anflutender Radikale unter Radikaldimerisierung in hydrophilen Bereichen der Zellmembranen. Dies ist speziell für Hydroxylradikale nachweisbar.

Ein exzessives Anfluten der lebensvernichten den reaktiven Radikalspezies wurde zuerst auf der Grundlage strahlenbiologischer Experimente an Mäusen bei Kernwaffenexplosionen vermutet. Die Radikalentgiftung durch wässrige Lösungen von Natriumselenit fand danach rasch Eingang in die Radioonkologie und Tumorthherapie. Selenige Säure oxydiert reaktive Hydroxylradikale im Rahmen einer Radio- und Radioisotopen-Protektion zumindest teilweise bevor diese durch Lipidperoxidation Zellmembranen, Zellorganellen und Zellkerne unter Mutagenese schädigen (vgl. Abb. 3 und Zit. 8-11).

Effekte der Selensäure sind unzureichend untersucht. Sie gelten daher (bei einer vermutlich höheren Giftwirkung) humanmedizinisch als obsolet. Selenate kommen primär im Tierfutter vor.

Probleme und Anmerkungen zur Verwendung Seleniger Säure als Antioxidans

1. Toxizität

1.1 Es wurde für Selendioxid (SeO_2), dem Anhydrid der Selenigen Säure, ein MAK-Wert von $0.1\text{mg}/\text{m}^3$ angegeben¹⁸⁵⁻¹⁸⁶. Dies entspräche einer „inhalativen Belastung“ von 32 vernebelten Ampullen z. B. des Handelsproduktes selenase® in einem Raum von 32 m^3 , die daher per definitionem bei einer 8 bis 40 h währenden Exposition als noch tolerabel gelten müssten. Ein solcher 8-40 h konstanter Wert ist medikamentös kaum erreichbar und zeigt, wie wenig toxisch Selenige Säure bei den üblichen Konzentrationen doch ist.

1.2 Es wurde weiterhin angegeben, eine einmalige Aufnahme von mehr als $50\text{ }\mu\text{g}$ / kg Körpergewicht (d. h. $3500\text{ }\mu\text{g Se} / 70\text{ kg}$) würde bei Erwachsenen zu **Selenosis** führen^{187,188}.

Bei der Primärbelastung entspräche dies ungefähr $1000\text{ }\mu\text{g} / \text{l}$ Blut, was praktisch und klinisch weder mit Nahrungsergänzungsmitteln noch mit obigem Handelsprodukt bei Erwachsenen je publiziert wurde. Zu bedenken ist dagegen die chronische Intoxikation.

1.3 Bereits 1986 wurde von Koller und Exon eine problematische tägliche Aufnahme von Selen bei Erwachsenen von ehemals ca. **$500\text{ }\mu\text{g} / \text{die}$** auf satte **$1000\text{-}1500\text{ }\mu\text{g} / \text{die}$** nach oben korrigiert¹⁸⁹. Dessen ungeachtet sind neue Berichte über Vergiftungen zu prüfen.

2. Überlegenheit in der Radikal- Entgiftung:

2.1 Unser H_2SeO_3 - Molekül ist sehr klein und hat mit ca. **80 \AA^3** eine viel **geringere Raumerfüllung** als beispielsweise **N-Acetylcystein** oder **Vitamin E**. Als schwache bis mittelstarke Säure folgt es wegen seiner geringen Größe leichter und schneller diffusionskontrollierten Prozessen, denen in jedem oxidativen Stress auch native $\text{HO}\cdot$ - Radikale mit ihrem beträchtlichen Zerstörungspotential unterworfen sind.

2.2 Wegen des bereits im Forschungsantrag dargelegten überaus **kleinen Dipolmomentes** von **weniger als 0.8 Debye** passiert das Molekül ungebremst biologische Barrieren und Membranen und stoppt unmittelbar die radikalinduzierte Lipidperoxidation bzw. eine Induktion somatischer Mutationen in partiell hydrophiler Umgebung. Dies gelingt weder mit **Vitamin E**, das **lipophil** ist, noch mit **Cysteinderivaten**, die weit weniger wasserlöslich und stärker polarisierbar sind in vergleichbarem Maße.

2.3 Das geringe Dipolmoment ist darüber hinaus dafür mitverantwortlich, dass bei einsetzender Selenosis die ebenfalls wenig polaren methylierten Selenverbindungen als flüchtige Substanzen abgeatmet werden können und Trimethylselenoniumchlorid als ungiftiges Salz renal ausscheidbar ist: **Akkumulation scheidet folglich weitgehend aus**, von permanent vergifteten Böden und sonstigen Intoxikationen abgesehen.

2.4 Darüber hinaus verläuft die **Radikalentgiftung** unter Selenverbrauch **ultraschnell**, falls äußerst kurzlebige Radikale (**$\text{Hwz} < 10^{-6}\text{ s}$**) in hoher Konzentration anwesend sind.

2.5 Man kann zeigen, dass die meisten propagierten sogen. Radikalfänger durch Delokalisierung der zur $\text{HO}\cdot$ - Entgiftung relevanten Elektronen an Sofort-Wirksamkeit einbüßen, wohingegen sie in der Langzeitprävention mit dem Grad der Delokalisierbarkeit bei geringerer Radikalexposition überlegen sind (z. B. Melanin-Pigmente nigroider Rassen).

3. Topischer Einsatz:

3.1 Angesichts der referierten großen Gefahren, die von **Hautkampfstoffen** ausgehen¹⁹⁰ sollten zuerst topisch wirkende Schäume mit **inerten**, wenig polaren **Grundsubstanzen** und darin gelöster **Selenigen Säure** auch für **Verbandsmaterialien** bereitgestellt werden.

3.2 Derartige Schäume könnten evtl. in diversen Konzentrationen gegen reine Selenige Säure oder Liposomen z. B. an Schweinehaut, Augen oder Lungengewebe getestet werden.

4. Mögliche topische und systemische Effekte der Selenigen Säure nach Schäden infolge der Radio-lyse von Wasser, Brandfolgeprodukten und Reaktorhavarien ^{2,3,8-11}

Wie die Darstellung **Strahlenwirkungen** zeigt, ist die Selenige Säure auch geeignet andere reaktive Radikale zu detoxifizieren. Hierzu dürften außer den HO·-Radikalen durch Wasserradiolyse, ·NO- und Halogen-Radikale aus Bränden sowie u. a. Jod-Isotope nach Reaktorunfällen gehören. Wegen ihres kleinen Dipolmoments kann die Selenige Säure mit allen zell-, gewebs- und zellkernspezifisch strahlengenerierten Eielektronenfunktionen in Wechselwirkung treten. Haupteffekte sind in solchen Fällen die Inhibition der Lipidperoxidation, die Reduktion der ·NO / H₂O₂ - abhängigen Bildung peroxosalpetriger Säure (HOONO·) und der Peroxynitritbildung (·ONOO·). Zu den reaktiven Zwischenstufen der hier genannten radiolytischen Vorgänge existieren nach dem derzeitigen Kenntnisstand keine publizierten ab initio- und Dichtefunktional-Vorausrechnungen.

5. Zur Frage der Löslichkeit von Plutoniumverbindungen und ihrer Dekorporation ¹⁹¹ :

Da **Pu** mit seinen Isotopen praktisch alle Wertigkeitsstufen von +3 bis +7 annehmen kann, und sämtliche sich wechselseitig abstoßende Elektronen auch in den äußeren Schalen der Kernattraktion unterliegen, ergibt sich kein zuverlässiges Bild über schwerer lösliche Verbindungen. Hinzu kommt, dass in der Nebengruppe IIIB von Plutonium bisher nur **PuO₂** als stabil gilt. Diese Verbindung wird mit den gefährlichen Stäuben anderer auch radioaktiver Partikel inkorporiert. Über weitere Verbindungen der Actinoide liegen vergleichsweise keine gesicherten Daten vor. Es ist dennoch nicht auszuschließen, dass **PuSe₂** und **Pu₂Se₃** stabiler als Plutonium-Oxide sind und bei reduzierter Hydrophilie sowie vermutlich kürzeren Verweilzeiten im Gewebe durch Abhusten oder eine bronchoalveoläre Lavage leichter als **PuO₂** entsorgt werden können.

6. Notwendigkeit einer erweiterten Anwendung von ab initio Rechnungen und Dichtefunktionalverfahren

Parallel zur Erforschung besserer, wasserlöslicher Chelatbildner sollten insbesondere auch Chelatisierbarkeiten sowie anorganische Komplexbildungen von Plutonium nebst Oxiden, Sulfiden und Seleniden Dichtefunktional-Berechnungen unterzogen werden. Diese hätten im Hinblick auf eine Überprüfung der effizientesten Dekorporation von Plutonium über Speichel, Urin und Faeces hohe prognostische Bedeutung.

*

7. Zur medizinischen Problematik der Verordnung von Jod-Tabletten:

Speziell zur Frage der kompetitiven Hemmung der Jodisotope ist zu bemerken, dass der Jodstoffwechsel u. a. über Jodthyronindejodasen direkt an den Selenstoffwechsel gekoppelt ist ^{192,193}. Bei unzureichendem Selengehalt der Nahrung birgt eine präventive Jodinkorporation zusätzlich Gefahren für das Herz-Kreislauf-System.

Radikal-Resonanz-Reaktionen (3R): Zur ad hoc Entgiftung hochreaktiver Spezies^{26,194}

Unter einer Radikal-Resonanz-Reaktion verstehen wir die Wechselwirkung eines reaktiven Radikals mit einer stark polarisierbaren Mehrfachbindung eines Reaktionspartners. Ihr entsprechen zwei Reaktionstypen von außerordentlich schneller Reaktionskinetik. Diese führen zu neuen Betrachtungsweisen, Strategien und Medikationen nach einem Massenanfall hochreaktiver Radikalspezies mit der Folge schwerer Gesundheitsschäden bei Einsatzkräften.

Genannt seien nochmals die Lipidperoxidation von Zell- und Kernmembranen sowie somatische Punktmutationen und generativen Keimbahn-Schäden. Die Reaktionsvorgänge* sind wie folgt zu beschreiben:

1. Die Redox-Radikal-Resonanz-Reaktion (R3R):

Dies ist eine oxidative Radikaldimerisierung gekoppelt an den reduktiven Abbau des Reaktionspartners unter Bildung von Wasserstoffperoxid. *Beispiel:* HO[•] / Selenige Säure.

2. Die katalytische Radikal-Resonanz-Reaktion (k3R):

Dies ist eine autoxidative Radikaldimerisierung bei simultaner Restauration der polaren Mehrfachbindung unter Bildung von Wasserstoffperoxid. *Beispiel:* HO[•] / Dexamethason.

3. Die Kinetik der einzelnen Reaktionen liegt im Nano- bis Mikrosekundenbereich.

4. Wasserstoffperoxid hat demgegenüber eine Halbwertszeit im Sekundenbereich und wird als biogene Substanz phagozytotisch oder auch enzymatisch verarbeitet und entsorgt.

5. Hochreaktive Radikale sind verantwortlich für nekrotisierende Entzündungen, somatische Punktmutationen, Keimbahn- und irreparable apoptotische Erbgutschädigungen.

6. Aufgrund der bereits vorliegenden Ergebnisse empfiehlt sich gegenwärtig der Einsatz von Seleniger Säure (wässrige Natriumselenit-Lösungen mit 50 mg Se gelöst zu 1 Liter bzw. von 300 µg Se gelöst zu 6 ml Lsg. / Trinkampulle) in der Notfall- und insbesondere auch in der Katastrophenmedizin. - Im Katastrophenfall geht es vorrangig um Präventivmaßnahmen zum Schutz der Einsatzkräfte und nachgeschaltet um die Akutversorgung der am stärksten betroffenen Bevölkerung.

Historie:

Etwa im Jahre 1995 schien sicher, dass eine Natriumselenit-Lösung bei der Anwendung als Nahrungsergänzung (Dosis: 100 µg gelöst zu 2ml) wenigstens einen Effekt aufweist, der von der Se-abhängigen Glutathionperoxidase und anderen Biofaktoren unabhängig ist: Es handelte sich um die ultraschnelle Entgiftung der kürzestlebigen reaktiven Spezies, speziell der Hydroxylradikale. Diese fallen abhängig von der Einwirkungsdauer und Intensität physikalischer, chemischer oder biogener Noxen in unterschiedlichen Mengen im Gewebe eines Organismus an. Dabei kommt es zu lokalisierten bis generalisierten nekrotisierenden Entzündungsprozessen, zu Punktmutationen sowie zu schweren irreparablen apoptotischen Schäden am Erbgut. Derartige Vorgänge legen die Notwendigkeit nahe, starke und ad hoc wirkende „Radikalfänger“ zum frühest möglichen Zeitpunkt situationsgerecht in ausreichender Konzentration zu applizieren. Dem entsprachen bald Forderungen, im Notfall weit höhere Mengen an Selenit einzusetzen, als jene, die den seitens der RDAs** angegebenen

Dosierungs-Obergrenzen entsprechen. So empfahl bereits 1994 die renommierte Schweizer Verbrennungsklinikerin M. Berger die Dosis von Selenit bei schwerverbrannten Patienten ohne Probleme zu verfünffachen, also auf **750 µg** über Wochen zu erhöhen^{195,196}. Trotz vereinzelter Vergiftungsfälle und der Entdeckung der Apoptoseinduktion durch höher konzentrierte Selen-Gaben^{197,198} wurden in der folgenden Zeit bei verschiedenen Krankheitsbildern, besonders bei schwerstkranken Patienten, immer höhere Se-Mengen appliziert¹⁹⁹ (Siehe auch „Ergänzende Anmerkungen..1.Toxikologie “).

Schließlich konnten diejenigen Mechanismen entdeckt und formuliert werden, die sowohl die Entgiftung von HO· Radikalen durch Selenigen Säure zu H₂O₂ als auch die katalytische Hydroxylradikal-Dimerisierung an der Carbonylfunktion von Dexamethason und damit die primäre Entzündungshemmung dieser bekannten Substanz verständlich werden ließen.

Es lag nun nahe, bezüglich der reinen HO· - Entgiftung die Selenige Säure mit Dexamethason zu vergleichen. Dieser Versuch wurde in einem Aufsatz: **Der Glucocorticoide einsparende Effekt durch Selenit(z. B. selenase®) - eine Näherung (zunächst... - eine axiomatische Näherung - Anm. M.M)** beschrieben. Mit der Zeit wurden weitere medizinisch relevante Beispiele von Radikal-Resonanz-Reaktionen entdeckt und formuliert. Des Weiteren wurde 2002 eine weniger bekannte Selenverbindung (SeS) klinisch mit dem Ziel einer Corticoideinsparung bei Asthmatikern (Budenosid) getestet und erfolgversprechend eingesetzt. Der zugehörige Reaktionsmechanismus wurde jedoch nicht publiziert²⁰⁰.

Da es aber keine Möglichkeit gab, ultraschnelle Reaktionen im Nanosekundenbereich experimentell oder durch klinische Studien zu bewerten, war eine seriöse Beweisführung auf **ab initio-** und **Dichtefunktional-Berechnungen** angewiesen. Dabei handelt es sich um Verfahren, die international in der Physik und Chemie anerkannt sind und inzwischen auch in der Biologie genutzt werden. Sie finden mit überraschend exakten Ergebnissen am häufigsten ihren Einsatz bei der Berechnung und Vorab-Darstellung der Architektur von Molekülen, isomerer und entsprechend konformerer Strukturen. Im vorliegenden Fall dienten sie erstmals einer Aufklärung der Existenz und Architektur reaktiver kurzlebiger Intermediate.

* Die Anfänge zur Begründung des Mechanismus zum „Glucocorticoide einsparenden Effekt von Natriunselenit“ gehen auf das Jahr 1992 zurück. Zu dieser Zeit zeichnete sich bereits die sehr schnelle Wirkungsweise der Natriumselenitlösung ab. Die für die Primärreaktion erforderliche Dosis schien dabei in Proportionalität zum Entzündungsgrad zu stehen. Dies war mit enzymatischen Effekten nicht in Übereinstimmung zu bringen und führte zunächst zu einer beträchtlichen Verunsicherung.

** RDAs: Recommended Daily Allowances: Sie geben die Mengen von essentiellen Nährstoffen an, die nach dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand für ausreichend angesehen werden. (Wikipedia)

Radikal-Dekontamination an Oberflächen und in Grenzschichten

Destruktive Vorgänge treten oft an Oberflächen und in Grenzschichten auf. Treffen dabei radikalische Noxen, kurzweilige harte Strahlen oder radioaktive Partikel direkt auf Oberflächen, so können in Wechselwirkungen aggressive, kurzlebige freie Radikale entstehen. Diese sind je nach Material, Oberflächenstruktur, chemischer Umgebung, pH-Wert, Druck und Temperatur durch ein spezifisches Eindring- oder Penetrationsvermögen gekennzeichnet. Sie induzieren in unterschiedlichen Reaktionen innerhalb der Grenzschicht verschiedenartige Zerstörungen. In den vorgeschädigten Segmenten werden häufig weitere Radikale generiert. Diese können in Kettenreaktionsmustern oft Sekundärschäden z. B. durch Peroxidationen propagieren (**Abb. 2**).

Selenige Säure entgiftet durch **Primärkonversion** anflutende radikalische Noxen und schützt somit Oberflächen, Grenzschichten und angrenzende Strukturen der unbelebten und belebten Natur. Somit werden auch pflanzliche und tierische Organismen unmittelbar vor schweren Folgeschäden bewahrt. *Während der Primärkonversion entsteht aus je einem reaktiven ungepaarten Elektron zwischen beiden Radikalen eine Einfachbindung, die diese Radikale koppelt.* **Primärkonversion** bedeutet also **spontane Radikaldimerisierung**. In jedem Fall entsteht relativ zu einem aggressiven Radikal ein *weniger toxisches Molekül* von längerer Lebensdauer. Warum liefert dieser Vorgang eine Grundlage für die Dekontamination von Oberflächen jeder Art?

H_2SeO_3 ist sehr klein und kaum polar. Daher dringt das Molekül zunächst ohne zu reagieren unterschiedlich tief in verschiedenartigste Grenzschichten ein. Es penetriert diffusionskontrolliert bevorzugt organische Stoffe wie die Haut, Schleimhäute, Zell- und Kernmembranen und entgiftet in Redoxreaktionen Radikale durch die genannte *Primärkonversion* zu länger lebenden, weniger toxischen Molekülen bis in *tiefe Kompartimente*. Gelegentlich kommt es zu Ablagerungen. Konversionsprodukte werden jedoch in der Regel im Stoffwechsel abgebaut (metabolisiert) und der Ausscheidung zugeführt. Die hydratisierte Selenige Säure mit Se in der Oxidationsstufe Se^{4+} wird *außerhalb des eigentlichen Zellstoffwechsels* stufenweise zu naszierendem, atomarem Selen (Se^0) reduziert. Bis zu dieser Stufe ist Selen kein essentieller Mikronährstoff. Danach tritt Selen in spezielle *Se-Stoffwechselwege* ein. In der Folge entstehen die *überlebenswichtigen Selenoproteine* sowie *antioxidative Enzyme* z. B. *Glutathion-Peroxidasen*: *Selen wird essentielles Spurenelement*. Bei *Selen-Mangel* dienen Selenhefen oder andere Selenverbindungen mit nur 50 μg Selen - im Rahmen einer geringen therapeutischen Breite von Selenprodukten - als *Nahrungsergänzungsmittel*. Damit Selen in der Endstufe nicht abschließend zum *hochgiftigen Selenwasserstoff* reduziert wird, muss es an Zucker gebunden (glykosyliert) oder methyliert werden. Die Reduktion im Stoffwechsel verläuft stets bis zur Stufe Se^{2-} . Selen kann nur in dieser Oxidationsstufe auf den üblichen Wegen ausgeschieden werden d. h. über Urin, Faeces, über die Ausatmung sowie auch transdermal (z. B. im Schweiß).

Die *Primärkonversion der Hydroxylradikale zu Wasserstoffperoxid* findet extrazellulär auch innerhalb der Organismen statt. *Wasserstoffperoxid* dient *Immunozyten* im Rahmen der Phagozytose zur *Abtötung pathogener Keime* (z. B. durch Makrophagen bzw. Fresszellen). H_2O_2 kann katalytisch zu Sauerstoff und Wasser abgebaut werden. (Es disproportioniert).

Entsteht dagegen bei der Phagozytose *zu viel Wasserstoffperoxid* oder *fluten von außen H_2O_2 -Moleküle* an, werden sowohl die Immunozyten als schließlich auch sämtliche Gewebe peroxidativ zerstört. Freie und sehr kurzlebige, aggressive Radikale können dem Stoffwechsel der Zellen bei ausreichender Konzentration von Seleniger Säure in zellulären Lipid-Membranen und ihrer hydrophilen Umgebung kaum noch schaden. Unter dieser Bedingung finden sowohl Lipidperoxidationen als auch Punktmutationen im Erbgut nur selten statt. Bei *realisierbarer Primärkonversion besteht zwischen Seleniger Säure* und den genannten *radikalischen Noxen direkte Proportionalität*. Sie entspricht der *Titrierung* dieser reaktiven Spezies (**Abb. 3**).

Innerhalb der Grenzschichten, benachbarter Räume oder Segmente können auch *Atome, Moleküle und komplexe Systeme bei der Entgiftung von Radikalen* wirksam werden. So gewähren die genannten antioxidativen Enzyme aber auch natürliche *Pigmente* und *Pflanzenfarbstoffe* für ihre Gewebe einen wichtigen Permanentschutz vor körpereigenen Radikalen, externen Radikalnoxen und Strahlenschäden. *Sekundärkonversionen* von Radikalen durch Peroxidasen zeigen *keine Proportionalität*. Antioxidativ wirkende Vitamine und andere Radikalfänger entgiften ebenfalls nicht proportional. *Alle Sekundärkonversionen* von Radikalen finden *allein im Rahmen der naturgegebenen Wechselwirkungen* statt, welche *statistischen Ereignissen* folgen (**Abb. 2 und 3**).

Radikal-Dekontamination an Oberflächen und in Grenzschichten von Schleimhäuten und der Haut

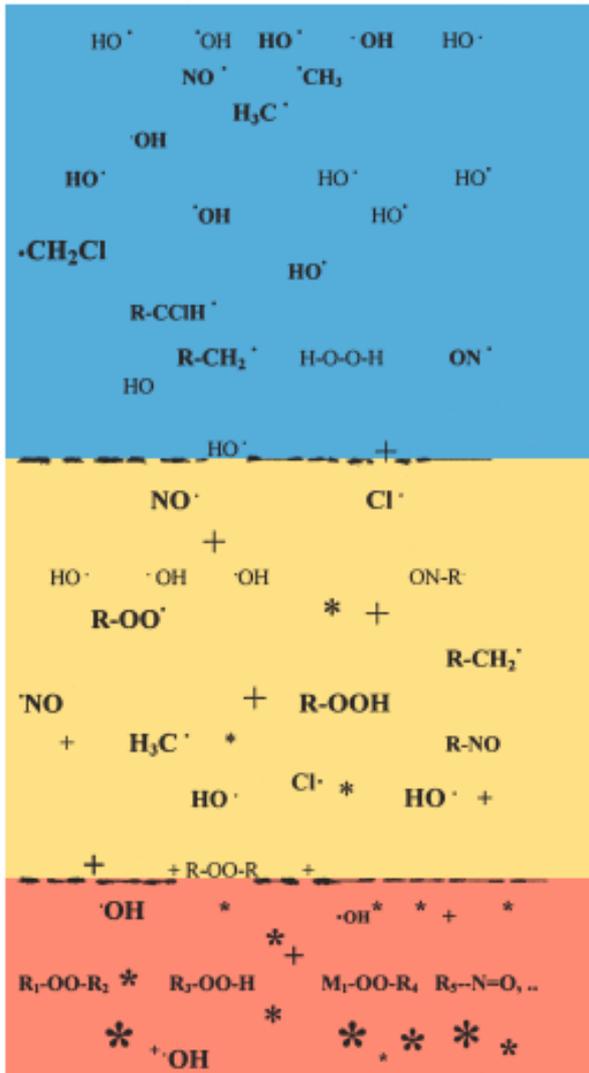


Abb. 5 Schleimhäute (und Haut) ohne Schutz

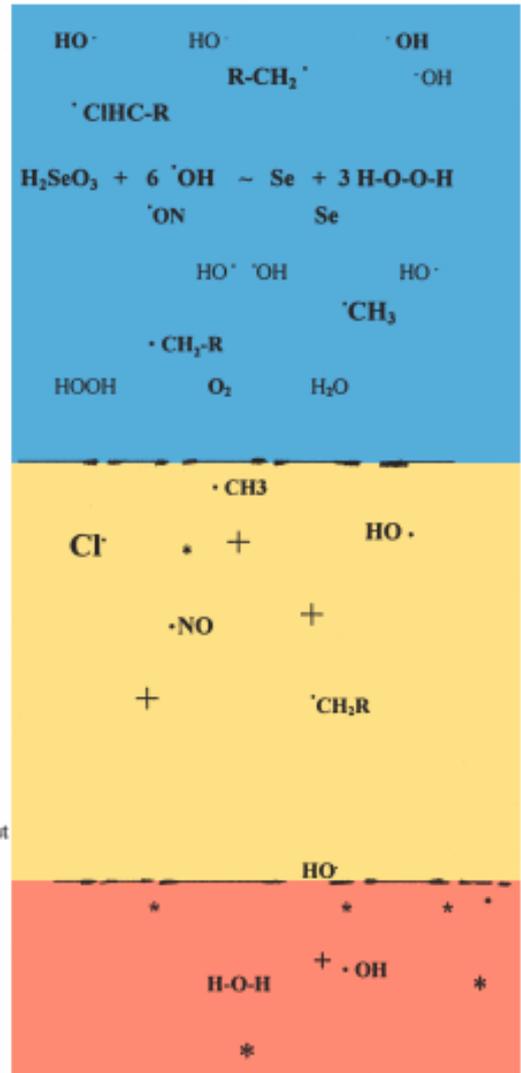
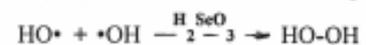


Abb. 6 Schutz der Schleimhäute und Haut durch Selenige Säure (Na_2SeO_3 -Lösung) durch Selen-Enzyme und Seleno-Proteine z. B. Glutathion-Peroxidasen, Selenoprotein-P

Erläuterungen:

- + Schäden durch Radikale ($\text{HO}\cdot$, $\text{NO}\cdot$, $\text{Cl}\cdot$) und radikalische Brandfolgeprodukte wie $\cdot\text{CH}_3$, $\text{RCH}_2\cdot$, $\text{RCHCl}\cdot$, $\text{NO}\cdot$ aus organ. u. anorg. Stickstoffverbindungen: RNO , RNO_2 , MNO_2 , aus organ. Peroxiden: ROOH = Lipidhydroperoxide, ROOR , aus anorg. Peroxiden: MOOR , M = Metallionen. In der Folge: Lipidperoxidation der Schleimhäute, Epidermis und Dermis bis in tieferliegende Schichten der Subkutis. Hiermit einhergehend Hautkrebsgefahr und Zunahme der Infektanfälligkeit.
- - Defektbildungen diverser Größe (Membran-Löcher)
- * Permanentschäden = Propagation der Peroxidation

Primärkonversion hochreaktiver Spezies:



Sekundärkonversion:

durch Antioxidative Vitamine E, C, D, Coenzym Q_{10} und N-Acetylcystein, konjugierte Doppelbindungen wie $\text{R}_2\text{C}=\text{C}=\text{CR}_2$ in Pigmenten (z.B. Melanin der nigroiden Rasse) und in vielen Pflanzenpigmenten, durch ungesättigte Fette (oral und dermal appliziert).

Zielsetzung: Restitutio ad integrum

das bedeutet: völlige Wiederherstellung

Tertiäre Konversion: Immunsystem mit zellulärer Abwehr: Makrophagen, Mikrophagen. Killerzellen,.....,Mikroglia und noch intakte Gewebe werden selbst angegriffen. Die letzten Barrieren sind überfordert.

Dekontamination hochaggressiver Radikale an Oberflächen und in Grenzschichten

Effekte der Selenigen Säure bei Lipidperoxidationen und Punktmutationen verursacht durch Hydroxylradikale

Zusammenfassung des Anhangs

Hydroxylradikale exogenen Ursprungs oder endogener Genese gelten als die destruktivsten Teilchen und Entzündungsmediatoren in der Biologie, Intensiv- und Katastrophenmedizin: Innerhalb von 10^{-9} bis 10^{-6} s vernichten sie im physiologischen Milieu (stark zunehmend mit fallendem pH-Wert) Zellmembranen jeder Art durch Lipidperoxidation und führen bei mangelnder Entgiftung dann zu schwersten Haut- und Schleimhautschäden, Gewebs- sowie Gefäßläsionen: Es imponieren Ödeme und Nekrosen vergleichbar den Folgen schwerer Verbrennungen sowie hochfrequenter Strahlen- oder Kampfgasexposition (z. B. mit Senfgas oder Sarin). Mit ihnen geht häufig ein Versagen und Absterben ganzer Organe einher. Zusätzlich induzieren Hydroxylradikale lokale Veränderungen an den Säure-Base-Paaren der DNA- und RNA-Strukturen. Irreparablen Ablesefehler folgen oft somatische Punktmutationen mit zuweilen deletärer Entwicklung.

Bei kritisch Kranken werden tendentiell immer höhere Dosen von Seleniger Säure parenteral verabreicht (vgl. Hardy G., Hardy I, Manzanares W. und die dort angegebene Literatur ¹⁹⁹). Welche Parameter bestimmen aber die Zusammensetzung der Infusion? Wo sind obere Grenzen des Selenanteils anzusiedeln und wie werden diese festgelegt?

Berger M. ¹⁹⁶, selbst hohen Se-Dosen verpflichtet, moniert die Unkenntnis vieler Kliniker über die Bedeutung der Spurenelemente für die Integrität und Aufrechterhaltung des Stoffwechsels auch in der Intensivmedizin bei andererseits guten Kenntnissen bezüglich des Stellenwertes der Vitamine. - In einem unlängst erschienenen Positionspapier der A.S.P.E.N. wurden strenge Richtlinien für kommerziell zugängliche *Multivitamin und Multi-Spurenelement Produkte als Parenteralia* veröffentlicht ²⁰¹: Angesichts des großen Repertoires wesentlicher Inhaltsstoffe menschlicher Nahrung erscheinen die Empfehlungen zur Selensubstitution hierin bescheiden und nicht wirklich an Krankheitsbildern orientiert. - Liegen also bei den Verfechtern der Hochdosis-Selentherapie Denkfehler vor, Denkfehler die zur Gefahr für kritisch Kranke eskalieren könnten? Die Autoren des Positionspapiers wollten sich keineswegs als Propagatoren einer naturheilkundlichen „Vitamin- und Spurenelement-Polypragmasie“ verstanden wissen. Dennoch wirft ihre gewichtige Publikation kritische Fragen auf: Wie werden relevante Effekte der Wirkstoffe vollständig erfasst? Sind Wirkungsmechanismen von Vitaminen und Spurenelementen bei fehlenden chemischen und biochemischen Grundlagen darstellbar? Mit welchen der genannten Wirkstoffe können Reparatur- und Heilprozesse wirksam unterstützt werden? Auf Chronobiologie und Chronopharmakologie wird nicht verwiesen. Vielleicht ist dies aktuell noch nicht möglich. Und so fehlt auch der Bezug zum Schweregrad eines individuellen Krankheitsverlaufs. Können aber Wechselwirkungen der Komponenten in toto einfach einem Verdünnungsprinzip geopfert werden, weil es ohnehin „nur“ um Spurenelemente geht? Gesetzt den Fall Spurenelemente wären für Schwerstkranke oder hochgefährdete Einsatzkräfte lebensrettende Arzneimittel: Ist dann die dogmatische ernährungswissenschaftliche Orientierung am Stoffwechsel eines gesunden Organismus noch von Bedeutung? - Selenige Säure wird dagegen aktuell bei Schwerst-kranken zuerst als Bolus-Gabe mit nachfolgend *kontinuierlicher Infusion* empfohlen.

Sofern möglich wird die Medikation an der Aktivität der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse orientiert. H_2SeO_3 entgiftet Hydroxylradikale ($\text{HO}\cdot$) in einer ultraschnellen, experimentell kaum zugänglichen Reaktionskaskade, wobei sich Se^{4+} unter Bildung von $\text{HO}\cdot\cdot\text{OH}$ und atomarem, naszierendem, d. h. hochreaktivem Selen (vgl. Abb. 6, 7) bis hin zur Stufe des Selenwasserstoffs selbst „erschöpft“. Das entstehende Wasserstoffperoxid lebt 10000 - 100000 mal länger als seine beiden „Hydroxylradikal-Bruchstücke“ und wird durch Katalase und/oder Peroxidasen zu Wasser abgebaut.

In Ermanglung einer experimenteller Überprüfbarkeit verbleiben zum Beweis der genannten Vorgänge und der in diesem Redoxprozess auftretenden Intermediate nur prospektiv anzunehmende, aber plausible chemisch-mechanistische Modellierungen. Diese sind mit international anerkannten Methoden der Quantenphysik (bzw. Quantenchemie) zu überprüfen. Hierzu bieten sich die seit vielen Jahren eingesetzten ab initio- und Dichtefunktional-Berechnungen an - gekoppelt mit computergestützten bildgebenden Verfahren. Grundlage für ab initio Rechnungen bilden ausschließlich Atom- und Naturkonstanten. Daher werden die primär nur modellhaft entwickelten chemisch-mechanistischen Annahmen letztendlich verifiziert oder - unabhängig von der Plausibilität falsifiziert - (... Übereinstimmung mit der Natur oder nicht).

Überschüssige Selenige Säure sowie naszierendes Selen (Se^0) werden im Stoffwechsel reduziert und biomethyliert, da nur so die Bildung des hochgiftigen Selenwasserstoffs (H_2Se) umgangen wird. Das sich bildende flüchtige Dimethylselen ($(\text{H}_3\text{C})_2\text{Se}$) ist weit weniger toxisch, zumal es abgeatmet wird. Gleichzeitig wird Selen zum Teil durch reduktive Chlormethylierung zu nierengängigem Trimethylselenoniumchlorid ($(\text{H}_3\text{C})_3\text{SeCl}$) metabolisiert. Diese Vorgänge versuchte der Challenger-Mechanismus zu deuten (vgl. Abb. 8)²⁰². In neueren klinischen Studien wurden bei Probanden jedoch Selen-Zucker als Hauptauscheidungsprodukte¹²³ nachgewiesen. Physiologisch gesehen ist der Challenger-Mechanismus demnach überholt.

Bei permanenten täglichen Verlusten und schlechtem Selen-Status muss **Se** als essentielles Spurenelement über die Nahrung zugeführt oder durch Medikation substituiert werden. Selenige Säure erwies sich nach Applikation pharmazeutisch handelsüblicher Lösungen von Natriumselenit-Pentahydrat u. a. bei schwerer Sepsis als mortalitätssenkend²⁰³. Selen wird peroral und systemisch (parenteral) bei weiteren Krankheiten eingesetzt. Als Kriterien kommen entweder starke Vollblut- oder Serum-Selenverluste in Betracht. Sie sind am häufigsten nach Dialysen gegeben oder stellen sich eklatant während bzw. nach akutentzündlichen Erkrankungen ein. Die erhoffte Reduktion von punktmutationsbedingten Genomschäden während einer Tumor-Begleittherapie legt ebenfalls eine Selenmedikation nahe. Unerwünschte Effekte werden bei Gaben bis zu 300 μg Se pro Tag seltenst festgestellt.

Als ein direkter Radikalkonverter hat die Selenige Säure einen Glucocorticoide einsparenden Effekt, der quantenpharmakologisch bewiesen werden konnte (**Abb. 9**). Sie könnte daher katastrophenmedizinisch auch ungeeignete Radikalkonverter und gängige aber problembehaftete „sessile“ Dekontaminantien wie Butanonoxime, Hypochlorit- oder Peressigsäurelösungen ganz bzw. teilweise ersetzen, was allerdings noch mittels der hier vorgestellten ab initio- und Dichtefunktional-Verfahren zu beweisen wäre. - Selenige Säure lässt sich problemlos vernebeln, versprühen, in Liposomen-Präparate einbringen, zu Spüllösungen oder dekontaminierend wirkenden inerten Schäumen aufbereiten und bietet somit neue und vielversprechende Anwendungen in der Katastrophenmedizin.

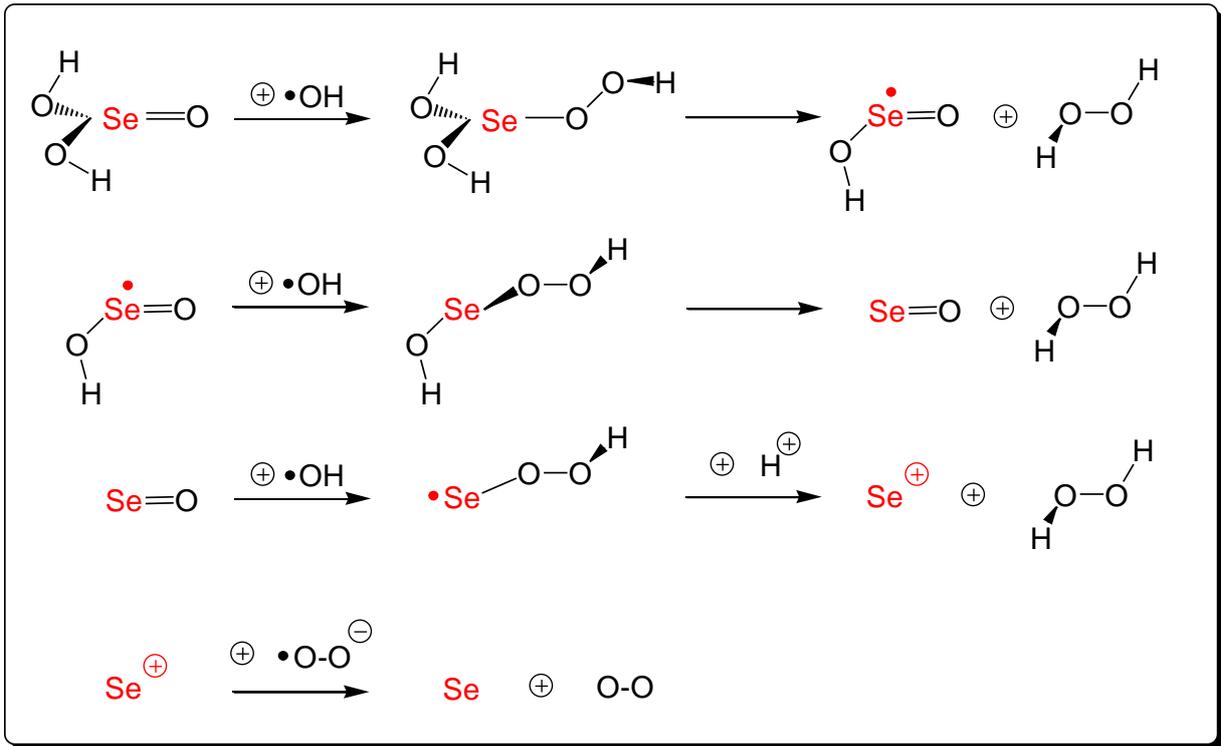


Abb. 7 Verbrauchende Entsorgung (i) der Hydroxylradikale durch Selenige Säure nach quantenpharmakologischen Berechnungen

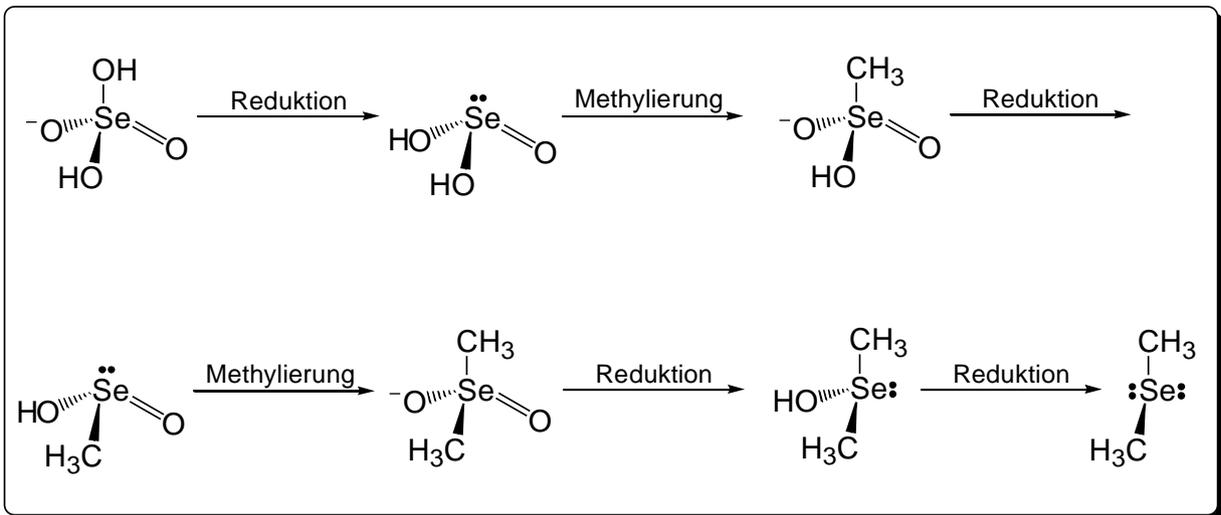


Abb. 8 Stufenweise Reduktion und Methylierung von Selenat bzw. Selenit nach Challenger

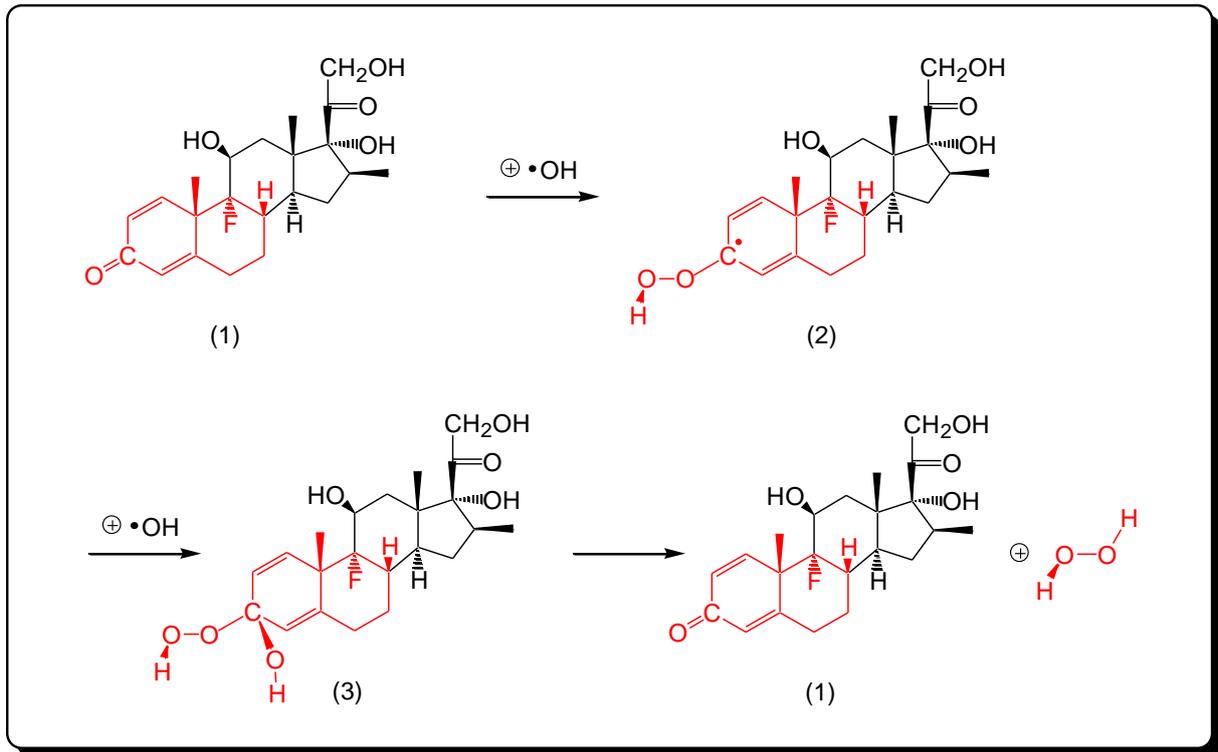


Abb. 9

Katalytische Entsorgung (ii) der Hydroxylradikale durch Dexamethason nach quantenpharmakologischen Berechnungen

Vorläufige Anmerkungen zu freien NO[•] - Radikalen:

Nach der zitierten Dissertation von N. Phoa⁹⁴, gibt es mehrere Veröffentlichungen über die Ambivalenz des NO[•] - Moleküls. Einerseits ist dieses Radikal ein lebensnotwendiger Botenstoff (Bildung bei 37° C). Andererseits ist NO[•] als Brandfolgeprodukt zugleich ein starkes Blut- und Atemgift. Dieses Teilchen gilt indirekt (u. a. über Lachgas) auch als Ozonkiller. Die von Stickoxiden ausgelösten schweren Schleimhautreizungen und Entzündungsphänomene sind einmal darin begründet, dass die meisten Stickoxide (NO_x) wasserlöslich sind und aggressive Säuren bilden. Darüber hinaus gilt Stickstoffmonoxid insbesondere als einer der wichtigsten Induktoren für den sogenannten „nitrosativen Stress“. Angesichts der biologischen, chemischen und physikalischen Eigenschaften sind pathobiochemisch begründete Überproduktionen des lebensnotwendigen Botenstoffes und eine starke Belastung der Atemluft durch exzessive Stickoxidentwicklung von gleicher Relevanz. Die Bildung von Peroxosalpetriger Säure ist besonders problematisch²⁰⁴⁻²⁰⁸.

Aus pathophysiologischer Sicht ist bemerkenswert, dass NO[•] in Publikationen zunehmend partiellen Kausalketten onkogenetischer Prozesse zugeordnet wird²⁰⁹. Des Weiteren gehen neben Herz-Kreislauf- und Gefäßerkrankungen²¹⁰ auch Schlaganfälle und offenbar zahlreiche andere neuronale Pathomechanismen^{211,212} mit einer Überproduktion von Stickstoffmonoxid einher, die bei diversen Zell- und Gewebetypen entdeckt, dann teilweise aufgeklärt werden konnten und schließlich den „nitrosativen Stress“ begrifflich und definitorisch begründeten.

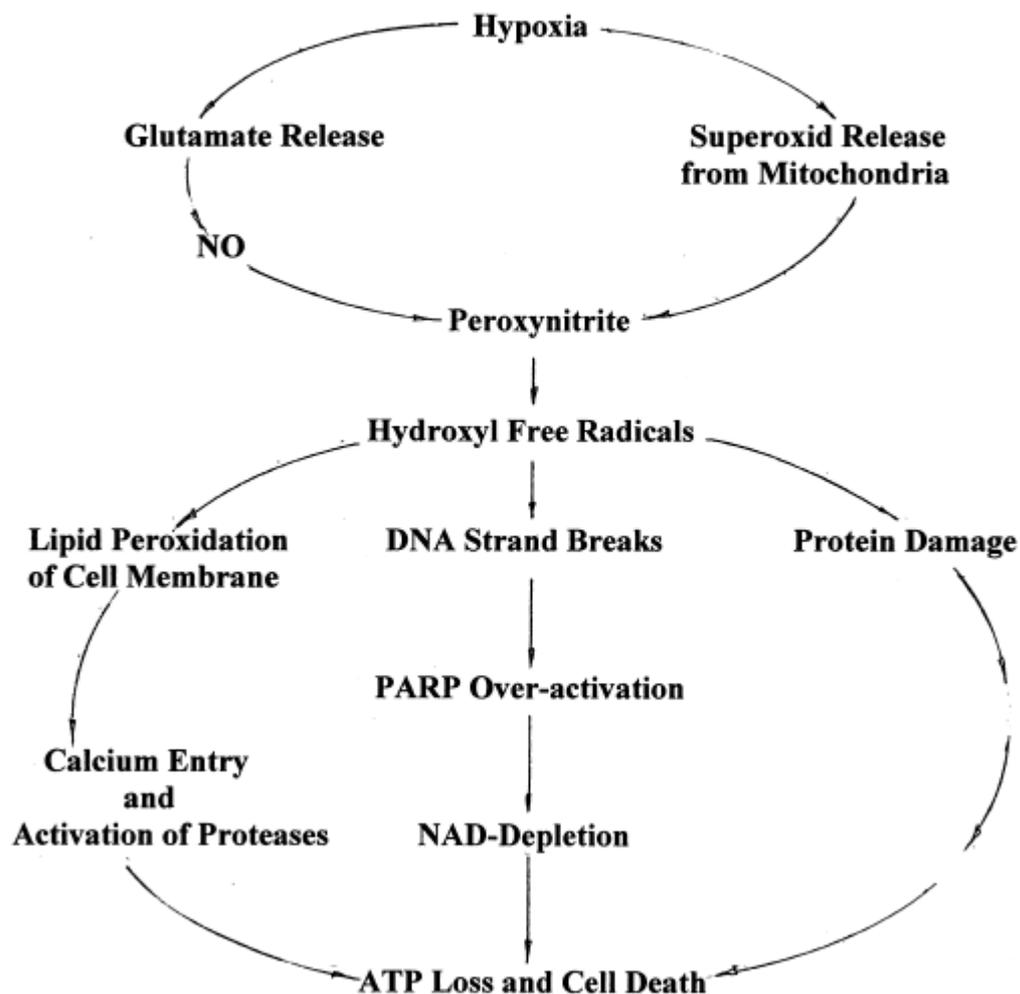
Die Entwicklung von Stickstoffmonoxid bei sehr hohen Temperaturen und Konzentrationen während der Verbrennung großer Rohöl- und Treibstoffmengen, Düngemittel, organischer Materialien, stickstoffhaltiger Kunststoffe und Lacke birgt wiederum infolge kaum vermeidbarer Inkorporation erhebliche Gefahren für Einsatzkräfte und eine von Großbränden betroffenen Bevölkerung. Am stärksten sind zunächst die Konjunktivä, die Schleimhäute des Hals-Nasen-Rachenraumes und des Bronchialepithels von Entzündungen betroffen. Die Säuren des Stickstoffs gelten überdies als mutagen. Sie könnten somit auch eine Kanzerogenese einleiten.

Die Ambivalenz des „Endothelium-Derived Relaxing Factors (EDRF = NO[•])“ als Biofaktor und Atemgift²¹² resultiert abgesehen von verschiedenen Biosynthesewegen aus seiner Elektroneutralität, seiner sehr geringen Größe, einer mit der Delokalisierbarkeit des Radikalelektrons einhergehenden (relativ zum HO[•] - Radikal) längeren Lebensdauer. Hieraus wird auch das weitgehend diffusionskontrollierten Penetrationsvermögen des Stickoxids durch nahezu alle Gewebe verständlich. Die mannigfache zellinterne NO[•] - Synthese sowie die mögliche Invasion von außen gestatten eine bidirektionale Lipidperoxidation der Membranen und Zellorganellen sowie des Zellkerns.

Die nachfolgende Darstellung **Abb. 10** sieht das NO[•] - Molekül im Zusammenhang mit der Freisetzung von mitochondrialem Wasserstoffperoxid und Hydroxylradikalen unter hypoxischen Bedingungen. Die Lipidperoxidation erfolgt hier aus dem Zellinneren heraus. Daher wirkt dieses Beispiel nur ein Schlaglicht auf die Bedeutung dieses Radikals, über das noch umfangreichere Recherchen ungeachtet einer jahrzehnte währenden und noch laufenden Forschung zu tätigen sind²¹³.

Mögliche Folgen einer Hypoxie im ZNS

im Szenario einer Katastrophe (Sicht MM)



Mechanismen neuronaler Zerstörung

nach S.A. Lipton und P.A. Rosenberg 1994 sowie A.A. Pieper, A. Verma, J. Zhang, S.H. Snyder 1999

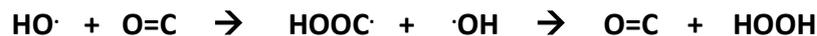
PARP: Po1y(ADP-Ribose) polymerase, ein Kern-Enzym das den Schlaganfall stark begünstigt

Abb. 10 aus E. Kainan, I. Schlechter(Eds.) Chemistry for the 21st Century, WILEY-VCH

Bemerkung zu den verschiedenen Arten der Entgiftung hochreaktiver Spezies Grundgleichungen der Radikalkonversionen

Unter Bezugnahme auf die Grundlagenarbeit ²⁶ – **Der Glucocorticoide einsparende Effekt von Natriumselenit (z. B. selenase®) - eine Näherung** sowie auf die Abbildungen 2 und 3 S. 23 **Radikal-Dekontamination an Oberflächen und in Grenzschichten von Schleimhäuten und der Haut** werden vorläufig folgende Reaktionsgleichungen und Deutungen zu den unterschiedlichen Entgiftungstypen hochreaktiver Spezies zur Diskussion gestellt:

Glucocorticoide vom Dexamethason-Typ wirken im menschlichen und tierischen Organismus über eine **katalytische Primärkonversion**. Die angedeutete Reaktionsgleichung lautet danach:



Die Katalyse ist ultraschnell, nahezu wechselwirkungsfrei und experimentell kaum überprüfbar. Glucocorticoide dieses Typs wirken entzündungshemmend, solange sie nicht durch überschüssige Radikale selbst verändert, abgebaut oder durch andere Reaktionen metabolisiert werden.

Selenige Säure enthält **Se⁴⁺**. Sie bewirkt sowohl in wässrigem Milieu als auch im menschlichen und tierischen Organismus eine **Primärkonversion** der HO· – Radikale unter **Se⁴⁺**-Verbrauch. Dem Gesamtverlauf entspricht eine in Richtung **H₂Se** verlaufende Radikal-Redox-Reaktion. Der extrem giftige Selenwasserstoff wird über Glykosylierung bzw. Mehrfach-Methylierung entgiftet. Die Reaktionskinetik ist ebenfalls ultraschnell und somit klinischen Untersuchungen praktisch unzugänglich. - In Übereinstimmung mit den beschriebenen **ab initio** und **Dichtefunktionalverfahren** ^{36-38,42 Fragmente I} lautet die Se⁴⁺ - verbrauchende Radikal-Redox-Reaktion wie folgt:



Die Darstellung lässt offen, ob Wasserstoffatome aus der Radiolyse des Wassers, der Strahlentherapie, Reaktorunfällen oder aus hochoberhitzten und brennenden Kohlenwasserstoffverbindungen bzw. aus biologischem Material stammen. Auch sind die Quellen der Hydroxylradikale a priori in vielen Fällen nicht feststellbar.

Antioxidantien wie die Vitamine E, C, D, K, Coenzym Q₁₀, N-Acetylcystein, ungesättigte Öle und zahlreiche andere Substanzen erweisen sich im Organismus relativ zu H₂SeO₃ als schwächere „Radikalfänger“. Doch binden auch sie an Stelle körpereigener Zellmembranen und Gewebe anflutende hochreaktive Radikale. Die genannten Radikalfänger werden hierbei im Wesentlichen hydroxyliert. - Selenige Säure selbst wird metabolisiert, und das essentielle Spurenelement Selen findet sich danach in zahlreichen Selenoproteinen des enzymatischen Selenstoffwechsels. Viele dieser Enzyme entgiften bei nicht zu hohen lokalen Konzentrationen Wasserstoffperoxid. Ferner greifen Zellen der Immunabwehr aktiv und radikalentgiftend im Rahmen der Phagozytose in Entzündungsprozesse ein.

Unter einer **Sekundärkonversion** soll jeder biochemische Entgiftungsvorgang reaktiver Spezies verstanden werden, der körpereigene Zellen, Zellstrukturen und Gewebe vor unmittelbaren und irreversiblen Schäden durch hochaggressive Radikale schützt.

Auch in finalen Direktschäden werden Hydroxylradikale und weitere hochreaktive Spezies entsorgt. In dieser **tertiären Konversion** ist die immunologische Gesamtabwehr offensichtlich überfordert.

Literatur (Teil II)

1. a Knight JA.: Free Radicals, Antioxidants, Aging, and Disease (monograph)
Washington, DC, AACC Press, 1999
1. b Dröge W.: Free Radicals in the physiological control of cell function
Physiol. Rev. 82: pp. 47-95, 2002
1. c Fairweather-Tait SJ et al.: Selenium in Human Health and Disease
Antioxidants & Redox Signalling Vol.14, Nr.7: pp.1337-1383, 2011
1. d Papp LV. et al.: Selenium and Selenoproteins in Health and Disease
Antioxidants & Redox Signalling Vol.12, Nr.7: pp. 793-795, 2010
2. Ass Tech Risk Engineering Services GmbH - Swiss Re Group
Newsletter zum Thema Brandfolgeprodukte
Kurzinformationen für das Underwriting (ohne Jahreszahl)
3. Zeuch T.: Reaktionskinetik von Verbrennungsprodukten in der Gasphase:
Spektroskopische Untersuchungen Diss. Göttingen 2003
4. Koch R.: Umweltchemikalien, VCH Weinheim 1991
Siehe daselbst auch „ Aromatische Kohlenwasserstoffe“: p. 332 f.
5. Strubelt O.: Gifte in Natur und Umwelt, Spektrum Akademischer Verlag: p. 225 f., 1996
6. Alexander FE et al.: Spatial clustering of childhood leukemia: summary results from the
EUROCLUS project British Journal of Cancer 77(5) pp. 814-828, 1998
7. Au WW et al.: Biomarker monitoring for health risk based on sensitivity to environmental mutagens
Rev Environ Health 16(1): pp. 41-64, 2001
8. Weiss J, Hoover RL, Kumar KS.: Selenium Pretreatment Enhances the Radioprotective Effect
and Reduces the Lethal Toxicity of WR-2721
Free Radical Research Vol. 3 No 1: pp. 33-38, 1987
9. Weiss J, Srinivasan V, Kumar KS, Landauer MR.: Radioprotection by metals: Selenium
Advances in Space Research Vol. 12, issue 2-3: pp. 223-231, 1992

10. Diamond AM, Dale P, Murray JL, Grdina DL.: The inhibition of radiation-induced mutagenesis
by combined effects of selenium and aminothiols WR-1065
Mut Res 356(2): pp. 147-154, 1996
11. Weiss JF.: Pharmacologic Approaches to Protection against Radiation-induced
Lethality and other Damage
Environmental Health Perspectives Vol.105, Suppl.6: pp. 1473-1478, 1997
12. Elstner EF.: Der Sauerstoff: Biochemie, Biologie, Medizin
Mannheim, BI Wissenschaftsverlag, 1990
13. Elstner EF.: Sauerstoffabhängige Erkrankungen und Therapien
Mannheim, BI Wissenschaftsverlag, 1993
14. Niki E.: Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects
Free Radical Biology & Medicine 47: pp. 469-484, 2009
15. Bos JL.: Ras Oncogenes in Human Cancer: A Review
Cancer Research 49: pp. 4682-4689, September 1, 1989
16. Futreal PA, Stratton MR et al.: Patterns of somatic mutation in human cancer genomes
Nature 446: pp. 153-158, 2007
17. Ristow M.: Oxidative metabolism in cancer growth
Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care:
Volume 9, issue 4: pp. 339-345, 2006
18. Zilker T.: Antidotarium in *ROTE LISTE 2002*:
ECV, Editio Cantor Verlag, Aulendorf: p. 521-540, 2002
19. Kirsch M, De Groot H.: NAD(P)H, a directly operating antioxidant?
The FASEB J.15: pp. 1569-1574, 2001
20. Siess H.: Biochemie des oxidativen Stress
Angew. Chem. 98: pp. 106 -1075, 1986
21. Barnes P J.: Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms
Clinical Science 94(Editorial Review): pp. 557-572, 1998

22. Mutschler E.: Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie
7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1996, S. 357 f.
23. Hogger P.: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik: Was passiert im Körper
mit Glucocorticoiden ?
Pharmazie in unserer Zeit 32: pp. 296-301, 2003. doi: 10.1002 / paуз. 200300029
24. Cooper MS, Stewart PM.: Corticoid Insufficiency in Actually ill Patients
N Engl J Med 348(8): pp.727-734, 2003
25. Siess H.: Strategies of antioxidative defense
Eur. J. Biochem. 215: pp. 213-219, 1993
26. Müsse M.: Der Glucocorticoide einsparende Effekt von Selenit (z. B. selenase°) - eine Näherung
Skript 31. 12. 1994/erweitert 05. 09. 96/02. 10. 98, - rev. Dez. 2012, - rev. März 2013
27. Dexamethason: siehe auch Psychhrembel: Klinisches Wörterbuch 259. Auflage, Berlin 2002
28. Schwarz K, Foltz CM.: Selenium as in integral part of Factor 3 against dietary necrotic liver
degeneration
J. Am. Chem. Soc. 79(12). pp. 3291-3293. 1957
29. Böck A et al.: Selenocysteine: the 21st amino acid
Mol Microbiol. 5(3): pp. 515-520, 1991
30. z. B. selenase® (BIOSYN), Cefasel® (CEFAK)
31. van Rij AM et al.: Selenium deficiency in total parenteral nutrition
The American Journal of Clinical Nutrition 32: 2076-2085, 1979
32. Bulger EM, Maier RV.: Antioxidants in Critically Illness
Arch Surg. 136: pp. 1201-1207, 2001
33. Heyland DK et al.: Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements
and vitamins in the critically ill patient
Intensive Care Med 31: pp. 337-337, 2005

34. Agarwal A et al.: Trace Elements in Critical Illness
J Endocrinol Metab 1(2): pp. 57-63, 2011
35. Goode HF et al.: Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation
in patients with septic shock and secondary organ dysfunction
Crit Care Med Vol.23, No.4: pp. 64 -651, 1995
36. Zimmermann T, Albrecht S, Kühne H, Vogelsang U, Grützmann R, Kopprasch S.:
Selensubstitution bei Sepsis Patienten. Eine prospektiv randomisierte Studie
Med Klin (München) 92 Suppl. 3: pp. 3-4, 1997
37. Carlos WG, Ramsey C, Fraiz J.: Selenium in Early Sepsis: A Marker for Change?
ADVANCES IN SEPSIS, VOL.6 No.3 pp. 99-102, 2008
38. Galley HF.: Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis
British Journal of Anaesthesia 107 (1): pp. 57-64, 2011
39. Berger MM. et al.: Selenium losses in 10 burned patients
Clinical Nutrition 11: pp. 75-82, 1992
40. Latha B, Babu M.: The involvement of free radicals in burn injury: a review
Burns 27: pp. 309-317, 2001
41. Seth R et al.: A review of chemical burns
Trauma: 9(2): pp. 81-94, 2007
42. Yagi M et al.: Four cases of selenium deficiency in postoperative long-term enteral nutrition
Nutrition Volume12, Issue1: pp. 40-44, 1996
43. Alfieri MA, Leung FY, Grace DM.: Selenium and Zinc Levels in Surgical
Patients Receiving Total Parenteral Nutrition
Biological Trace Element Research Vol.61: pp. 33-39, 1996
44. Stoppe C et al.: The intraoperative decrease of selenium is associated with the
postoperative development of multi organ dysfunction in cardiac surgical patients
Crit Care Med Vol.39, No.8: pp. 1879-1885, 2011

45. Kuklinski B et al.: Akute Pankreatitis - eine "Free Radical Disease".
Letalitätssenkung durch Natriumselenit- Therapie
Z. gesamte Inn. Med. 46: pp.145-149, 1991
46. Braganza JM et al.: Evidence for Early Oxidative Stress in Acute Pancreatitis
International Journal of Pancreatology vol.17, no.1: pp. 69-81, 1995
47. Morris-Stiff GJ et al.: Sequential changes in plasma selenium concentration
after cadaveric renal transplantation
British Journal of Surgery 91: pp. 339-343, 2004
48. Kauf E et al.: Blutselengehalte nach Konditionierung sowie im Verlauf der
Knochenmarktransplantation bei Kindern mit malignen Erkrankungen
Med. Klin. 92 (Suppl. III): pp. 46-47, 1997
49. Look MP, Musch E.: Lipid Peroxides in the Polychemotherapy of Cancer Patients
Chemotherapy 40: pp. 8-15, 1984
50. Dos Santos RA et al.: Protection of doxorubicin-induced DNA damage
by sodium selenite and selenomethionine in Wistar rats
Nutrition Research Vol. 27, Issue 6: pp. 343-348, 2007
51. Sanifaz IF et al.: Role of Selenium in Attenuating Cardiac and Hepatic Damages
Induced by the Antitumor Agent, Doxorubicin
Life Science Journal 8(1): pp. 1-8, 2011
52. Boucher F. et al.: Oral Selenium Supplementation in Rats Reduces Cardiac
Toxicity of Adriamycin During Ischemia and Reperfusion
Nutrition Vol.11, No.5: pp. 708-711, 1995
53. Schleicher UM et al.: Radioprotektion humaner Endothelzellen durch Natriumselenit
Med. Klin. 94 (Suppl. III): pp. 35-38, 1999
54. Rodemann HP, Hehr T, Bamberg M.: Relevanz der radioprotektiven Wirkung von Natriumselenit.
Med. Klin. 94 (Suppl. III): pp. 39-41, 1999
55. Schueller P et al.: Selenium Influences the Radiation Sensitivity of C6 Rat Glioma Cells
ANTICANCER RESEARCH 24: pp. 2913-2918, 2004

56. Borek C.: Antioxidants and Radiation Therapy
J. Nutr.134 (Suppl.): 3207-3209, 2004
57. Büntzel J et al.: Evaluation of the effect of selenium on radiation-induced toxicities
in head neck cancer patients
J Clin Oncol 2: (suppl. Abstr e20698), 2009
58. Micke O et al.: Selenium in Oncology: From Chemistry to Clinics
Molecules 14: pp. 3975-3988, 2009
59. Mücke R et al.: Komplementärer Seleneinsatz in der Onkologie
Der Onkologe 2: 16: pp. 181-186, 2010
60. Franca CAS et al.: Serum levels of selenium in patients with breast cancer before
and after treatment of external beam radiotherapy
Annals of Oncology 22: pp. 1109-1112, 2011
61. Heyland DK.: Selenium supplementation in critically ill patients: can too much
of a good thing be a bad thing?
Crit Care Vol.11 No. 4: p. 153, 2007
62. Manzanares W, Hardy G.: Selenium supplementation in the critically ill: posology and
pharmacokinetics
Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 12(3), pp. 273-280, 2009
63. Berger MM, Mechanick JL.: Optimizing nutrition therapy in the ICU
Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 12(3), pp. 159-160, 2009
64. Hill KE, Burk RF.: Selenoprotein P: Recent studies in rats and humans
Biomed. Environ. Sci.10: pp. 198-208, 1997
65. Forceville X et al.: Selenoprotein P, Rather than Glutathione Peroxidase, as Potential
Marker of Septic Shock and Related Syndromes
Eur Surg Res 43: pp. 338-347, 2009
66. Hollenbach B.: Bedeutung und Regulation von Selenoprotein P in inflammatorischen
Erkrankungen; Diss. Berlin 2010
67. Petit N et al.: Selenoprotein N: an endoplasmatic reticulum glycoprotein with an early
developmental expression pattern
Hum. Mol. Genet. 12: pp. 1045-1053, 2003

68. Loflin J, Lopez N, Whanger PD, Kioussi C.:
Selenoprotein W during development and oxidative stress
J Inorg Biochem 100(10): pp. 1679 -1684, 2006
69. Flohé L.: Die Glutathionperoxidase: Enzymologie und biologische Aspekte.
Klin. Wochenschr. 49: pp. 669-683, 1971
70. Epstein O, Ladenstein R, Wendel A.: The refined structure of the selenoenzyme
glutathione peroxidase at 0.2-nm resolution
Eur. J. Biochem. 133: pp. 51-69, 1983
71. Mustacich D, Powis G.: Thioredoxin reductase (Review)
Biochem. J. 346: pp. 1-8, 2000
72. Beckett GJ et al.: Inhibition of type I and type II iodothyronine deiodase activity
in rat liver, kidney and brain produced by selenium deficiency
Biochem J. 259(3): pp. 887 - 892, 1989
73. Schweizer U et al.: Selenium and brain function: a poorly recognized liaison
Brain Research Reviews, Volume 45, Issue 3, pp. 164-168, 2004
74. Burk RF.: Recent Developments in Trace Element Metabolism and Function:
Newer Roles of Selenium in Nutrition
J. Nutr. 119: pp. 1051 -1054, 1989
75. Suzuki KT, Ogra Y.: Metabolic pathway for selenium in the body: specification
by HPLC-ICP MS with enriched Se.
Food Addit Cont. 19 (10): pp. 974 - 983, 2002
76. Bayer W et al.: Müssen selenhaltige Nahrungsergänzungsmittel besser überwacht werden?
(Ernährungsmedizin) VitaMinSpur 15: pp.172-175, 2000
77. Renwick AG.: Toxicology of Micronutrients: Adverse Effects and Uncertainty
J. Nutr.136 (Supplement): 493-501, 2006
(The Journal of Nutrition, UK: Understanding Tolerable Upper Intake Levels)
78. Nuttall KL.: Evaluating Selenium Poisoning
Annals of Clinical & Laboratory Science vol. 36, no. 4: pp. 409 -420, 2006

79. Kamble P et al.: Selenium intoxication with selenite broth resulting in acute renal failure and severe gastritis
SAUDI JOURNAL OF KIDNEY DISEASES AND TRANSPLANTATION Vol. 20: pp. 106-111, 2009
80. Mac 80. Farquar JK et al.: Acute Selenium Toxicity Associated With a Dietary Supplement
Arch Intern Med., Vol.170 (3): pp. 256 - 261, 2010
81. Strachan S, Wyncoll D.: Selenium in critically ill patients (Review)
JICS (The intensive Care Society, UK), Vol.10, No.1: pp. 38-43, 2009
82. McKenzie RC, Rafferty ZS, Beckett GJ.: Selenium: an essential element for immune function
Immunology Today Vol. 19: pp. 342-345, 1998
83. Arthur JR, McKenzie RG, Beckett GJ.: Selenium in the immune System
J. Nutr.133 (Supplement): pp. 1457-1459, 2003
84. Asfour IA et al.: The impact of High-dose Sodium Selenite Therapy on Bcl-2 Expression in Adult Non-Hodgkin's Lymphoma Patients: Correlation with Response and survival
Biol Trace Elem Res 120: pp.1-10, 2007
85. Sieber F et al.: High-dose Selenium for the Mitigation of Radiation Injury: A Pilot Study in Rat Model
Radiation Research: Vol.171, No.3: pp. 368-373, 2009
86. Gründling M et al.: Acute high-dose sodium selenite administration improves intestinal microcirculation without affecting cytokine release in experimental endotoxemia
Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 23: 138-143, 2009
87. Wang Z et al.: A LARGE BOLUS INJECTION, BUT NOT CONTINUOUS INFUSION OF SODIUM SELENITE IMPROVES OUTCOME IN PERITONITIS
SHOCK Vol.32, N02: pp. 140-146, 2009
88. Manzanares W et al.: High-dose selenium for critically ill patients with systemic inflammation: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of selenious acid: A pilot study
Nutrition 26: pp. 634-640, 2010
89. Manzanares W et al.: High-dose selenium reduces Ventilator-associated pneumonia and illness severity in critically ill patients with systemic inflammation
Intensive Care Med 37: pp. 1120-1127, 2011

90. Drake EN.: Cancer chemoprevention: Selenium as a prooxidant, not an antioxidant
 Medical Hypotheses Volume 67, Issue 2, pp. 316-322, 2006
91. Cadet J. et al.: Hydroxyl radicals and DNA base damage
 Mutation Research 424: pp. 9-21, 1999
92. Lipinski B.: Hydroxyl Radical and Its Scavengers in Health and Disease
 Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 201: pp. 1-9, 2011
93. Halliwell B.: Production of superoxide, hydrogen peroxide and hydroxyl radicals
 by phagocytic cells: A cause of chronic inflammation disease?
 Cell Biology International Reports Volume 6, Issue 6, pp. 529-542, 1982
94. Phoa N.: Einfluss von Stickstoffmonoxid, Hydroxylradikalen und Peroxynitrit
 auf DNA-Schäden, DNA-Reparatur und Mutationen. Diss. Mainz 2002
95. Sammalkorpi K. et al.: Serum Selenium in Acute Infections
 Infection 16(4): pp. 222 - 224, 1988
96. Beck MA. et al.: Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection
 The FASEB Journal express article 10.1096/fie. Published online April 27, 2001
97. Nelson HK. et al.: Host nutritional selenium status as a driving force for influenza virus mutations
 The FASEB Journal express article 10.1096/fie. Published online June 8, 2001
98. Ettelhadieh D.: Systemische Effekte von inhalierten ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln in Hinblick
 entzündliche Effekte und kardiovaskuläre Erkrankungen Diss. München 2009
 (Siehe auch 3. Zeuch)
99. Andersen HR. et al.: Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes
 Clinical Chemistry 43: pp. 562 - 568; 1997
100. Fridovich I.: Superoxide Dismutases - An Adaption to a paramagnetic Gas (Mini review)
 J. Biol. Chem. 264(14): pp. 7761-7764, 1989
101. Agar NS. et al.: Erythrocyte Catalase - A Somatic Defense? (Rapid Publication)
 J. Clin. Invest. 77(1): pp.319-321, 1986
102. Arthur JR.: The Glutathione peroxidases
 Cell. Mol. Life Sci. 57: pp.1825-1835, 2000

103. Moser U.: Antioxidative Vitamine
Forsch Komplementärmed Vol.2: No.5, pp. 278-282, 1995
(Thema u. a. Vitamine E, C, β -Carotin bei Krebs und Herz-Kreislaufkrankungen)
104. Folkers K. et al.: Biochemical rationale and myocardia tissue data on the effective therapy
of cardiomyopathy with coenzyme Q₁₀
Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 82, pp. 901-904, 1985
105. Polyakov NE. et al.: CARATINOIDS AS SCAVENGERS OF FREE RADICALS IN A FENTON
REACTION: ANTIOXIDANTS OR PRO-OXIDANTS?
Free Radical Biology & Medicine, Vol.31, No.3, pp. 398-404, 2001
106. D'Agnillo F, Chang TMS.: Absence of Hemoprotein-Associated Free Radical Events Following
Oxidant Challenge of Crosslinked Hemoglobin-Superoxide Dismutase Catalase
Free Radical Biology & Medicine Vol.24, Issue 6, pp. 906-912, 1998
107. Meta-Analyse: Antioxidative Vitamine erhöhen die Sterblichkeit (bei diversen Tumoren)
Deutsches Ärzteblatt: Nachrichten: vom 16. 04. 2008
gestützt auf Lancet 364: pp. 1219-1228, 2004 und JAMA 297: pp. 842-857, 2007
(Thema u. a.: β - Carotin, Vitamine A, E bei gastrointestinalen Krebserkrankungen)
108. Flader D.: „Wirkungen exzessiver Vitamin E-Aufnahme auf den antioxidativen Status und
auf die Hämolyse-Empfindlichkeit der Erythrozyten bei unterschiedlichen Diätfetten
am Modelltier Ratte" Diss. Halle-Wittenberg 2002
109. Natale JE et al.: Effect of the Aminosteroid U74006F after Cardiopulmonary Arrest in Dogs
Stroke 19(11): pp. 1371-1378, 1988
110. Siesjö BK.: Free radicals and brain damage
Cerebrovascular Brain Metab Rev 1(3): pp. 165-211, 1989
111. Bowling AC, Beal FM. et al.: BIOENERGETIC AND OXIDATIVE STRESS IN
NEURODEGENERATIVE DISEASES (MINIREVIEW)
Life Science Vol.56, No.14: pp. 1151-1171, 1995
112. arznei-telegramm: Studie mit Radikalfänger Tirilazad (Freedox) - abgebrochen
a-t: Nr. 2: 23, p.1, 1995
113. Kuroda S, Siesjö BK.: Reperfusion damage following focal ischemia:
Pathophysiology and therapeutic windows
Clin Neurosci 4(4) pp. 199-212, 1997

114. Delanty N, Dichter M.: Antioxidant Therapy in Neurologic Diseases (Review)
ARCH NEUROL Vol. 57, pp. 1265-1270, 2000
115. Mack H-G, Müsse M.: „Dexamethason und Selenige Säure als Beispiele für ultraschnell wirksame direkte Radikalfänger: Quantenpharmakologische Untersuchungen“
Script IPC Universität (unveröffentlicht) Tübingen 2001
116. Maier V, Mack H-G, Müsse M.: Dexamethason a free radical scavenger?
(Kongress) AACC 2003 Philadelphia, PA; 03-A-409 AACC - Abstract 1/14/2003
117. Jochheim C.: Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Prednisolon nach oraler Applikation bei Pferden - Vergleich verschiedener Formulierungen
Diss. Tierärztliche Hochschule Hannover 2002
(vgl. auch 23 Högger)
118. Turan B et al.: Selenium improves Cardiac Function by Attenuating the Activation of NF- κ B due to Ischemia Reperfusion
Antioxid Redox Signal. 7(9-10): pp. 1388-1397, 2005
119. Mack H-G.: Reperfusionsschäden in der Intensivmedizin
Vorlage zu Vorträgen anlässlich Ärztlicher Fortbildungsveranstaltungen in Kliniken und bei Kreisärzteschaften
Script IPC Universität Tübingen (unveröffentlicht) 2002
120. Savaskan NE. et al.: Selenium deficiency increases susceptibility to glutamate-induced excitotoxicity
FASEB J 17 (1): 112-114 2003
121. vgl. 30., siehe dazu auch 34. Selenige Säure: Wissenschaftliches Gutachten des Gremiums für Lebensmittelzusatzstoffe und Nährstoffquellen, die Lebensmitteln zugefügt werden (ANS) bezüglich Seleniger Säure, die Nahrungsergänzungsmitteln zu Ernährungszwecken als Selenquelle zugegeben wird
efsa European Food Safety Authority - The EFSA Journal 1009, 2-2, 2009
122. Anmerkung: Geringe Größe und Polarität bedingen eine "diffusionskontrollierte" Bewegung von H_2SeO_3 im Gewebe, besonders im physiologischen Milieu. Dies bedeutet: nur in einer hypoxischen und azidotischen „Umgebung“ fällt die dynamische Polarisierbarkeit des Moleküls ins Gewicht und führt genau dann zu einer erhöhten Reaktivität gegenüber $HO\cdot$ - Radikalen und anderen reaktiven Radikalspezies.

123. Kühnelt D et al.: Selenium metabolites in human urine after ingestion of selenite
L - selenomethionine, or DL- selenomethionine: a quantitative case study by
HPLC/ICPMS
Anal Bioanal Chem 383(2): pp. 235-246, 2005
124. Suzuki KT et al.: Selenosugar and trimethylselenonium among urinary Se metabolites:
dose- and age-related changes
Toxicology and Applied Pharmacology Vol. 206(1) pp. 1-6, 2005
125. Bellingan G.: Leukocytes: friend or foe?
Intensive Care Med 26: Suppl. S111-S118, 2000
126. Heyland DK. et al.: Antioxidative nutrients: a systematic review of trace elements
in the critical ill patient
Intensive Care Med. 31(3): pp. 327-337, 2005
127. Crimi E et al.: The role of oxidative stress in adult critical care
Free Radical Biology & Medicine 40: pp. 398-406, 2006
- 128 Galley HF.: Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis
(BJA) British Journal of Anaesthesia 107(1) pp. 57-64, 2011
129. McArthur J, Quasney MW.: The Role of Selenium in Sepsis
The Open Inflammation Journal 4 (Suppl.1-M13) pp. 115 -119, 2011
130. Valenta J et al.: High-dose selenium substitution in sepsis: a prospective randomized clinical
trial: intensive Care Med 37: pp. 808-815, 2011
131. Andrews PJD et al.: Randomized trial of glutamine, selenium, or both, to supplement
parenteral nutrition for critically ill patients
BMJ 342: d1542, 2011
132. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00133978
Clinical Evaluation Research Unit at Kingston General Hospital
Placebo Controlled Trial of Glutamine and Antioxidant Supplementation
in Critically ill Patients (REDOX)
Last Updated on May 24, 2011

133. Angstwurm MW, Gärtner R.: Practicalities of selenium supplementation in critically ill patients
Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care: Vol.9, Issue3, pp. 233-238, 2006
134. Angstwurm MW et al.: Selenium in intensive Care (SIC): Results of a prospective
randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe
systemic inflammatory response syndrome. sepsis, and septic shock
Crit. Care Med. 35(1): pp. 118, 2007
135. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT0083209
Kompetenznetz Sepsis - Biosyn/Brahms AG
Placebo Controlled Trial of Sodium selenite and Procalcitonin
Guided Antimicrobial Therapy in Severe Sepsis (SISPTCT)
Last Updated on June 21.2011
136. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00207844
Centre Hospitalier de Meaux / Collaborateur: Ministry of Health, France
Selenium as Sodium Selenite, in the Treatment of Septic Shock - Severe Sepsis.
This Double-Blind study has been completed Sept 2005
137. Berger MM. et al.: Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution
and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and
subarachnoidal hemorrhage patients: Critical Vol.12 No.4, R101, pp. 1-13, 2008
138. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01141556
University Hospital, Basel, Switzerland
Effect of High-dose Selenium (selenase®) in Adult Patients Subjected to
Elective All-cause Heart Surgery
Last Updated September 29, 2011
139. Stoppe C et al.: The intraoperative decrease of selenium is associated with the
postoperative development of multiorgan dysfunction in cardiac surgical patients
Crit Care Med. Vol. 39, No 8, pp. 1879 -1885, 2011
140. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01409057
Effect of Heart-lung-machine on Selenium Status of Cardiac Surgical Patients
undergoing Coronary Bypass Surgery (SEOPCAB)
RWTH Aachen University Study Start Date June 2010
First received August 2. 2011 - Sponsor RWTH Aachen University

141. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01141556 -
University Hospital, Basel, Switzerland - University Hospital, Basel.
Effects of High-dose intravenous Selenium (selenase®) in Adult
Patients Subjected to Elective All-cause Heart Surgery (Phase III)
Kantonspital Luzern - Christoph Haberthuer, PD
Last update on September 29, 2011
142. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00133978 -
Clinical Evaluation Research Unit at Kingston General Hospital-
Canadian Institutes of Health Research -
Clinical Evaluation Research Unit - Fresenius Kabi
Trial of Glutamine and Antioxidant Supplementation in
Critically Ill Patients (REDOXS)
Last update on May 24, 2011
143. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01390506
Medical University of Graz
Austria: Agency for Health and Food Safety; Austria: Ethikkommission
Selenium to improve Neurological Outcome After Cardiac Arrest (SCPR)
Last update on July 7, 2011
144. Chan PH.: Reactive Oxygen Radicals in Signaling and Damage in the Ischemic Brain (Review)
Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 21: pp. 2-14; 2001
145. Kasseroller RG, Schrauzer GN.: Treatment of secondary lymphedema of arm with
physical decongestive therapy and sodium selenite: a review
Am J Ther 7(4) pp. 273-279, 2000
146. Gilgun-Sherki Y et al.: Antioxidant Therapy in Acute Central Nervous System Injury
Current State Pharmacol Rev 54: pp. 271-284, 2002
147. Dhar R, Diringer MN.: The burden of the systemic inflammatory response predicts
vasospasm and outcome after subarachnoid hemorrhage
Neurocrit Care 8(3): pp. 404-412, 2008
148. Kunz ST.: Quantitative Bestimmung von Selen im Liquor und Serum unter Substitution
bei Patienten nach Subarachnoidalblutung
Diss. Medizinische Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen 2007

149. Tilley BC et al.: Optimizing the ongoing search for new treatments for Parkinson's disease using
futility designs (ABSTRACT)
Neurology vol.66 no.5: pp. 628533, 2006
150. Stone J et al.: Reduced selenium status of patients with asthma
Clinical Science 77: pp. 495-500, 1989
151. Barnes PJ.: Reactive Oxygen Species and Airway Inflammation
Free Radical Biology & Medicine Vol.9: pp. 235-243, 1990
152. Tao F, Gonzalez-Flecha B, Kobzik L.: Reactive Oxygen Species in Pulmonary Inflammation
by Ambient Particulates
Free Radical Biology & Medicine Vol.35, No.4: pp. 327-340, 2003
153. Ricconi G, D'Orazio N.: The role of selenium, zinc and antioxidant vitamin supplementation in
treatment of bronchial asthma: adjuvant therapy or not?
Expert Opin Investig Drugs 14(9): pp. 1145-1155, 2005
154. Shaheen SO et al.: Randomised, double blind, placebo-controlled trial of selenium
supplementation in adult asthma. Thorax 62: pp. 483-490, 2007
155. Hansen GV, Et L.: Nutritional status of Danish rheumatoid arthritis patients and effects
of a diet adjusted in energy intake, fish-meal, and antioxidants
Scand J Rheumatol 25: pp. 325-330, 1996
156. Aaseth J, Haugen M, Forre O.: Rheumatoid arthritis and metal compounds - Perspectives on the
role of oxygen radical detoxification
Analyst 123: pp. 3-6, 1998
157. Canter PH, Wider B, Ernst E.: The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment
of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials
Rheumatology 46: pp. 1223-1233, 2007
158. Siehe dazu 1. Knight JA.: Chapter 5: Ischemia / Reperfusion Injury: The Role of Free Radicals
159. Siehe auch 52. Boucher F. et al., 118. Touran B. et al.
160. Geoghegan M et al.: Selenium in critical illness (Abstract)
Current Opinion in Critical Care Vol.12, Issue2: pp. 136-141, 2006

161. Venardos KM, Kaye DM.: Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury,
Antioxidant Enzyme Systems, and Selenium: A Review (Abstract)
Current Medicinal Chemistry Vol.14, No.14, pp. 1539-1549, 2007
162. Wang Y et al.: Protective effect of selenite on renal ischemia/reperfusion injury through
inhibition of ASK1 - MKK3 - p38 pathway Redox Rep14(6): pp. 243-250 (Abstract), 2009
163. Köhrle J.: Selenium and the control of thyroid hormone metabolism
Thyroid Vol. 15(3): pp. 841-853. 2005
164. Venditti P, Meo SD.: Thyroid hormone-induced oxidative stress Review (Abstract)
Cell Mol Life Sci Vol. 63(4): pp. 414-434, 2006
165. Mebis L, van den Berghe G.: The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in critical illness (Review)
The Netherlands Journal of Medicine Vol.67, No.10: pp. 332-340, 2009
166. Lehman P et al.: Dose-Related Influence of Sodium Selenite on Apoptosis in
Human Thyroid Follicles in Vitro induced by Iodine, EGF, TGF- β , and H₂O,
Biological Trace Element Research Vol.112: pp. 119-130, 2006
167. Toulis AK et al.: Selenium Supplementation in Treatment of Hashimoto's
Thyroiditis: A Systematic Review and a Meta-analysis
Thyroid Vol.20, No.10: pp. 1163-1173, 2010
168. Rafferty TS et al.: Selenium protects primary human keratinocytes from apoptosis
induced by exposure to ultraviolet radiation
Clinical and Experimental Dermatology Vol.28, Issue3: pp. 294-300, 2003
169. El-Bayoumy K., The protective role of Selenium on genetic damage and on cancer (Review)
Mutation Research 475: pp. 123-139, 2001
170. Sieh auch 59.: Mücke R. et al.: Komplementärer Seleneinsatz in der Onkologie
171. Iyer R, Lehnert BE.: Radiation-induced Effects in Unirradiated Cells
Science and Medicine Volume7, Number1: pp. 54-63, 2000
172. Weintraub NL. et al.: Understanding Radiation-induced Vascular Disease
JACC (Journal of the American College of Cardiology) Vol.55, No.12: pp.1237-1239, 2010

173. Schneider O, Adamietz IA.: Strahlenwirkungen - Wie funktioniert das?
Diapositiv- und Folien-Vortrag (Lehr- und Lernmittel im Gebrauch)
Marienhospital Herne, Ruhr-Universität - Bochum, ohne Jahreszahl
174. Ruprecht J.: Problems in the supply of antidotes - A view from the pharmaceutical industry
Toxicology 233: pp. 20 -22, 2007
175. Bisinger T.: Bestimmung von Plutonium-Isotopen in der Umwelt mittels Alpha Spektrometrie
und AMS
Dissertation, Universität Hannover 2009
176. Schomburg L.: Molekulare Regulation der Selenoprotein-Biosynthese und des Selentransports
Habilitationsschrift , Medizinische Fakultät der Charité
Universitätsmedizin Berlin, 2007/2008
177. Gasnier Barbara CH.: Einfluss einer Selen-Substitution auf den Verlauf einer
Autoimmunthyreoiditis - Eine prospektiv-randomisierte klinische Studie,
Dissertation - Medizinische Fakultät, Universität München, 2002
178. Simonová A, Pfannhauser W.: Selen - Vorkommen, Wirkung und Versorgung
Science & Practice - Wissenschaft und Praxis
Ernährung / Nutrition Vol.32(9): pp. 344-378, 2008
179. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavorings, Processing Aids and Materials
in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission on Selenium
enriched yeast as source of Selenium. The EFSA Journal 766: pp. 1-43, 2008
180. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food on a
Request from the Commission on selenious acid added for nutritional
purposes to food supplements. The EFSA Journal 1009: pp. 1-17, 2009
181. Liebmann B.: The Selenium Surprise, Nutrition Action Health Letters - US. Edition Jan/Feb 1997
182. Garnick Marc B.: Cancer prevention trial (SELECT) comes to a halt
Harvard Medical School + Harvard Health Publications - Prostate Knowledge
Originally published March 2009; last reviewed February 24, 2011
183. Holzhauser P.: Kann durch die prophylaktische Gabe von Natriumselenit die Inzidenz und der
Schweregrad der durch Vinorelbin induzierten lokalen Phlebitis beeinflusst werden?
Deutsche Zeitschrift für Onkologie 34: pp. 14-16, 2002

184. Opitz von Boberfeld W.: Selenhaltige Mehrnährstoff-Düngergaben und ihr Effekt auf die Selen- und Schwefel-Konzentration in Abhängigkeit von Hauptbestandbildner, Aufwuchs und Aufwand, Pflanzenbauwissenschaften 6(2): pp. 84-92, 2002
185. Sorbe G.: Giftige und explosive Substanzen Umschau Verlag Frankfurt am Main 1968
186. Verordnung des Bundesministers für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz über Grenzwerte für Arbeitsstoffe sowie über krebserzeugende und über fortpflanzungsgefährdende (reproduktionstoxische) Arbeitsstoffe (Grenzwerte-Verordnung 2011 - GKV 2011): hier Selen und seine Verbindungen außer Selenwasserstoff: Tagesmittelwert $0.1 \text{ E mg SeO}_2 / \text{m}^3$ - E = einatembare Fraktion
187. Olson OE.: Selenium Toxicity in Animals with Emphasis on Man
International Journal of Toxicology, Spring vol.5 no1, pp. 45-70, 1986
188. Müller D, Desel H.: Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung - Selen
Toxichem Krimtech 79(1): pp. 5 -16, 2012
189. Koller LD, Exon JH.: The Two Faces of Selenium - Deficiency and Toxicity ~ are Similar in
Animals and Man, Can J. Vet Res, Jul 50(3): pp. 297-306, 1986
190. Zilker Th.: Chemiekampfstoffe - Wirkung und Therapiemöglichkeiten
Bayerisches Ärzteblatt 11: pp. 565-570, 2001
191. Altenstetter F, Bohne F, Catsch A.: Dekorporation von Radionukliden, Verlag Urban und Schwarzen
Schwarzenberg Sonderdruck aus Strahlentherapie Band 131, Heft 3: pp. S 361- 370,1966
192. Arthur JR, Beckett GJ, Mitchel JH.: The interactions between selenium and iodine deficiencies
in man and animals Nutr. Res. Rev.121 pp. 55-73, 1999
193. Anke M. et al.: Die Versorgung Erwachsener Deutschlands mit Jod, Selen, Zink bzw. Vanadium
und mögliche Interaktionen dieser Elemente mit dem Jodstoffwechsel. In: Aktuelle Aspekte
des Jodmangels und Jodüberschusses K. Bauch /(Hrsg.) Interdisziplinäres Jodsymposium
Blackwell-Wiss. Verlag, Berlin, Wien: pp. 147-176, 2000
- 194: Mack H-G, Müsse M.: Dexamethason und Selenige Säure als Beispiele für ultraschnell wirksame
direkte Radikalfänger: Quantenpharmakologische Untersuchungen
Script, IPC Universität Tübingen 2001, unveröffentlicht, rev. 20. 04. 2004
195. Berger MM, Cavadini C.: Unknown Trace-Element Administration in Trauma and Burn Patients
Annales francaises d'anesthésie et de Réanimation 13(3): pp. 289-296, 1994

196. Berger MM.: Spurenelemente - was gibt es Neues?
Schweizer Med Forum Nr.31: pp. 720-726, 30.Juli 2003
197. Lanfear J et al.: The selenium metabolite selenodigluthathione induces p53 and apoptosis:
relevance to the chemopreventive effects of selenium?
Carcinogenesis vol.15, no 7: pp. 1387-1392, 1994
198. Stewart MS et al.: Selenium compounds have disparate abilities to impose oxidative stress and
induce apoptosis - a non-singlet oxygen mediated reaction
Free Radica Biology & Medicine Vol.26, N01: pp. 42-48, 1999
199. Hardy G, Hardy I, Manzanares W.: Selenium Supplementation in the Critically Ill
Nutr Clin Pract 27(1): pp. 21-33, 2012
200. Gazdik F, Kadrabova J, Gazdikova K.: Decreased consumption of corticosteroids after selenium
supplementation in corticoid-dependent asthmatics
Bratisl Lek Listy 103(1): pp. 22-25, 2002
201. VanekVW et al.: A.S.P.E.N. Position Paper: Recommendations for Changes in Commercial
Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products
Nutrition in Clinical Practice 27(4): 440-491, 2012
202. Challenger F.: (Review) Biological Methylation Chem. Rev. 36(3): pp. 315-361, 1945
203. Gärtner R.: Laboratoriumsmedizin - Print ISSN: 0342-3026/ CODEN: LABOD3
Volume 30, Issue 4: pp. 201-208, Cover date: August 2006
204. Kristian T, Siesjö Bo K.: Basic Science Review: Calcium in Ischemic Cell Death
Stroke 29: pp. 705-718, 1998
205. Liebe S.: Oxidativer Stress im Gehirn Ischämie - Abstrakt
Abstract- UK PubMed Central (PMID: 9989455), 9(1): pp. 119-131, 1999
206. Koppenol WH.: The Chemistry of Peroxynitrite, a Biological Toxin,
Quimica Nova 21(3) pp. 326-331, 1998
207. Kissner R et al.: Peroxynitrous Acid - Where is the Hydroxyl Radical?
IUBMB *Life*, 55(10-11): pp. 567-572, 2003

208. Christophe R. Kurz.: Peroxynitrous acid and vitamin C Dissertation, ETH Zürich 2004
209. Bach RD, Dmitrenko O, Estévez CM.: Chemical Behavior of the Biradicaloid ($\text{HO}^{\cdot}\text{ONO}$) Singlet States of Peroxynitrous Acid.
The Oxidation of Hydrocarbons, Sulfides, and Selenides
J. Am. Chem. Soc. 127: pp. 3140-3155, 2005
210. Ricciardolo FLM et al.: Nitric Oxide in Health and Disease of the Respiratory System
Physiol Rev - The American Physiological Society 84: pp. 731-765, 2004
211. Uppu RM et al.: Cardiovascular Effects of Peroxynitrite, Frontiers in Research Review
Gaseous Molecules and Radicals in Health and Disease
Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 34: pp. 933-937, 2007
212. Niles JC, Wishnok JS, Tannenbaum SR.: Peroxynitrite-induced oxidation and nitration of guanine and 8-oxoguanine: Structures and mechanisms of product formation
www.sciencedirect.com | Nitric Oxide 14: pp. 109-121, 2006
213. Antunes F et al.: Redox interactions of nitric oxide with dopamine and its derivatives,
www.sciencedirect.com | Toxicology 208: pp. 207-212, 2005
214. Szabo C, Ischiropoulos H, Radi R.: Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics
Nature Reviews/ Drug Discovery Vol 6: pp. 662-680, 2007
215. Pieper AA, Verma A, Zhang J, Snyder SH.: Poly (ADP-Ribose)polymerase, nitric oxide and cell Death (Review)
TIPS Vol.20: pp. 171-181, 1999