

**Das Spurenelement Selen und Hashimoto-Thyreoiditis
unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen
Relevanz**

Ein systematischer Review

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt dem
Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von
Ferdinand Dietz
geboren am 17.10.1990 in Coburg

Jena 2014

Gutachter

1. Prof. Dr. R. Schiele, Jena
2. Priv.-Doz. Dr. med. Heinz-Jürgen Deuber, Bamberg
3. Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Gerhard Walter Triebig, Heidelberg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.07.2015

Abkürzungsverzeichnis

AIT	Autoimmunthyreoiditis
Ak	Antikörper
CD	Cluster of Differentiation
CTLA	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen
Da	Dalton (Einheit für das Atom-/ Molekulargewicht)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIO	Deiodase
DIT	Diiodtyrosin
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EbM	Evidenzbasierte Medizin
FasL	Ligand des Fas-Rezeptors
FasR	Oberflächenrezeptor namens Fas, zuständig für die Apoptose
FoxP	Forkhead-Box-Protein
GPx	Glutathionperoxidase
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
hAIT	human apical iodide transporter
HLA	Human-Leukocyte-Antigen: Formen -DR/ -DQ
HRQoL	Health Related Quality of Life
HT	Hashimoto-Thyreoiditis
I ₂	Iod
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IU/IE	International Units/ Internationale Einheiten (Einheit der Enzymaktivität)
LT ₄	Levothyroxin
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System
MEDPILOT	Suchportal für medizinische Literatur
MESH	Medical Subject Headings
MIT	Monoiodtyrosin
mRNA	messenger Ribonucleic Acid
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (reduzierte Form)
NIS	Natrium-Iodid-Symporter
p-Wert	probability = Signifikanzwert, Überschreitungswahrscheinlichkeit

Abkürzungsverzeichnis

PDS	Pendrin
PICO	Participants, Interventions, Comparisons and Outcomes (Schema zur Erstellung von systematischen Fragestellungen)
PPT	Post Partum Thyreoiditis
PTPN	Protein Tyrosin Phosphatase
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rT ₃	reverses Triiodthyronin
Se	Selen
SeMe	Selenomethionin
STH	Somatotropes Hormon
T ₃	Triiodthyronin
T ₄	Tetraiodthyronin (Thyroxin)
TBG	Thyroxinbindendes Globulin
Tg	Thyreoglobulin
T _H	T-Helferzellen
ThOx	Thyreooxidase
ThULB	Thüringer Universitäts- und Landesbibliothek
TNF	Tumornekrosefaktor
TPO	Thyreoperoxidase
TR	Thioredoxinreduktase
T _{reg}	regulatorische T-Zellen
tRNA	transfer ribonucleic acid
TRH	Thyreotropin Releasing Hormone
TSH	Thyreoidea Stimulating Hormone
URL	upper recommended level
UTL	upper tolerable level
ZbMed	Deutsche Zentralbibliothek für Medizin
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

	Tabellenverzeichnis	8
	Abbildungsverzeichnis	9
1	Zusammenfassung	10
2	Einleitung	12
2.1	Schilddrüsenhormonstoffwechsel	13
2.1.1	Schilddrüsenhormonachse	13
2.1.2	Schilddrüsenhormonsynthese und -transport	13
2.1.3	Schilddrüsenhormonwirkungen	14
2.2	Krankheitsbild Hashimoto-Thyreoiditis	15
2.2.1	Allgemeines	15
2.2.2	Epidemiologie	16
2.2.3	Klinik und Diagnose	16
2.2.3.1	Pathologie	17
2.2.3.2	Pathophysiologie	17
2.2.4	Einflussfaktoren	18
2.2.5	Therapiemöglichkeiten	19
2.3	Rolle des Selens im Schilddrüsenhormonstoffwechsel	20
2.3.1	Allgemeines und Historisches	20
2.3.2	Selennormwerte sowie -mangel und -überschuss	20
2.3.3	Darstellung ausgewählter selenabhängiger Systeme im Körper	21
2.4	Evidenzbasierte Medizin und systematische Reviews	23
3	Zielstellung	24
4	Material und Methoden	25
4.1	Hintergrund	25
4.2	Literaturrecherche	25
4.3	Suchstrategie	26
4.4	Bearbeiten der Literatur	27
4.4.1	Datenselektion	27

Inhaltsverzeichnis	6
4.4.2 Datenextraktion	28
4.4.3 Qualitätsbewertung	28
5 Ergebnisse	30
5.1 Übersicht über die relevanten Studien	31
5.2 Beschreibung der einzelnen Studien	32
5.2.1 Selen und Hashimoto-Thyreoiditis (41 Arbeiten)	36
5.2.1.1 Studien (25 Arbeiten)	36
5.2.1.2 Reviews (16 Arbeiten)	57
5.2.2 Selen und Immunsystem (9 Arbeiten)	67
5.2.2.1 Studien (8 Arbeiten)	67
5.2.2.2 Reviews (eine Arbeit)	73
5.2.3 Allgemeine Bedeutung von Selen für die Schilddrüse (8 Arbeiten)	74
5.2.3.1 Studien (4 Arbeiten)	74
5.2.3.2 Reviews (4 Arbeiten)	76
6 Diskussion	79
6.1 Selensupplementierungsform	79
6.2 Selennahrungsaufnahme und -verwertung der Schilddrüse	80
6.3 Selensupplementierungsdosis	82
6.4 Selensupplementierungsdauer und -nachhaltigkeit	84
6.5 Selen und Beeinflussung der Hormonersatztherapie	84
6.6 Selen und klinische Parameter	85
6.6.1 Selen und Schilddrüsenautoantikörper	85
6.6.2 Selen und Schilddrüse im Ultraschall	87
6.6.3 Selen und subjektive Symptome	87
6.6.4 Selen und Cytokine	88
6.7 Selen und besondere Autoimmunthyreoiditiden	89
6.7.1 Selen und Post Partum Thyreoiditis	89
6.7.2 Selen und Autoimmunthyreoiditis im Kindesalter	89
6.7.3 Selen und Autoimmunthyreoiditis im Tier- und Zellversuch	90
7 Schlussfolgerung	93

Inhaltsverzeichnis	7	
8	Literaturverzeichnis	95
9	Anhang	107
	Lebenslauf	111
	Ehrenwörtliche Erklärung	112
	Danksagung	113

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Autoimmunthyreoiditis	15
Tabelle 2: Einordnung der Literatur nach Evidenzgrad	31
Tabelle 3: Studienbewertungsprotokollergebnisse der Humaninterventionsstudien	32
Tabelle 4: Darstellung vergleichbarer Antikörperstudien	33-35
Tabelle 5: Übersicht über die Selen- und Hashimotoreviews	57
Tabelle 6: Einteilung der Artikel nach dem Inhalt	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hypothalamisch-hypophysäre Steuerung	13
Abbildung 2: Schilddrüsenhormonsynthese (vereinfacht)	14
Abbildung 3: Diagnostik der Hypothyreose	17
Abbildung 4: Einflussfaktoren auf die Autoimmunthyreoiditis	19
Abbildung 5: U-Kurve - Zusammenhang zwischen Überdosierung und Mangel an einem Element und gesundheitsschädlicher Reaktion	21
Abbildung 6: Rolle der Glutathionperoxidase in der Synthese der Schilddrüsenhormone	23
Abbildung 7: Auswahl der Arbeiten	30

1 Zusammenfassung

In dieser Literaturübersicht wurde die Auswirkung des Selenspiegels auf die Entstehung und den Verlauf einer Hashimoto-Thyreoiditis (HT) untersucht. Die HT ist eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen und tritt vorrangig bei Frauen auf. Bis dato gibt es nur eine symptomatische Therapie mit Hilfe einer Hormonersatztherapie. Neben der hier thematisierten Selentherapie sind Substanzen, die zu einer Wiedererlangung der Selbsttoleranz führen sollen, in klinischer Erprobung.

Die Fragestellung dieser Übersichtsarbeit orientierte sich dabei am PICO Schema für systematische Fragestellungen: „Verursacht bei Mensch und Tier (Participants) die Gabe von Selen oder ein ausreichender Selenstatus (Intervention) im Vergleich zu einer Placebogruppe bzw. einer selenarmen Kontrollgruppe (Comparison) eine Beeinflussung der HT-Entstehung oder eine Veränderung von deren Verlauf (Outcome) ?“. Es konnten allerdings nur wenige Arbeiten höherer Evidenzgrade identifiziert werden, weshalb Studien aller Evidenzgrade eingeschlossen wurden, um die Fragestellung möglichst umfassend zu beantworten. Dies waren insgesamt 58 Arbeiten, welche bis Oktober 2014 erschienen sind. Diese wurden ausgewertet und Humaninterventionsstudien noch zusätzlich anhand eines Studienbewertungsprotokoll analysiert. Außerdem erfolgte eine tabellarische Übersicht der Antikörperstudien. Die Auswertung ergab, dass die Evidenz einer Selentherapie zum aktuellen Zeitpunkt zu gering ist, um eine Empfehlung zur Therapie oder Supplementierung zu geben.

Als Supplementierungsform kamen Selenomethionin, Selenhefe und Natriumselenit zum Einsatz. Dabei konnte keine dieser Supplemente eine Überlegenheit in Wirkung und Verträglichkeit zeigen. Die verabreichten Dosen schwankten zwischen 80 und 300 µg pro Tag bei Erwachsenen sowie zwischen 50 und 200 µg pro Tag bei Kindern. Auch gewichtsadaptierte Dosen von 10 µg je kg Körpergewicht kamen bei Kindern zum Einsatz. Es konnten dabei sowohl bei niedrigeren als auch bei höheren Dosen sowohl positive als auch neutrale Ergebnisse - im Sinne einer Reduktion der Antikörperwerte - festgestellt werden. Ein Konsens über eine Mindestdosis konnte nicht gefunden werden. Als „upper recommended level“ (URL) werden jedoch 400 µg/Tag und als „upper tolerable level“ (UTL) 800 µg/Tag empfohlen.

Auch die Mindestdauer der Supplementierung bleibt umstritten. Es gab sowohl Kurzzeitstudien mit 3, als auch Langzeitstudien mit 12 Monaten, die ein günstiges oder auch ein neutrales Resultat lieferten.

Des Weiteren wurde ein erneutes Ansteigen der Antikörper nach einer Selen - einnahmepause festgestellt. Die Nachhaltigkeit einer Selentherapie bleibt damit fraglich.

Endpunkte, wie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, fehlen weitgehend. Lediglich subjektive Symptome wurden in einem Teil der Arbeiten erfasst. Die Ergebnisse ließen dabei zwar durchwegs auf eine positive Wirkung einer Selentherapie schließen, diese wurden jedoch nicht mit Hilfe von erprobten und validierten Messinstrumenten erhoben.

Eine mögliche Reduktion der Hormonersatztherapie, aus welcher ein klinischer und auch ein ökonomischer Nutzen abgeleitet werden könnte, ließ sich anhand der aktuellen Datenlage ebenfalls nicht schlussfolgern.

Zwei weitere besondere Kollektive wurden in dieser Übersichtsarbeit isoliert untersucht - nämlich Frauen und Kinder. Während bei Kindern eine Empfehlung für eine Selentherapie aus gesundheitlichen Gründen fraglich bleibt, solange kein Nutzen bei Erwachsenen festgestellt werden konnte, so scheint es, dass besonders Schwangere von einer Therapie profitieren können. Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko der Entwicklung einer Post Partum Thyreoiditis - eine Sonderform der Hashimoto-Thyreoidits - und einer bleibenden Hypothyreose durch eine Selentherapie gesenkt werden kann. Dies wurde bisher jedoch in nur einer Arbeit beschrieben. Eine Empfehlung für Schwangere bleibt damit ebenfalls noch fraglich.

Die Messung der Autoantikörper ergab ein inkonsistentes Bild. Es konnte nur eine mögliche Wirkung im Sinne einer Reduktion von hohen Thyreoperoxidaseantikörpern (>1000 IU/mL) abgeleitet werden. Die klinische Relevanz dieser Autoantikörper ist aber umstritten. Ein Großteil der Studien hatte dennoch diese Antikörper als primären Endpunkt definiert. Deshalb ist auch die Bedeutung der Ergebnisse dieser Arbeiten kritisch zu hinterfragen.

Aus den Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüse konnte aufgrund divergierender Ergebnisse auch noch kein Fazit gezogen werden.

Abschließend bleibt es somit fraglich, inwieweit eine Selentherapie die langjährig erprobte, gut verträgliche und kostengünstige Hormonersatztherapie ergänzen oder sogar ersetzen kann. Zum aktuellen Zeitpunkt ist eine abschließende Bewertung nicht möglich. Weitere Studien wären wünschenswert, um zu klären, welche Bedeutung einer Selentherapie für die Behandlung oder sogar Prävention einer Hashimoto-Thyreoiditis zukommen kann.

2 Einleitung

Es ist bereits mehr als 100 Jahre her, seit die Hashimoto-Thyreoiditis (HT) das erste Mal von dem japanischen Chirurgen und Pathologen beschrieben wurde (*Hashimoto 1912*). Trotz der langen Kenntnis dieser Erkrankung ist deren Ätiologie und Pathogenese, wie bei vielen Autoimmunerkrankungen, noch nicht abschließend geklärt. Aus diesem Grund wird auf diesem Gebiet noch viel geforscht; mit unterschiedlichen Ergebnissen, die in der wissenschaftlichen Welt für viele Diskussionen sorgen. Erschwerend zu der in vielen Teilen noch unklaren Krankheitsentstehung kommt hinzu, dass die Inzidenz der HT in kontinuierlichem Maße steigt, wohingegen das Alter bei der Erstdiagnose sinkt (*Vanderpump 2011*). Dieser Sachverhalt und die Tatsache, dass sowohl eine lebenslange Substitution von Schilddrüsenhormonen erforderlich ist, als auch die Krankheitshäufigkeit im Alter zunimmt, macht diese Erkrankung auch zu einem großen Kostenfaktor in der Gesundheitsökonomie und damit zu einem volkswirtschaftlichen Problem. Um dem Patienten eine lebenslange rein symptomatische Therapie zu ersparen und auch die Kosten zu senken, werden vielfältige Ansätze getestet, um die Selbsttoleranz wiederherzustellen, welche bei der Hashimoto-Thyreoiditis gestört ist (*Chatenoud 2006, Ganesh et al. 2006*). Abgesehen von diesen Ansätzen ist das Spurenelement Selen seit längerem ein Hoffnungsträger, welcher den Verlauf einer HT günstig beeinflussen oder im Idealfall sogar deren Entstehung verhindern soll. Selen, ein ständiger Begleiter des Schwefels, wurde nach der griechischen Mondgöttin *Selene* benannt und ist in verschiedenen Zustandsformen in der Nahrung, wie z.B. Getreide, Fleisch oder Fisch, zu finden (*Schrauzer 1998*). Die Bedeutung und Wirkung von Selen auf eine HT wird sehr kontrovers diskutiert, wobei einige Studien einerseits hoffnungsvolle, positive Resultate lieferten (*Nacamulli et al. 2010*), andere Arbeiten hingegen keine Wirkung feststellen konnten (*Anastasilakis et al. 2012*). Unter diesem Gesichtspunkt ist es notwendig, den aktuellen wissenschaftlichen Stand zu dieser Thematik im Zuge einer systematischen Übersichtsarbeit zusammenzufassen, um die Bedeutung des Spurenelements Selen bei der Entstehung und für den Verlauf einer HT zu evaluieren. Dabei steht auch die Frage einer etwaigen Selensupplementierung im Raum. Diese hätte vorrangig den Zweck die oft mangelhafte Zufuhr dieses essentiellen Spurenelements zu gewährleisten (*Arthur 2003*). Zweitrangig wäre dann erst die mögliche Wirkung als Therapie- sowie Präventionsmittel zu nennen.

2.1 Schilddrüsenhormonstoffwechsel

2.1.1 Schilddrüsenhormonachse

Die Schilddrüsenhormonachse ist ein klassisches Beispiel für eine endokrine Rückkopplungsschleife. Ausgehend vom TRH, welches der Hypothalamus produziert, wird die Adenohypophyse zur Freisetzung von TSH stimuliert (vgl. Abb.1). Dies ist wiederum das Signal für die Schilddrüse zur Hormonproduktion und der peripheren Konversion von T_4 zu T_3 (vgl. Abb. 1). Das geschieht durch die Bindung des TSH an den spezifischen Rezeptor der Thyreozyten und Aktivierung einer Signalkaskade. Dabei ist zu beachten, dass die Schilddrüsenhormone eine negative Rückkopplung auf die Produktion von TSH und TRH haben, um eine überschießende Hormonreaktion zu verhindern. Außerdem wirkt Somatostatin hemmend auf die Produktion von TSH in der Adenohypophyse. Wie nahezu alle Hormone unterliegt die TSH Produktion zudem einer pulsatilen Rhythmik mit nächtlichem Höhepunkt, was auch bei der Messung im Zuge der Diagnosestellung einer Hyperthyreose (zu niedriges TSH) bzw. einer Hypothyreose (zu hohes TSH) zu bedenken ist (*Klinke et al. 2010*).

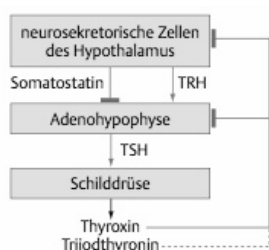


Abb. 1: Hypothalamisch-hypophysäre Steuerung (*Behrends et al. 2009*)

2.1.2 Schilddrüsenhormonsynthese und -transport

Der erste Schritt der Hormonsynthese ist die Iodidaufnahme (I^-). Dies erfolgt mit Hilfe des Natrium-Iodid-Symporters (=NIS) an der basolateralen Membran der Thyreozyten (vgl. Abb. 2). Bei Iodmangelzuständen kann dieser Transport deutlich erhöht werden. Anschließend wird das Iodid im Austausch mit Cl^- in das Follikellumen sezerniert. Dies geschieht mit Hilfe des Anionenaustauschers Pendrin (=PDS). Zusätzlich existiert auch noch der human apical iodide transporter (=hAIT), welcher einen passiven Iodidtransport ermöglicht (*Köhrle und Schmutzler 2004, Rodriguez et al. 2002*). Nachdem nun das Iodid mit Hilfe der Thyreoperoxidase bzw. Iodperoxidase (vgl. Abb. 2) zu elementarem Iod (I_2) oxidiert wurde, kommt es zur Anlagerung an die Seitenkette von Thyreoglobulin, einem großen Glykoprotein (660 kDa) mit zahlreichen Tyrosinresten (*Jameson und Weetman 2010, Klinke et al. 2010*). Die

normalen ZNS-Funktionen aufrechtzuerhalten. Dies äußert sich insbesondere bei Entgleisungen, wie einer Hyperthyreose, welche mit Übererregbarkeit, Ungeduld, Schlaflosigkeit und emotionaler Instabilität assoziiert ist; oder einer Hypothyreose, die mit einer Einschränkung aller mentalen und körperlichen Leistungen einhergeht. Auf den Metabolismus wirken die Schilddrüsenhormone überwiegend katabol. So führen sie zu einer Erhöhung des Grundumsatzes, der Körpertemperatur sowie einem - bis auf Gehirn, Gonaden und Milz - gesteigerten Sauerstoffverbrauch. Abschließend sei die Interaktion mit dem Sympathikus erwähnt, welche bei einer Hyperthyreose über eine Stimulation von β -Rezeptoren am Herzen zu gefürchteten Tachyarrythmien führen kann (*Jameson und Weetman 2010*).

2.2 Krankheitsbild Hashimoto-Thyreoiditis

2.2.1 Allgemeines

Im Jahre 1912 erfolgte durch Hakuro Hashimoto die erste Beschreibung einer als Struma lymphomatosa bezeichneten Autoimmunthyreoiditis (*Hashimoto 1912*). Die genaue Klassifikation der Autoimmunthyreoiditis bleibt aber immer noch Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen, was zu einer uneinheitlichen Darstellung führt. Um diese zu beenden, folgte der Vorschlag einer neuen Einteilung (s. Tab. 1) (*Davies und Amino 1993*). Diese Systematik deckt sich auch mit den jüngsten Erkenntnissen. Denn, außer der als „Hashimoto“ bekannten Verlaufsform mit Struma, gibt es eine Krankheitsentität ohne Struma bzw. auch eine mit Organatrophie. Und es gibt Belege dafür, dass diese Entitäten nur unterschiedliche Verlaufsformen der gleichen Erkrankung zu sein scheinen (*Carlé et al. 2009*). Erwähnenswert sei zudem noch die Sonderform einer HT, die Post Partum Thyreoiditis (PPT) (*Feldkamp 2009, Gärtner et al. 2002*). Die als Morbus Basedow bekannte Autoimmunerkrankung (Typ 3 Autoimmunthyreoiditis), welche durch stimulierende Antikörper gegen den TSH-Rezeptor gekennzeichnet ist, soll in dieser Arbeit jedoch nicht weiter thematisiert werden.

<p>Typ 1: Euthyreote Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis Typ I) 1A — mit Struma 1B — ohne Struma</p>	<p>Typ 2: Hypothyreote Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis Typ II) 2A — mit Struma („klassischer“ Hashimoto) 2B — ohne Struma (Primäres Myxödem, atrophische Thyreoiditis)</p>
---	---

Tab. 1: Klassifikation der Autoimmunthyreoiditis - modifiziert nach *Davies und Amino (1993)*

2.2.2 Epidemiologie

Verschiedene Studien haben sich zum Ziel gesetzt, eine Aussage über epidemiologische Maßdaten einer AIT zu geben. Ein aktueller systematischer Review schätzt dabei die Inzidenz der hypothyreoten Form auf 350 Fälle pro 100 000 Frauen je Jahr und 80 Fälle pro 100 000 Männer je Jahr. Dabei ist aber nicht auszuschließen, dass auch Probanden eingeschlossen wurden, die keine Autoimmunität der Schilddrüse aufwiesen (*McGrogan et al. 2008*). Inzidenzzahlen über die euthyreote Form lagen nicht vor. Die Prävalenz einer Hashimoto-Thyreoiditis, welche nicht nach Unterformen differenziert wurde, beträgt dagegen 5-10% und damit ist sie die häufigste Form aller Schilddrüsenentzündungen (*Herold 2013*). Zudem steigt die Inzidenz und damit auch die Prävalenz mit zunehmenden Alter an. Frauen sind dabei insgesamt 10- bis 20-mal häufiger betroffen (*Kumar et al. 2010*).

2.2.3 Klinik und Diagnose

Der Verlauf einer Hashimoto-Thyreoiditis ist in der Regel zunächst asymptomatisch. Aus diesem Grund bleibt die Erkrankung meist lange unbemerkt (*Herold 2013*). Wegweisend sind erst unspezifische Symptome, wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwäche, Obstipation, Kälteempfindlichkeit, Myopathie, Depression oder eine Gedächtnisstörung (*Feldkamp 2009*). Eine positive Familienanamnese für eine HT und assoziierte Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Diabetes Mellitus Typ 1 oder rheumatoide Arthritis (*Weetman 2011*), können die Verdachtsdiagnose erleichtern. Um den klinischen Verdacht zu bestätigen, wird zunächst TSH bestimmt. Ist dies über den laborabhängigen Normwert (z.B. 4,5 mIE/L) erhöht, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine Hypothyreose vor (vgl. Abb. 3). Die Bestimmung von freiem Thyroxin (fT₄), welches meist niedrig normal oder auch erniedrigt ist, dient der Diagnosesicherung und Einteilung in verschiedene Schweregrade (*Raue 2005*) (vgl. Abb. 3). An die Diagnose einer Schilddrüsenunterfunktion schließt sich die Bestimmung der Ursache an; die häufigste ist dabei eine HT. Als Bestätigung dient besonders die Bestimmung von TPO-Antikörpern (vgl. Abschnitt 2.2.3.2) sowie eine Schilddrüsensonographie, die im typischen Fall einen echoarmen Befund erbringt (*Hintze 2004*).

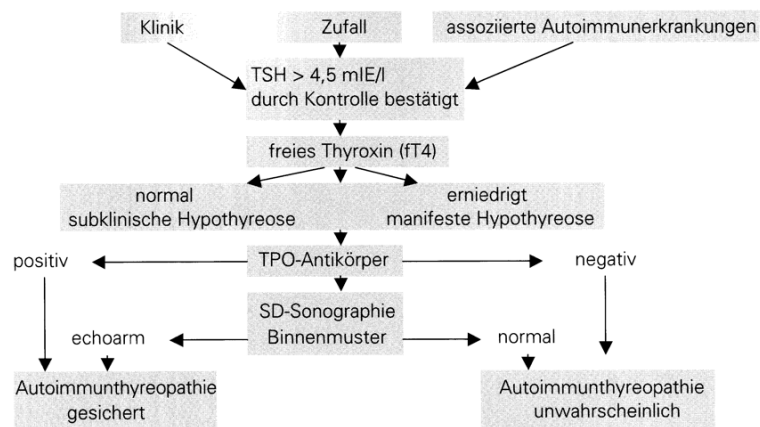


Abb. 3: Diagnostik der Hypothyreose (Raue 2005).

2.2.3.1 Pathologie

Es gibt zwei Verlaufsformen einer Hashimoto-Thyreoiditis, wie in Abschnitt 2.2.1 schon angedeutet wurde: Zum einen die „klassische“ Variante (Typ 1A und 2A), die mit einer Hypertrophie der Schilddrüse einhergeht, zum Anderen die atrophe Form namens „Ord-disease“ (Typ 1B und 2B), die zuerst von William Miller Ord beschrieben wurde (Ord 1878). Beiden gemeinsam ist eine zunehmende Destruktion des Schilddrüsengewebes durch eine lymphoplasmazelluläre Infiltration, welche über Monate und Jahre zu einer Hypothyreose führt (Perren et al. 2012).

2.2.3.2 Pathophysiologie

Der Körper besitzt einen ausgeklügelten Schutzmechanismus, um sich immunologisch gegen Krankheiten zu schützen. Dazu werden zufällig Immunzellen produziert, wobei aber auch solche entstehen können, die gegen Autoantigene gerichtet sind. Diese zu filtern, ist Aufgabe der zentralen Toleranz, im Thymus oder im Knochenmark, und der peripheren Toleranz, welche vorrangig in den sekundären lymphatischen Organen erfolgt. Auf bisher ungeklärte Weise wird diese Selbsttoleranz gestört (Weetman 2005), und es entstehen Zellen die gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind. Als Folge dieses Verlustes entwickelt sich bei entsprechender genetischer Disposition (Gärtner 2004b) eine chronische Autoimmunthyreoiditis, die sowohl mit Hilfe humoraler als auch zellulärer Mechanismen zur Gewebestrukturdestruktion führt. Trotz der vorrangigen Destruktion des Schilddrüsengewebes durch die zelluläre, ist die humorale Immunreaktion besonders für die Diagnostik - durch den Nachweis von Antikörpern - wichtig. Sie wird jedoch eher als Konsequenz auf die Gewebestrukturdestruktion durch die T-Zell-Antwort gesehen und spielt daher bei der

Pathogenese wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle (*Marcocci und Marino 2005*); lediglich komplementabhängige sowie antikörperabhängige Zyto-toxizität wurde für die Thyreoperoxidaseantikörper beschrieben (*Rebuffat et al. 2008*). Unter den vielfältigen Antikörpern, die gegen verschiedene Rezeptoren und Strukturen gerichtet sind, sind die eben genannten Antikörper, nämlich gegen die Thyreoperoxidase sowie gegen das Thyreoglobulin herauszustellen. Nur etwa 40 bis 50 % der Patienten mit einer AIT haben dabei erhöhte Tg-Ak, wohingegen 70 bis 80% erhöhte Werte für die TPO-Ak aufweisen (*Hintze 2004*). Man muss aber daran denken, dass auch gesunde Probanden teilweise erhöhte TPO-Ak aufweisen, weshalb positive Ak Befunde allein genommen nicht ausreichend zur Diagnose-sicherung sind (*Körber-Hafner und Körber 2005*). Normwerte für die Antikörper variieren je nach eingesetztem Assay; bei Radio- oder Enzymimmunoassay werden sie meist mit <100 IU/mL angegeben (*Lothar-Andreas Hotze und Schumm-Draeger 2003*). Studien legen zudem nahe, dass die TPO-Ak aufgrund ihrer intrazellulären Lokalisation in vivo keine direkte Wirkung auf die Thyreoperoxidase haben (*Saller et al. 1991, Song et al. 1996*). Daher wird dieser Parameter nur für den Nachweis einer HT und nicht regelrecht als Verlaufsparemeter genutzt.

2.2.4 Einflussfaktoren

Die Entstehung einer Hashimoto-Thyreoiditis ist multifaktoriell bedingt (vgl. Abb. 4). Nach Zwillingsstudien spielen dabei zu schätzungsweise 70 bis 80% genetische Faktoren eine Rolle (*Hansen et al. 2006*), wobei jedoch nicht gezeigt werden konnte, dass spezifische Genkonstellationen unabdingbar zur Entwicklung der Krankheit führen (*Tomer und Davies 2003*). Zur genetischen Komponente ist bekannt, dass bestimmte Aminosäuresequenzen der HLA-DR Bindetasche in starkem Zusammenhang mit dem Auftreten einer HT stehen. Studien zeigten eine Verbindung zwischen der atrophischen HT Form und HLA-DR3 sowie zwischen der Strumaform und HLA-DR5 (*Tomer und Davies 2003*). Neben diesen HLA-Subtypen sind auch andere genetische Faktoren hervorzuheben: Nämlich Defekte des Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4), einem negativen Regulator der T-Zell Aktivierung, Polymorphismen des CD40 Gens, welches als exprimiertes Oberflächenprotein die Immunzellantwort reguliert, Mutationen der Protein Tyrosin phosphatase 22 (PTPN22), einem weiteren Inhibitor der T-Zell Funktion, Dysfunktionen der regulatorischen T-Zellen und Veränderungen der Dendritischen Zellen (*Ganesh et al. 2006, Tomer und Davies*

2003). Aber auch viele Umweltfaktoren scheinen einen Beitrag zur Pathogenese zu leisten (Pearce und Kendall-Taylor 2005). Eine erhöhte Suszeptibilität für eine HT wurde z.B. beobachtet bei:

- Iodsupplementierung sowie hohen Ioddosen
- Sexualhormonen, wie Östrogen
- Fettleibigkeit (Saranac et al. 2011)
- niedriger Selenaufnahme
- verschiedenen Medikamenten, wie Interleukin-2 oder Interferon- α (Duntas 2008)
- verschiedenen Umweltstoffen und -giften, wie z.B. Polychlorierte Biphenyle (Brent 2010)

Diskutiert werden die Auswirkungen der Schwangerschaft, der postpartalen Periode, von Stress (Bartalena et al. 2006) und bakteriellen sowie viralen Infektionen (Kondrashova et al. 2008). Daraus lässt sich folgern, dass auf diesem Gebiet noch viele Studien durchgeführt werden müssen, um verlässlichere Aussagen treffen zu können. Zu beachten ist dabei auch, dass es schwierig ist, nur einen Faktor isoliert zu betrachten, da es unmöglich erscheint, alle anderen Faktoren in vivo - wie z.B. auch geographische Faktoren (Gärtner 2004a) - auszuklammern. Abschließend ist festzuhalten, dass sich eine Hashimoto-Thyreoiditis aufgrund der Kombination verschiedener Faktoren, u.a. Genetik, Umweltfaktoren und Stochastik, entwickelt (Prummel et al. 2004).

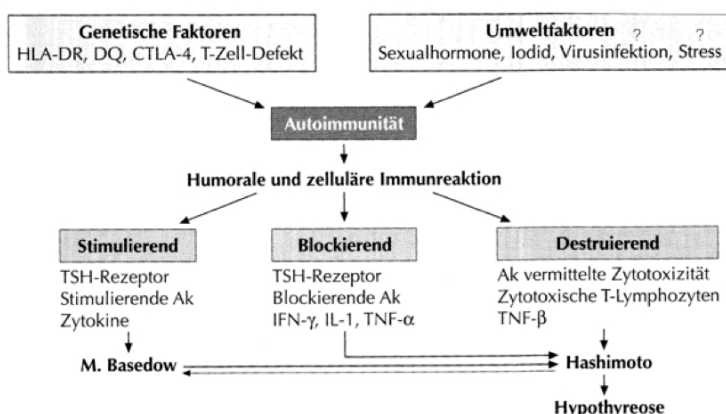


Abb. 4: Einflussfaktoren auf die Autoimmunthyreoiditis - modifiziert nach Gärtner (2004b)

2.2.5 Therapiemöglichkeiten

Goldstandard ist immer noch die Gabe von Schilddrüsenhormonen als Mono-, daher nur T₄, oder Kombinationstherapie, also T₄ und T₃ in einem bestimmtem Verhältnis

(Woeber 2005). Da dies nur eine symptomatische Therapie mit lebenslanger Schilddrüsenhormonsubstitution ist, sind vielfältige Therapieansätze in Erprobung, die zum Wiedererlangen der Selbsttoleranz führen sollen. Die Studienlage dazu ist aber noch nicht ausreichend, weshalb mögliche Ansätze noch in den Anfängen der klinischen Erprobung stehen (Chatenoud 2006, Ganesh et al. 2006). Neuere Studien zeigen aber, dass auch schon LT_4 eine immunmodulatorische Wirkung hat, indem es die TPO-Ak über mehrere Jahre merklich reduzieren kann (Padberg et al. 2001, Schmidt et al. 2008).

2.3 Rolle des Selen im Schilddrüsenhormonstoffwechsel

2.3.1 Allgemeines und Historisches

Seitdem 1817 Berzelius das Spurenelement Selen entdeckte, wurde es bis in die 1950er Jahre nur als potenziell toxischer Stoff betrachtet (RKI 2006, Schrauzer 1998). Erst ab 1957 kam es in der wissenschaftlichen Welt zum Umdenken, als eine Forschergruppe Selen als Präventionsmittel gegen Lebernekrose bei Ratten mit Vitamin-E Mangel einsetzte (Schwarz und Foltz 1957). Ab diesem Zeitpunkt kam es auf diesem Gebiet zu einem enormen Anstieg an wissenschaftlichen Publikationen (Arnér 2012). Verstärkt wurde diese Entwicklung durch zwei weitere Entdeckungen: Einerseits beschrieben Rotruck und Flohé 1973 die essenzielle Rolle des Selen für die Glutathionperoxidase (Flohé et al. 1973, Rotruck et al. 1973). Andererseits sprach man diesem Element in den letzten zehn Jahren sogar eine Art „Wunderwirkung“ besonders gegen kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs zu, was in jüngst erschienenen systematischen Reviews der renommierten Cochrane Database anhand der aktuellen Studienlage allerdings nicht nachgewiesen werden konnte (Dennert et al. 2011, Rees et al. 2013).

2.3.2 Selenormwerte sowie -mangel und -überschuss

Eine normwertige Selenversorgung wird gemessen an Blutselenwerten im Bereich von 0,8-1,1 $\mu\text{mol/L}$ bzw. 63-87 $\mu\text{g/L}$ (Siegenthaler und Blum 2006). Dazu wird für Menschen ab dem 15. Lebensjahr eine Selenzufuhr von 30-70 $\mu\text{g/Tag}$ empfohlen (DGE 2013). In seltenen Fällen ist die Aufnahme aber derartig mangelhaft, dass es zu einer Unterversorgung mit Selen kommt, z.B. in Teilen von China. Dabei können Erkrankungen wie die Keshan-Krankheit, eine endemische Kardiomyopathie oder

das Kashin-Beck-Syndrom, eine endemische Osteoarthritis, entstehen (*Schrauzer 1998*). Zudem kann es bei kombiniertem Selen- und Iodmangel zum so genannten myxödematösen Kretinismus kommen. Dieser ist durch eine klinisch manifeste Hypothyreose mit Struma und Myxödem gekennzeichnet (*Contempre et al. 1991, Contempre et al. 1992, Vanderpas et al. 1993*). Wie schon sehr früh bekannt war, wirkt Selen ab einer gewissen Dosis auch toxisch und führt zu Vergiftungssymptomen wie Haarverlust, Ausfallen der Fingernägel, Hautläsionen oder Störungen des ZNS (*Schrauzer 1998*). Als „upper recommended level“ (URL) werden daher 400 µg/Tag empfohlen und der „upper tolerable level“ (UTL) wird mit 800 µg/Tag (*Gärtner 2005*) angegeben. Der Zusammenhang zwischen Überdosierung und Mangel äußert sich in einer U-förmigen Beziehung (vgl. Abb. 5). Sowohl ein Mangel als auch ein Überschuss an einem Element führen nämlich zu einer überschießenden Reaktion, weshalb ein homöostatischer Bereich angestrebt werden sollte, in dem die positiven Effekte überwiegen oder wenigstens keine nachteiligen Effekte entstehen (*Hayes 2007*).

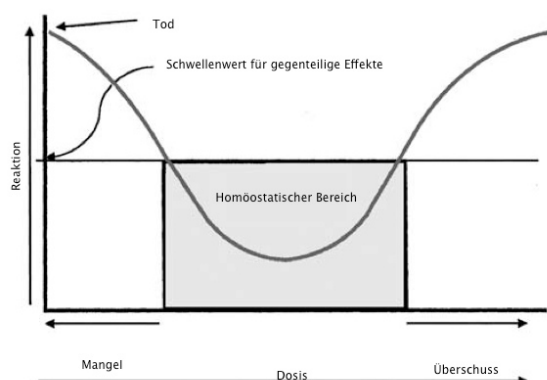


Abb. 5: U-Kurve - Zusammenhang zwischen Überdosierung und Mangel an einem Element und gesundheitsschädlicher Reaktion - modifiziert nach *Hayes (2007)*

2.3.3 Darstellung ausgewählter selenabhängiger Systeme im Körper

Bis heute wurden 25 Selenoproteine identifiziert, von denen 4 für die Schilddrüse herausragenden Enzyme, nämlich die Deiodasen, die Glutathionperoxidasen, die Thioredoxinreduktasen sowie das Selenoprotein P näher betrachtet werden sollen (*Schomburg 2012*). Die Bedeutung von Selen für die Schilddrüse wird auch dadurch deutlich, dass der höchste Gehalt dieses Spurenelements in Form der Selenoproteine in diesem Gewebe vorherrscht (*Dickson und Tomlinson 1967*). Wie schon im Abschnitt 2.1.2 erwähnt, sind dabei die Deiodasen essentiell für die Schilddrüsen-

funktion, vorrangig für die Aktivierung bzw. Deaktivierung der Hormone. Drei verschiedene Deiodasen (DIOs) sind bis heute bekannt, deren hervorzuhebendes gemeinsames Charakteristikum das selenocysteinhaltige aktive Zentrum ist (*Zavacki et al. 2012*). Zuerst sei die Typ I Deiodase (DIO1) genannt, die sich überwiegend an der inneren Plasmamembranoberfläche befindet. Diese besitzt eine geringe Affinität für die Umsetzung von T_4 zu T_3 und hat daher nur einen Anteil von 20 bis 30 Prozent an der gesamten T_3 -Produktion eines euthyreoten Menschen. Anders als die DIO1 ist die DIO2 intrazellulär am endoplasmatischen Retikulum gebunden, was in Verbindung mit der affineren Bindung an T_4 für eine erhöhte intrazelluläre Produktion von T_3 sprechen könnte (*Bianco und Larsen 2005*). Zu nennen sei noch die DIO3, deren Lokalisation, außen an der Plasmamembranoberfläche, diese für die Deaktivierung von zirkulierendem T_4 und T_3 prädestiniert. Abschließend sei noch erwähnt, dass die verschiedenen Deiodasen auch T_3 und rT_3 weiter abbauen können. Wenn nun ein Mangel an Selen vorliegt, soll die Aktivität der DIO1 und DIO2 sinken und damit weniger intrazelluläres T_3 produziert werden (*Beckett et al. 1989, Meinhold et al. 1993*), was wiederum per Feedback-Regulation zu einem erhöhten TSH-Spiegel führt. Dies soll jedoch erst bei größeren Mangelzuständen geschehen, da nur geringe Mengen an Selen für die Funktionsfähigkeit der Deiodasen gebraucht werden. Die anschließend vorgestellten Stoffwechselwege, wie die der Glutathionperoxidasen sowie Thioredoxinreduktasen, sollen aber schon bei geringeren Selenkonzentrationen - ohne Mangelzustand - vermindert sein (*Köhrle 2013*). Die Enzyme der Glutathionperoxidase-Familie (GPx's) setzen dabei H_2O_2 zu Wasser um. Damit erfüllen sie eine antioxidative Funktion im Schilddrüsenstoffwechsel, indem sie das anfallende Wasserstoffperoxid neutralisieren. 5 der 8 menschlichen Glutathionperoxidasen benötigen für ihre Enzymfunktion obligat Selen im aktiven Zentrum (GPx1, GPx2, GPx3, GPx4, GPx6) (*Flohé und Brigelius-Flohé 2012*). Herauszustellen ist dabei die GPx3 in den Thyreozyten: Eine anerkannte Hypothese besagt, dass dieses Enzym von den Schilddrüsenzellen kontrolliert synthetisiert und sezerniert werden kann. Bei TSH Stimulation wird GPx3 dann apikal nicht sezerniert; es stehen daher mehr Wasserstoffperoxidmoleküle zur Oxidation von Iodid zur Verfügung. Innerhalb der Plasmamembran wird dieses Enzym in Verbindung mit der cytosolischen GPx (GPx1), den Thioredoxinreduktasen und Katalasen (*Köhrle et al. 2005*) vermehrt produziert, welche das diffundierende Wasserstoffperoxid neutralisieren (vgl. Abb. 6 links). Im basalen Zustand kommt es umgekehrt zur erhöhten

apikalen Produktion und damit Degradation von H_2O_2 und schließlich zur verminderten Schilddrüsenproduktion (vgl. Abb. 6 rechts). Eine Knockout-Tiermodellstudie - die Selenoproteinbiosynthese wurde ausgeschaltet - von Chiu-Ugalde et al. (2012) kommt dagegen zu dem Ergebnis, dass der Expression der GPx nur eine untergeordnete Rolle als antioxidative Komponente und damit für das Überleben der Thyreozyten zukommt. Neben diesen zwei wichtigen Enzymklassen gehören auch die Thioredoxinreduktasen (TRs) zu den selenabhängigen Enzymen, denen wahrscheinlich auch eine Rolle als Oxidationsschutz zukommt. Abschließend sei noch das Selenoprotein P genannt, dessen Bedeutung neben einer Transportfunktion auch in dem Schutz gegen oxidative Stoffe gesehen wird (*Beckett und Arthur 2005*).

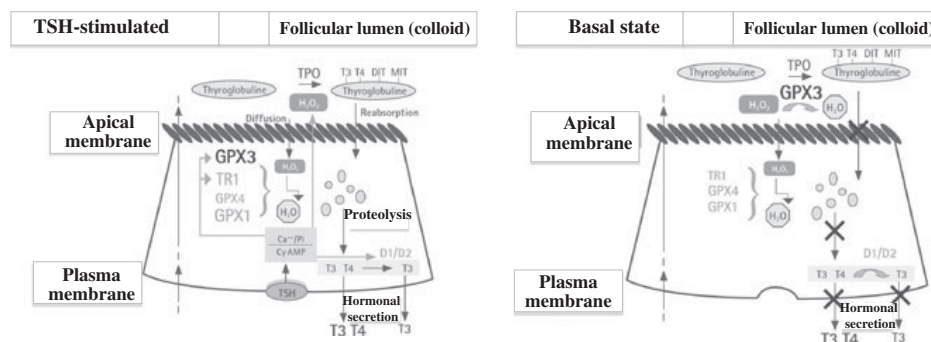


Abb. 6: Rolle der Glutathionperoxidase in der Synthese der Schilddrüsenhormone - aus *Drutel et al. (2012)*; modifiziert nach *Beckett und Arthur (2005)*

2.4 Evidenzbasierte Medizin und systematische Reviews

„Die evidenzbasierte Medizin (EbM) ist der gewissenhafte, ausdrückliche und abwägende Gebrauch der gegenwärtig besten wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten“ (*Sackett et al. 1996*). In der Praxis bedeutet dies, sowohl dass klinische Erfahrung als auch Studienergebnisse gebündelt werden müssen, um eine optimale Behandlung für den Patienten zu gewährleisten. Um dabei, aufgrund der großen Masse an Fachliteratur, eine Übersicht zu einer spezifischen Fragestellung zu bekommen, bedient man sich systematischer Reviews: „Ein systematischer Review ist ein wissenschaftlicher Artikel, in dem relevante Studien identifiziert, ihre Qualität bewertet und ihre Ergebnisse nach wissenschaftlichen Methoden zusammengefasst werden“ (*Kunz et al. 2009*).

3 Zielstellung

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkung des Spurenelements Selen auf die Entstehung und den Verlauf einer Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto zu untersuchen. Dazu wurde, angelehnt an die Leitlinien des Cochrane Handbooks, eine systematische Frage nach dem PICO-Schema (Participants, Interventions, Comparisons and Outcomes) erstellt (*Higgins und Green 2011*):

„Verursacht bei Mensch und Tier (Participants) die Gabe von Selen oder ein ausreichender Selenstatus (Intervention) im Vergleich zu einer Placebogruppe bzw. einer selenarmen Kontrollgruppe (Comparison) eine Beeinflussung der HT-Entstehung oder eine Veränderung von deren Verlauf (Outcome)?„

Diese Frage wurde bewusst sehr umfassend formuliert, da dieses Forschungsgebiet noch sehr jung ist, weshalb nur wenige Studien zu dieser Thematik veröffentlicht wurden. Außerdem wurden neben den wenigen identifizierten randomisierten kontrollierten Studien, die als Goldstandard fungieren (*Kunz et al. 2009*), auch Studien anderer Evidenzgrade eingeschlossen, um einen möglichst großen Überblick zu schaffen. Eine zusammenfassende systematische Übersichtsarbeit bietet sich bei der vorliegenden Fragestellung an, da die Ergebnisse aus den verschiedenen Studien sehr inkonsistent waren.

4 Material und Methoden

4.1 Hintergrund

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich um eine zusammenfassende systematische Übersichtsarbeit. Als Arbeitsgrundlage diente dafür an erster Stelle das „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ (*Higgins und Green 2011*). Außerdem fanden sich Informationen zu einer derartigen Arbeit in dem Buch „Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analyse“ von *Kunz et al. (2009)*.

In solchen Arbeiten wird angestrebt, primär randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zu verwenden (*Higgins und Green 2011*). Dies erschien anhand der speziellen Fragestellung und des relativ neuen Forschungsthemas als nicht ausreichend, weshalb auch Studien anderer Evidenzgrade, wie experimentelle Studien, Querschnittsstudien oder auch Labor- und Tierversuchsergebnisse, mit einbezogen wurden.

4.2 Literaturrecherche

Nachdem eine Fragestellung formuliert worden ist, ergibt sich das Problem, die entsprechenden Studien zu identifizieren, um diese adäquat zu beantworten. Dazu bedient man sich einer systematischen Literaturrecherche in Medizindatenbanken, wie MEDLINE oder EMBASE. Ziel ist es, die Suche so umfassend wie möglich zu gestalten, um alle relevanten Studien zu identifizieren. Die Schwierigkeit besteht aber darin, dass man auf der anderen Seite nicht zu viele Treffer erzielen sollte, da dies zu Ungunsten der Genauigkeit gehen würde. Dieser Sachverhalt wird durch die beiden Begrifflichkeiten Sensitivität und Präzision näher beschrieben. Die Sensitivität ist dabei der Quotient aus der Anzahl von relevanten identifizierten Studien und der gesamten Anzahl der relevanten existierenden Studien. Sie dient als Maßstab für die Vollständigkeit einer Suchstrategie. Unter der Präzision wiederum versteht man den Anteil der relevanten identifizierten Studien geteilt durch die gesamten gefundenen Studien. Sie ist also ein Maß dafür, inwieweit irrelevante Studien durch die Suchstrategie ausgeschlossen werden können. Ziel einer guten Literaturrecherche sollte es sein, ein Mittelmaß zwischen beiden Werten zu finden, weshalb diese auch mehrmals durchgeführt werden sollte, um dadurch eine gute Näherung an ein optimales Ergebnis zu erreichen (*Higgins und Green 2011, Kunz et al. 2009*).

Bei der Suche kann es zu systematische Verzerrungen kommen, welche den wirklichen Effekt einer Exposition oder auch Intervention entweder über- oder unterschätzen. Unter diesen auch als „Bias“ genannten Fehlern ist an erster Stelle der Publikationsbias zu nennen. Denn es steht außer Frage, dass Studien, deren Ergebnisse nicht signifikant sind - trotz einer möglichen klinischen Relevanz - eher seltener bis gar nicht veröffentlicht werden (*Hopewell et al. 2009*). Auch Studien, die stark von einer vorherrschenden Meinung abweichen, haben es schwer, veröffentlicht zu werden. Um einen Publikationsbias zu vermindern oder im Idealfall zu verhindern, bietet sich die umfassende Recherche in möglichst vielen Datenbanken sowie eine Funnel-Plot-Analyse an. Bei dieser Analyse werden die Studien entsprechend ihrem Ergebnis - negativ, neutral oder positiv - sowie ihrer Studiengröße auf ein kartesisches Koordinatensystem aufgetragen. Ist die Verteilung dabei symmetrisch, kann auf eine ausgewogene Studienverteilung geschlossen werden, welche statistisch zu erwarten gewesen wäre. Jedoch ist diese Analyse nur aussagekräftig, wenn auch mehrere Studien mit sehr hohen Patientenzahlen existieren und die Qualität der Studien vergleichbar ist (*Kunz et al. 2009*). Diese Voraussetzungen waren in der vorliegenden Arbeit nicht erfüllt, weshalb dieses Verfahren hier nicht angewandt wurde. Eine weitere Form des „Bias“ ist der so genannte „Language-Bias“. Dieser ist dadurch gekennzeichnet, dass tendenziell nur Studien auf Englisch in einen Review einbezogen werden. Dies kann zu nicht abschätzbaren Fehlern führen. Mehr und mehr Studien werden aber heutzutage von Anfang an in Englisch veröffentlicht. Für den Abstract ist die englische Veröffentlichung weit häufiger als die des Volltextes (*Higgins und Green 2011*). Neben den Beschriebenen gibt es zudem noch unzählige „Bias“-Formen, wie den Mehrfachpublikationsbias oder den „Time Lag Bias“, die nicht weiter thematisiert werden sollen, da deren Bedeutung für die Literatursauswahl im vorliegenden Fall als untergeordnet zu betrachten ist.

4.3 Suchstrategie

Es wurde eine umfassende Suche in verschiedenen medizinischen Datenbanken angestellt: Einerseits in MEDLINE, welches mit Hilfe von Pubmed, einer Meta-Datenbank, durchsucht wurde. MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System) ist dabei die bibliographische Datenbank der „National Library of Medicine“, deren Datensatz viele wissenschaftlichen Teilgebiete - wie Medizin, Pflege, Tier-, Zahnmedizin, öffentliches Gesundheitswesen und präklinische Wissenschaften, z. B.

Molekularbiologie - abdeckt. Sie beinhaltet bibliographische Zitationen und Abstracts aus über 5600 Journals der Welt - insgesamt etwa 20 Millionen Stück, welche seit Mitte der 1960er Jahre veröffentlicht wurden (*Kathi Canese 2002, U.S. National Library of Medicine 2014b*). Andererseits in MEDPILOT, einer virtuellen Fachbibliothek, die in Zusammenarbeit zwischen der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin (ZBMed) und dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) entwickelt wurde. Neben der Pubmedsuche identifiziert dieses System auch eine große Anzahl an deutschsprachiger Literatur (*Medpilot 2013*).

Verschiedene Kombinationen der Begriffe „selenium“, „thyroid“, „thyroiditis“, „auto-immune“, „hashimoto“, „hypothyroidism“, „environment“, „trace element“, „antibody“, „cytokine“, „genetic“ und „immune“ wurden zur Umsetzung der Suchstrategie verwendet. Als Hilfsmittel diente dabei das kontrollierte Vokabular von Pubmed namens MeSH (Medical Subject Headings). Mit Hilfe dieses Thesaurus werden Wörter mit gleicher Bedeutung als standardisierte Schlagwörter zusammengefasst, was zu einer übersichtlicheren Indexierung in Pubmed führt (*U.S. National Library of Medicine 2014a*). Neben den aufgefunden Arbeiten wurden zusätzlich auch die Literaturangaben in diesen untersucht, um weitere relevante Studien ausfindig zu machen.

4.4 Bearbeiten der Literatur

Verschiedene Kriterien waren maßgebend, dass eine gefundene Studie in diesen Review eingeschlossen wurde.

Als Einschlusskriterien wurden definiert:

- Publikationen ohne Sprachrestriktionen
- prospektive, retrospektive Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien, systematische Reviews, unsystematische Reviews, randomisierte kontrollierte Studien, Meta-Analysen, Fallberichte, Tier- und Zellversuche

Ausschlusskriterien waren die Folgenden:

- Expertenmeinungen, Leserbriefe

4.4.1 Datenselektion

Es wurde die oben beschriebene Suchstrategie angewandt. Die entsprechenden Suchkommandos dazu befinden sich im Anhang. Die als relevant identifizierten

Studien, welche die Einschlusskriterien zu erfüllen schienen, wurden nach Prüfung des Abstracts als Volltext besorgt. Dies geschah mit Hilfe des Zugangs zur Thüringer Universität- und Landesbibliothek (ThULB), ihres Fernleihdienstes sowie des Dokumentenlieferdienstes der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin in Köln (ZBMed). Daraufhin wurden auch die Literaturverzeichnisse der entsprechenden Arbeiten gesichtet und bei Bedarf weitere Arbeiten im Volltext besorgt.

Nach genauere Prüfung der Studien wurden diejenigen einbezogen, welche die Einschlusskriterien erfüllten und daher als relevant für diesen Review erschienen.

4.4.2 Datenextraktion

Entgegen der angestrebten Vorgehensweise, einen systematischen Review nur mit Hilfe von randomisierten kontrollierten Studien durchzuführen, hatte sich diese Arbeit zum Ziel gesetzt, einen möglichst umfassenden Überblick über das Problemfeld zu geben. Dies erscheint bei alleiniger Inklusion von RCTs als unzureichend. Zu diesem Zweck wurden Arbeiten nahezu aller Evidenzgrade mit einbezogen.

4.4.3 Qualitätsbewertung

Zur Qualitätsbewertung wurden die aufgefunden Studien anhand ihres Typs in verschiedene Evidenzgrade eingeteilt. Dazu diente eine modifizierte Anpassung der Empfehlungen des „Oxford Centre for Evidence Based Medicine“ (*Phillips et al. 2009*), welche im Folgenden dargestellt wird:

Evidenzgrad I: Systematische Reviews von RCTs

Evidenzgrad II: Randomisierte Kontrollierte Studien (RCTs)

Evidenzgrad III: Systematische Reviews nicht randomisierter kontrollierter Studien

Evidenzgrad IVa: prospektive Kohortenstudien

Evidenzgrad IVb: retrospektive Kohortenstudien

Evidenzgrad V: Fall-Kontroll Studien

Evidenzgrad VI: Querschnittsstudien

Evidenzgrad VII: Fallberichte

Evidenzgrad VIII: Unsystematische Reviews

Da Expertenmeinungen und Leserbriefe in dieser Arbeit keine Berücksichtigung fanden, wurden sie in dieser Auflistung auch nicht erwähnt. Zu den verschiedenen Evidenzgraden wurde ferner noch die Einteilung in Tier- und Zellversuche festgelegt.

Neben dieser Einteilung wurden nur die Humaninterventionsstudien (Abschnitt 5.2.1.1) im Volltext mit Hilfe einer Checkliste, welche sich im Anhang befindet, bewertet. Einerseits diene dies dazu, die Qualität der eingeschlossenen Studien zu bewerten. Andererseits konnte daraus die Aussagekraft der betreffenden Arbeiten besser evaluiert werden, was zu einer sinnvolleren Einordnung dieser im Zuge der Diskussion führte (*Kunz et al. 2009*).

5 Ergebnisse

Durch MEDLINE sowie Medpilot wurden die Studien mit Hilfe der im Anhang befindlichen Suchkommandos aufgefunden. Die Summe von 2774 Artikeln repräsentiert dabei die Anzahl der verschiedenen Ergebnisse, die mit Hilfe von Medpilot identifiziert wurden. Nach Prüfung dieser Studien anhand des Titels und des Abstracts, wurden die Studien, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllten, aus der weiteren Vorgehensweise ausgeschlossen. Die Volltexte der relevanten Arbeiten wurden dagegen, soweit vorhanden, besorgt. Diese 87 Arbeiten wurden gelesen und kritisch im Bezug zu den Einschlusskriterien bewertet. Arbeiten, denen durch diese Prüfung keine Bedeutung für die Beantwortung der formulierten Fragestellung zugemessen wurde, wurden vom Review ausgeschlossen. Dies waren insgesamt 34. Anhand der Literaturverzeichnisse der Arbeiten wurden noch weitere 5 Arbeiten identifiziert. Übrig geblieben sind schließlich 58 Artikel, die in diesem Review zusammengefasst und bewertet wurden. Die Suche erfolgte dabei von Juni 2013 bis Oktober 2014.

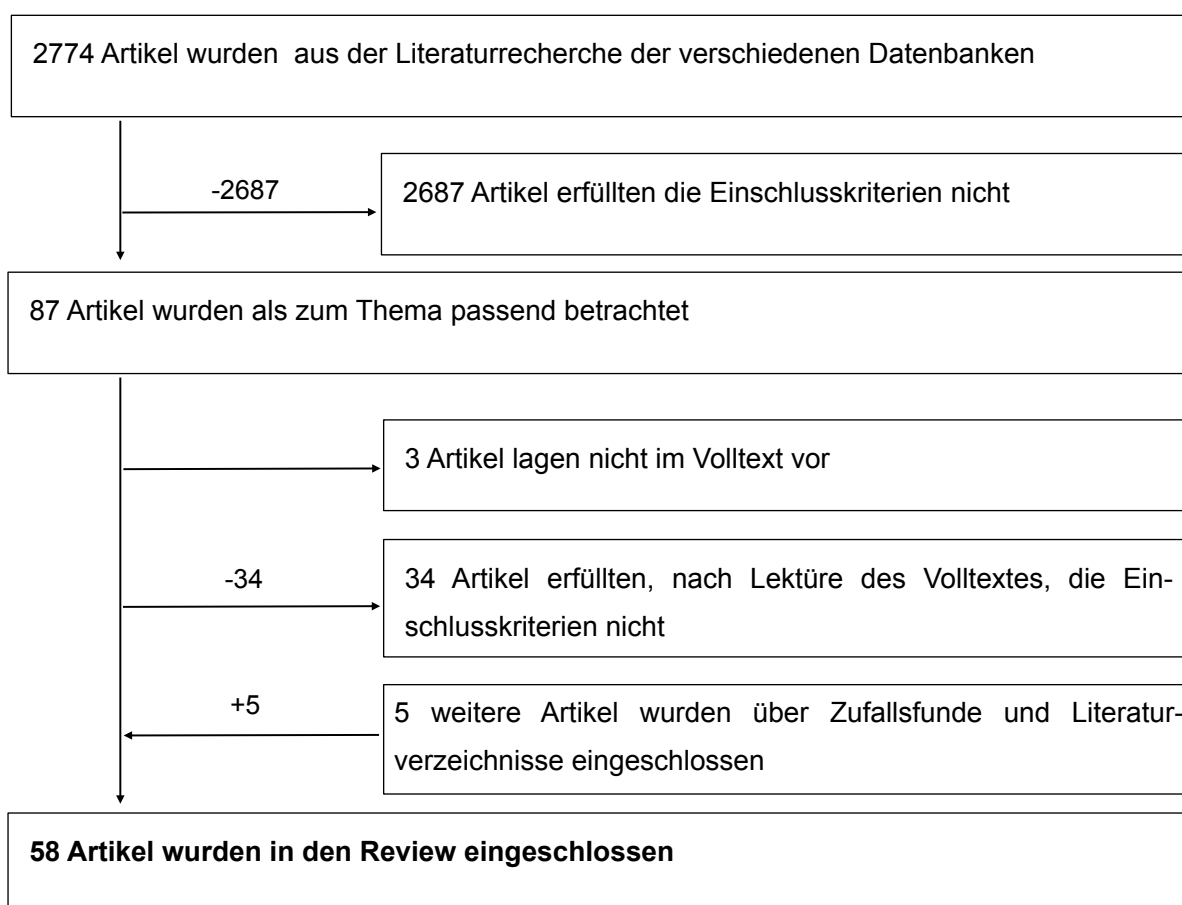


Abb. 7: Auswahl der Arbeiten

5.1 Übersicht über die relevanten Studien

Die Studien wurden anhand der beschriebenen Evidenzgrade eingeteilt und in dieser Tabelle zusammengefasst.

Evidenzgrad und Art der Studien	Anzahl der Studien
Evidenzgrad I: Systematische Reviews von RCTs	2
Evidenzgrad II: Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)	20
Evidenzgrad III: Systematische Reviews nicht randomisierter kontrollierter Studien	0
Evidenzgrad IVa: Prospektive Kohortenstudien	1
Evidenzgrad IVb: Retrospektive Kohortenstudien	2
Evidenzgrad V: Fall-Kontroll-Studien	4
Evidenzgrad VI: Querschnittstudien	2
Evidenzgrad VII: Fallberichte	1
Evidenzgrad VIII: Unsystematische Reviews	19
Tierversuchs-Studien	4
Zellversuch-Studien	3

Tab. 2: Einordnung der Literatur nach Evidenzgrad

5.2 Beschreibung der einzelnen Studien

Legende: „EG“= Evidenzgrad; „ZF“= Generierung Zufallsfolge; „TZ“= Verdeckte Therapiezuweisung; „VB“= Verblindung; „SA“= Beschreibung Studienabbrüche; „PO“= Population: vollständige Tests; „IV“= Intervention; „VG“= Vergleichsgruppe; „ZG“= Zielgröße; „RO“= Qualitative Rangordnung; „F“= Fazit; „/“ = Nicht angegeben oder unklar; „-“ = Inadäquat; „+“ = Adäquat; „ns“ = nicht sinnvoll; „pos“= positiv; „neg“=negativ; „oaB“= ohne abschließende Bewertung; *Anmerkung:* Studie *Duntas et al. (2008)* (Seite 43) Fazit: positiv (ungenannt in der Auflistung, weil nur der Abstract vorlag)

Studie (EG) [Seitenzahl]	ZF	TZ	VB	SA	PO	IV	VG	ZG	F	RO
<i>Bhuyan et al. 2012 (II) [36]</i>	/	/	-	/	-	+	+	+	pos	4,5
<i>Zhu et al. 2012 (II) [36]</i>	/	/	-	/	+	+	+	+	pos	3,5
<i>Anastasilakis et al. 2012 (II) [37]</i>	-	-	-	+	+	+	-	+	neg	5
<i>Onal et al. 2012 (II) [37]</i>	-	-	-	+	+	+	+	-	oaB	5
<i>Przybylik-Mazurek et al. 2011 (V) [38]</i>	/	/	-	/	+	+	+	+	neg	3,5
<i>Krysiak und Okopien 2011 (II) [68]</i>	/	+	+	/	+	+	+	+	pos	2
<i>Nacamulli et al. 2010 (II) [39]</i>	/	/	-	/	+	+	-	+	pos	4,5
<i>Zagrodzki und Przybylik-Mazurek (V) [40]</i>	/	/	-	/	+	+	+	+	neg	3,5
<i>Ranjbar et al. 2010 (II) [40]</i>	/	/	/	/	+	+	-	+	pos	4
<i>Bonfig et al. 2010 (II) [41]</i>	-	/	-	/	+	+	-	+	neg	5
<i>Kvicala et al. 2009 (II) [42]</i>	/	/	/	/	+	+	/	+	neg	3,5
<i>Balázs 2008 (II) [44]</i>	/	/	-	/	+	+	+	+	pos	3,5
<i>Karanikas et al. 2008 (II) [44]</i>	/	-	-	/	+	+	+	+	oaB	4
<i>Zagrodzki und Ratajczak 2008 (VII) [45]</i>	ns	ns	ns	ns	+	+	ns	+	pos	ns
<i>Erdal et al. 2008 (V) [46]</i>	/	/	-	/	/	+	+	-	neg	5
<i>Mazokopakis et al. 2007 (II) [47]</i>	/	/	-	/	/	+	+	+	pos	4
<i>Negro et al. 2007 (II) [47]</i>	/	-	-	+	+	+	+	+	pos	3,5
<i>Hellwig 2007 (II) [49]</i>	/	/	-	/	+	+	+	+	pos	3,5
<i>Scheck und Adler 2007 (II) [50]</i>	/	/	/	+	+	+	+	+	pos	2,5
<i>Turker et al. 2006 (II) [51]</i>	/	/	-	/	+	+	+	+	pos	3,5
<i>Duntas et al. 2003 (II) [52]</i>	/	/	-	/	+	+	+	+	pos	3,5
<i>Gärtner und Gasnier 2003 (II) [53]</i>	/	/	-	/	-	+	+	+	pos	4,5
<i>Gärtner et al. 2002 (II) [54]</i>	/	/	-	/	+	+	+	+	pos	3,5
<i>Schmidt et al. 1998 (IVa) [55]</i>	-	-	-	+	+	+	-	+	pos	5
<i>Ericsson et al. 1993 (V) [56]</i>	/	/	-	/	+	+	+	+	neg	3,5

Tab. 3: Studienbewertungsprotokollergebnisse der Humaninterventionsstudien (vgl. Anhang)

Tab. 4: Darstellung vergleichbarer Antikörperstudien

Studie [Seitenzahl]	Studientyp und Erhebungsland	Anzahl Verum/ Placebo	LT ₄ Therapie	Selendosis/ -art	Messmethode TPO- / Tg-Ak	Studien- dauer (Monate)	Wichtige Ergebnisse
Bhuyan et al. 2012 [36]	prospektive placebokontrollierte Studie bei indischen AIT-Patienten	30 ♀ und ♂/ 30 ♀ und ♂	Ja	200 µg/d Natriumselenit	Chemolumineszenz Immunoassay	3	durchschnittliche TPO-Ak Konzentration (Ausgangswerte ≈ 700 IU/mL) ↓ um 49,5% (p<0,013); ein Patient mit Hypothyreose und TPO-Ak >1000 IU/mL zeigte eine vollständige Reduktion der Ak-Werte in den Normbereich; Selenwerte blieben ungenannt
Zhu et al. 2012 [36]	prospektive placebokontrollierte Studie bei chinesischen AIT-Patienten	77 ♂/ 57 ♀	Ja	200 µg/d Selenhefe	Immunitite 1000	6	TPO-Ak (Ausgangswerte ≈ 1000 IU/mL) ↓ um ca. 25%, p<0,05; ein Teil der Patienten war Non-Responder, bei denen die TPO-Ak Konzentration unverändert blieb oder sogar ↑; Selenwerte ↑ (von ca. 90 auf 190 µg/L; p<0,05)
Anastasi-lakis et al. 2012 [37]	prospektive placebokontrollierte Studie bei griechischen AIT-Patienten	61 ♀ und ♂/ 25 ♀ und ♂	Ja	200 µg/d Selenomethionin	Chemolumineszenz Immunoassay	6	keine statistisch signifikante Änderung der TPO-Ak (Ausgangswerte ≈ 600 IU/mL); Selenwerte ↑ (Steigerung in der 6 Monate behandelten Gruppe größer als Kontroll- und 3-Monatsgruppe); Feinnadelbiopsie (1 von 12 Probanden: ↓ Lymphozytenzahl)
Onal et al. 2012 [37]	prospektive placebokontrollierte Studie bei türkischen AIT-Patienten (Kinder!)	23 ♀ und ♂/ 30 ♀ und ♂	Nein	50 µg/d Selenomethionin	Chemolumineszenz Immunoassay	3	keine statistisch signifikante Änderung der TPO-Ak (Ausgangswerte ≈ 200 IU/mL); Selenwerte unverändert; bei 8 Respondern (nur ♀) statistisch signifikante (p= 0,007) Regression des Schilddrüsenvolumens auf Normwerte
Krysiak und Okopien 2011 [68]	prospektive placebokontrollierte Studie bei polnischen AIT-Patienten (noch euthyreot!)	165 ♀/ 42 ♀	teil-wei-se	200 µg/d Selenomethionin alleine oder in Kombination mit LT ₄	Radioligand Assay	6	TPO-Ak (Ausgangswerte ≈ 1800 IU/mL) ↓ um ca. 41%, p<0,001 in der Gruppe mit alleinige Selengabe; TPO-Ak (Ausgangswerte ≈ 1800 IU/mL) ↓ um ca. 74%, p<0,001 in der Kombinationsgruppe (LT ₄ + SeMe); Selenwerte anfangs normwertig (laut Autoren mit ca. 57,5 µg/L), weiterer Verlauf wurde nicht untersucht; verbessertes Cytokinexpressionsmuster
Nacamulli et al. 2010 [39]	prospektive placebokontrollierte Studie bei italienischen AIT-Patienten	46 ♀ und ♂/ 30 ♀ und ♂	Nein	80 µg/d Natriumselenit	Immuno-metrischer Assay	12	keine deutliche Änderung der TPO-Ak nach 6 Monaten; TPO-Ak (Ausgangswerte ≈ 170 IU/mL) ↓ um 30% (p=0,0001) nach 12 Monaten; Selenwerte blieben ungenannt; Echogenitätsveränderung: In der Verumgruppe in 50% der Fälle nach 12 Monaten verbessert, verglichen mit 12% in der Placebogruppe (p=0,0002)

Studie [Seiten- zahl]	Studientyp und Erhebungsland	Anzahl Verum/ Placebo	LT ₄ Ther- apie	Selendosis/- art	Messmethode TPO- / Tg-Ak	Studien- dauer (Monate)	Wichtige Ergebnisse
Ranjbar et al. 2010 [40]	prospektive placebokontrollierte Studie bei türkischen AIT- Patienten (Kinder!)	18 ♀ und ♂/ 14 ♀ und ♂	Ja	10 µg/kg Körpergewicht Natriumselenit (fehlende Angabe über Häufigkeit)	ungenannt	6	TPO-Ak (Ausgangswerte ≈ 800 IU/mL) ↓ um ca. 40% (p<0,05); Selenwerte ↑ (von ca. 60 auf 100 µg/L; p<0,05), signifikant besseres Befinden in der Verumgruppe (p<0,05) - mit Hilfe einer visuellen Analogskala gemessen
Bonfig et al. 2010 [41]	prospektive placebokontrollierte Studie bei deutschen AIT- Patienten (Kinder!)	31 ♀ und ♂/ 18 ♀ und ♂	Ja	100 µg/d (13 ♀ und ♂) bzw. 200 µg/d (18 ♀ und ♂) Natriumselenit	Enzym Lumineszenz Assay	12	keine statistisch signifikante Änderung der TPO-Ak in den Therapiegruppen, weder in der höheren - 200 µg - noch in der niedrigeren Dosis von 100 µg; Selenwerte blieben ungenannt
Balázs 2008 [44]	prospektive placebokontrollierte Studie bei ungarischen AIT- Patienten	70 ♀ und ♂/ 62 ♀ und ♂	Ja	200 µg/d Seleno- methionin	Atomabsorptions- spektrometrie	12	TPO-Ak (Ausgangswerte ≈ 1000 IU/mL) ↓ um ca. 60% (p<0,001); Selenwerte ↑ (von µmol/L umgerechnet: von ca. 60 auf 110 µg/L; p<0,05); Im Ultraschall keine Änderung des Schilddrüsenvolumens, nur marginale Verkleinerung von Strumen; inverser Zusammenhang zwischen Höhe der TPO-Ak und Antioxidantienstatus
Karanikas et al. 2008 [44]	prospektive placebokontrollierte Studie bei österreichischen AIT-Patienten	18 ♀/ 18 ♀	Ja	200 µg/d Natriumselenit	Immuliite 2000	3	Keine statistisch signifikante Änderung der TPO-Ak (Ausgangswerte ≈ 500 IU/mL); Selenwerte ↑ (von ca. 75 auf 125 µg/L; p<0,05); Keine Änderung des Cytokinexpressionsmuster; subjektive Verbesserung des Befindens bei 80% in der Verumgruppe
Mazoko- pakis et al. 2007 [47]	prospektive placebokontrollierte Studie bei griechischen AIT- Patienten	40 ♀/ 40 ♀	Ja	200 µg/d Natriumselenit	Immunradio- metrischer Assay	12	TPO-Ak (Ausgangswerte ≈ 875 IU/mL) ↓ um ca. 20% (p<0,0001); Selenwerte blieben ungenannt; in der Gruppe, die nach 6 Monaten wieder auf Selenkarrenz umgestellt wurde, erneuter Anstieg der TPO-Ak-Werte, aber unter dem Ausgangsniveau
Heilwig 2007 [49]	prospektive placebokontrollierte Studie bei deutschen AIT- Patienten (noch euthyreot!)	30 ♀ und ♂/ 26 ♀ und ♂	Ja ↑TSH über Norm und Nein	200 µg/d Natriumselenit	Immuliite (nicht näher angegeben)	12	TPO-Ak (Ausgangswerte ≈ 900 IU/mL) ↓ um ca. 80%, p<0,001; bei 7/30 (23%) der Patienten in der Verumgruppe vollständige Normalisierung der Antikörper titer nach einem Jahr; Selenwerte ↑ (von ca. 65 auf 100 µg/L; p<0,001); Bei 83% der Patienten der Verumgruppe blieben die TSH-Werte im Normbereich; nur bei 19,2% in der Placebogruppe

Studie [Seitenzahl]	Studientyp und Erhebungsland	Anzahl Verum/ Placebo	LT ₄ Therapie	Selendosis/ -art	Messmethode TPO- / Tg-Ak	Studien- dauer (Monate)	Wichtige Ergebnisse
Scheck und Adler 2007 [50]	prospektive placebokontrollierte Studie bei deutschen AIT-Patienten	75 ♀ und ♂/ 52 ♀ und ♂	Ja	200/ 300 µg/d Natriumselenit	nicht angegeben	12 bzw. 15 für eine Subpopulation (Nachbeobachtung)	durchschnittliche TPO-Ak (Ausgangswerte ≈1800IU/mL) ↓ um ca. 15%; gleichartige Senkung nach 3 Monaten in beiden Therapiegruppen; danach beide Gruppen mit 300 µg therapiert, daher weiterer Vergleich nicht möglich; Selenwerte ↑ (von ca. 80 auf 120 µg/L); gleichartiger Anstieg in beiden Therapiegruppen; Angabe hinsichtlich verbessertem Allgemeinbefinden; nach Selenkarenz Anstieg der TPO-Ak-Werte
Turker et al. 2006 [51]	prospektive placebokontrollierte Studie bei türkischen AIT-Patienten	48♀/ 40♂	Ja	100/ 200 µg/d Selenomethionin	Radioimmunoassay (TPO-Ak) Immunoradiometrischer Assay (Tg-Ak)	9	TPO-Ak (Ausgangswerte ≈ 800 IU/mL) ↓ ca. 20%, p<0,001 in der 200 µg Gruppe (für 3 Monate); in der 100 µg Gruppe (für 3 Monate) ↑ 38,1%, p<0,01; Senkung erst mit Dosis von 200 µg möglich (↓ 30,3 %, p<0,01); 5 Patienten erzielten eine vollständige Reduktion der Ak-Werte in den Normbereich; Selenwerte blieben ungenannt
Duntas et al. 2003 [52]	prospektive placebokontrollierte Studie bei griechischen AIT-Patienten	34 ♀ und ♂/ 31 ♀ und ♂	Ja	200 µg/d Selenomethionin	Immunoradiometrischer Assay	6	TPO-Ak (Ausgangswerte ≈ 1875 IU/mL) ↓ ca. 46%, p<0,0001 (3 Monate) ↓ 55,5%, p<0,001 (6 Monate); Selenwerte ↑ (von ca. 75 auf 102 µg/L; p<0,05) (aber nur Messung bei 1/3 der Probanden); bei 74 % verbessertes Befinden in der Therapiegruppe; dagegen derartige Angabe nur bei 48% in der Placebogruppe
Gärtner und Gasnier 2003 [53]	Crossoverstudie bei deutschen AIT-Patienten	47♀	Ja	200 µg/d Natriumselenit	Enzym Lumineszenz Assay	6	TPO-Ak (Ausgangswerte ≈ 625 IU/mL) ↓ um ca. 44%, p<0,004 in der Gruppe, die weiterhin Selen nahm; dagegen TPO-Ak (Ausgangswerte ≈450 IU/mL) ↑ um ca. 36%, p=0,017, in der Gruppe, die Selen pausierte; unveränderte Werte in der Gruppe, die dauerhaft Placebo nahm; erniedrigte Werte in der Gruppe, die nach Placebo Selen bekam - TPO-Ak (Ausgangswerte ≈ 1200 IU/mL) ↓ um ca. 46%, p<0,029
Gärtner et al. 2002 [54]	prospektive placebokontrollierte Studie bei deutschen AIT-Patienten	36♀/ 34♂	Ja	200 µg/d Natriumselenit	Enzym Lumineszenz Assay	3	TPO-Ak (Ausgangswerte ≈ 900 IU/mL) ↓ ca. 64%, p=0,013; vollständige Reduktion der Ak-Werte in den Normbereich bei 9 Fällen in der Verumgruppe und 2 Fällen der Placebogruppe; Selenwerte ↑ (von µmol/L umgerechnet: von ca. 69 auf 85 µg/L; p=0,001); bei 70 % verbessertes Befinden in der Therapiegruppe, dagegen derartige Angabe nur bei 17% in der Placebogruppe

5.2.1 Selen und Hashimoto-Thyreoiditis (41 Arbeiten)

5.2.1.1 Studien (25 Arbeiten)

1. Selenium and the thyroid: A close-knit connection. - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (nur TPO-Ak) (*Bhuyan et al. 2012*)

In dieser klinischen Studie wurden 60 Patienten, davon 53 Frauen, mit einer Autoimmunthyreoiditis eingeschlossen. Außer den TPO-Ak wurden keine weiteren Schilddrüsenwerte mit einbezogen, was dem Standard bei der Diagnosesicherung einer AIT widerspricht. Die eine Hälfte der Probanden erhielt ein Placebo, die andere wurde mit 200 µg täglich Natriumselenit per os für 3 Monate behandelt. Patienten mit bestätigter Hypothyreose nahmen weiterhin ihre individuelle Levothyroxinmedikation ein. Zu Beginn der Studie lagen vergleichbare TPO-Ak Konzentrationen vor. Als Ergebnis lieferte diese Arbeit einen signifikanten Rückgang der TPO-Ak Konzentration in der Selengruppe. Im Vergleich dazu konnte ein nicht signifikantes Absinken der Werte in der Placebogruppe festgestellt werden. Die Autoren folgerten aus diesen Ergebnissen - auch im Hinblick auf die Studie von Gärtner et al. (2002) - , dass eine Supplementierung von Selen zu einer signifikanten Reduktion der Entzündungsaktivität bei einer Schilddrüsenentzündung führen kann.

2. Effects of selenium supplementation on antibodies of autoimmune thyroiditis. - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (nur TPO-Ak) (Übersetzung lag vor) (*Zhu et al. 2012*)

Bei dieser chinesischen Studie wurden insgesamt 134 Patientinnen mit diagnostizierter AIT eingeschlossen. Hypothyreote Patienten erhielten ihre übliche LT₄ Substitutionstherapie. Es gab eine Selengruppe, welche 200 µg Se-Hefe pro Tag bekam, und eine etwa gleich große Placebogruppe. Diese wurden noch jeweils nach der Krankheitsschwere in ein subklinisches und klinisch manifestes Hypothyreosekollektiv unterteilt. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass in der Verumgruppe sowohl die Serumselenwerte - weit über die gewünschten 80 µg/L - stiegen, als auch ein Absinken der TPO-Ak feststellbar war. Erwähnenswert ist aber, dass bei fast ein Drittel der Supplementierten keine Änderung oder sogar eine Erhöhung der TPO-Ak eintrat. Zusammenfassend konstatierten die Autoren eine hohe Bedeutung einer Selentherapie bei einer Autoimmunthyreoiditis - auch im Hinblick auf die geringeren

Serumselenkonzentrationen bei Schilddrüsenerkrankten - und maßen diesem Spurenelement sogar eine besondere Bedeutung als Präventionsmittel einer AIT bei.

3. Selenomethionine treatment in patients with autoimmune thyroiditis: a prospective, quasi-randomised trial. - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (TPO- und Tg-Ak) / Feinnadelbiopsie (*Anastasilakis et al. 2012*)

Anhand von 86 Europäern mit einer HT, davon 33 männlich und 53 weiblich, wurden 3 Studienarme gebildet: Eine Gruppe von 25 Patienten erhielt ein Placebo. Weitere 45 Probanden bekamen 200 µg Selenomethionin pro Tag für 6 Monate, sowie 15 Patienten nur für 3 Monate und für die anschließenden 3 Restmonate ein Placebo. Mehr als die Hälfte der Probanden stand unter einer LT₄ Medikation. Bei vergleichbaren Ausgangswerten kam man abschließend zu dem Ergebnis, dass sowohl nach 3 als auch nach 6 Monaten kein Unterschied in den TPO-Antikörperwerten feststellbar war. Lediglich die Thyreoglobulin-Antikörperwerte fielen statistisch signifikant ab, was aber wiederum in absoluten Zahlen nur einen sehr moderaten Unterschied ausmachte (ca. 10-20 IU/mL) und daher, so schlussfolgerten die Autoren, klinisch kaum relevant sei. Wie erwartet, stieg durch die Selensupplementierung auch der Serumspiegel dieses Spurenelements. Bei Ausgangswerten um die 80 µg/L konnten nach 6 Monaten Werte weit über der Norm, nämlich über 100 µg/L, erreicht werden. Einen kleinen Teil der Probanden unterzog man einer Feinnadelbiopsie. Dabei war bei der Mehrzahl der Patienten, 11 von 12, keine Änderung der lymphozytären Infiltration, welche die Krankheitsaktivität darstellt, zu konstatieren. Die Synthese der Ergebnisse ergab, dass Selen zu keiner Beeinflussung des Verlaufs einer HT führte.

4. Effects of selenium supplementation in the early stage of autoimmune thyroiditis in childhood: an open-label pilot study. - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (TPO- und Tg-Ak) / Ultraschalluntersuchung/ Kinderstudie (*Onal et al. 2012*)

Diese türkische Arbeit hatte sich zum Ziel gesetzt, die Wirkung von Selen auf die Autoimmunthyreoiditis im Kindesalter näher zu untersuchen. Dazu wurden 23 Kinder in die Studie eingeschlossen, welchen jüngst, lege artis, die Diagnose einer HT gestellt wurde und sich noch im euthyreoten Stadium befanden. Levothyroxin wurde nicht verabreicht, weshalb auch Antikörperveränderungen durch diese Medikation

auszuschließen waren (*Padberg et al. 2001, Schmidt et al. 2008*). Verabreicht wurden nur 50 µg L-Selenomethionin pro Tag - für insgesamt 3 Monate. Nach anschließender Bestimmung der Schilddrüsenparameter und der Beschaffenheit der Schilddrüse per Ultraschall nach 3 Monaten, wurden diese Ergebnisse mit einer strukturgleichen Gruppe von 30 Probanden verglichen - dies geschah aber erst nach 6 Monaten. Festgestellt wurde bei 8 Patienten - abgesehen von statistisch unveränderten Antikörperwerten und gleichbleibender Echogenität - eine Regression des Schilddrüsenvolumens in den Normbereich. Diese Probanden waren nur Mädchen, welche zudem einen statistisch signifikant höheren Selenstatus als die Vergleichsgruppe aufwiesen. Von Anfang an lagen aber die Serumselenwerte bei allen schon im Normbereich, weshalb eine Unterversorgung auszuschließen war. Die Autorengruppe sah daher keine Wirkung von Selen auf die TPO- und Tg-Ak. Die Supplementierung könne aber zu einer Verringerung des Schilddrüsenvolumens in den Normbereich führen. Kritisch sei bei der Studie jedoch die im Vergleich zu anderen Studien sehr kurze Supplementierungs- und Untersuchungsdauer zu sehen; diese seien jedoch einerseits aufgrund von ethischen Überlegungen und andererseits aufgrund der limitierten Studienlage bei Kindern zu rechtfertigen, so die Verfasser.

5. Thyroid disorders-assessments of trace elements, clinical, and laboratory parameters. - Fall-Kontrollstudie - Evidenzgrad V - Evaluierung des Selenstatus und Schilddrüsenwerte/ Ultraschalluntersuchung (*Przybylik-Mazurek et al. 2011*)

Retrospektiv wurde in dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen verschiedenen Spurenelementen, darunter auch Selen, und einer Fülle von Parametern untersucht; unter diesen waren sowohl die Serum GPx3 Konzentration, als auch Schilddrüsenwerte, wie TSH, fT₄, fT₃ sowie die Schilddrüsenantikörper gegen Thyreoglobulin (Tg-Ak) und die Thyreoperoxidase (TPO-Ak). Bei 17 weiblichen Probanden wurde dieser Zusammenhang untersucht. Darunter waren 9 mit der Neudiagnose einer HT und 8, welche aufgrund der Erkrankung schon länger unter einer Levothyroxintherapie standen. Dies geschah mit Hilfe der Standarddiagnostik. Ferner wurden die Probanden, ihrem klinischen Status entsprechend, in die verschiedenen Schweregrade eingeteilt. Eine mit der Verumgruppe vergleichbare Kontrollgruppe von 20 Probandinnen wurde ebenso rekrutiert. Zur Messung wurden, abgesehen von der Bestimmung

der Spurenelementkonzentrationen, sowohl eine Ultraschalluntersuchung, als auch die Schilddrüsenwerte, die TPO-, Tg-Ak, fT₄, fT₃ und die Sexualhormone, bestimmt. Als Ergebnis konnte man in keiner Gruppe eine Veränderung der Selenwerte oder anderer Parameter, welchen eine antioxidative Komponente zugesprochen wird, konstatieren. Auch die Gegenüberstellung der LT₄ Probanden, daher schon länger Erkrankten, und der Patientinnen ohne derartige Medikation offenbarte keine Divergenz. Daher erschien ein möglicher Selenmangel als Ursache für eine HT Entstehung als unwahrscheinlich, so die Verfasser.

6. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (TPO- und Tg-Ak)/ Ultraschalluntersuchung (Nacamulli et al. 2010)

Diese italienische Arbeit untersuchte den Einfluss einer Selengabe auf ein weitgehend gesundes Patientenkollektiv mit bekannter AIT. Die Probanden wiesen dabei entweder eine vollkommen normale Schilddrüsenfunktion auf oder hatten eine subklinische Hypothyreose. Dabei stand jedoch keiner unter einer Levothyroxinmedikation, weshalb die Beeinflussung der erhobenen Antikörperwerte durch diese Therapie ausgeschlossen werden konnte. Untersucht wurden 76 Probanden, davon 65 weiblich sowie 11 männlich. Nach der Randomisierung wurden 46 Patienten, 40 Frauen und 6 Männer, mit 80 µg Natriumselenit pro Tag für 12 Monate behandelt, wohingegen die restlichen 30 Patienten, 25 Frauen und 5 Männer, keine Therapie erhielten - auch keine Placebothherapie. Es zeigte sich im Hinblick auf die Echogenität, dass zwar innerhalb der ersten 6 Monaten in beiden Gruppen eine statistisch signifikante Reduktion festzustellen war, aber nach 6 Monaten eine Stagnation der Echogenitätsveränderungen in der Selengruppe auftrat; wohingegen in der unbehandelten Gruppe sich das Echogenitätsmuster statistisch signifikant weiter verschlechterte. Betrachtet man die Echogenitätsveränderungen im Einzelfall, so war in fast 50 % der Fälle in der Verumgruppe eine Verbesserung, verglichen mit knapp über 12 % der Fälle in der unbehandelten Gruppe, zu konstatieren. Die Ergebnisse der Antikörperuntersuchung bestätigten auch die möglichen positiven Wirkungen einer Selensubstitution. Bei beiden Werten, TPO- sowie Tg-Ak, konnte eine statistisch signifikante Reduktion gemessen werden, dies aber erst deutlich nach 12 Monaten. Statistisch signifikante Unterschiede in der unbehandelten Gruppe waren nicht zu beobachten. Änderungen der Schilddrüsenwerte TSH sowie fT₄

konnten in keiner Gruppe nachgewiesen werden. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass selbst bei noch relativ gesunden AIT-Erkrankten eine Selen substitution - trotz der im Vergleich zu anderen Studien wesentlich geringeren Tagesdosis - positive Wirkungen auszuüben scheint.

7. Selenium and hormone interactions in female patients with Hashimoto disease and healthy subjects. - Fall-Kontroll Studie - Evidenzgrad V - Evaluierung des Selenstatus und Schilddrüsenwerte (*Zagrodzki und Przybylik-Mazurek 2010*)

Anhand eines statistischen Modells wurde in dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen verschiedenen Parametern bei HT Probandinnen sowie Gesunden untersucht. Dazu wurden 15 Patientinnen mit einer HT und genauso viele gesunde Probandinnen rekrutiert und entsprechend dem klinischen Diagnostikschema untersucht. Bei Selenwerten unterhalb der Norm kam man zu dem Ergebnis, dass keine Korrelation zwischen dem Serumselestatus und den TPO- sowie den Tg-Ak bestand. Bei den gesunden Probandinnen und auch bei den Erkrankten waren im Vergleich aller erhobenen Parameter keine Unterschiede festzustellen. Daraus ließ sich schlussfolgern, dass weder eine verringerte GPx3 Konzentration noch erniedrigte Selenkonzentrationen im Serum als ursächliche Faktoren für eine HT Entstehung erscheinen.

8. Immunoendokriner Effekt des Selens bei Immunthyreoiditis mit hypothyreoter Stoffwechsellage im Kindes- und Jugendalter - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (TPO- und Tg-Ak) / Subjektive Symptome/ Kinderstudie (*Ranjbar et al. 2010*)

Diese deutsche Arbeit untersuchte die Wirkung von Selen bei Kindern und Jugendlichen. Dazu wurden 32 Patienten im Alter von 8-17 Jahren, darunter 18 weiblich und 14 männlich, mit klinisch gesicherter AIT und Hypothyreose untersucht und in die Studie eingeschlossen. Gesichert wurde die Diagnose, *lege artis*, laborchemisch sowie durch eine Sonographie. Anschließend wurden die Probanden in zwei Gruppen randomisiert, wobei Ein- und Ausschlusskriterien ungenannt blieben: Eine Gruppe von 18 Kindern wurde sowohl mit Levothyroxin als auch mit Natriumselenit in einer Dosis von 10 µg/kg Körpergewicht für 6 Monate therapiert. Die restlichen 14 Patienten erhielten in dieser Zeit lediglich die Standardtherapie mit LT₄ per os. Am

Anfang der Studie wurde der Selenspiegel der 32 Kinder mit AIT mit einer gesunden Kontrollgruppe von 92 Probanden, welche nicht näher beschrieben wurde, verglichen. Dabei wurde bei den Erkrankten ein deutlich erniedrigter Selenspiegel, unterhalb oder nahe des definierten Normbereichs von 50 µg/L, im Vergleich zu ca. 85µg/L bei den Gesunden festgestellt. Durch Therapie mit Selen stieg der Spiegel in der Selengruppe statistisch signifikant auf ca. 90 µg/L an - im Vergleich zu unveränderten Werte in der Standardtherapiegruppe. Zudem offenbarte der Vergleich der Studienarme eine statistisch signifikante Reduktion der TPO-Ak, eine deutliche Steigerung des subjektiven Befindens und ein Absinken der Konzentrationen des TSH sowie der Tg-Ak, wovon aber in beiden letzteren Fällen keine Aussagen über die Signifikanz gegeben wurden. Zusammenfassend maßen die Autoren Selen eine besondere Bedeutung in der Therapie einer Autoimmunthyreoidits mit hypothyreoter Stoffwechsellage bei, welche ihres Erachtens durch die Daten dieser Pilotstudie gestützt wurden.

9. Selenium supplementation does not decrease thyroid peroxidase antibody concentration in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (TPO- und Tg-Ak) / Kinderstudie (Bonfig et al. 2010)

Mit Hilfe eines Patientenkollektivs von 49 jungen Patienten, davon 33 weiblich, bei welchen zum Studieneintrittspunkt eine AIT mit bestätigter Hypothyreose diagnostiziert wurde, sollten in dieser Studie die möglichen günstigen Wirkungen einer Selensubstitution bei Kindern untersucht werden. Aus diesem Kollektiv wurden 3 Gruppen erstellt. Beim Studieneintritt war allen der Start einer Levothyroxintherapie zur TSH-Reduktion gemeinsam. 18 Probanden erhielten bis auf dieses Medikament kein weiteres - auch kein Placebo. Die restlichen 31 Patienten wurden zusätzlich mit Selen in Form von Natriumselenit therapiert. 18 erhielten dabei die höhere Dosis von 200 µg/d. Eine niedrigere Dosis von 100 µg/d nahmen dagegen 13 Probanden ein. Insgesamt konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede der TPO-Ak zwischen allen drei Gruppen verzeichnet werden. Festzuhalten ist jedoch, dass die größte Reduktion in der Therapiegruppe mit 200 µg beobachtet werden konnte; statistisch war diese jedoch nicht signifikant, da die Probandenanzahl zu gering und die Streuwerte zu groß waren. Auffällig war, dass bei den erhobenen Tg-Ak sowohl in der 200 µg Gruppe als auch in der Gruppe mit alleiniger LT₄ Gabe ein statistisch

signifikantes Absinken konstatiert werden konnte. Dies, so die Verfasser, mag in der Levothyroxingruppe vorrangig durch die Wirkung eben dieses Medikamentes erklärbar sein, welches auch positiven Einfluss auf eine Antikörperreduktion besitzt. Erwähnenswert ist ferner, dass auch in dem Patientenkollektiv, welches 100 µg Natriumselenit einnahm, geringere absolute Werte der Tg-Ak - im Vergleich zum Studienanfang - erhoben wurden, welche mit $p=6\%$ nur knapp das Signifikanzniveau von $<5\%$ überschritten hatten. Abschließend sahen die Autoren die positiven Wirkungen einer Selensubstitution auf die AIT im Kindesalter durch ihre Arbeit jedoch unbestätigt.

10. Effect of selenium supplementation on thyroid antibodies - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (TPO- und Tg-Ak) (Kvicala et al. 2009)

Verglichen mit den anderen beschriebenen randomisierten Studien, verfolgte diese tschechische Arbeit einen anderen Ansatz. Ungeachtet von klinischen Diagnosen wurde die Wirkung von Selen auf die Schilddrüse und ihre diagnostischen Werte untersucht. Insgesamt wurden 253 Senioren zwischen 60 und 99 Jahren, ohne Angabe der Geschlechterverteilung, in die Studie eingeschlossen. Diese wurden aus einem Gebiet rekrutiert, welches für eine der niedrigsten Selenaufnahmen in ganz Tschechien bekannt ist. Anschließend wurden 126 von den Senioren für ein Jahr mit 100 µg Hefe-gebundenem Selen supplementiert, während die andere Gruppe von 127 Probanden in diesem Zeitraum eine Placebothherapie erhielt. Als Maßzahlen wurden sowohl die Serumselenkonzentrationen als auch die TPO- sowie Tg-Ak erhoben. Dabei waren die Anfangskonzentrationen des Serumselens, wie bei der beschriebenen geographischen Lage zu erwarten war, unterhalb der Norm. Nach einem Jahr stiegen diese in der Supplementierungsgruppe deutlich über die Norm. Erwähnenswert ist zudem der Anstieg der Konzentrationen in der Placebogruppe auf Normwerte, welche auf eine veränderte Nahrungsaufnahme schließen lassen könnte. Die Arbeit kam zu dem Ergebnis, dass keine signifikante Korrelation zwischen dem Serumselenspiegel und den Schilddrüsenantikörpern besteht. Dies zeigte auch die Beobachtung, dass bei den Probanden, bei denen a priori eine erhöhte Antikörperkonzentration gemessen wurde, diese sowohl in der Verum- als auch in der unbehandelten Gruppe sanken. Fraglich bleibt, ob dies in der Placebogruppe auch durch die angenommene veränderte Nahrungsaufnahme - was mit einer Selensupplementierung gleichzusetzen wäre - erklärbar ist. Bei den Tg-Ak war

dagegen eine bemerkenswerte Entwicklung zu konstatieren. Bei den Probanden, die mit erhöhten Ak-Konzentrationen in die Studie eingeschlossen wurden, erhöhten sich in beiden Gruppen die Tg-Ak, wobei in der mit Verum behandelten Gruppe ein deutlicherer Anstieg zu konstatieren war. Als Erklärung für diese Entwicklung - und von anderen Studien abweichenden Ergebnissen - sehen die Verfasser die geringe Spezifität der Tg-Ak, welche als Antigen im Blut zirkulieren. Deshalb sei aus diesem Ergebnis keine valide Aussage zu folgern.

11. Interaction of time on selenium induced reduction of anti-TPO concentrations in patients with autoimmune thyroiditis - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (nur TPO-Ak) (nur Abstract lag vor) (Duntas et al. 2008)

Um den zeitlichen Zusammenhang zwischen der Höhe der Serumseleknkonzentration und dem Verlauf der TPO-Ak zu evaluieren, wurden 70 AIT-Erkrankte in zwei Gruppen eingeteilt. Als Kriterium dazu diente der Sonographiebefund sowie die Höhe der TPO-Ak. 31 schwere Fälle, im Hinblick auf TPO-Ak über 1000 IU/L, bildeten Gruppe 1. 39 weitere Probanden wiesen moderate TPO-Ak unter 1000 IU/L auf und bildeten damit die Gruppe 2. Eine Vergleichsgruppe wurde nicht definiert. Als Behandlung kam allen eine Selentherapie mit einer Dosis von 200 µg Selenomethionin pro Tag zu. Ferner erhielten die Patienten individuelle Levothyroxindosen. Insgesamt wurden die Serumselekn-, TSH- sowie die TPO-Ak am Anfang, nach 4 und 24 Wochen kontrolliert. In beiden Gruppen konnte innerhalb der 24 Wochen eine statistisch signifikante Reduktion der Antikörperwerte konstatiert werden. Dabei war zu beobachten, dass diese zeitabhängig war. So gingen die Antikörperwerte in Gruppe 1 in den ersten 4 Wochen nur um 2,45% und anschließend bis zur 24. Woche um 38,35% zurück. Das gleiche Bild zeigte sich in der Gruppe 2: In den ersten 4 Wochen 2,29% und 12,80% bis zur 24. Woche. Die dabei höhere Reduktion in Gruppe 1 ließ sich wahrscheinlich auf die höheren Ausgangswerte zurückführen. Ferner konnte mit statistischer Signifikanz gezeigt werden, dass ein inverser Zusammenhang zwischen der Selenkonzentration und den TPO-Ak besteht.

12. The effect of selenium therapy on autoimmune thyroiditis - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (TPO- und Tg-Ak) / Ultraschalluntersuchung (Übersetzung lag vor) (Balázs 2008)

In dieser klassischen randomisierten kontrollierten Studie wurden 70 von insgesamt 132 AIT Erkrankten, davon 129 Frauen, mit einer 200 µg L-Selenomethionindosis pro Tag und mit LT₄ behandelt. Anschließend wurde die Wirkung mit einer Placebogruppe von 62 Probanden verglichen, welche zusätzlich nur eine Levothyroxinmedikation erhielt. Die klinische Diagnose erfolgte nach dem anerkannten Diagnostikschema. Als Ergebnis lieferte die Arbeit in beiden Gruppen vergleichbare normwertige TSH-Konzentrationen (< 2 mU/L), welche auch für eine entsprechend gut eingestellte Therapie mit LT₄ sprächen. Betrachtet man die Selenwerte, lagen diese a priori in der erkrankten Gruppe unterhalb des definierten Normbereichs von 1 µmol/L (ca. 79 µg/L); verglichen mit Normwerten bei 20 gesunden rekrutierten Patienten, welche auch im Hinblick auf Schilddrüsen- und Autoantikörper physiologische Werte aufwiesen. Mittlere Normwerte wurden in der therapierten Gruppe schon nach einer Supplementierungsdauer von 3 Monaten erzielt. Betrachtet man die Antikörperwerte, war nur in der Verumgruppe ein deutliches statistisch signifikantes Absinken zu konstatieren. Nicht so deutlich sanken auch statistisch signifikant die Tg-Ak, aber nur in der Verumgruppe. Neben diesen Erkenntnissen stellte die Arbeit einen inversen Zusammenhang zwischen den TPO-Ak und dem Antioxidantienstatus fest. Dies würde für einen erhöhten protektiven Effekt gegenüber Antioxidantien bei niedrigeren TPO-Ak sprechen. Durch die Ultraschalluntersuchung konnte aber keine statistisch signifikante Reduktion des Schilddrüsenvolumens nachgewiesen werden. Es kam nur zu einer marginalen Verkleinerung von Strumen. Aus diesen Ergebnissen leitete der Autor eine hemmende Wirkung von Selen auf die Autoantikörper ab, welche günstig für eine AIT-Therapie sei.

13. No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (nur TPO-Ak) / Cytokinstudie/ Subjektive Symptome (Karanikas et al. 2008)

Diese österreichische Arbeit zeigte keine günstigen Wirkungen einer Selentherapie auf den Verlauf einer AIT. Insgesamt wurden 36 Patientinnen mit bestätigter Autoimmunthyreoiditis in diese Studie eingeschlossen. Nach Randomisierung der

Probandinnen in zwei Gruppen à 18 Personen, wurde die Verumgruppe zusätzlich zur Levothyroxingabe mit 200 µg Natriumselenit pro Tag behandelt; die Placebogruppe hingegen erhielt lediglich eine Schilddrüsenhormonersatztherapie mit LT₄. Zu jedem Probanden wurde jeweils ein gesunder Patient, in Alter und Geschlecht übereinstimmend, rekrutiert, um durch den Vergleich der Werte die Wirksamkeit der Behandlung zu überprüfen. Als Ergebnis lieferte die Arbeit keine statistisch signifikante Änderung der TSH-, fT₄- sowie der TPO-Ak Konzentrationen im Gruppenvergleich. Lediglich die Selenkonzentrationen stiegen statistisch signifikant in der Verumgruppe an. Zudem gaben knapp 80% der Befragten unter Selentherapie ein subjektiv verbessertes Befinden an; demgegenüber berichteten nur 20% in der Placebogruppe von einer positiven Entwicklung. Zusätzlich wies das erhobene Cytokinexpressionsmuster vor und nach Therapie - weder im internen Vergleich der Selenpatienten, noch im Vergleich zwischen Selen- und Placebogruppe - signifikante Unterschiede auf. Erwähnt sei noch, dass die Tg-Ak nicht bestimmt wurden. Als Begründung nannten die Verfasser die geringe Spezifität dieser Thyreoglobulinantikörper von nur 40-50% für das Vorliegen einer HT (*Hintze 2004*). Aus den Ergebnissen wurde geschlussfolgert, dass AIT Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität - gemessen an TPO-Ak und Cytokinexpressionsmuster - nicht, oder nur vergleichsweise wenig, von einer Selentherapie profitieren. Dennoch wurde eine mögliche Wirkung auf Probanden mit höherer Krankheitsaktivität von den Autoren postuliert.

14. Selenium supplementation in autoimmune thyroiditis female patient - effects on thyroid and ovarian functions (case study). - Fallstudie - Evidenzgrad VII - Antikörperstudie (nur TPO-Ak) (*Zagrodzki und Ratajczak 2008*)

Diese Arbeit hatte sich zum Ziel gesetzt, anhand der umfassenden Untersuchung von nur einer Probandin, die Wirkung einer Selentherapie auf den Verlauf einer AIT zu eruieren. Dazu wurde eine 23-jährige Patientin mit bekannter Autoimmunthyreoiditis ausgewählt. Sie stammte aus einem polnischen Gebiet, welches neben einer ausreichender Iodversorgung nur für eine geringe Selendefizienz bekannt war. Die erhobenen klinischen Befunde ließen auf ein frühes Stadium einer chronischen AIT schließen. Klinisch war die Probandin noch euthyreot. Neben der Standardmedikation mit LT₄ erhielt die Patientin zunächst 50 µg Se-Hefe pro Tag für die ersten 8 Monate; anschließend wurden insg. 100 µg täglich für weitere 6 Monate verabreicht.

Und vom 14 bis zum 19. Monat wurde sie ohne fortlaufende Selengabe weiterbeobachtet. Diese Fallstudie kam zu mehreren Ergebnissen: Einerseits stieg die Serum-selenkonzentration bei normwertigen Ausgangswerten statistisch signifikant an. Auch die GPx3 Konzentration stieg statistisch signifikant an. Beide Werte zeigten einen kontinuierlichen Anstieg innerhalb der 14 Monate. Es konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen der Serum-selen- und der GPx3 Konzentration bestand. Bei den TPO-Ak kam es aber erst bei einer Supplementierung von 100 µg/d zu einem statistisch signifikanten Absinken. Abschließend ist festzuhalten, dass nach Selenkarenz im Nachbeobachtungszeitraum von 5 Monaten nicht nur die Selenkonzentration, sondern auch der GPx3 Wert wieder auf oder sogar unter den Ausgangswert fielen. Die TPO-Ak stiegen dementsprechend auch wieder, blieben aber unter dem Ausgangswert. Die Autoren sahen daher bezüglich der Nachhaltigkeit der Supplementierung weiteren Klärungsbedarf, wobei sie ansonsten die positiven Wirkungen einer Selensubstitution auf den Verlauf einer AIT bestätigen konnten.

15. Trace element levels in hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. - Fall-Kontroll Studie - Evidenzgrad V - Evaluierung Selenstatus und Schilddrüsenwerte (Erdal et al. 2008)

Als Ziel setzte sich diese Arbeit, einen möglichen Zusammenhang von Spurenelementen, darunter Selen, und einer subklinischen Hypothyreose, verglichen mit einer Kontrollgruppe, darzustellen. Dazu wurden 43 AIT-Erkrankte, 39 Frauen und 4 Männer, mit 49 gesunden Kontrollpatienten verglichen. Die Probanden lebten in einem Gebiet mit ausreichender Iodversorgung. Aussagen über die Selenversorgung wurden nicht getroffen. Dabei lag jedoch die Selenkonzentration in der Gruppe mit subklinischer Hypothyreose, verglichen mit der euthyreoten Kontrollgruppe, signifikant niedriger und unterhalb des Normbereichs. Der Vergleich der Gruppen offenbarte ferner einen statistisch signifikant höheren Wert für die TPO-Ak Konzentration in der erkrankten Gruppe. Eine besondere Bedeutung eines Selenmangels für die Entstehung einer HT wurde von den Autoren dennoch nicht geschlussfolgert.

16. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (TPO- und Tg-Ak) (Mazokopakis et al. 2007)

In Griechenland wurde diese randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt, welche die Auswirkung einer Selengabe sowie -karenz auf verschiedene Schilddrüsenparameter untersuchte. Zu diesem Zweck wurden 80 Frauen mit bekannter Hashimoto-Thyreoiditis in die Arbeit eingeschlossen. Der Studienablauf bestand darin, zunächst allen 80 Probandinnen täglich 200 µg L-Selenomethionin per os zu verabreichen und anschließend die Patientinnen in zwei gleich große Gruppen à 40 Patientinnen aufzuteilen. Diese wurden dann unterschiedlich weiterbehandelt. Während die eine Gruppe weiterhin eine Supplementierung erhielt, wurde die andere Gruppe auf eine Selenkarenz umgestellt. Betrachtet man die Parameter TSH, fT₃, fT₄ sowie die Tg-Ak, zeigten sich während des ganzen Studienverlaufs keine statistisch signifikanten Änderungen. Es zeigte sich lediglich ein Abfall der TPO-Ak, der insbesondere in der Supplementierungsgruppe erhoben wurde. In der Gruppe, in der nach 6 Monaten die Therapie pausiert wurde, stiegen die Antikörper erneut, blieben aber unter dem Ausgangswert. Über die Serumselenwerte wurde keine Aussage gemacht. Die Autoren erwähnten lediglich, dass die Selenaufnahme der Probandinnen aufgrund der geringen lokalen Selenbodenkonzentrationen entsprechend niedrig gewesen ist. Dies sei dabei die mögliche Ursache für die zu anderen Arbeiten divergierenden Ergebnisse. Alles in allem schlussfolgerten die Verfasser aber, dass Selen eine statistisch signifikante Reduktion der TPO-Ak Konzentration hervorrufen kann. Der genaue Wirkungsmechanismus und die Langzeiteffekte müssten aber weitergehend untersucht werden.

17. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. - RCT - Evidenzgrad II- Antikörperstudie (nur TPO-Ak) / Ultraschalluntersuchung (Negro et al. 2007)

In dieser Arbeit wurde erforscht, welche Auswirkungen eine Selengabe auf die Autoimmunität der Schilddrüse, jeweils während sowie nach der Schwangerschaft, hat. Als Untersuchungsgrundlage diente dabei die Kenntnis der sogenannten Post Partum Thyreoiditis (PPT), die wahrscheinlich durch die partielle Immunsuppression innerhalb der Schwangerschaft auftritt und eine Sonderform der HT darstellt. Dabei

stehen besonders Frauen mit erhöhten TPO-Ak unter einem Erkrankungsrisiko. In vielen Fällen jedoch heilt diese Erkrankung nach ein paar Monaten wieder folgenlos aus; es besteht aber auch das Risiko der Entwicklung einer permanenten Hypothyreose. Da es keine Präventionsmittel gibt, wurde die Wirkung einer Selentherapie untersucht. Dazu wurden 169 schwangere Patientinnen mit erhöhten TPO-Ak aus einem größeren Patientenkollektiv von 2227 Probandinnen bestimmt. Diese wurden in 2 Gruppen unterteilt. 77 Frauen erhielten eine Selentherapie mit 200 µg Selenomethionin. Von den insgesamt 6 Selendosen nahmen diese mindestens 3 ein. Die andere Gruppe von 74 Frauen bekam eine Placebothherapie über den Studienzeitraum. Außerdem diente ein gesundes Patientenkollektiv von 81 Personen mit normwertigen TPO-Ak als Kontrolle. Studienteilnehmer, welche erhöhte TSH-Werte während der Schwangerschaft aufwiesen, wurde LT₄ gegeben. In der postpartalen Periode, bis 12 Monate nach Entbindung, wurde diese Therapie nur bei Patienten mit bestehender Hypothyreose fortgesetzt. Nach Abschluss dieses Zeitraums wurde die Levothyroxintherapie jedoch ausgesetzt, um festzustellen, ob die Hypothyreose nun dauerhaft war. Der abschließende Gruppenvergleich offenbarte, dass die Selenwerte in der Therapiegruppe, verglichen mit den beiden anderen Patientenkollektiven, signifikant höher waren. Zum Studieneintritt lagen diese lediglich niedrig normwertig und nun oberhalb des Normbereiches. Ferner lieferte die Studie das Ergebnis, dass die selentherapierten Patienten, im Vergleich mit der Placebogruppe, sowohl eine geringere Inzidenz für eine PPT als auch für eine permanenten Hypothyreose aufwiesen. Bezüglich der TPO-Ak konstatierte man auch, dass die Supplementierung günstige Wirkungen zu haben scheint. Diese lagen nämlich in der Selengruppe vor der Schwangerschaft, im Vergleich zur Placebogruppe, signifikant niedriger. Nach der Schwangerschaft erhöhten sich zwar die Werte in beiden Gruppe innerhalb von 5 Monaten, blieben aber weiterhin in der Therapiegruppe niedriger. Zu nennen sind noch die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung: Diese konnte zeigen, dass eine niedrige Entzündungsaktivität in der Therapiegruppe festgestellt werden konnte. Abschließend maßen die Verfasser der Selentherapie eine besondere Bedeutung als Präventionsmittel einer Post Partum Thyreoiditis und einer daraus möglicherweise entstehenden permanenten Hypothyreose bei.

18. Einfluss von Selen auf den Verlauf der Autoimmunthyreoiditis Hashimoto. - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (nur TPO-Ak) / Ultraschalluntersuchung (Hellwig 2007)

Diese Selenstudie hatte, im Unterschied zu vielen anderen Arbeiten, nur Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellaage und fehlender Schilddrüsenhormonersatztherapie, also Probanden in einem frühen Stadium einer HT, untersucht. Diese 56 Patienten besaßen zudem keine hypophysäre Vorerkrankungen, wiesen aber mindestens dreifach erhöhte TPO-Ak (>300 IU/mL) auf. Mit Ausnahme von 6 wurde bei allen der pathognomonische Befund einer echoarmen Schilddrüse im Ultraschall erhoben. Nach dieser Vorarbeit wurden zwei Gruppen erstellt. Die 30-köpfige Selengruppe, davon 24 Frauen und 6 Männer, erhielt 12 Monate täglich $200 \mu\text{g}$ Natriumselenit. Den restlichen 26 Probanden, davon 20 Frauen und 6 Männer, wurde in diesem Zeitraum ein Placebo verabreicht. Nachdem keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zusammensetzung der Gruppen und der zu untersuchenden Parameter festgestellt wurden, erfolgte eine Nachbeobachtung bis zum Studienendpunkt nach einem Jahr. Dabei kam man zu mehreren Ergebnissen: Die Serum-selenwerte stiegen in der Verumgruppe im Studienzeitraum statistisch signifikant an und zeigten im Vergleich mit der Placebogruppe einen signifikanten Unterschied. Die TSH-Werte stiegen nur in der unbehandelten Gruppe statistisch signifikant an; in der therapierten Gruppe konnte sogar eine negative Korrelation zwischen TSH-Werten und Selengehalt konstatiert werden. Dazu ist noch zu erwähnen, dass nach Studienprotokoll TSH-Werte über dem Normbereich sofort mit Levothyroxin behandelt wurden. Dies lässt möglicherweise auf noch größere Unterschiede zwischen den Kollektiven schließen. Höhere Plasmaselenspiegel waren ferner signifikant mit einem höheren, d.h. weniger stark geschrumpften, Volumen der Schilddrüse verbunden. Bei den TPO-Ak konnte auch eine deutliche statistisch signifikante Reduktion der Werte beobachtet werden. Diese Antikörper standen aber in keinem statistischen Zusammenhang mit der Selenkonzentration. Im Hinblick auf die Erfordernis der Schilddrüsenhormonersatztherapie zeigte sich, dass die Selentherapie eine günstige Wirkung zu haben scheint. So blieben bei 83% der Patienten der Verumgruppe die TSH-Werte im Normbereich, wohingegen in der Placebogruppe nur 19,2% am Studienende ohne eine LT_4 Therapie auskamen. Aus diesen Daten zog die Autorin ein positives Fazit, welches für eine Selentherapie bei HT Patienten spräche. Sie

wies aber ausdrücklich darauf hin, dass diese Ergebnisse in einem bekannten Selenmangelgebiet erhoben wurden.

19. Wirksamkeit und Verträglichkeit unterschiedlicher Selendosierungen (200 versus 300 mg Selen) bei Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (TPO- und Tg-Ak) / Ultraschalluntersuchung/ Subjektive Symptome (*Scheck und Adler 2007*)

Besonderes Anliegen dieser Arbeit war es, die Wirkung von unterschiedlichen Selendosierungen - nämlich von 200 µg versus 300 µg Selen - auf eine bestehende AIT zu untersuchen. Dazu wurde ein Patientenkollektiv von 75 Probanden, davon 71 weiblich, aus dem Raum Ulm rekrutiert, bei denen die Erstdiagnose einer chronisch lymphozytären Thyreoiditis sowie einer latenten oder manifesten Hypothyreose (TSH >3,0 mU/L) gestellt worden war. Alle Probanden standen unter einer Substitutionstherapie mit Levothyroxin, isoliert oder in Kombination mit Trijodthyronin, und keiner wies initial eine Euthyreose auf. Die Patienten wurden in zwei Behandlungsgruppen eingeteilt: 31 Patienten bekamen zunächst für 3 Monate 200 µg, und anschließend für die restlichen 9 Monate 300 µg Natriumselenit pro Tag. Die übrigen 44 Patienten erhielten über den ganzen Studienzeitraum 300 µg/d Natriumselenit. Bei einer Subpopulation von 18 Probanden wurden zudem nach einjähriger Seleneinnahme und anschließender 3-monatiger Einnahmekarenz die TPO-Ak bestimmt. Damit regionale Besonderheiten die Untersuchung nicht beeinflussten, wurde noch eine vergleichbare Gruppe von 52 Patienten mit gesicherter HT aus dem Großraum Köln rekrutiert und deren Selenspiegel sowie TPO-Antikörperwerte bestimmt. Es wurde ein Abfall der TPO-Ak - bei hohen Ausgangswerten (>1000 IU/mL) - in der Verumgruppe festgestellt. Innerhalb der ersten 3 Monate war in beiden Therapiegruppen ein vergleichbarer Abfall zu beobachten, der sich innerhalb der folgenden 9 Monate auch nicht weiter unterschied. Dies kann aber auch darauf zurückführbar sein, dass innerhalb dieser 9 Monate alle die gleiche Therapie, nämlich in einer Dosierung von 300 µg/d Natriumselenit, erhielten. In der Subpopulation der 18 Patienten, die man nach einer 3-monatigen Selenkarenz einer weiteren Untersuchung unterzog, kam es zu einem abermaligen Anstieg der TPO-Ak. Die Tg-Ak zeigten erst nach 12 Monaten eine deutliche Abnahme, wobei keine Nachbeobachtung nach Selenkarenz erfolgte. Bezogen auf die, durch das betreffenden Labor definierten, Normbereiche der Serumselenkonzentrationen (50-100 µg/L) wies kein

Patient einen initialen Selenmangel auf. In den ersten 3 Monaten wurde ein insgesamt stärkerer Anstieg der Selenwerte in der 300 µg Gruppe, verglichen mit der 200 µg Gruppe, beobachtet. Dadurch konnten bei beiden Gruppen Werte über die angestrebten 100 µg/L erreicht werden. Als Korrelation fand man, dass eine Tendenz zwischen höheren Serumselenspiegeln und niedrigeren TPO-Ak bestand. Diese Beobachtung konnte man auch bei der Vergleichsgruppe von 52 Probanden aus Köln machen. Die zusätzlich durchgeführte Ultraschalluntersuchung konnte keine Unterschiede im Echogenitätsmuster oder im Schilddrüsenvolumen zwischen Verum- und Placebogruppe feststellen. Hinsichtlich der subjektiven Symptome zeigte sich eine sehr gute Verträglichkeit, welche nur von geringen Nebenwirkungen, wie Schwindel, begleitet wurde. Ferner wurde, abgesehen von einer Verbesserung des Allgemeinbefindens und der Stimmungslage, auch ein Rückgang von allergischen Reaktionen und der Infektanfälligkeit beschrieben. Die Autoren sahen durch ihre Ergebnisse die positiven Wirkungen von Selen sowie die Notwendigkeit einer höheren Dosis durch den stärkeren initialen Serumselenspiegelanstieg bestätigt und schlussfolgerten - im Hinblick auf weitere Studien mit positivem Ergebnis - die Notwendigkeit einer besseren Selenversorgung der Allgemeinbevölkerung. Diese sei auch langfristig nötig, wie der erneute TPO-Ak Konzentrationanstieg nach Selenkarenz zeige.

20. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (TPO- und Tg-Ak) (Turker et al. 2006)

Die Intention dieser türkischen Arbeit war vorrangig, die Wirkung von unterschiedlichen Selendosierungen auf Diagnoseparameter einer AIT zu untersuchen und daraus eine Mindestdosis abzuleiten. Dazu wurden Dosen von 100 und 200 µg L-Selenomethionin an 88 Probanden mit bekannter AIT und Levothyroxintherapie getestet. Die Studie wurde in einem moderaten Iod- sowie Selenmangelgebiet durchgeführt. Die 88 Probanden wurden in 2 Gruppen geteilt: Die eine Gruppe von 48 Probanden (Gruppe S2) erhielt täglich 200 µg L-Selenomethionin für 3 Monate. Die restlichen 40 Probanden erhielten während dieser Zeit ein Placebo (Gruppe C). Zwischen diesen beiden Gruppen bestanden - außer für die Tg-Ak - keine signifikanten Unterschiede. Bei bereits niedrigeren Ausgangswerten in der Selengruppe, verglichen mit der Kontrollgruppe, sanken die Tg-Ak Konzentrationen signifikant.

Auch bei den TPO-Ak konnte bei vergleichbaren Ausgangswerten eine derartige Entwicklung festgestellt werden. Bei den anderen Parametern, fT_4 , fT_3 und TSH, blieb eine Veränderung aus. Nach dem 3. Monat wurden 40 Patienten aus der Gruppe S2 rekrutiert und wiederum in zwei Kollektive unterteilt: Während 20 weiterhin 200 μg supplementiert bekamen (S22), gab man den restlichen 20 eine niedrigere Dosis von 100 μg L-Selenomethionin (S21). Während bei S22 eine weitere Senkung der TPO-Ak verzeichnet werden konnte, stieg diese Kennzahl bei S21 wieder statistisch signifikant. Unterschiede in den Tg-Ak konnten nicht erhoben werden. Nun wurde für weitere 3 Monate weiteruntersucht: 12 Patienten aus S22 erhielten weiterhin 200 μg (S222); demgegenüber erhöhte man die Dosis von 12 Patienten der S21 Gruppe wiederum auf 200 μg (S212). Nun sanken in S212 die TPO-Ak Konzentrationen statistisch signifikant während eine geringe Reduktion in S222 konstatiert wurde, die jedoch keine Signifikanz besaß. Abermals gab es keinen Unterschied in den Tg-Ak Konzentrationen. Aus diesen Daten folgerten die Autoren, dass eine Mindestdosis von 200 μg nötig zu sein scheint, um eine Reduktion der TPO-Ak zu erreichen. Die positiven Wirkungen einer Selensupplementierung konnten durch diese Studie, so die Verfasser, abermals bestätigt werden.

21. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (TPO- und Tg-Ak) / Subjektive Symptome (Duntas et al. 2003)

Eine weitere, auf 6 Monate angelegte, randomisierte kontrollierte Studie beschäftigte sich mit der betreffenden Fragestellung dieser Arbeit. Dazu wurden 65 Patienten, 56 weiblich und 9 männlich, mit einer AIT und einer subklinischen Hypothyreose, in diese Arbeit eingeschlossen und in zwei Gruppen unterteilt. 34 Patienten erhielten 200 μg Selenomethionin pro Tag und die restlichen 31 Patienten für die 6 Monate ein Placebo. Alle Probanden standen unter einer laufenden LT_4 Therapie. Die Arbeit kam zu mehreren Ergebnissen: Die Konzentration des Spurenelements Selen bewegte sich zum Studieneintrittspunkt im unteren Normbereich, wurde aber nur bei knapp einem Drittel der Probanden bestimmt. Eine signifikante Steigerung der Werte über 100 $\mu\text{g/L}$ wurde nur in der Verumgruppe festgestellt. Bei den TPO-Ak konstatierte man nach 6 Monaten in beiden Gruppen eine statistisch signifikante Reduktion. Diese war jedoch in der Verumgruppe fast doppelt so hoch wie in der Placebogruppe. Die Arbeit lieferte keine signifikante Änderung der Tg-Ak. Bemerk-

kenswert ist ferner noch eine deutliche Besserung von subjektiven Symptomen, wie Müdigkeit, Stimmung und Schlafverhalten, welche 25 von 34 Patienten in der Therapiegruppe angaben. Dagegen bestätigten nur 15 von 31 Probanden in der unbehandelten Gruppe eine derartige Entwicklung. Auch konnte keine Korrelation zwischen den TSH-, fT₃-, fT₄- und den Serumseleknkonzentrationen gefunden werden. Aus den vorliegenden Daten zogen die Autoren die Schlussfolgerung, dass eine Selengabe eine Steigerung der Immunkompetenz zur Folge haben kann.

22. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (nur TPO-Ak) / Ultraschalluntersuchung (*Gärtner und Gasnier 2003*)

Die Autoren führten eine Follow-Up Crossoverstudie anhand einiger ihrer ursprünglichen Studienteilnehmer durch; dazu gaben 47 der 70 Patienten ihr Einverständnis. Es handelte sich um ein moderates Selenmangelgebiet, wie schon in der ursprünglichen Erhebung festgestellt wurde (*Gärtner et al. 2002*). Alle Probanden nahmen Levothyroxin ein. Diese wurden 4 Gruppen zugewiesen und für 6 Monate untersucht: Die Erste (n=13) erhielt - wie ursprünglich - Selen in der therapeutischen Dosis von 200 µg Natriumselenit pro Tag (Se-Se). Der Nächsten (n=9) wurde kein Selen mehr gegeben (Se-0). Das dritte Kollektiv (n=14) erhielt nach einer Placebothherapie nun erstmalig Selen (Plac-Se). Die letzte Gruppe (n=11) stand dauerhaft unter einer Placebothherapie (Plac-0). Die Arbeit kam zu dem Ergebnis, dass Selen eine deutliche Senkung der TPO-Ak verursachen kann. Dies stützt sich auf die Erkenntnis, dass, sowohl in der Se-Se Gruppe eine weitere Reduktion festzustellen war, als auch in der Plac-Se sich die TPO-Ak Konzentrationen signifikant senken ließen. Dagegen konnte keine Änderung in der Placebogruppe (Plac-0) festgestellt werden; jedoch stiegen in dem Kollektiv (Se-0), welches ursprünglich Selen und nun Placebos bekam, die Werte für die Thyreoperoxidaseantikörper erneut an. Dies stellt damit die Nachhaltigkeit der Selentherapie in Frage. Die durchgeführte Ultraschalluntersuchung konnte zeigen, dass bei drei Patienten in der Se-Se Gruppe, dagegen nur bei zwei Patienten in der Plac-Se Gruppe eine Verbesserung konstatiert werden konnte. Bei den Gruppen unter Placeboeinnahme (Se-0; Plac-0) konnte keine günstige Wirkung dargestellt werden. Die Autoren sahen die positiven Wirkungen einer Selentherapie - auch in einem moderaten Selenmangelgebiet - durch ihre

Follow-Up Studie weiter bestätigt. Zudem betonten sie die Wichtigkeit einer dauerhaften Selengabe, da sich die Werte bei Selenkarenz wieder verschlechterten.

23. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie (nur TPO-Ak) / Ultraschalluntersuchung/ Subjektives Empfinden (Gärtner et al. 2002)

Den Autoren dieser deutschen Arbeit war es ein besonderes Anliegen, den Einfluss einer Selensubstitution auf den Verlauf einer AIT in einem moderaten Selen- (durchschnittlich 0,89 $\mu\text{mol/L}$ [ca. 70 $\mu\text{g/L}$] Serumwerte bei Normwerten von 0,8-1,1 $\mu\text{mol/L}$ bzw. 63-87 $\mu\text{g/L}$) sowie Iodmangelgebiet, nämlich im süddeutschen München, zu untersuchen. Dazu bediente man sich eines Patientenkollektivs mit vordiagnostizierter AIT, sowie erhöhten Tg- und/ oder TPO-Ak über 350 IU/mL. Weitere Diagnosekriterien waren erhöhte TSH-Werte und der typische Ultraschallbefund einer Hypoechogenität der Schilddrüse. Die damit ausgewählten 71 weiblichen Patienten, von denen eine wegen Schwangerschaft die Studie abbrach, wurden zwei Gruppen zugeteilt und für 3 Monate beobachtet: Eine Verumgruppe, welche 200 μg Natriumselenit pro Tag bekam und eine Placebogruppe, welche in diesem Zeitraum eine Scheinmedikation erhielt. Für alle Probanden gleich war die Einnahme von LT_4 , um die TSH-Werte im basalen Bereich zu halten. Bei vergleichbaren Anfangswerten sanken dabei im Gruppenvergleich die TPO-Ak in der Therapiegruppe statistisch signifikant um ca. die Hälfte. Noch deutlicher wurde diese Entwicklung bei einer Subpopulationsanalyse von Patienten mit TPO-Ak Konzentrationen größer als 1200 IU/mL festgestellt. Die Serumselenkonzentrationen in der Verumgruppe stiegen im Vergleich zu den Ausgangswerten, welche vergleichbar mit der Placebogruppe waren, statistisch signifikant. Trotzdem konnte keine statistische Korrelation zwischen diesen und den TPO-Ak festgestellt werden. Gemessen wurden zudem die, für die Diagnosesicherung weniger spezifischen, Tg-Ak bei statistisch ungleichen Ausgangswerten. Dort konnte überraschenderweise ein statistisch signifikantes Absinken in der Placebogruppe und keine Änderung in der Selengruppe konstatiert werden. Betrachtet man die Reduzierung beider Antikörper, so konnte bei 9 Patienten der Verum-, aber nur bei zwei Probandinnen in der Placebogruppe eine Unterschreitung von 50 IU/mL gemessen werden. Zudem wurde bei diesen Patienten auch eine deutlicher Verbesserung der Echogenität im Ultraschall erhoben.

Abschließend wurde noch nach dem subjektiven Empfinden gefragt. Dabei gaben 25 Patienten in der Therapiegruppe eine Besserung, 10 keine Änderung und ein Proband eine Verschlechterung an. Demgegenüber standen in der Placebogruppe 6, welche eine Besserung, 26, welche keine Änderung und 4 Patienten, welche eine Verschlechterung der Symptome angaben. Anhand dieser Daten sahen die Autoren die positiven Wirkungen einer Selensubstitution bei Patienten mit moderat niedrigen Serumselelenwerten bestätigt.

24. Selensubstitution - ein therapeutischer Ansatzpunkt bei Schilddrüsenerkrankungen - prospektive Kohortenstudie - Evidenzgrad IVa - Evaluierung Selenstatus und Schilddrüsenwerte/ Antikörperuntersuchung (nur TPO-Ak)/ Ultraschalluntersuchung/ Subjektive Symptome (*Schmidt et al. 1998*)

Bei dieser Pilotstudie wurden aus einem Patientenkollektiv von 468 Patienten diejenigen einbezogen, welche eine marginale Selenversorgung - definiert als Serumselelenwerte unter 70 µg/L - aufwiesen. Dies waren insgesamt 46 Patienten. Man supplementierte diesen Probanden - zusätzlich zu ihrer nicht weiter genannten Standardmedikation - täglich 100 µg Selenhefe und für 6 Wochen. Um dabei die Compliance zu bestimmen, wurden die Selenkonzentrationen nach der Einnahme gemessen; wie oft dies geschah, wurde jedoch nicht berichtet. 11 Probanden wurden aufgrund eines fehlenden Anstiegs der Selenkonzentration nach der Messung ausgeschlossen. Es standen zur Auswertung also schließlich nur noch 35 Patienten zur Verfügung. Gemessen hatte man dabei die Selen Spiegel, das Schilddrüsenvolumen, die Schilddrüsenhormone, Antikörper, darunter auch die TPO-Ak, und die Uriniodausscheidung. Von allen Patienten wiesen nur 4 eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse auf. Insgesamt zeigte sich bei allen Patienten eine Steigerung der Selenkonzentration um ca. die Hälfte auf über 100 µg/L. Die TSH Werte konnten auch gesenkt werden. Es konnte ferner festgestellt werden, dass die TPO-Ak bei einem typischen AIT-Erkrankten deutlich von ca. 1000 auf unter 100 IU/L - demnach in den Normbereich - sanken. Es wurde aber nur dieser eine Patient genauer beschrieben. Zudem wurde eine Reduzierung des Schilddrüsenvolumens in den Normbereich angegeben. Genauere Angaben über statistische Verfahren, Informationen über die statistische Signifikanz sowie Vertrauensintervalle fehlten vollkommen. Laut den Autoren berichteten auch viele über eine ausgeprägte Besserung der subjektiven Beschwerden. Dabei wurden aber wiederum keine Angaben zu

Messergebnissen und zur Art der Erkrankungen gemacht. Trotz dieser eingeschränkten Ergebnisse hielten die Autoren eine positive Wirkung einer Selen-substitution für nicht ausgeschlossen. Sie bezogen sich dabei auch auf die Ergebnisse einer weiteren, nicht näher genannten Studie mit 32 HT-Patienten, welche diese Ergebnisse verifiziert hätte.

25. Serum selenium concentrations in patients with autoimmune thyroiditis and non-toxic nodular goiter. - Fall-Kontroll-Studie - Evidenzgrad V - Evaluierung Selenstatus und Schilddrüsenwerte/ Feinnadelbiopsie (Ericsson et al. 1993)

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Selenstatus und verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen darzustellen, wurde diese Arbeit in der südschwedischen Stadt Malmö durchgeführt. Eingeschlossen wurden dabei Probanden mit verschiedenen thyreoidalen Erkrankungen. Für das Thema dieser Arbeit waren dabei besonders die beiden Formen der Hashimoto-Thyreoiditis interessant: Die klassische HT mit Struma, welche durch 23 Patienten repräsentiert war. Und auch die atrophe Variante, welche bei 20 Patienten untersucht wurde. Neben diesen beiden Gruppen wurden auch Patienten mit nichttoxischem nodulären Struma untersucht und 20 Patientinnen dienten als Kontrolle. Diagnostiziert wurde, *lege artis*, anhand der Schilddrüsenwerte, der Schilddrüsenantikörperwerte und einer Szintigraphie sowie einer Feinnadelbiopsie, welche bei einem Großteil der Probanden durchgeführt wurde. Die Mehrzahl der Patienten wurde dabei mit Levothyroxin substituiert. Bei Serumseleknkonzentrationen um die 80 µg/L und ausreichender Iodversorgung der Probanden konnte keine Korrelation zwischen den Selenkonzentrationen und den Schilddrüsenparametern fT_3 , fT_4 sowie TSH konstatiert werden. Auch bestanden keine signifikanten Konzentrationsunterschiede des Serumselens zwischen den Erkrankten und den Gesunden. Die Antikörperkonzentrationen wurden jedoch nicht bestimmt. Anhand dieser Daten schlussfolgerten die Autoren, dass man Selen keine protektive Relevanz im Sinne eine Verringerung der Entstehung oder einer günstigen Beeinflussung des Verlaufs einer Autoimmunthyreoiditis, insbesondere der atrophen Form, beimesen kann.

5.2.1.2 Reviews (16 Arbeiten)

„EG“= Evidenzgrad; „AS“= Anzahl Studien; „RA“=Reviewart; „US“=Unsystematischer Review; „S“= Systematischer Review; „F“= Fazit; „+“ =positiv; „-“=negativ; „oaB“= ohne abschließende Bewertung

Studie (EG) [Seitenzahl]	AS	RA	F
<i>van Zuuren et al. 2013 (I) [57]</i>	4	S	-
<i>Petricca et al. 2012 (VIII) [59]</i>	7	US	+
<i>Schomburg 2012 (VIII) [59]</i>	8	US	oaB
<i>Duntas 2010 (VIII) [60]</i>	7	US	+
<i>Toulis et al. 2010 (I) [61]</i>	6	S	-
<i>Schlemmer und Kahaly 2010 (VIII) [62]</i>	6	US	oaB
<i>Köhrle und Gärtner 2009 (VIII) [63]</i>	6	US	+
<i>Tanda et al. 2009 (VIII) [64]</i>	6	US	oaB
<i>Duntas 2008 (VIII) [64]</i>	5	US	+
<i>Negro 2008 (VIII) [64]</i>	6	US	oaB
<i>Mazokopakis und Chatzipavlidou 2007 (VIII) [65]</i>	6	US	+
<i>Caturegli et al. 2007 (VIII) [65]</i>	1	US	oaB
<i>Duntas 2006 (VIII) [66]</i>	4	US	+
<i>Köhrle et al. 2005 (VIII) [66]</i>	3	US	+
<i>Beckett und Arthur 2005 (VIII) [66]</i>	3	US	oaB
<i>Prummel et al. 2004 (VIII) [67]</i>	3	US	oaB

Tab. 5: Übersicht über die Selen- und Hashimotoreviews

1. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. - Systematic Review of RCTs - Evidenzgrad I - Evaluierung von Studien (*van Zuuren et al. 2013*)

Diese Arbeit, mit dem höchsten Evidenzgrad, von der renommierten Cochrane Collaboration schloss per systematischer Literaturrecherche durch zwei unabhängige Untersucher nur 4 randomisierte kontrollierte Studien in die Bewertung ein. Namentlich waren dies die Arbeiten von *Turker et al. (2006)*, *Negro et al. (2007)*, *Karanikas et al. (2008)* und *Krysiak und Okopien (2011)*.

Als primäre Zielgrößen wurden definiert:

- Eine Änderung der Health Related Quality of Life (HRQoL) vom Basiswert aus, indem jedweder valide Fragebogen zur Lebensqualität benutzt wurde - bei dem HRQoL handelt es sich um ein multidimensionales Messkonstrukt, welches eine

subjektive Einschätzung über das physische, emotionale, mentale Befinden und der sozialen Situation geben soll (*CDC 2013*)

- Verbesserung von Symptomen, wie dem Gemütszustand, der Erschöpfbarkeit oder der Muskelschwäche
- Anteil der Probanden, welche während der Studiendauer über Nebenwirkungen berichteten

Sekundäre Zielgrößen waren, wie folgt, festgelegt:

- Änderung der Serumwerte der TPO-Ak
- Änderung der notwendigen Levothyroxin Substitutionsdosis
- Ökonomische Kosten

Die vorliegenden Studien mit unklarem bis hohem Bias-Risiko schlossen insgesamt 463 Patienten, alle weiblich, ein. Keine davon behandelte die vorrangige Zielgröße der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL). Die anderen primären Zielgrößen wurden auch nur lückenhaft beantwortet. Nur eine Arbeit lieferte Daten über eine subjektive Besserung in der Therapiegruppe. Dass keine Nebenwirkungen oder nachteilige Effekte auftraten, wurde nur in zwei Studien erhoben. Alle jedoch lieferten Aussagen über die TPO-Ak. Drei Arbeiten konnten dabei eine statistisch signifikante Reduktion konstatieren, deren klinische Relevanz aber in Frage stehe, so die Verfasser dieses Cochrane Reviews. Um eine klinische Relevanz zu erreichen, müssten die Antikörperwerte in den Normbereich sinken. Im Gegensatz dazu konnte eine Arbeit auch keinerlei Veränderung der Antikörperwerte erheben (*Karanikas et al. 2008*). Die übrigen zwei Endpunkte, die Änderung der LT₄ Substitutionsdosis und damit auch eine Senkung der ökonomischen Kosten, wurden in keiner Arbeit untersucht. Anhand dieser Daten schlossen die Autoren auf eine sehr limitierte Evidenz für die Selensubstitution bei einer Hashimoto-Thyreoiditis, die eine Empfehlung für eine standardmäßige Medikation nicht erlaubt.

2. Effects of selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis: A short review. - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (Petricca et al. 2012)

Diese Übersichtsarbeit nahm als Grundlage die Studien von *Gärtner et al. (2002)*, *Gärtner und Gasnier (2003)*, *Duntas et al. (2003)*, *Turker et al. (2006)*, *Mazokopakis et al. (2007)*, *Karanikas et al. (2008)* und *Nacamulli et al. (2010)*. Es wurde nicht genannt, nach welchen Kriterien diese Studien auffindig gemacht wurden. Nach einer Beschreibung der Ergebnisse dieser Arbeiten, zogen die Autoren ein überwiegend positives Fazit. Ihres Erachtens nach führt die Selensubstitution neben einer Erhaltung oder Verbesserung der Echogenität der Schilddrüse, sogar zu einer Verbesserung des Verlaufs der Erkrankung. Zudem scheint die Gabe, das Risiko der Entstehung einer Post Partum Thyreoiditis zu reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern. Es wurde aber betont, dass eine Selensubstitution eine schwere Hypothyreose, welche mit Levothyroxin behandelt wird, nicht heilen kann. Als Bias wurde der hohe Frauenanteil der Studien und der Erhebungsort, nämlich das für einen milden Selenmangel bekannte Europa, genannt.

3. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (Schomburg 2012)

Diese Übersichtsarbeit ging vorwiegend auf die biochemischen Grundlagen der Selenwirkung ein. Dabei wurde anhand der aktuellen Datenlage von Tier- und Humanstudien herausgestellt, dass besonders bei gesunden Probanden die vielfach als essentiell dargestellte Bedeutung der selenabhängigen Glutathionperoxidasen und Deiodasen für die Schilddrüsenfunktion, Schutzfunktion der Schilddrüse sowie Empfänglichkeit dieser für Erkrankungen in Frage gestellt werden sollte. Als mögliche Begründung sieht der Verfasser die starke Vaskularisation des Organs, welche eine bevorzugte Selenaufnahme auch bei Selenmangel zu garantieren scheint; und auch bei längeren Karenzzuständen scheint es dazu zu führen, dass die intrathyreoidale Selenkonzentration unverändert bleibt. Auf der anderen Seite wurden anhand der Studien von *Gärtner et al. (2002)*, *Duntas et al. (2003)*, *Turker et al. (2006)*, *Mazokopakis et al. (2007)*, *Karanikas et al. (2008)*, *Kvicala et al. (2009)*, *Bonfig et al. (2010)* und *Nacamulli et al. (2010)* Patientenkollektive mit einer AIT in die Zusammen-

fassung miteinbezogen. Obwohl diese Arbeiten in einem mehr oder weniger vergleichbaren Gebiet, nämlich dem milden Selenmangelgebiet Europa, durchgeführt wurden, lieferten diese sehr unterschiedliche Ergebnisse. Der Autor zog daraus die Konsequenz, dass anhand der inkonsistenten Ergebnisse keine vernünftige Aussage über die Selengabe bei einer AIT gezogen werden könne, stellte jedoch die häufig erhobenen positiven Ergebnisse im Sinne eines positiven Einflusses auf die Echogenität und Antikörperwerte heraus. Er betonte aber, dass bei der Erwägung einer Selensubstitution vorrangig individuelle Werte, wie persönliche Essgewohnheiten, der aktuelle Gesundheitszustand, das Geschlecht, das Gewicht sowie der Wohnort stärker in Betracht gezogen werden sollten.

4. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (Duntas 2010)

Anhand der Arbeiten von *Gärtner et al. (2002)*, *Gärtner und Gasnier (2003)*, *Duntas et al. (2003)*, *Mazokopakis et al. (2007)*, *Karanikas et al. (2008)*, *Negro et al. (2007)* und *Nacamulli et al. (2010)* wurde in dieser Arbeit versucht, eine Synopsis der Selenwirkung bei einer AIT zu erstellen. Gemeinsam war allen Arbeiten, dass sie in Europa, einem moderaten Selenmangelgebiet, durchgeführt wurden. Fast alle Studien erhielten den Evidenzgrad B (mittelmäßig). Ausnahme waren die Arbeiten von *Mazokopakis et al. (2007)* und *Nacamulli et al. (2010)*; diese bekamen den Evidenzgrad C (mäßig). Insgesamt bedeutet dies, dass weitere Untersuchungen notwendig sind, um die Aussagen bestätigen zu können. Dennoch, obwohl keine Studien mit Evidenzgrad A (sehr gut fundiert) vorlagen, sahen die Autoren die Wirkung von Selen im Sinne einer Verbesserung oder Erhaltung der Echogenität der Schilddrüse und einer Antikörperreduktion bestätigt. Fraglich bleibt aber, ab welchen Antikörperwerten eine Substitution empfohlen werden soll, warum manche Probanden gar nicht auf die Substitution reagieren, und wer schließlich behandelt werden sollte. Dazu, so die Autoren, biete sich vor allem die Langzeituntersuchung von noch euthyreoten Probanden mit erhöhten TPO-Ak an. Als Nahrungsergänzungsform wurden dabei, neben den bekannten Formen Natriumselenit, Selenomethionin und Selenhefe, auch Nano-Selenpartikel diskutiert. Diese sollen bei gleicher Effektivität ein verringertes Toxizitätsrisiko aufweisen.

5. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. - Systematic review of RCTs - Evidenzgrad I - Evaluierung von Studien (Toulis et al. 2010)

Anhand der aktuellen Datenlage von Studien mit dem höchsten Evidenzgrad II - namentlich den Arbeiten von *Gärtner et al. (2002)*, *Gärtner und Gasnier (2003)*, *Duntas et al. (2003)*, *Turker et al. (2006)*, *Mazokopakis et al. (2007)* und *Karanikas et al. (2008)* - versuchte dieser Review, die Empfehlung einer Selengabe zu evaluieren. Die Analyse offenbarte, bis auf die Studie von *Karanikas et al. (2008)*, einen signifikanten Rückgang der TPO-Ak. In der durchgeführten Meta-Analyse wurden die Studien von *Gärtner und Gasnier (2003)* sowie von *Mazokopakis et al. (2007)* aufgrund ihres Studiendesigns ausgeschlossen. Die restlichen 4 Arbeiten wurden nochmals nach Supplementierungsform in zwei Gruppen unterteilt: Die Arbeiten von *Duntas et al. (2003)* und *Turker et al. (2006)* untersuchten dabei beide die Wirkung von Selenomethionin. Die vergleichbaren Arbeiten stellten fest, dass die Selen- gruppen, im Vergleich mit den unbehandelten Kontrollgruppen, statistisch signifikant niedrigere TPO-Ak aufwiesen. In der Gruppe, die Natriumselenit als Supplemen- tierungsform bekam, zeigte sich ein anderes Bild. Weder waren die Arbeiten von *Gärtner et al. (2002)* sowie *Karanikas et al. (2008)* vergleichbar, noch konnten sie zusammengefasst gesehen einen Unterschied zwischen der Verum- und Placebo- gruppe feststellen. Fasst man die Ergebnisse dieser Teilanalysen zusammen, so konnte man zwar auf eine statistisch signifikante Reduktion der TPO-Ak nach 3 Monaten schließen; dieses Ergebnis war jedoch vorrangig durch die geringe Vergleichbarkeit der Studien sowie aufgrund der geringen Studien- und Teilnehmer- zahl kritisch zu hinterfragen. Die Heterogenität der Arbeiten sei, so die Autoren der ausgewerteten Studien, sowohl durch die unterschiedliche Nährstoffversorgung von Selen und Iod, durch regionale Besonderheiten, als auch durch unterschiedliche TPO-Ak Ausgangswerte und -messverfahren zu erklären. Mit Hilfe einer weiteren Meta-Analyse wurden auch Veränderungen von subjektiven Symptomen untersucht. Dazu dienten die Arbeiten von *Gärtner et al. (2002)*, *Duntas et al. (2003)* sowie *Karanikas et al. (2008)*. Trotz der Tatsache, dass selenbehandelte Patienten, im Vergleich zu Unbehandelten, eine Besserung der subjektiven Symptome angaben, waren die Studien aber nicht vergleichbar, was eine Zusammenfassung als inadäquat erscheinen ließ. Außerdem waren auch die Messmethoden unter-

schiedlich, was die Vergleichbarkeit weiter einschränkte. Weitere Parameter, die untersucht wurden, wiesen entweder, wie die T₄-, T₃-, TSH-Konzentrationen und die LT₄-Dosis, keine statistisch signifikante Änderung auf, oder waren, wie die Tg-Ak, aufgrund der unterschiedlichen Ausgangswerte in den Gruppen nicht vergleichbar. Nebenwirkungen wurden in kaum einer Arbeit beschrieben. Es gab nur eine geringe Anzahl von Patienten, welche über Magenbeschwerden klagten. Anhand der vorliegenden Daten, sahen die Autoren die positiven Wirkungen einer Selen-substitution bei HT-Patienten unbestätigt. Insbesondere sei die Evidenz, in Ermangelung von klinischen Ausgangswerten, wie eine mögliche Reduktion der LT₄-Substitutionsdosis oder eine durchgehende Untersuchung der Schilddrüsenmorphologie, welche in nur einer Arbeit dargestellt wurde, mangelhaft. Die Erhebung der TPO-Ak sei zudem als Zielgröße, außer für schwangere Patienten, nur übergangsweise und allenfalls als limitierte Zielgröße relevant für den klinischen Verlauf. Zusammenfassend sahen die Verfasser des Reviews die Substitution als nicht empfehlenswert an.

6. Selen und Hashimoto-Thyreoiditis - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (*Schlemmer und Kahaly 2010*)

Dieser deutsche Review analysierte die Studien von *Gärtner et al. (2002)*, *Duntas et al. (2003)*, *Turker et al. (2006)*, *Mazokopakis et al. (2007)*, *Karanikas et al. (2008)* sowie die von *Nacamulli et al. (2010)*. Diese Studien konstatierten alle, bis auf die von *Karanikas et al. (2008)*, eine günstige Wirkung der Selensubstitution auf die Reduktion der TPO-Ak. Es scheint dabei eine Mindestdosis von 200 µg/d notwendig zu sein, um diesen Effekt zu beobachten. *Nacamulli et al. (2010)* konnten dagegen schon mit einer Dosis von 80 µg/d günstige Effekte messen; jedoch wurde dies erst nach einer, im Vergleich zu anderen Studien, langen Substitutionszeit von 12 Monaten beobachtet. Abgesehen davon sollte auch die Nachhaltigkeit einer Selensubstitution kritisch hinterfragt werden, da nach Absetzen der Therapie die Antikörperwerte wieder anstiegen, wie z.B. *Mazokopakis et al. (2007)* darstellen konnte. Der genaue Wirkungsmechanismus von Selen bleibt bis dato auch noch ungeklärt. Insgesamt sahen die Autoren daher noch keine Möglichkeit, eine adäquate Aussage über eine Selensubstitution bei einer Hashimoto-Thyreoiditis zu treffen und raten weitere Forschungsbemühungen zu dieser Thematik anzustellen.

7. Selenium and thyroid. - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (Köhrle und Gärtner 2009)

Untersuchungsgegenstand dieses Reviews war es, einen möglichst umfassenden Überblick über die Beziehungen zwischen Selen und der Schilddrüse zu geben. Zur Analyse der Wirkung von Selenpräparaten bei AIT-Patienten wurden die Studien von *Gärtner et al. (2002)*, *Gärtner und Gasnier (2003)*, *Duntas et al. (2003)*, *Turker et al. (2006)*, *Mazokopakis et al. (2007)* und *Karanikas et al. (2008)* evaluiert und deren Ergebnisse zusammengefasst. Dabei kam die Arbeit zum Ergebnis, dass eine Selensubstitution von 200 µg/d die Entzündungsaktivität einer AIT - mit Hilfe einer durchwegs beobachteten TPO-Ak Reduktion - zwar wahrscheinlich dämpfen, aber nicht vollkommen stoppen und damit eine AIT heilen kann. Als Gründe sehen die Verfasser dabei den starken Einfluss von genetischen Faktoren, von Stress und anderen Umwelteinflüssen. Deshalb sei es vielleicht auch ratsam, eine Selensubstitution zu erwägen, wenn die inflammatorische Aktivität hoch ist. Beispiele dafür wären die postpartale Periode, die perimenopausale Periode oder starke Stresssituationen. Als Einschränkungen nennen die Autoren die vorrangige Rekrutierung von weiblichen Studienteilnehmern, welche eine Überschätzung der Selenwirkung bei Männern hervorrufen könnte, da der Einfluss bei diesen kaum getestet wurde. Jedoch ist zu erwähnen, dass ca. fünfmal mehr Frauen als Männer unter einer AIT leiden, was diese Feststellung etwas relativiert und selbstverständlich eine leichtere Rekrutierung weiblicher Probanden in für die Fragestellung suffizienter Anzahl erklärt. Die Studie, welche keine Änderung der TPO-Ak feststellen konnte, wies, verglichen mit den anderen Arbeiten, auch die geringste Patientenzahl und auch die geringsten TPO-Ak Ausgangswerte auf (*Karanikas et al. 2008*). Erwähnenswert ist, dass keine Arbeit Aussagen über das Alter der Erkrankung gab, und dass Daten zum Schilddrüsenvolumen meist fehlten. Außerdem war zwar die freiverkäufliche Selbstmedikation als ein Ausschlusskriterium definiert; kontrolliert wurde dies aber nicht in den Studien. Eine weitere wichtige Frage drängt sich außerdem noch auf: „Inwieweit spiegeln die TPO-Ak eine reduzierte inflammatorische Aktivität in der Schilddrüse wider, oder ist diese Verringerung eher auf eine Verbesserung der Immunfunktion zurückzuführen?“ Man geht nämlich auch davon aus, so die Verfasser, dass die TPO-Ak eher als diagnostischer Labor- und nicht als klinisch relevanter Verlaufsparameter fungieren. Die Beobachtung, dass die Selenkonzentration im Serum nicht

der intrathyreoidalen Konzentration entspricht und dies nur bei extremen Selenmangel zu einer Reduktion der Expression von schilddrüsenspezifischen Enzymen führt, gibt Grund zu der Annahme, dass die Schilddrüse einen spezifischen Aufnahmemechanismus für Selen hat. Dies stellt die Bedeutung einer Selen substitution bei leichtem Selenmangel in Frage. Eine Erklärung für die positiven Wirkungen einer Selentherapie wäre auch, dass dieses Spurenelement vorrangig eine immunmodulatorische Wirkung im Sinne einer Verstärkung der protektiven Effekte der humoralen sowie zellulären Abwehr ausübt und weniger eine intrathyreoidale Wirkung hat.

8. Thyroid autoimmunity and environment. - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (Tanda et al. 2009)

Anhand der Arbeiten von *Derumeaux et al. (2003)*, *Gärtner et al. (2002)*, *Duntas et al. (2003)*, *Turker et al. (2006)*, *Mazokopakis et al. (2007)* und *Negro et al. (2007)* war zwar im Sinne einer TPO-Ak- und einer PPT-Risikoreduktion eine mögliche günstige Wirkung einer Selensubstitution zu beobachten; inwieweit dies eine klinische Relevanz auf den Verlauf einer AIT hat, blieb aber noch ungeklärt, so die Verfasser dieses Reviews.

9. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (Duntas 2008)

Die Autoren maßen anhand der Studien von *Gärtner et al. (2002)*, *Duntas et al. (2003)*, *Turker et al. (2006)*, *Mazokopakis et al. (2007)* sowie *Negro et al. (2007)* der Selensubstitution eine mögliche Bedeutung in Selenmangelgebieten, für die Therapie von schweren Krankheitsverläufen einer AIT, sowie als besonders wirkungsvolle medikamentöse Therapie in Kombination mit Levothyroxin bei. Es erfolgte nur eine Nennung der Ergebnisse dieser Arbeiten und keine weitere kritische Analyse.

10. Selenium and thyroid autoimmunity. - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (Negro 2008)

Die Arbeiten von *Gärtner et al. (2002)*, *Gärtner und Gasnier (2003)*, *Derumeaux et al. (2003)*, *Duntas et al. (2003)*, *Mazokopakis et al. (2007)* und *Negro et al. (2007)* bildeten das Grundgerüst dieses Review. Dabei wurde näher auf die Wirkung einer

Selensubstitution bei HT-Patienten eingegangen. Als Schlussfolgerung aus diesen Studien wurde festgestellt, dass es - wahrscheinlich aufgrund einer Maximierung der selenabhängigen Enzyme - zu einer TPO-Ak Reduktion sowie zu einer Verbesserung oder Stabilisierung der Schilddrüsenechogenität kommt. Vorbehalte sahen die Autoren aber in mehreren Punkten: Zunächst einmal sei die Wirkungsweise der Selenoproteine und damit der Selenwirkung noch nicht abschließend geklärt. Die positiven Ergebnisse könnten neben einer postulierten Maximierung der GPx-Aktivität auch auf eine Veränderung von anderen Selenoproteinen zurückzuführen sein. Außerdem sei es essentiell, die benötigte Menge einer Selensubstitution herauszufinden, um die antioxidative Enzymaktivität zu maximieren und Nebenwirkungen zu minimieren. Abschließend ist es wichtig, eine Kosten-Nutzen Rechnung aufzustellen. Die heutige Standardtherapie mit Levothyroxin zeigt eine sehr gute Verträglichkeit bei günstigen Kosten. Eine Selensubstitution, welche täglich Kosten verursachen würde, müsste die Gabe von Levothyroxin verzögern oder wenigstens zu einer Dosisreduktion führen, um nicht nur als sinnvoll, sondern auch als kostenreduzierend erachtet zu werden. Bis jetzt scheint lediglich die kurzfristige Gabe von Selen in der Schwangerschaft ratsam, um das PPT-Risiko signifikant zu senken (*Negro et al. 2007*), so die Verfasser dieses Reviews.

11. Hashimoto's thyroiditis and the role of selenium. Current concepts. - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (*Mazokopakis und Chatzipavlidou 2007*)

Untersucht wurden die Studien von *Gärtner et al. (2002)*, *Gärtner und Gasnier (2003)*, *Duntas et al. (2003)*, *Turker et al. (2006)* und *Mazokopakis et al. (2007)*. Anhand der in diesen Arbeiten erhobenen Reduktion der Antikörperwerte wurde die positive Wirkung von Selen festgestellt. Es müssen aber weitere Forschungen angestellt werden, um sowohl den genauen Wirkungsmechanismus, wie Selen die Antikörperwerte reduziert, als auch die klinischen Langzeitwirkungen besser zu verstehen.

12. Autoimmune thyroid diseases. - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (*Caturegli et al. 2007*)

Ein Selenmangel führe, so die Verfasser, zu einem erhöhten intrathyreoidalen Wasserstoffperoxidspiegel, welcher wiederum für eine erhöhte Aktivität sowie

Immunogenität der Thyreoperoxidase verantwortlich sein könnte. Inwieweit eine Selengabe aber die Immunogenität verringern könne, ist nicht geklärt. *Turker et al. (2006)* konnte zwar zeigen dass eine Selensubstitution eine TPO-Ak Reduktion hervorrufen kann, welche Auswirkungen dies auf die Schilddrüsenfunktion hat, bleibt aber noch ungeklärt. Abschließend sahen die Verfasser daher bezüglich der genauen Selenwirkung und der immunologischen Effekte noch weiteren Klärungsbedarf.

13. The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer. - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (*Duntas 2006*)

Anhand der Arbeiten von *Gärtner et al. (2002)*, *Gärtner und Gasnier (2003)*, *Duntas et al. (2003)* und *Derumeaux et al. (2003)* wurde abermals eine positive Wirkung von Selen auf die Entstehung und den Verlauf einer HT postuliert. Die einzige Frage dabei, so der Verfasser, sei die bis dato ungeklärte Wirkungsweise des Spurenelements.

14. Selenium, the Thyroid, and the Endocrine System - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (*Köhrle et al. 2005*)

In diesem Review wurden die Arbeiten von *Gärtner et al. (2002)*, *Duntas et al. (2003)* und *Derumeaux et al. (2003)* in Betracht gezogen. Aus diesen folgerten die Autoren, dass Selen den Entzündungsstatus einer AIT, besonders bei hoher Aktivität, günstig beeinflussen kann.

15. Selenium and endocrine systems. - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (*Beckett und Arthur 2005*)

Positive Wirkungen im Sinne einer TPO-Antikörperreduktion sowie einer Stabilisierung oder sogar Verbesserung der Schilddrüsenmorphologie im Ultraschall wurden anhand der Arbeiten von *Gärtner et al. (2002)*, *Duntas et al. (2003)* und *Derumeaux et al. (2003)* festgestellt. Ob die Gabe von Selen positive klinische Langzeitwirkungen hat, müsse sich aber noch bestätigen.

16. The environment and autoimmune thyroid diseases. - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (*Prummel et al. 2004*)

Als Grundlage dienten die Arbeiten von *Gärtner et al. (2002)*, *Duntas et al. (2003)* und *Derumeaux et al. (2003)*. Anhand dieser wurde eine Bedeutung des Selen im Sinne einer TPO-Antikörperreduktion herausgestellt. Eine weitergehende Analyse dieser Studien und eine Schlussfolgerung zur Bedeutung von Selen auf die Entstehung und den Verlauf einer HT erfolgte nicht.

5.2.2 Selen und Immunsystem (9 Arbeiten)

5.2.2.1 Studien (8 Arbeiten)

1. Thyroid function is maintained despite increased oxidative stress in mice lacking selenoprotein biosynthesis in thyroid epithelial cells. Tierversuchsstudie - Evaluierung der Bedeutung von Selen für die Schilddrüse (*Chiu-Ugalde et al. 2012*)

In diesem Tierversuch wurde der Frage nachgegangen, welche Bedeutung selenabhängige Enzyme im Sinne einer antioxidativen Komponente für die Integrität der Schilddrüse haben. Dies wurde anhand von zwei Maustiermodellen untersucht, bei denen die selenhaltige tRNA experimentell ausgeschaltet wurde. Trotz nachgewiesenem oxidativen Stress, welcher durch eine leichte Ioddiät induziert wurde, konnten innerhalb von 6 Monaten keine wesentliche Veränderungen der Schilddrüsenarchitektur, weder während der Entwicklung der Mäuse, noch später, gefunden werden. Eine deutliche kompensatorische Erhöhung von anderen antioxidativen Enzymsystemen konnte dabei ebenso nicht konstatiert werden. Lediglich eine marginale Erhöhung der Katalaseaktivität wurde gemessen. Abschließend urteilten die Autoren, dass die anderen antioxidativen Enzyme ausreichend seien, um die Thyreozyten vor oxidativen Stress - auch bei Mangel von Selen - zu schützen. Es wurde daher geschlussfolgert, dass dieses Spurenelement zwar ein möglicher Schutzfaktor gegenüber Oxidantien, aber dennoch nicht essentiell für die Schilddrüsenintegrität zu sein scheint.

2. Effect of Selenium on HLA-DR Expression of Thyrocytes - Zellversuchsstudie - Evaluierung der Bedeutung von Selen für die Schilddrüse (*Balázs und Kaczur 2011*)

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob eine Selentherapie einen Einfluss auf die Expression des Human Leucocyte Antigen (HLA) des Typs HLA-DR auf Schilddrüsenepithelzellen hat. Es wurde nämlich beobachtet, dass Schilddrüsenzellen diesen Zelloberflächenrezeptor, der eigentlich nur bei Antigenpräsentierenden Zellen vorkommt, bei einer HT verstärkt exprimieren und damit die Immunantwort durch Präsentation von Autoantigenen verstärken. Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurden humane Thyreozyten in vitro mit Hilfe von Interferon-gamma (IFN- γ) stimuliert und die HLA-DR Expression bei verschiedenen Natriumselenitkonzentrationen, von 10 bis 100 $\mu\text{mol/L}$ (ca. 787 bis 7874 $\mu\text{g/L}$), gemessen. Insgesamt konnte eine deutliche statistisch signifikante Reduktion der Expression der HLA-DR Rezeptoren konstatiert werden. Im Vergleich zur alleinigen IFN- γ -Gabe konnte eine Selengabe von 100 $\mu\text{mol/L}$ die Expressionshäufigkeit von HLA-DR Rezeptoren, gemessen am Quotienten der positiven Zellen zu allen Zellen, deutlich reduzieren. Zusätzlich wurde eine inverse Korrelation zwischen dem Antioxidantienstatus und dem Prozentsatz an HLA-DR positiven Zellen gefunden. Die Autoren zogen aus diesen Ergebnissen eine positive Bilanz für eine Selensubstitution zur HT Prävention und Behandlung.

3. The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. - RCT - Evidenzgrad II - Antikörperstudie / Cytokinstudie (*Krysiak und Okopien 2011*)

Diese Arbeit untersuchte als klassische randomisierte kontrollierte Studie vorrangig die Wirkung von Selen auf verschiedene Cytokine, welche pathogenetisch relevant für eine HT sind. Dazu wurden 170 Probanden eingeschlossen, bei welchen jüngst die Diagnose einer HT gestellt wurde, davor keine Substitutionstherapie bekamen sowie noch euthyreot waren. Doppelblind wurden diese randomisiert: Entweder bekamen die gleich großen Gruppen von ca. 40 Probanden eine Levothyroxintherapie, eine Selentherapie, beides zusammen oder eine Placebothherapie. Zusätzlich wurde ein äquivalentes gesundes Patientenkollektiv von 41 Patienten rekrutiert. 6 Monate wurden die Probanden beobachtet. Sie bekamen dabei,

entsprechend der Gruppenzuteilung, entweder eine an ihren TSH-Werten bemessene Levothyroxin- und/ oder eine Selenomethionintherapie von 200 µg je Tag. Man kam zu dem Ergebnis, dass eine LT₄-Therapie und eine Selentherapie ähnliche antiinflammatorische Effekte hervorrufen können; dies aber über unterschiedliche Angriffspunkte, im Sinne von unterschiedlichen Zielzellen, geschieht. Dabei scheint die Gabe von beiden Stoffen zur Therapie am effektivsten. Dies zeigt sich besonders darin, dass die Kombinationsgabe beider Medikamente eine fast doppelt so hohe TPO-Ak Reduktion zur Folge hatte. Hervorzuheben ist, dass, sowohl Levothyroxin alleine, als auch in der Kombination mit Selenomethionin eine TSH-Verringerung zur Folge hatte. Die Höhe der Reduktion bei der Kombinationsgabe war aber mit der alleinigen Levothyroxingabe nahezu gleich. Die alleinige Gabe von Selenomethionin führte dagegen nur zu einer sehr geringen Reduktion. Dies lässt auf einen sehr geringen Beitrag des Spurenelements Selen zur TSH-Reduktion schließen. Insgesamt nennen die Autoren zudem mehrere Einschränkungen. Zum einen sei die Probandenzahl relativ gering gewesen. Außerdem wurden nur Surrogatparameter gemessen, welche schlecht in klinisch relevante Gesichtspunkte, wie einer Verbesserung des Befindens, der Stimmung oder der Schilddrüsenechogenität umgedeutet werden können. Zudem wurden nur euthyreote Probanden einbezogen. Daher bleibt die Frage unbeantwortet, ob sich eine Wirkung auch bei Probanden mit stärker veränderter Schilddrüsenfunktion und -morphologie zeige. Abschließend muss erwähnt werden, dass in die Arbeit nur Frauen einbezogen wurden. Ob Männer auch von einer derartigen Therapie profitieren können, sollte damit Gegenstand weiterer Forschungsbemühungen sein, so die Verfasser.

4. Selenium upregulates CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in iodine-induced autoimmune thyroiditis model of NOD.H-2(h4) mice. - Tierversuchsstudie - Evaluierung der Bedeutung von Selen für die Schilddrüse (Xue et al. 2009)

Diese Arbeit fokussierte sich auf die Beeinflussung der Expression von regulatorischen T-Zellen (T_{reg}) durch eine Selengabe. Diese tragen zur peripheren Selbsttoleranz bei und sind damit, sowohl bei Tieren als auch bei Menschen, essentiell für eine Prävention von Autoimmunerkrankungen. Dazu diente ein erprobtes Tiermodell für AIT-Studien. Durch Natriumiodid wurde eine AIT getriggert. Insgesamt wurden 150 männliche Mäuse untersucht. Randomisiert wurden diese drei Gruppen zugeteilt: Eine Gruppe erhielt dauerhaft 50 mg/L Iodid mit Hilfe ihres Trinkwassers.

Dies entspricht das 100-fache einer normalen Iodaufnahme. Eine weitere Gruppe bekam zunächst 8 Wochen die eben genannte Medikation, um anschließend für weitere 8 Wochen 30 µg/L Natriumselenit - entsprechend dem 3-fachen der normalen Selenaufnahme - zu erhalten. Die letzte Gruppe blieb unbehandelt und diente als Kontrollgruppe. Post mortem wurde ein Teil der Mäuse schon nach 8, der Rest nach 16 Wochen analysiert. Zunächst ist zu erwähnen, dass in der Selengruppe eine statistisch signifikante Steigerung der Serumseleknkonzentration gemessen wurde. Ein weiteres Ergebnis war, dass, verglichen mit einer kontinuierlichen Steigerung in der AIT-Gruppe bei der AIT+Se-Gruppe nur eine mäßige Erhöhung des relativen Schilddrüsengewicht (mg/100g) konstatiert werden konnte. Dies würde für einen protektiven Effekt vor einer Strumaentwicklung sprechen. Auch bei der lymphozytären Infiltration zeigte sich ein ähnliches Bild. Selenbehandelte Mäuse wiesen ein besseres Bild im Sinne einer geringeren lymphozytären Infiltration auf. Statistisch signifikant ergab sich außerdem, dass AIT-Tiere weniger regulatorische T-Zellen besaßen und auch eine geringere Expression von FoxP3 (Forkhead-Box-Protein 3), gemessen an der entsprechenden mRNA, aufwiesen. Dieses Protein dient als essentieller Transkriptionsfaktor für Proteine, die in regulatorischen T-Zellen un-abkömmlich sind. Die AIT+Se Mäuse jedoch wiesen einerseits wiederum einen statistisch signifikant höheren Anteil an regulatorischen T-Zellen und andererseits an der Expression der FoxP3-mRNA auf. Aus diesen Ergebnissen schlussfolgerten die Autoren, dass Selen eine besondere Bedeutung für die Ausprägung von regulatorischen T-Zellen hat, welche die günstige Wirkungen einer Selentherapie begründen könnte.

5. The effect of selenium on the expression of Fas/FasL in experimental autoimmune thyroiditis rats' thyroid with adequate iodine. - Tierversuchsstudie - Evaluierung der Bedeutung von Selen für die Schilddrüse (nur Abstract lag vor) (Tan et al. 2008)

In einem Tierversuch mit Ratten wurde untersucht, inwiefern eine Selentherapie Einfluss auf die Expression des FasR und seinem Liganden FasL hat. Dieses Transmembranprotein dient als ein Art „Todessignal“ und steuert die Apoptose, welche auch bei der Autoimmunität der Schilddrüse pathogenetisch relevant ist. Um dieser Fragestellung nachzugehen, wurden 32 Ratten untersucht, bei denen eine AIT experimentell hervorgerufen wurde und die eine normale Iodzufuhr erhielten. Diese

wurden mit Hilfe eines nicht näher bezeichneten stochastischen Verfahrens in 4 Gruppen unterteilt. Die Kollektive erhielten unterschiedlich hohe Selendosen im Bereich von 20 bis 2000 µg/kg Körpergewicht. Zudem gab es eine Kontrollgruppe. Nach 2 Wochen wurde den Tieren Thyreoglobulin von Schweinen gegeben, um schließlich eine experimentell induzierte Autoimmunthyreoiditis (EAT) hervorzurufen. Man kam zu dem Ergebnis, dass der FasR von EAT-Ratten, verglichen mit der Kontrollgruppe, stärker exprimiert war. Es zeigte sich ferner auch, dass die Ratten, welche mit hohen Dosen von Selen therapiert wurden, eine statistisch signifikant stärkere Inhibition und geringere Expression des FasR aufwiesen, wenn man das mit den Ratten verglich, welche nur niedrige Konzentrationen von Selen mit der Nahrung aufnahmen.

6. The effects of iodine/ selenium on the function of antigen presentation of peritoneal macrophages in rats. - Tierversuchsstudie - Immunologische Bedeutung von Selen (nur Abstract lag vor) (Zhao et al. 2008)

Forschungsgegenstand dieser Tierversuchsstudie war es, den Effekt von Selen sowie Iod auf die Antigenpräsentation von Peritonealmakrophagen und damit die immunologische Bedeutung dieser beiden Substanzen zu erforschen. Eine nicht näher genannte Anzahl von weiblichen „Lewis-Ratten“ wurde randomisiert in 4 Gruppen unterteilt: Kombiniert wurde dabei jeweils eine normale oder niedrige Selen- mit einer normalen oder hohen Iodgabe. Dies erfolgte in einem Zeitraum von 3 Monaten. Post mortem wurden die Peritonealmakrophagen isoliert und mit Ovalbumin, einem Hühnerweiß, in eine Kultur gegeben. Gemessen wurden die Konzentrationen von Interleukin 2 (IL-2), einem starken T-Helferzellaktivator, sowie von CD86, einem Kostimulator von Antigenpräsentierenden Zellen, wie Makrophagen. Es zeigte sich eine besonders hohe IL-2 Konzentration bei Ratten mit einer normalen Selen- und hohen Iodgabe. Dies versetzt, so die Autoren, die Makrophagen in einen höheren Aktivierungszustand. Dies könnte durch eine verstärkte Antigenpräsentation, hervorgerufen durch die erhöhte Iodkonzentration, der Trigger für die Entstehung einer AIT sein. Zudem konnte auch gemessen werden, dass die Ratten, welchen eine niedrige Selen- und normale Iodtherapie zukam, verglichen mit denen mit normaler Iod- und Selenaufnahme, eine statistisch signifikant niedrigere Konzentration an IL-2 aufwiesen. Die Verfasser sind der Meinung, dass dies auf der anderen Seite wiederum zu einer zu geringen Präsentation und Erkennung von

Antigenen führe und damit könne auch ein Selenmangel, aufgrund der gestörten immunologischen Homöostase, ein Verursacher für die Entstehung einer AIT sein. Eine normale Selen- sowie Iodaufnahme mit der Nahrung sei daher anzustreben.

7. Dose-related influence of sodium selenite on apoptosis in human thyroid follicles in vitro induced by iodine, EGF, TGF-beta, and H₂O₂. - Zellversuchsstudie - Immunologische Bedeutung von Selen (*Lehmann et al. 2006*)

Verschiedene Substanzen, darunter auch Wasserstoffperoxid, dienten dieser in-vitro-Studie dazu, eine Apoptose zu induzieren. Als Testobjekt verwendete man humane Schilddrüsenzellen, welche entweder mit Natriumselenit (10 oder 100 nmol/L bzw. ca. 0,787 µg/L oder 7,78 µg/L) inkubiert wurden oder unbehandelt als Kontrolle fungierten. Es konnte dabei durchwegs ein antiapoptotischer Effekt der Selen-therapie konstatiert werden. Bei H₂O₂ behandelten Thyreozyten war zwar die Apoptoserate, im Vergleich mit H₂O₂ unbehandelten Kulturen, signifikant erhöht, fiel aber bei selenbehandelten Kulturen immer noch um 50% geringer aus als Vergleichskulturen mit alleiniger Wasserstoffperoxidgabe. Ein Unterschied zwischen einer Dosis von 10 oder 100 nmol/L konnte dabei nicht festgestellt werden. Die Autoren schlussfolgerten eine positive Wirkung von Selen als Antiapoptosemittel. Dabei betonten sie aber auch, dass höhere Selendosen eine proapoptotische Wirkung haben können. Dies müsse bei klinischen Studien bedacht und weiter erforscht werden. Zu dieser Arbeit ist noch zu erwähnen, dass nur Thyreozyten von Patienten mit Morbus Basedow, einer mit der Hashimoto-Thyreoiditis verwandten AIT, sowie mit gutartigen Schilddrüsenknoten als Zellmaterial dienten.

8. Selenium has a protective role in caspase-3-dependent apoptosis induced by H₂O₂ in primary cultured pig thyrocytes. - Zellversuchsstudie - Immunologische Bedeutung von Selen (*Demelash et al. 2004*)

Der Hauptuntersuchungsgegenstand dieser Arbeit war es, den Einfluss einer Selengabe auf die Caspase-3 abhängige Apoptose, welche durch Wasserstoffperoxid getriggert wird, zu erforschen. Dazu dienten Kulturen von Schweinethyreozyten, welche in Selenmangelkulturen, jeweils ohne oder mit Zugabe von 10 bzw. 100 nmol/L (ca. 0,787 µg/L bzw. 7,87 µg/L) Selenit, sowie in einer Kultur mit ausreichendem Serumselen, gehalten wurden. Diese 4 Kulturen wiesen keine messbaren Unterschiede in der basalen Caspase-3 Sekretion auf. Zu den Kulturen

wurden jeweils 100, 200 oder 400 µmol/L H₂O₂ gegeben. Dabei führte die höhere Dosis von 100 nmol/L Selenit in der Kultur, welcher man 400 µmol/L H₂O₂ zusetzte, auch zu niedrigeren Apoptoseraten als die 10 nmol/L selenbehandelten Thyreozyten. In der Kontrollprobe wurden die gleichen 4 oben genannten Kulturen einem proapoptotischen Mittel namens Staurosporin ausgesetzt. In diesem Teilversuch konnte keinerlei Einfluss einer Selensupplementierung auf den Apoptosegrad konstatiert werden. Die Auswirkungen von Staurosporin auf die Kulturen, welche von Anfang einen ausreichend Serumselenspiegel aufwiesen, wurde dabei nicht untersucht. Dies lässt auf eine alleinige Wirkung von Selen auf die H₂O₂ induzierte Apoptose schließen, welche mit Hilfe der Glutathionperoxidaseaktivität verringert werden kann. Ein weiterer Untersuchungsgegenstand dieser Studie war es, den Einfluss von Selen auf die Nekrose, welche durch höhere Wasserstoffperoxiddosen, nämlich von 400-800 µmol/L, ausgelöst wird, zu evaluieren. Eine Selenmangelkultur mit anschließender Gabe von 10 nmol/L Selenit wies dabei niedrigere Werte im Sinne einer niedrigeren Freisetzung von Chrom-51 als Unbehandelte auf. Dazu wurden die Thyreozyten vorher mit Chrom-51 markiert. Die Zytotoxizität und damit der Ausmaß der Nekrose wurde mit Hilfe der Höhe der Freisetzung des intrazellulär befindlichen Chrom-51 (⁵¹Cr) bestimmt. Mit 100 nmol/L Selenit wurde dieser Teilversuch nicht durchgeführt. Diese Ergebnisse legten insgesamt nahe, dass Selen, als Bestandteil der Glutathionperoxidasen, einen protektiven Effekt im Sinne einer Verringerung der durch Wasserstoffperoxid induzierten Apoptose und Nekrose hat.

5.2.2.2 Reviews (eine Arbeit)

1. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien/ Immunologische Bedeutung von Selen (Huang et al. 2012)

Diese Arbeit konnte die Ergebnisse von Xue et al. (2009) weiter bestätigen. So wurde eine erhöhte Expression von T_{reg}-Markern bei 0,000025 bis 0,0001% Se-Kulturmedien konstatiert, was auf eine günstige Wirkung im Sinne einer gesteigerten Selbsttoleranz schließen ließ. Bei einer derartigen Erhöhung der Konzentration konnte auch eine verstärkte Expression von T-Helferzellen des Typs 1 (T_H-1) konstatiert

werden, was auf der anderen Seite vielleicht auch wiederum die Ausprägung der primär T_H-1 gesteuerten HT begünstigen könnte. Ein Selenmangel soll wiederum die Differenzierung zu T-Helferzellen des Typs 2 verstärken. Ein adäquater Selenstatus sei dagegen anzustreben, da er zur ausgeglichenen Differenzierung der T-Helferzellen in Typ 1 und Typ 2 Zellen führe. Eine entsprechende Dosierungsempfehlung wurde dabei nicht angegeben. Abgesehen davon wurde die Selensupplementierung bei HT Patienten im Hinblick auf den systematischen Review von *Toulis et al. (2010)* als bestes Beispiel für eine günstige Wirkung dieses Spurenelements gesehen.

5.2.3 Allgemeine Bedeutung von Selen für die Schilddrüse (8 Arbeiten)

5.2.3.1 Studien (4 Arbeiten)

1. Selenium intake and selenium blood levels: a novel food frequency questionnaire. - retrospektive Kohortenstudie - Evidenzgrad IVb - Evaluierung der Bedeutung von Selen für die Schilddrüse (*Pestitschek et al. 2013*)

Ziel dieser Studie war es, die Wechselwirkungen zwischen der Selenaufnahme, den Serumselewnerten im Blut und verschiedenen Erkrankungen der Schilddrüse genauer zu untersuchen. Dazu diente ein Patientenkollektiv von 212 Probanden, 176 weiblich und 36 männlich, von denen 21 keine Schilddrüsenabnormalitäten aufwiesen und damit als Kontrollgruppe dienten. Von den gesamten Probanden hatten 46 Patienten eine HT, welche jedoch nur anhand der TPO- sowie Tg-Ak diagnostiziert wurde. Gemessen wurden einerseits die Blutselenwerte; dies geschah aber aufgrund von logistischen Problemen nur bei 91 nicht näher bezeichneten Probanden. Andererseits wurde anhand eines Fragebogens die gesamte Selenaufnahme berechnet. Diese wurde anhand der geschätzten Portionsgröße und der Aufnahmehäufigkeit verschiedener Nahrungsmittel bestimmt. Die Autoren fanden heraus, dass eine positive Korrelation zwischen den Blutselenwerten und der anhand des Fragebogens ermittelten Selenaufnahme zu beobachten war. Es wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede bei der Selenaufnahme zwischen Patienten mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse und Gesunden beschrieben. Bei den Selenwerten im Serum konnte auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne HT festgestellt werden. Zwei Faktoren, so die Autoren, müssen dabei aber beachtet werden: Zum einen lasse sich der fehlende

Unterschied auch durch eine zu geringe Patientenzahl dieser Arbeit erklären. Andererseits müsse auch bedacht werden, dass beide Gruppen von Anfang an relativ geringe Selenaufnahmen aufwiesen. Diese lagen bei 87% der Studienteilnehmer unter dem Estimated Average Requirement (EAR) von 45 µg Selen pro Tag. Eine mögliche besondere Bedeutung von Selen für HT Patienten wurde nicht herausgearbeitet.

2. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. - retrospektive Kohortenstudie - Evidenzgrad IVb - Evaluierung der Bedeutung von Selen für die Schilddrüse (Moncayo et al. 2008)

Ein großes Patientenkollektiv von 1401 Probanden diente in dieser Arbeit dazu, einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenparametern oder -pathologien mit den Konzentrationen bestimmter Antioxidantien, darunter auch Selen, zu evaluieren. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Schilddrüsenparametern, wie TSH, Antikörpern und dem Antioxidantienstatus festgestellt werden. Jedoch zeigte sich mit statistischer Signifikanz, dass Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen, darunter Hashimoto-Patienten und Probanden mit nicht näher bezeichneten immunologischen Schilddrüsenpathologien, niedrigere Selenwerte als die gesunde Kontrollgruppe aufwiesen. Welche möglichen Schlussfolgerungen daraus zu ziehen sind, wurde dabei aber nicht geklärt.

3. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. - Querschnittsstudie - Evidenzgrad VI - Evaluierung der Bedeutung von Selen für die Schilddrüse/ Ultraschalluntersuchung (Derumeaux et al. 2003)

Diese Querschnittsstudie untersuchte einen Teil der großen SU.VI.MAX Studie, welche den Zusammenhang zwischen verschiedenen Antioxidantien, Tumor- sowie kardiovaskulären Erkrankungen untersuchte (Herberg et al. 2004). 1900 Probanden, davon 792 Männer und 1108 Frauen, wurden in dieser Arbeit untersucht. Eine Kontrollgruppe wurde nicht beschrieben. Durchgeführt wurde die Arbeit in Frankreich. Dabei war ein leichter Iodmangel in dem untersuchten Gebiet bekannt. Eine Selendefizienz, definiert als Selenspiegel $<0,76 \mu\text{mol/L}$ ($<60 \mu\text{g/L}$), bestand nur

bei 1,1 % der Probanden. Konstatiert wurde, dass der Selenspiegel bei Frauen eine inverse Korrelation zu dem Schilddrüsenvolumen, dem Strumarisiko und der Hypoechogenität der Schilddrüse aufwies. Bei Männern konnte dies jedoch nicht mit statistischer Signifikanz bewiesen werden. Eine Hypoechogenität korreliert dabei meist mit einer erhöhten lymphozytären Infiltration und daher einer AIT. Ein ausreichender Selenstatus erscheint daher als ein wichtiges therapeutisches Ziel, um die Progression einer AIT abzumildern oder sogar zu verhindern.

4. Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. - Querschnittsstudie - Evidenzgrad VI - Evaluierung der Bedeutung von Selen für die Schilddrüse (Kucharzewski et al. 2002)

Diese Arbeit analysierte sowohl die Selenkonzentrationen im Blut als auch im Schilddrüsengewebe. Dieses Gewebe wurde während einer Schilddrüsenoperation entnommen. Unter den Erkrankten waren dabei auch 7 Patientinnen mit nicht näher bezeichneter Thyreoiditis. Es konnte festgestellt werden, dass die Blutselenwerte aller Erkrankten niedriger als in der Vergleichsgruppe von 30 gesunden Frauen und 20 gesunden Männern waren. Die gemessenen Konzentrationen im Schilddrüsengewebe waren bei allen Pathologien höher als die Blutselenwerte, dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Ein Vergleich der thyreoidalen Werte mit der Kontrollgruppe war nicht möglich, da dieser aus ethischen Gründen kein Schilddrüsengewebe entnommen wurde. Diese Studie lässt auf einen möglichen schilddrüsen-spezifischen Aufnahmemechanismus für Selen schließen, welche für die höheren intrathyreoidalen Werte sorgt.

5.2.3.2 Reviews (4 Arbeiten)

1. Selenium and the thyroid - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (Köhrle 2013)

In dieser Arbeit fanden die Studien von *Derumeaux et al. (2003)*, *Negro et al. (2007)*, *Toulis et al. (2010)*, *Huang et al. (2012)* und *van Zuuren et al. (2013)* Berücksichtigung. Die Autoren erwähnten zwar die Antikörpersenkung, welche in einem Großteil der zusammengefassten Arbeiten festgestellt wurde. Sie waren aber der Meinung, dass die meisten Arbeiten ein zu kleines Patientenkollektiv, eine zu kurze

Laufzeit sowie zu weit gesteckte Einschlusskriterien aufwiesen, um eine verlässliche Aussage daraus ziehen zu können.

2. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (Drutel et al. 2012)

In Betracht gezogen wurden die Arbeiten von *Gärtner et al. (2002)*, *Gärtner und Gasnier (2003)*, *Duntas et al. (2003)*, *Turker et al. (2006)*, *Mazokopakis et al. (2007)*, *Karanikas et al. (2008)*, *Nacamulli et al. (2010)*, *Negro et al. (2007)* und der systematische Review von *Toulis et al. (2010)*. Anhand dieser wurde die mögliche günstige Wirkung einer Selengabe bei HT-Patienten und auch bei einer Autoimmuntyreoiditis während der Schwangerschaft (*Negro et al. 2007*) herausgearbeitet. Die erhöhte Aktivität der Selenoproteine scheint dabei die lokale inflammatorische Reaktion und damit die TPO-Ak Produktion zu vermindern. Dies scheint schließlich zu einer Verbesserung der Schilddrüsenmorphologie zu führen. Die Autoren sehen aber mehrere Punkte kritisch: So stehe kein verlässlicher Parameter zur Verfügung, der die intrathyreoidalen Selenkonzentrationen widerspiegele. Die Feststellung eines etwaigen Selenmangels in der Schilddrüse sei damit bis dato nicht verlässlich möglich. Auf der anderen Seite gibt es mit der Levothyroxintherapie eine effektive, sehr gut verträgliche und kostengünstige Behandlung. Eine Selensupplementierung müsse sich einer Kosten-Nutzen-Rechnung stellen und die zunehmende Zerstörung von Schilddrüsenzellen entweder verlangsamen oder im besten Fall sogar stoppen, bevor sie als Therapieoption erwogen werden könne, so die Autoren.

3. Selenium and human health. - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (Rayman 2012)

In dieser Arbeit fanden die Arbeiten von *Derumeaux et al. (2003)*, *Nacamulli et al. (2010)* und *Negro et al. (2007)* Erwähnung. Ohne weitere Analyse wurde, auch im Bezug auf den systematischen Review von *Toulis et al. (2010)*, eine positive Wirkung einer Selentherapie im Sinne eine Reduktion der Antikörper geschlussfolgert. Diese Arbeit betonte aber besonders die, schon in der Einleitung in Abschnitt 2.3.2 beschriebene, U-förmige Abhängigkeit zwischen der Höhe der Serumselewerte und deren möglichen schädlichen Wirkungen. Daher solle eine Supplementierung nur bei

Patienten mit relativ oder zu geringem Selenstatus erwogen und zudem in weiteren Studien untersucht werden.

4. Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? - Unsystematischer Review - Evidenzgrad VIII - Evaluierung von Studien (*Saranac et al. 2011*)

Anhand der Arbeiten von *Derumeaux et al. (2003)* und *Duntas et al. (2003)* wurde eine positive Wirkung einer Selensupplementierung im Sinne einer TPO-Ak Reduktion, einer Erhaltung des Schilddrüsenvolumens sowie einer positive Beeinflussung des Gemütszustandes und des Befindens herausgearbeitet. Eine weitere Bewertung der Arbeiten erfolgte nicht.

6 Diskussion

Ziel war es, die eingangs formulierte Fragestellung - vgl. Abschnitt 3 Zielstellung - in möglichst großem Umfang zu beantworten. Dazu wurden Studien und Reviews aller Evidenzgrade eingeschlossen. Neben vielen Artikeln mit hohem, lagen dabei auch eine große Anzahl solcher mit niedrigem Evidenzgrad vor. Nach der Einteilung dieser in die verschiedenen Evidenzstufen im Ergebnisteil, wurden diese Artikel zusätzlich noch nach ihrem Inhalt kategorisiert.

Einteilung der Artikel nach dem Inhalt		
Klinische Studien	Ultraschalluntersuchung	10
	Feinnadelbiopsie	2
	Subjektive Symptome	5
	Cytokinstudie	2
	Antikörper 22	davon nur TPO-Ak 10 davon TPO-Ak und Tg-Ak 12
Kinderstudien		3
Evaluierung	Selenstatus und Schilddrüsenwerte	5
	von Studien	21
	der Bedeutung von Selen für die Schilddrüse	8
Immunologische Bedeutung von Selen		4

Tab. 6: Einteilung der Artikel nach dem Inhalt

6.1 Selensupplementierungsform

Es gibt verschiedene Selenverbindungen, die zur Supplementierung geeignet sind. Dabei sind vorrangig das organische Selenomethionin, die Selenhefe, welche zum großen Teil aus Selenomethionin besteht, und das anorganische Selenit als Natriumselenit zu nennen. In pflanzlichen Lebensmitteln liegt das Spurenelement überwiegend als Selenomethionin vor, wohingegen in tierischen Produkten der Selenocysteinanteil überwiegt. Diese Formen können aber physiologisch in die jeweils andere Verbindung umgewandelt werden. Dies ist auch nötig, da die Selenoproteine zum großen Teil aus Selenocystein, der 21. proteinogenen Aminosäure, bestehen (Rayman et al. 2008, Schrauzer 1998). Den organische Formen werden, neben einer höheren Bioverfügbarkeit, eine höhere Nachhaltigkeit im Sinne länger erhöhter Blutselenwerte zugesprochen (Rayman 2004). Zu beachten ist, dass diese Erkenntnisse vorrangig aus Tierstudien auf die - zum Tier u.U. unterschiedliche - Humanphysiologie übertragen wurden. Die Studien, welche in dieser Arbeit

ausgewertet wurden, nutzen folgende Supplementierungsformen: 11 Arbeiten nutzen Natriumselenit, davon 9 mit positivem, eine ohne und eine mit negativem Fazit. Wieder 8 Untersuchungen bevorzugten L-Selenomethionin, davon 6 mit positivem, eine ohne und eine mit negativem Fazit. Weitere 4 Studien wurden mit Selenhefe durchgeführt, davon drei mit positivem und eine mit negativem Fazit. Zwar gab es mehr Studien mit positivem Ergebnis, die Vergleichbarkeit der Arbeiten war jedoch durch unterschiedliche Hersteller, Dosen der Selensupplementierung, Therapiedauer, Studienformen sowie den Patientenkollektiven stark eingeschränkt. Diese Heterogenität ließ - wie schon *Toulis et al. (2010)* feststellen konnte - keine abschließende Bewertung zu, eine bestimmte Selenform zu favorisieren (*Rayman et al. 2008*). Diskutiert wurden zudem die Kombinationsgabe mit LT_4 , welche laut *Krysiak und Okopien (2011)* am effektivsten in der Antikörperreduktion sei, und Nano-Selenpartikel, welche bei gleicher Effektivität ein verringertes Toxizitätsrisiko aufweisen sollen (*Duntas 2010*).

6.2 Selennahrungsaufnahme und -verwertung der Schilddrüse

Der grundlegende Einflussfaktor auf den Selengehalt der meisten Formen der Nahrung, sei es Fleisch oder verschiedene pflanzliche Lebensmittel, ist der Nährstoffgehalt des Bodens und die Bioverfügbarkeit von Selen (*Fordyce 2013*). Die Selenaufnahme ist dabei mit ca. 30-90 µg pro Tag in Europa ausreichend bis teilweise leicht defizitär (*Combs 2001, Drobner C et al. 1997, Rayman 2012*). Empfehlungen, wie die Einnahme von 1 µg Selen pro Tag je kg Körpergewicht (*Schomburg 2012*), müssen aber kritisch im individuellen Kontext gesehen werden. U.a. ist es möglich, dass die Selenaufnahme im Vergleich einzelner Personen - je nach ihren Ernährungsgewohnheiten - starken Schwankungen unterliegt. Zu der Ernährung sind dabei vorrangig auch Nahrungsergänzungsmittel zu nennen, welche zwar in den meisten Studien als Ausschlusskriterium definiert, jedoch nicht immer überprüft wurden (*Köhrle und Gärtner 2009*). Des Weiteren ist der Bedarf abhängig von weiteren Antioxidantien, wie Vitamin E, oder auch anderen Spurenelementen, wie Zink (*Moncayo et al. 2008*). Je höher die Aufnahme von diesen Antioxidantien ist, desto geringer ist der Bedarf an Selen. Auch müssen bestimmte Erkrankungen, wie Diabetes oder eben auch der Schilddrüse, bei der Berechnung des Selenbedarfs berücksichtigt werden. Die Selenaufnahme, die entsprechende Verwertung des Selens und damit auch die Serumselenwerte sind also stark vom Individuum

abhängig (*Rayman 2008*). Der metabolische Bedarf ist zudem, je nach immunologischer Belastung sehr unterschiedlich. Dieser wird hauptsächlich durch selenabhängige Zellfunktionen bestimmt (*Brown und Arthur 2001*), von denen einige ausgewählte im Abschnitt 2.3.3 genannt wurden.

Ein weiterer Untersuchungsgegenstand bleibt, ob die Blutserumselenwerte ein aussagekräftiges Bild über die Selenversorgung der Schilddrüse geben können. Die Vielzahl der untersuchten Studien nahm diesen Wert als Qualitätsindikator für die Compliance der Patienten und die günstigen Wirkungen von Selen im Sinne einer Erhöhung der Serumwerte. Mit Hilfe dieses Wertes wurde auch eine verbesserte Zellfunktion der selenabhängigen Enzyme in der Schilddrüse abgeleitet. Es konnte aber auch beobachtet werden, dass die intrathyreoidalen Selenwerte nicht den Serumwerten zu entsprechen scheinen (*Kucharzewski et al. 2002, Köhrle und Gärtner 2009*). Dies ließe auf einen schilddrüsenspezifischen Aufnahmemechanismus für Selen schließen, welcher nur bei extremen Selenmangel zu einer Reduktion von schilddrüsenspezifischen Hormonen zu führen scheint. Damit wird die Bedeutung von Selen bei leichtem Selenmangel, gemessen an erniedrigten Serumwerten, in Frage stellt. Dies wirft die Frage auf, ob es einen verlässlicheren Wert für die Selenversorgung gibt. Dabei wird, neben der Glutathionperoxidasekonzentration, die Konzentration des Selenoproteins-P diskutiert, welche weniger auf eine veränderte Selenzufuhr reagieren und damit die wahrscheinlich gleichbleibendere intrathyreoidale Selenkonzentration besser widerspiegeln sollen (*Persson-Moschos et al. 1995, Xia et al. 2005*). Zum aktuellen Zeitpunkt bleiben aber die Serumselenwerte Qualitätsindikator und Messwert für die Selenaufnahme und -status. Weder besitzen die neueren Marker eine entsprechende langjährige Evidenz, noch sind die Verbreitung dieser oder eine standardisierte sowie leicht praktikable Erhebung gegeben.

Die Selenaufnahme im Vergleich von Gesunden und AIT-Patienten wurde nur in einer Arbeit untersucht. Es konnten dabei keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Zwei Faktoren, so die Autoren, müssen jedoch beachtet werden: Zum einen lasse sich der fehlende Unterschied auch durch eine zu geringe Patientenzahl in ihrer Arbeit erklären. Andererseits müsse auch bedacht werden, dass beide Gruppen von Anfang an relativ geringe Selenaufnahmen aufwiesen. Diese waren bei 87% der Studienteilnehmer auch unter dem - in dieser Arbeit verwendeten - Estimated Average Requirement (EAR) von 45 µg Selen pro Tag (*Pestitschek et al. 2013*).

Eine Vielzahl von Studien untersuchte hingegen die Selenwerte im Serum und damit die -verwertung. So konnten einerseits *Przybylik-Mazurek et al. (2011)* und *Ericsson et al. (1993)* keinen Unterschied zwischen Erkrankten und Gesunden feststellen. Eine andere Arbeit kam andererseits zu dem Ergebnis, dass in einer Gruppe mit subklinischer Hypothyreose, verglichen mit der normwertigen euthyreoten Kontrollgruppe, signifikant niedrigere Werte gemessen werden konnten (*Erdal et al. 2008*). Ein Vergleich zwischen Autoimmunprobanden und Euthyreoten (*Zhu et al. 2012*) offenbarte ein ähnliches Bild, wie auch die Studien von *Kucharzewski et al. (2002)*, *Hellwig (2007)* und *Moncayo et al. (2008)* darstellen konnten. Verschiedene Faktoren müssen dabei aber beachtet werden: Zum einen gibt es viele unkontrollierbare Einflussfaktoren, wie das Stadium der Erkrankung, die genetische Prädisposition oder die Ernährungsgewohnheiten. Unterschiedliche Labormethoden und ein Selektionsbias sind weitere mögliche Gründe für die diskrepanten Ergebnisse. Zudem scheint die Serumseleknkonzentration, wie schon dargestellt, nicht mit Werten der Schilddrüsenfunktion übereinzustimmen. Es bleibt dabei fraglich, ob intrathyreoidal wirklich ein Selenmangel bei erniedrigten Serumseleknwerten vorliegt (*Przybylik-Mazurek et al. 2011*).

Eine mögliche These, welche diese Beobachtung bekräftigen würde, wäre, dass die niedrigen Selenwerte nur Folge der Entzündungsaktivität sind und nicht, wie epidemiologische Daten nahe legen, die Empfänglichkeit der Krankheitsentstehung fördern (*Balázs 2008*). Die starke Vaskularisation und ein möglicher schilddrüsen-spezifischer Aufnahmemechanismus der Schilddrüse scheint die intrathyreoidalen Selenkonzentrationen auch bei Mangelzuständen zu erhalten und damit eine Reduktion der Serumseleknwerte als krankheitsursächlich für eine AIT in Frage zu stellen. Die möglichen günstigen Wirkungen einer Selengabe wären dann möglicherweise durch eine allgemeine positive Beeinflussung der Immunfunktion erklärbar (*Köhrle und Gärtner 2009*). Weitere Untersuchungen sind aber notwendig, um die pathogenetische Bedeutung der Selenaufnahme und -verwertung aufzuklären.

6.3 Selensupplementierungsdosis

Ein Großteil der analysierten Studien nutzte eine Dosis von 200 µg pro Tag zur Supplementierung. Dabei gab es sowohl Studien mit positivem Ergebnis (*Balázs 2008*), als auch solche, welche keine Wirkung - im Sinne einer TPO-Ak Reduktion - feststellen konnten (*Karanikas et al. 2008*). Aber auch mit einer Dosis von 80 µg

konnte in einer Arbeit schon eine positive Wirkung gezeigt werden (*Nacamulli et al. 2010*). Qualitativ war diese Studie aber mit einer Beurteilung von 4,5 (vgl. Tab.3 Abschnitt 5.2) eine der schlechtesten Arbeiten, und es handelte sich um Patienten, welche höchstens eine subklinische Hypothyreose aufwiesen. Diese waren klinisch noch gesund und standen deshalb auch noch nicht unter einer Hormonersatztherapie mit Levothyroxin. Es wurden daher nur Patienten in einem sehr frühen Erkrankungsstadium einer HT untersucht, für welche die niedrigere Selenosis schon ausreichend sein könnte. *Turker et al. (2006)* konnten dagegen zeigen, dass erst eine Dosis von 200 µg L-Selenomethionin pro Tag eine statistisch signifikante Reduktion der Autoantikörper zur Folge hatte. 100 µg waren in dieser Arbeit nicht ausreichend. Eine weitere Arbeit konnte auch keinen Vorteil einer höher dosierten 300 zu einer 200 µg Selentherapie feststellen. (*Scheck und Adler 2007*).

Bei den untersuchten Studien ist aber zu beachten, dass neben geographischen Besonderheiten, individuelle Unterschiede in der Nahrungsaufnahme sowie im Geschlecht bestanden. Zudem wurden unterschiedliche Supplementierungszeiträume, -formen und oft auch verschiedene Endpunkte untersucht. Aus der vorliegenden Datenlage ist es daher kaum möglich, ein Fazit über eine entsprechende Höhe oder Supplementierungsempfehlung einer Seleneinnahme zu ziehen. Bei Mangelzuständen kann bei Erwachsenen aber, bei Ausschluss von Unverträglichkeiten, eine Selensubstitution von 1 µg pro kg Körpergewicht und Tag erwogen werden (*Schomburg 2012*). Zu einer Maximierung der GPx-Aktivität sollte dabei ein Blutserumspiegel von mind. 80 µg/L angestrebt werden (*Thomson 2004*). Zusätzlich ist zu beachten, dass im Vorfeld der Jodstatus bestimmt und ein etwaiger Mangel ausgeglichen wird, da ansonsten negative Effekte, wie ein myxödematöser Kretinismus, welcher in Abschnitt 2.3.2 beschrieben wurde, beobachtet werden können.

Bei Kindern gibt es auch keine einheitlichen Empfehlungen für eine Supplementierung an sich oder einer -dosis. Im Sinne einer Antikörperveränderung konnte einerseits mit einer Dosis von 1,6 µg Selen pro kg Körpergewicht und Tag keine Veränderung festgestellt werden. Dazu sei aber erwähnt, dass es sich um euthyreote Probanden ohne eine Levothyroxinmedikation handelte, bei denen eine Selentherapie möglicherweise keine Wirkung zeigte (*Onal et al. 2012*). Obwohl diese Autoren eine höhere Dosis als kritisch erachteten, wurde andererseits in der Untersuchung von *Ranjbar et al. (2010)* eine Dosis von 10 µg/kg Körpergewicht verwendet. Es handelte sich diesmal um Patienten mit labordiagnostisch gesicherter Autoimmun-

thyreoiditis, welche zusätzlich unter einer Levothyroxintherapie standen und zudem auch höhere Ausgangsantikörperwerte als in der Arbeit von *Onal et al. (2012)* besaßen. Bei dieser Arbeit konnte eine günstige Wirkung im Sinne einer Antikörperreduktion festgestellt werden. Dennoch sollte eine abschließende Empfehlung für die Gabe oder einer möglichen Dosierungsempfehlung bei Kindern aktuell als sehr kritisch erachtet werden. Bis eine Evidenz für eine Selentherapie bei HT im Erwachsenenalter vorliegt, bleibt die Supplementierung im Kindesalter aufgrund von möglichen ungeklärten Nebenwirkungen medizinisch nicht indiziert.

6.4 Selensupplementierungsdauer und -nachhaltigkeit

Die Studienzeiträume schwankten in den untersuchten Arbeiten zwischen 3 und 12 Monaten. Im Sinne einer Antikörperreduktion konnte sowohl nach 3 (*Gärtner et al. 2002*), als auch erst nach 12 Monaten (*Nacamulli et al. 2010*) eine Veränderung festgestellt werden. Dabei müssen unterschiedliche Arten von Studienteilnehmer, Supplementierungsformen und Messmethoden berücksichtigt werden. Daher scheint eine abschließende Empfehlung für eine bestimmte Therapiedauer, besonders aufgrund der fehlender Vergleichbarkeit der Studienteilnehmer sowie der Untersuchungsergebnisse und der -zeiträume, als noch nicht möglich.

Zudem steht die Frage der Nachhaltigkeit im Raum. So konnten die Arbeiten von *Gärtner und Gasnier (2003)*, *Scheck und Adler (2007)*, *Mazokopakis et al. (2007)* und *Zagrodzki und Ratajczak (2008)* zeigen, dass sich nach einer Selentherapie fast alle erhobenen Parameter, vorrangig die Autoantikörper, wieder signifikant in Richtung Ausgangsniveau bewegten.

6.5 Selen und Beeinflussung der Hormonersatztherapie

Ein Großteil der Arbeiten benutzte Levothyroxin als Standardmedikation, um die TSH-Werte im Normbereich zu halten. Eine Reduktion dieser Hormonersatztherapie wäre für die Wirkung einer Selentherapie eine klinisch relevante Größe und könnte zudem auch zu einer Kostenreduktion führen. Dies konnte lediglich eine Arbeit darstellen. Dabei wurde gezeigt, dass nach 12 Monaten der mittlere Substitutionsbedarf bei Selentherapierten bei 8,3 µg, im Vergleich zu 52,9 µg LT₄ in der Placebogruppe, blieb (*Hellwig 2007*). Zudem gab es bei 83% der therapierten Patienten keinen Anstieg der TSH-Werte über den Normbereich und daher keinen Bedarf einer Levothyroxinmedikation, wohingegen in der Placebogruppe nur 19,2%

am Studienende ohne eine LT₄ Therapie auskamen. Weitere Studien sind jedoch noch erforderlich, um diese Befunde zu bestätigen.

6.6 Selen und klinische Parameter

6.6.1 Selen und Schilddrüsenautoantikörper

Der vorrangige Zielpunkt fast aller betrachteten Studien war die Veränderung der Schilddrüsenautoantikörper, dabei vorrangig der TPO-Ak. Neben den erwähnten regionalen Unterschieden in der Selenversorgung und unterschiedlichen Patientenkollektiven herrschte v.a. eine große Streubreite der Antikörperausgangswerte von ca. 200 (*Nacamulli et al. 2010*) bis 2000 IU/mL (*Scheck und Adler 2007*). Und auch weitere Einflussvariablen, wie die Iodversorgung fanden nur teilweise Erwähnung, z.B. bei *Gärtner et al. (2002)* oder *Turker et al. (2006)*. Betrachtet man die Antikörperausgangswerte, so konnte bei vergleichbaren Konzentrationsbereichen in einigen Arbeiten eine Reduktion, in anderen jedoch keine Veränderung festgestellt werden. Dabei konnte z.B. bei mittleren TPO-Ak im Bereich von 500 bis 1000 IU/mL sowohl eine Wirkung (*Bhuyan et al. 2012, Gärtner und Gasnier 2003*) als auch keine Veränderung (*Anastasilakis et al. 2012, Karanikas et al. 2008*) konstatiert werden. Andere Autoren jedoch fanden überraschender Weise schon bei niedrigeren Werten - um die 200 IU/mL - eine signifikante Reduktion (*Nacamulli et al. 2010*). Plausible Gründe für diese Beobachtungen konnte kein Autor nennen. Die diagnostischen Kriterien, Messmethoden, Labornormwerte, Krankheitsstadien sowie die Selenversorgung waren aber in den Arbeiten stark divergent. Deshalb war auch ein Vergleich der Arbeiten kaum möglich. Lediglich bei hohen Antikörperwerten über oder im Bereich von 1000 IU/mL kamen die Studien zu einem ähnlichen Ergebnis. Da in diesem Bereich in allen analysierten Arbeiten eine Antikörperreduktion erreicht werden konnte, teilten viele Autoren die Ansicht, dass eine Selensubstitution vorrangig bei hohen Antikörperwerten ihre positive Wirkung zu haben scheint (*Gärtner et al. 2002, Duntas et al. 2003, Turker et al. 2006, Scheck und Adler 2007, Karanikas et al. 2008, Anastasilakis et al. 2012*). Ein Vergleich der Arbeiten bleibt aber aufgrund der genannten Gründe problematisch, und auch diese Feststellung ist daher mit Vorbehalten zu sehen.

Festzuhalten ist zudem, dass zwar mehrere Arbeiten eine Reduktion der Antikörperwerte, aber viele gar keinen statistischen Zusammenhang zwischen der Selenkon-

zentration und den TPO-Ak feststellen konnten (*Gärtner et al. 2002, Hellwig 2007, Kvicala et al. 2009*). Andere Arbeiten wiederum konnten einen statistischen Zusammenhang darstellen (*Duntas et al. 2008*) oder wenigstens - ohne Angabe von statistischen Maßzahlen - beobachten (*Scheck und Adler 2007*). Daher bleibt insgesamt die Frage, ob die Selengabe und damit -wirkung wirklich ursächlich für die Veränderung der Thyreoperoxidaseantikörper ist, oder ob dies nur ein zufälliger Prozess ist oder durch eine allgemeine Veränderung der Immunfunktion hervorgerufen wird.

Neben den TPO-Ak wurden in nahezu allen Fällen auch die Thyreoglobulinantikörper bestimmt. Da diese aber als Einschlusskriterium durchwegs zweitrangig waren, gab es unterschiedliche Ausgangswerte zwischen Therapie- und Placebogruppe innerhalb der Studien, weshalb die entsprechenden Ergebnisse dieser Arbeiten auch untereinander kaum verglichen werden konnten (*Toullis et al. 2010*). Zudem haben die Tg-Ak, wie in Abschnitt 2.2.3.2 erwähnt, aufgrund ihrer geringeren Spezifität für die Diagnosestellung und auch als Verlaufspareter eine nur geringe Bedeutung. Vergleicht man die Arbeiten dennoch unter den genannten Vorbehalten, stellt sich ein gemischtes Bild dar. Einerseits konnte eine Reduktion (*Scheck und Adler 2007, Xue et al. 2009*), andererseits auch keine Veränderung konstatiert werden (*Duntas et al. 2003*). Eine Studie zeigte dabei sogar eine paradoxe Reaktion, nämlich nur ein Absinken in der Placebo-, und nicht - wie erwartet - in der Verumgruppe. Die Verfasser sahen diese Beobachtung als zufällig und in der geringen Spezifität der Antikörper begründet (*Gärtner et al. 2002*).

Insgesamt müssen die möglichen Erkenntnisse auch im Hinblick auf die klinische Bedeutung der Antikörper gesehen werden. Um eine mögliche Relevanz zu erreichen, müssten sich die Antikörperwerte, laut *van Zuuren et al. (2013)* nach der Therapie im Normbereich befinden. Dies konnte lediglich in 9 Fällen (*Gärtner et al. 2002*), in 5 Fällen (*Turker et al. 2006*), in 7 Fällen (*Hellwig 2007*) und jeweils in einem Fall (*Schmidt et al. 1998, Bhuyan et al. 2012*) gezeigt werden. Auch wenn dies erreicht werden kann, bleibt die Bedeutung der Antikörper dennoch umstritten. Untersuchungen legen nahe, dass sich die TPO-Ak intrazellulär befinden und damit in vivo keine direkte Wirkung auf die Thyreoperoxidase haben können, da sich diese bekanntermaßen im Follikellumen befindet (*Saller et al. 1991, Song et al. 1996*). Sie scheinen eher eine Bedeutung als diagnostischer Labormarker für die Nachweisdiagnostik und nicht als klinisch relevanter Verlaufspareter zu haben (*Köhrle und*

Gärtner 2009). Lediglich in der Schwangerschaft werden sie auch als Vorhersageparameter für das Risiko der Entwicklung einer Post Partum Thyreoiditis eingesetzt (*Negro et al. 2007*).

6.6.2 Selen und Schilddrüse im Ultraschall

Nur ein Teil der Arbeiten schloss die Schilddrüsenmorphologie im Ultraschall als Untersuchungsgegenstand ein. Dabei ist dies eine besonders gute Methode, um klinisch fassbare Effekte im Sinne einer Veränderung des Schilddrüsengewebes und damit eine mögliche klinische Relevanz einer Selentherapie darzustellen (*Toulis et al. 2010*). So korreliert nämlich eine Hypoechogenität im Ultraschall meist mit einer stärkeren lymphozytären Infiltration und damit auch höheren Krankheitsaktivität einer AIT (*Derumeaux et al. 2003*). Verschiedene Arbeiten konnten eine günstige Wirkung von Selen auf das Echogenitätsmuster, im Sinne einer Veränderung der Progression bzw. Stabilisierung der bestehenden Echogenität, im Vergleich zur Placebogruppe, zeigen (*Gärtner et al. 2002, Gärtner und Gasnier 2003, Derumeaux et al. 2003, Negro et al. 2007, Nacamulli et al. 2010*). Weitere Arbeiten konnten dagegen keinen Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe feststellen (*Scheck und Adler 2007, Onal et al. 2012*).

Auch bei der Untersuchung des Schilddrüsenvolumens konnte in einigen Studien zwar einerseits eine positive Wirkung der Therapie im Sinne einer Reduktion des Volumens in den Normbereich oder Stabilisierung dessen gezeigt werden (*Schmidt et al. 1998, Derumeaux et al. 2003, Hellwig 2007, Balázs 2008, Onal et al. 2012*), andererseits hingegen nicht (*Scheck und Adler 2007*).

Insgesamt überwiegen die Studien, die eine günstige Wirkung der Selentherapie auf die Schilddrüsenmorphologie beschrieben. Da aber die Ultraschalluntersuchung nicht nur ein sehr untersucherabhängiges Verfahren ist, sondern auch die Krankheitsstadien und auch die Messkriterien unterschiedlich waren, kann keine abschließende Bewertung erfolgen.

6.6.3 Selen und subjektive Symptome

Eine geringe Anzahl von Studien untersuchte auch das subjektive Empfinden der Probanden unter einer Selentherapie. So gering die Anzahl der Studien war, so vielfältig waren jedoch die Messmethoden. So konnten *Ranjbar et al. (2010)* mit Hilfe einer visuellen Analogskala bei Kindern höhere Werte im Sinne eines besseren

Befindens, als bei alleiniger Therapie mit Levothyroxin, erheben. Bei *Karanikas et al. (2008)* wurde mit Hilfe eines nicht näher bezeichneten Verfahrens bei 80% der Befragten, im Vergleich zu 20% in der Placebogruppe, ein subjektiv besseres Empfinden angegeben. Auch *Scheck und Adler (2007)* gaben ohne genanntes Messinstrument und Zahlen an, dass sich das Allgemeinbefinden der Probanden bei guter Verträglichkeit verbesserte. Die Arbeiten von *Schmidt et al. (1998)*, *Gärtner et al. (2002)* und *Duntas et al. (2003)* bestätigen ein ähnlich positives Bild, ohne auf die verwendeten Messinstrumente einzugehen.

Nebenwirkungen wurden insgesamt selten beschrieben (*Toulis et al. 2010*). In einer geringen Anzahl von Fällen kam es aber z.B. zu Magenproblemen (*Turker et al. 2006*) oder zu Schwindel (*Scheck und Adler 2007*). Mögliche Langzeitnebenwirkungen bleiben jedoch fraglich und sind schwierig zu bewerten, da keine der analysierten Studien über mehr als 12 Monate ging und diese Symptome oft nicht explizit untersucht wurden.

Abschließend ist zu konstatieren, dass in wenigen Studien subjektive Symptome erhoben wurden, welche auch auf eine günstige Wirkung einer Selentherapie schließen lassen könnten. Es wurden aber keine einheitlichen sowie validen Messinstrumente, wie z.B. die - als Messinstrument von dem Cochrane-Review geforderte (*van Zuuren et al. 2013*) - gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL - Health-Related Quality of Life) verwendet, weshalb ein Résumé anhand der aktuellen Datenlage nicht möglich ist.

6.6.4 Selen und Cytokine

Zwei Arbeiten untersuchten den Einfluss einer Selentherapie auf das Cytokinexpressionsmuster. Die Arbeit von *Krysiak und Okopien (2011)* konnte zeigen, dass alle erhobenen pathogenetisch relevanten Cytokine, verglichen mit der Kontrollgruppe, bei Hashimotopatienten ohne Behandlung verstärkt exprimiert wurden. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl mit einer Selentherapie als auch mit der Standardmedikation Levothyroxin ähnliche systemische antiinflammatorische Effekte erzielt werden können. Dies geschah über unterschiedliche Angriffspunkte bzw. mit Hilfe der Reduktion von unterschiedlichen Zielzellen. Dennoch oder gerade deswegen schlussfolgern die Autoren, dass eine Kombination dieser beiden Medikamente als Therapie am effektivsten sei. Die Studie von *Karanikas et al. (2008)* konnte hingegen gar keinen Unterschied im Cytokinexpressionsmuster feststellen. Zu gering und auch

noch zu konträr bleiben daher die Arbeiten, welche den Einfluss von Selen auf die Cytokine untersuchten. Weitere Untersuchungen müssen dazu angestrebt werden.

6.7 Selen und besondere Autoimmunthyreoiditiden

6.7.1 Selen und Post Partum Thyreoiditis

Eine Studie untersuchte die Bedeutung von Selen für die Post Partum Thyreoiditis. So konnte gezeigt werden, dass sowohl die Inzidenz einer PPT als auch einer permanenten Hypothyreose durch eine Selensubstitution verringert werden kann. Zudem hatten die Probanden geringere TPO-Ak und zeigten im Ultraschallbild ein verbessertes Echogenitätsmuster, verglichen mit der unbehandelten Gruppe, was auf eine geringere Krankheitsaktivität im Sinne einer verringerten lymphozytären Infiltration sprechen könnte (*Negro et al. 2007*). Aus dieser einen Arbeit kann noch keine Empfehlung für die Einnahme von Selen bei Schwangeren gefolgert werden. Weitere Studien zu dieser Fragestellung sollten aber durchgeführt werden, um das präventive Potenzial für diese Sonderform der AIT bestätigen zu können.

6.7.2 Selen und Autoimmunthyreoiditis im Kindesalter

Drei Studien haben sich der Frage gewidmet, welche möglichen günstigen Wirkungen eine Selentherapie auf den Verlauf einer Autoimmunthyreoiditis im Kindesalter hat. Dabei konnten *Onal et al. (2012)* durch Gabe von 50 µg L-Selenomethionin nur bei 8 Kindern, alle davon weiblich, eine Regression des Schilddrüsenvolumens auf Normwerte erreichen. Schilddrüsenautoantikörper und die Echogenität der Schilddrüse blieben dabei unverändert. Kritisch zu hinterfragen war dabei die sehr kurze Supplementierungsdauer von 3 Monaten, die geringe Probandenzahl von 23 Kindern und die vergleichsweise geringe Dosis von 50 µg pro Tag. Außerdem ist zu erwähnen, dass es sich um sehr junge Patienten im euthyreoten Stadium ohne Levothyroxinmedikation, mit einem Altersdurchschnitt von 12,3 Jahren, handelte.

Demgegenüber konnten *Ranjbar et al. (2010)* bei 32 Patienten mit Hypothyreose und bestätigter AIT, im Alter von 8 bis 17 Jahren, eine günstige Wirkung aufzeigen. Mit einer Dosis von 10 µg Natriumselenit pro kg Körpergewicht wurde aber eine wesentlich höhere Dosis verwendet. Ob diese Dosis täglich zur Standardtherapie LT₄ eingenommen wurde, blieb unerwähnt. Diese könnte aber bei einem 40 kg schweren Jugendlichen schon den „Upper Recommended Level“ (URL) von 400 µg je Tag

überschreiten und wäre damit ethisch und gesundheitlich nicht vertretbar. In dem Studienzeitraum von 6 Monaten wurde, neben einem statistisch signifikant steigendem Selenspiegel, auch eine statistisch signifikante Reduktion der TPO-Ak und ein verbessertes Befinden in der Therapiegruppe erhoben.

Eine vergleichbare Studie (*Bonfig et al. 2010*) untersuchte auch Kinder, welche an einer Hypothyreose mit bestätigter AIT erkrankt waren. Diese Kinder mit Altersdurchschnitt von 12,2 Jahre erhielten für 12 Monate eine Dosis von 100 oder 200 µg Natriumselenit pro Tag. Dabei konnte wiederum keine statistisch signifikante Veränderung bzw. Reduktion der Schilddrüsenautoantikörper nachgewiesen werden. Diese konträren Studien bilden keine sichere Grundlage für oder gegen eine mögliche Supplementierungs- oder Dosierungsempfehlung. Es gibt noch zu wenige Erkenntnisse über die möglichen negativen Wirkungen von Selen und den genauen Wirkungsmechanismus, weshalb eine Selentherapie bei Kindern erst bei bestätigter Evidenz im Erwachsenenalter erwogen werden sollte.

6.7.3 Selen und Autoimmunthyreoiditis im Tier- und Zellversuch

Abgesehen von Humanstudien wurden auch Versuche mit Tieren oder Zellen durchgeführt.

Eine Mausstudie kam dabei zu dem Ergebnis, dass durch Ausschalten einer selenhaltigen tRNA innerhalb von 6 Monaten keine wesentliche Veränderungen der Schilddrüsenarchitektur festgestellt werden können. Diese Beobachtung wurde trotz nachgewiesenem oxidativen Stress, welcher durch eine leichte Ioddiät induziert wurde, erzielt. Es wurden weder während der Entwicklung der Mäuse, noch später degenerative Erscheinungen gefunden. Lediglich eine minimale Erhöhung von anderen Antioxidationssystemen, wie der Katalase, wurde beobachtet. Die Autoren maßen daher dem Spurenelement Selen eine vernachlässigbare Rolle für die Schilddrüsenintegrität bei, da andere antioxidative Komponenten den Mangel auszugleichen scheinen (*Chiu-Ugalde et al. 2012*).

Eine weitere Mausstudie zeigte, dass AIT-Mäuse, welchen das 3-fache ihrer normalen Selenaufnahme gegeben wurde, eine erhöhte Anzahl von regulatorischen T-Zellen, welche bei erkrankten Mäusen verringert sind, aufwiesen. Und zusätzlich wurde eine verstärkte Expression von FoxP3 (Forkhead-Box-Protein 3), einem essentiellen Protein von regulatorischen T-Zellen, festgestellt. Die post mortem histologisch erhobene lymphozytäre Infiltration zeigte eine Verringerung an Entzün-

dungszellen in der Therapiegruppe. Diese Studie könnte eine Erklärung für die beschriebenen positiven Effekte einer Selentherapie liefern. Es muss aber noch überprüft werden, inwieweit das Tiermodell auf die komplexe Schilddrüsenphysiologie des Menschen übertragbar ist. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass diese Arbeit nur männliche Mäuse untersuchte. Ob diese Ergebnisse auch auf weibliche Mäuse, und damit auf die überwiegend weiblichen HT-Patienten, übertragbar sind, bleibt fraglich (*Xue et al. 2009*).

Die Arbeit von *Huang et al. (2012)* konnte im Selenkulturmedium eine verstärkte Expression von Markern der regulatorischen T-Zellen messen und damit die Ergebnisse von *Xue et al. (2009)* weiter bestätigen. Zudem wurde in diesen Kulturmedien aber auch eine verstärkte Expression von T-Helferzellen des Typs 1 (T_H-1) gemessen, was aber auf der anderen Seite die Ausprägung der primär T_H-1 gesteuerten HT begünstigen könnte. Bei Selenmangel kam es dagegen zu einer verstärkten Ausdifferenzierung der T-Helferzellen in T_H-2 Zellen. Eine adäquate Selenaufnahme sei daher anzustreben, um eine ausgeglichene Differenzierung in T-Helferzellen des Typs 1 und 2 zu gewährleisten, so die Verfasser. Dabei wurde nicht auf eine entsprechende Höhe der dazu notwendigen Selendosis eingegangen.

Eine weitere Zellversuchsstudie konnte erst bei, für den Mensch extrem hohen, Dosen von 7874 µg/L Natriumselenit eine günstige Wirkung im Sinne einer verringerten HLA-DR Expression beobachten. Allgemein wird einer verstärkten HLA-DR Expression mit einer gesteigerten Präsentation von Thyreozyten und damit einem erhöhten Risiko einer gestörten Selbsttoleranz in Zusammenhang gebracht. Die extrem hohe Dosis der Selentherapie stellt aber die Ergebnisse in Frage. Selbst die kleinste angewendete Dosis von umgerechnet 787 µg/L lag schon über dem Upper Recommended Level (URL) von 400 µg/Tag und sehr nahe an dem Upper Tolerable Level (UTL) von 800 µg/Tag. Diese Dosis konnte jedoch keine wesentliche Veränderung der Expression der HLA-DR-Rezeptoren hervorrufen. Höhere Dosen sollten vom Menschen nicht eingenommen werden. Es erscheint daher als fraglich, inwieweit diese Zellkulturergebnisse auf den Menschen übertragbar sind (*Balázs und Kaczur 2011*).

Einen günstigen Effekt scheint Selen als Antiapoptosemittel zu haben. Dies konnte in drei Arbeiten (*Demelash et al. 2004, Lehmann et al. 2006, Tan et al. 2008*) dargestellt werden. So war zwar mit H₂O₂ behandelten Kulturen die Apoptoserate signifikant zu Kulturmedien ohne Intervention erhöht. Diese fiel aber bei selenbehandelten Kulturen

immer noch um 50% geringer aus als die Vergleichskulturen mit alleiniger H₂O₂ Gabe. Dabei konnte zwischen einer Dosis von 10 (ca. 0,787 µg/L) oder 100 nmol/L (ca. 7,87 µg/L) Natriumselenit kein Unterschied nachgewiesen werden. Die Autoren betonten in ihrer Arbeit aber, dass höhere Selendosen möglicherweise eine proapoptotische Wirkung haben können, weshalb dies bei einer Dosisbestimmung beachtet werden sollte. Zu dieser Arbeit ist noch zu sagen, dass nur Thyreozyten von Patienten mit Morbus Basedow - einer mit der Hashimoto-Thyreoiditis verwandten AIT - sowie mit gutartigen Schilddrüsenknoten als Zellmaterial dienten. Inwieweit dadurch die Übertragbarkeit auf HT-Patienten eingeschränkt ist, bleibt kritisch zu hinterfragen (*Lehmann et al. 2006*).

Anhand von Selenmangelkulturen, welche mit unterschiedlichen Wasserstoffperoxidkonzentrationen behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass eine Selengabe die H₂O₂ induzierte Apoptose reduzieren kann. Dies wurde anhand des Konzentrationsabfalls von Caspase-3, einem proapoptotischen Enzym, gemessen. Die Autoren schlussfolgerten, dass diese Wirkung durch das selenabhängige Enzym Glutathionperoxidase zu erklären ist (*Demelash et al. 2004*).

Tan et al. (2008) führten eine Studie an Ratten mit experimentiell induzierter Thyreoiditis durch. Diese wurden mit hohen Dosen von Selen therapiert. Man konnte eine stärkere Inhibition sowie geringere Expression von FasR, einem Apoptose-rezeptor, zeigen, wenn man dies mit Ratten verglich, welche nur niedrige Selendosen zu sich nahmen.

Eine weitere Rattenstudie ging auf die Antigenpräsentation von Thyreozyten ein. Die Verfasser gehen davon aus, dass der Selenmangel, den sie bei Ratten durch eine Selendiät hervorgerufen haben, zu einer zu geringen Präsentation von Autoantigenen und damit zu einer gestörten Immunhomöostase führe. Dies sei daher eine mögliche Ursache für die Entstehung einer AIT (*Zhao et al. 2008*).

Die Tier- und Zellversuchsstudien lieferten ein gemischtes Bild von der mögliche Bedeutung des Spurenelements Selen auf die Entstehung und den Verlauf einer HT. Da die Fragestellungen und Vorgehensweisen der vorliegenden Studien kaum vergleichbar waren, kann keine allgemeine Schlussfolgerung aus diesen Arbeiten abgeleitet werden.

7 Schlussfolgerung

Zusammenfassend ließ sich festhalten, dass die Evidenz bezüglich einer Selen-therapie bei Hashimoto-Thyreoiditis Patienten aktuell zu gering ist, um eine therapeutische Empfehlung zu geben.

Da die Nahrungsaufnahme und der metabolische Bedarf von Selen nicht nur regional, sondern auch individuell verschieden sind, kann keine allgemeine Nahrungszufuhr und damit auch keine etwaige Supplementierung empfohlen werden. Auch welche Selenform am effektivsten und verträglichsten für eine Supplementierung ist, wie lange und wie hochdosiert Selen gegeben werden sollte, und wie nachhaltig eine Supplementierung ist, konnte noch nicht geklärt werden.

Der Einfluss auf klinische Werte, wie die Schilddrüsenautoantikörper oder auch die Schilddrüsenmorphologie, ist sehr verschieden. Aus den Studien ließ sich diesbezüglich kein klares Bild ableiten. Selen scheint nur vorrangig bei hohen Thyreoperoxidaseantikörperkonzentrationen (>1000 IU/mL) eine Wirkung im Sinne einer Reduktion ausübt. Die klinische Bedeutung dieser Antikörper ist aber höchst umstritten. Sie erscheinen nur als diagnostischer Laborparameter und zur Vorhersage einer möglichen Post Partum Thyreoiditis bei Schwangeren relevant.

Eine mögliche Reduktion der Schilddrüsenhormonersatztherapie konnte in nur einer Arbeit gezeigt werden. Dies wäre nicht nur ein klinisch relevanter Effekt, sondern könnte auch zu einer Kostenminderung führen. Eine abschließendes Résumé aus dieser einen Arbeit zu ziehen, erscheint aber als inadäquat.

Lediglich bei den subjektiven Symptomen konnte eine durchwegs positive Wirkung festgestellt werden. Die Messmethoden variierten dabei aber sehr stark. Außerdem wurden keine validen Messinstrumente, wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL - Health-Related Quality of Life), verwendet.

Die Wirkung bei Kindern konnte nicht abschließend belegt werden, und eine Empfehlung bleibt aus gesundheitsbedenklichen Gründen solange fraglich, bis mögliche Nebenwirkungen ausgeschlossen sind und eine Evidenz für diese Therapie bei Erwachsenen vorliegt.

Bei Frauen wurde eine verringerte Inzidenz einer Post Partum Thyreoiditis sowie einer bleibenden Hypothyreose beschrieben. Dies konnte jedoch in nur einer Studie gezeigt werden, und eine Empfehlung für Schwangere bleibt daher bis dato noch fraglich.

Zum aktuellen Zeitpunkt bleiben zu viele Fragen ungeklärt. So wäre es wünschenswert, dass weitere Studien zu diesem Thema durchgeführt werden. Zunächst müssten diese den Nutzen und die Wirksamkeit von Selen bestätigen. Um dann zu eruieren, welcher Patient von einer Supplementierung profitieren würde, müssten auch der Zeitpunkt ab der Krankheitsdiagnose und die individuellen Gegebenheiten der Patienten, vorrangig die Nahrungsgewohnheiten und der metabolische Bedarf, näher in Betracht gezogen werden. Durchwegs sollte auch die Schilddrüsenmorphologie im Ultraschall untersucht werden, um eine klinisch fassbare Wirkung einer Selentherapie, im Sinne einer Stabilisierung oder Verbesserung des Befunds, darstellen zu können. Bei den stark umstrittenen Antikörpern sollten vergleichbare Messmethoden und Normbereichsdefinition angewandt werden. Die subjektiven Symptome sollten mit Hilfe eines standardisierten Verfahrens erhoben werden, um eine Vergleichbarkeit der Arbeiten zu erreichen. Da zudem die Nachhaltigkeit einer Selensupplementierung in Frage steht, müssten die neuen Untersuchungen, neben einem längeren Studienzeitraum, auch einen längeren Nachbeobachtungszeitraum aufweisen. Es gibt ferner noch zu wenige Studien über die Autoimmunthyreoiditis bei Männern. Zwar sind Frauen häufiger von der Erkrankung betroffen, was zu einer leichteren Rekrutierung von HT Patientinnen führt. Aber bis jetzt ist es anhand der Datenlage nicht möglich, auf eine Wirkung auch bei Männern zu schließen. Die Arbeiten wurden zudem überwiegend nur in Europa durchgeführt. Dort ist eine niedrige Selenaufnahme bekannt und häufig, was dazu führt, dass die Bedeutung einer Selensupplementierung bis dato eventuell überbewertet wurde, da nur ein möglicher bestehender Mangel ausgeglichen wurde. Weitere Arbeiten sollten deshalb auch in Gebieten mit einer ausreichender Selenversorgung durchgeführt werden. Insgesamt sollten eine messbare Veränderung im Ultraschall, eine Reduktion der Hormonersatztherapiedosis und eine Verbesserung von subjektiven Symptomen als primäre Endpunkte definiert werden. Diese besäßen dann auch eine klinische Relevanz.

Solange die gut wirksame, verträgliche und kostengünstige Hormonersatztherapie zur Verfügung steht, bleibt damit offen und fraglich, ob eine Selentherapie diese Therapie ergänzen oder sogar ersetzen kann. Weitere Studien müssen sich dieser Fragestellung annehmen, um die Bedeutung einer Selentherapie auf die Genese und den Verlauf einer HT besser verstehen und evaluieren zu können.

8 Literaturverzeichnis

- Anastasilakis AD, Toulis KA, Nisianakis P, Goulis DG, Kampas L, Valeri R-M, Oikonomou D, Tzellos TG, Delaroudis S. 2012. Selenomethionine treatment in patients with autoimmune thyroiditis: a prospective, quasi-randomised trial. *International journal of clinical practice*, 66 (4):378-383.
- Arnér ESJ. 2012. Chapter 1 - History of selenium Research. In: Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN, Hrsg. *Selenium - Its Molecular Biology and Role in Human Health*. 3. Aufl. New York: Springer.
- Arthur JR. 2003. Selenium supplementation: does soil supplementation help and why? *The Proceedings of the Nutrition Society*, 62 (2):393-397.
- Balázs C. 2008. The effect of selenium therapy on autoimmune thyroiditis. *Orvosi hetilap*, 149 (26):1227-1232.
- Balázs C, Kaczur V. 2011. Effect of Selenium on HLA-DR Expression of Thyrocytes. *Autoimmune Diseases*, 2012 (4):1-5.
- Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, A. Lai EC, Lombardi V. 2006. Environment and Thyroid Autoimmunity. In: Wiersinga WM, Drexhage HA, Weetman AP, Butz S, Hrsg. *The Thyroid and Autoimmunity - Merck European Thyroid Symposium*. Stuttgart: Thieme.
- Beckett GJ, Arthur JR. 2005. Selenium and endocrine systems. *Journal of Endocrinology*, 184 (3):455-465.
- Beckett GJ, MacDougall DA, Nicol F, Arthur R. 1989. Inhibition of type I and type II iodothyronine deiodinase activity in rat liver, kidney and brain produced by selenium deficiency. *The Biochemical journal*, 259 (3):887-892.
- Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E. 2009. *Duale Reihe: Physiologie*. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Bhuyan AK, Sarma D, Saikia UK. 2012. Selenium and the thyroid: A close-knit connection. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 16:354-355.
- Bianco AC, Larsen PR. 2005. Intracellular Pathways of Iodothyronine Metabolism. In: Braverman LE, Utiger RD, Hrsg. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text*. 9. Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Bonfig W, Gärtner R, Schmidt H. 2010. Selenium supplementation does not decrease thyroid peroxidase antibody concentration in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *The Scientific World journal*, 10:990-996.

- Brent GA. 2010. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 20 (7):755-761.
- Brown KM, Arthur JR. 2001. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public health nutrition*, 4 (2B):593-599.
- Carlé A, Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Jørgensen T, Laurberg P. 2009. Thyroid volume in hypothyroidism due to autoimmune disease follows a unimodal distribution: evidence against primary thyroid atrophy and autoimmune thyroiditis being distinct diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, 94 (3):833-839.
- Caturegli P, Kimura H, Rocchi R, Rose NR. 2007. Autoimmune thyroid diseases. *Current Opinion in Rheumatology*, 19 (1):44-48.
- CDC 11.11.2013. Health-Related Quality of Life (HRQOL) <http://www.cdc.gov/hrqol/concept.htm>.
- Chatenoud L. 2006. CD3 Antibodies have the Potential to Restore Self-Tolerance in Established Autoimmune Endocrine Disease. In: Wiersinga WM, Drexhage HA, Weetman AP, Butz S, Hrsg. *The Thyroid and Autoimmunity - Merck European Thyroid Symposium*. Stuttgart: Thieme.
- Chiu-Ugalde J, Wirth EK, Klein MO, Sapin R, Fradejas-Villar N, Renko K, Schomburg L, Köhrle J, Schweizer U. 2012. Thyroid function is maintained despite increased oxidative stress in mice lacking selenoprotein biosynthesis in thyroid epithelial cells. *Antioxidants and Redox Signaling*, 17 (6):902-913.
- Combs GF. 2001. Selenium in global food systems. *The British journal of nutrition*, 85 (5):517-547.
- Contempre B, Dumont JE, Ngo B, Thilly CH, Diplock AT, Vanderpas J. 1991. Effect of selenium supplementation in hypothyroid subjects of an iodine and selenium deficient area: the possible danger of indiscriminate supplementation of iodine-deficient subjects with selenium. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 73 (1):213-215.
- Contempre B, Duale NL, Dumont JE, Ngo B, Diplock AT, Vanderpas J. 1992. Effect of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population. *Clinical Endocrinology*, 36 (6):579-583.
- Davies TF, Amino N. 1993. A new classification for human autoimmune thyroid disease., 3 (4):331-333.
- Demelash A, Karlsson J-O, Nilsson M, Björkman U. 2004. Selenium has a protective role in caspase-3-dependent apoptosis induced by H₂O₂ in primary cultured pig thyrocytes. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 150 (6):841-849.

- Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Vinceti M, Zeegers MP, Horneber M. 2011. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, (5):CD005195.
- Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, Bensimon M, Boutron-Ruault M-C, Arnaud J, Hercberg S. 2003. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 148 (3):309-315.
- DGE, Hrsg. 2013. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Aufl, 5. korrigierte Aufl. Bonn: Umschau Buchverlag.
- Dickson RC, Tomlinson RH. 1967. Selenium in blood and human tissues. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 16 (2):311-321.
- Drobner C, Röhrig B, Anke M, Thomas G. 1997. Trace Elements in Man and Animals - 9. In: P.W.F. Fischer, M.R. L'Abbé, K.A. Cockell, R.S. Gibson, Hrsg. *Proceedings of the Ninth International Symposium on Trace Elements in Man and Animals*. Ottawa, Canada: NRC Research Press, 158-159.
- Drutel A, Archambeaud F, Caron P. 2012. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clinical endocrinology*, 78 (2):155-164.
- Duntas L, Boutsiadis A, Loukari E, Mantzou E, Pitsouni E. 2008. Interaction of Time on Selenium Induced Reduction of anti-TPO concentrations in patients with autoimmune thyroiditis. *Hormones* 7 (Suppl 1) 33rd Annual Meeting of the ETA: 76.
- Duntas LH. 2006. The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 16 (5):455-460.
- Duntas LH. 2008. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 4 (8):454-460.
- Duntas LH. 2010. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95 (12):5180-5188.
- Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. 2003. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 148 (4):389-393.
- Erdal M, Sahin M, Hasimi A, Uckaya G, Kutlu M, Saglam K. 2008. Trace element levels in hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. *Biological Trace Element Research*, 123 (1-3):1-7.
- Ericsson UBU, Erfurth EME, Schütz AA. 1993. Serum selenium concentrations in patients with autoimmune thyroiditis and non-toxic nodular goiter. *Thyroidology*, 5 (1):21-24.
- Feldkamp J. 2009. Autoimmunthyreoidits: Diagnostik und Therapie. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 134 (49):2504-2250.

- Flohé L, Brigelius-Flohé R. 2012. Chapter 13 - Selenoproteins of the Glutathione Peroxidase Family. In: Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN, Hrsg. Selenium - Its Molecular Biology and Role in Human Health. 3. Aufl. New York: Springer.
- Flohé L, Gunzler WA, Schock HH. 1973. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. FEBS Lett, 32 (1):132-134.
- Fordyce F. 2013. Selenium Deficiency and Toxicity in the Environment. In: Selinus O, Hrsg. Essentials of Medical Geology. Springer Netherlands, 375-416.
- Ganesh BB, Cheatem DM, Vasu C, Prabhakar BS. 2006. Induction of Peripheral Tolerance to Treat Autoimmune Thyroiditis In: Wiersinga WM, Drexhage HA, Weetman AP, Butz S, Hrsg. The Thyroid and Autoimmunity - Merck European Thyroid Symposium. Stuttgart: Thieme.
- Gärtner R. 2004a. Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch extrathyreoidale Faktoren. In: Gärtner R, Hrsg. Schilddrüsenerkrankungen - Grundlagen-Diagnostik-Therapie. 1. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Gärtner R. 2004b. Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse. In: Gärtner R, Hrsg. Schilddrüsenerkrankungen - Grundlagen-Diagnostik-Therapie. 1. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Gärtner R. 2005. Selen bei Autoimmunthyreopathien. In: Hehrmann R, Ploner O, Hrsg. Hypothyreose - 17 Konferenz über die menschliche Schilddrüse - Henning-Symposium Heidelberg. Berlin: Walter de Gruyter.
- Gärtner R, Gasnier B. 2003. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. BioFactors, 19 (3-4):165-170.
- Gärtner R, Gasnier BCH, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MWA. 2002. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 87 (4):1687-1691.
- Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Kyvik KO, Hegedüs L. 2006. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies, 154 (1):29-38.
- Hashimoto H. 1912. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Arch Klin Chir, 97:219.
- Hayes DP. 2007. Nutritional hormesis. European Journal of Clinical Nutrition, 61 (2): 147-159.
- Hellwig N 26.08.2013. Einfluss von Selen auf den Verlauf der Autoimmunthyreoiditis Hashimoto. <http://d-nb.info/985447540/34>.

- Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Roussel AM, Favier A, Briancon S. 2004. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med*, 164 (21):2335-2342.
- Herold G. 2013. Endokrinologie. In: Herold GuM, Hrsg. Herold Innere Medizin 2013. Gerd Herold
- Higgins JP, Green S 2013. 15.08.2013. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions <http://handbook.cochrane.org>.
- Hintze G. 2004. Hypothyreose. In: Gärtner R, Hrsg. Schilddrüsenerkrankungen - Grundlagen-Diagnostik-Therapie. 1. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. 2009. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (1):MR000006.
- Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. 2012. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, 16 (7):705-743.
- Jameson JL, Weetman AP. 2010. Disorders of the Thyroid Gland. In: J. Jameson DK, Anthony Fauci, Eugene Braunwald, Dan Longo, Stephen Hauser, Hrsg. *Harrison's Endocrinology*. 2. Aufl. New York: Mc-Graw-Hill.
- Karanikas G, Schuetz M, Kontur S, Duan H, Kommata S, Schoen R, Antoni A, Kletter K, Dudczak R, Willheim M. 2008. No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 18 (1):7-12.
- Kathi Canese JJ, Carol Myers. 2002. Chapter 2 PubMed: The Bibliographic Database. In: McEntyre J OJ, Hrsg. *The NCBI Handbook [Internet]*. Bethesda National Center for Biotechnology Information (US).
- Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Hrsg. 2010. *Physiologie*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Köhrle J. 2013. Selenium and the thyroid. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 20 (5):441-448.
- Köhrle J, Schmutzler C. 2004. Iodstoffwechsel, Schilddrüsensynthese und Sekretion. In: Gärtner R, Hrsg. *Schilddrüsenerkrankungen - Grundlagen-Diagnostik-Therapie*. 1. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Köhrle J, Gärtner R. 2009. Selenium and thyroid. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23 (6):815-827.
- Köhrle J, Jakob F, Contempre B, Dumont JE. 2005. Selenium, the Thyroid, and the Endocrine System. *Endocrine Reviews*, 26 (7):944-984.

- Kondrashova A, Viskari H, Haapala A-M, Seiskari T, Kulmala P, Ilonen J, Knip M, Hyöty H. 2008. Serological evidence of thyroid autoimmunity among schoolchildren in two different socioeconomic environments. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93 (3):729-734.
- Körper-Hafner N, Körper C. 2005. Einflussfaktoren anti-TPO- und TSH-Spiegel bei Autoimmunthyreoiditis Hashimoto. In: Hehrmann R, Ploner O, Hrsg. Hypothyreose - 17 Konferenz über die menschliche Schilddrüse - Henning-Symposium Heidelberg. Berlin: Walter de Gruyter.
- Krysiak R, Okopien B. 2011. The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96 (7): 2206-2215.
- Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, Gózdź S. 2002. Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. *Biological Trace Element Research*, 88 (1):25-30.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. 2010. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8. Aufl. Philadelphia: Saunders.
- Kunz R, Khan KS, Kleijnen J, Antes G. 2009. Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen - Einführung in Instrumente der evidenzbasierten Medizin für Ärzte, klinische Forscher und Experten im Gesundheitswesen. 2. Aufl. Bern: Hans Huber Verlag.
- Kvicala J, Hrdá P, Zamrazil V, Nemecek J, Hill M, Jiranek V. 2009. Effect of selenium supplementation on thyroid antibodies. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 280 (2):275-279-279.
- Lehmann P, Rank P, Hallfeldt KLJ, Krebs B, Gärtner R. 2006. Dose-related influence of sodium selenite on apoptosis in human thyroid follicles in vitro induced by iodine, EGF, TGF-beta, and H₂O₂. *Biological Trace Element Research*, 112 (2):119-130.
- Lothar-Andreas Hotze, Schumm-Draeger P-M. 2003. *Schilddrüsenkrankheiten - Diagnose und Therapie*. 5. Aufl. Berlin: BMV.
- Marcocci C, Marino M. 2005. Thyroid- Directed Antibodies. In: Braverman LE, Utiger RD, Hrsg. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text*. 9. Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Mazokopakis EE, Chatzipavlidou V. 2007. Hashimoto's thyroiditis and the role of selenium. *Current concepts*. *Hellenic journal of nuclear medicine*, 10 (1):6-8.
- Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, Ganotakis ES. 2007. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in

- Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 17 (7):609-612.
- McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. 2008. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clinical Endocrinology*, 69 (5):687-696.
- Medpilot 16.08.2013. Über Medpilot <http://www.medpilot.de/app/misc/help/cdd908e1aecb4a4a99de29e78002468e/Ueber>.
- Meinhold H, Campos-Barros A, Walzog B, Köhler R, Müller F, Behne D. 1993. Effects of selenium and iodine deficiency on type I, type II and type III iodothyronine deiodinases and circulating thyroid hormones in the rat. *Experimental and clinical endocrinology*, 101 (2):87-93.
- Moncayo R, Kroiss A, Oberwinkler M, Karakolcu F, Starzinger M, Kapelari K, Talasz H, Moncayo H. 2008. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. *BMC Endocrine Disorders*, 8 (1):2.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. 2012. *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 10. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Nacamulli D, Mian C, Petricca D, Lazzarotto F, Barollo S, Pozza D, Masiero S, Faggian D, Plebani M, Girelli ME, Mantero F, Betterle C. 2010. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clinical endocrinology*, 73 (4):535-539.
- Negro R. 2008. Selenium and thyroid autoimmunity. *Biologics: Targets and Therapy*, 2 (2):265-273.
- Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. 2007. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92 (4):1263-1268.
- Onal H, Keskindemirci G, Adal E, Ersen A, Korkmaz O. 2012. Effects of selenium supplementation in the early stage of autoimmune thyroiditis in childhood: an open-label pilot study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 25 (7-8):639-644.
- Ord WM. 1878. On Myxoedema, a term proposed to be applied to an essential condition in the Cretinoid; Affection occasionally observed in Middle-aged Women. *Medico-chirurgical transactions*, 61:57-78.55.
- Padberg S, Heller K, Usadel KH, Schumm-Draeger PM. 2001. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 11 (3):249-255.

- Pearce SHS, Kendall-Taylor P. 2005. Genetic Factors in Thyroid Disease. In: Braverman LE, Utiger RD, Hrsg. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text. 9. Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Perren A, Komminoth P, Schmid KW. 2012. Schilddrüse. In: Böcker W, H. Denk P, U.Heitz, Höfler G, Kreipe H, Moch H, Hrsg. Pathologie. 5. Aufl. München: Urban & Fischer.
- Persson-Moschos M, Huang W, Srikumar TS, Akesson B, Lindeberg S. 1995. Selenoprotein P in serum as a biochemical marker of selenium status. The Analyst, 120 (3):833-836.
- Pestitschek M, Sonneck-Koenne C, Zakavi SR, Li S, Knoll P, Mirzaei S. 2013. Selenium intake and selenium blood levels: a novel food frequency questionnaire. Wiener klinische Wochenschrift, 125 (5-6):160-164.
- Petricca D, Nacamulli D, Mian C, Mantero F, Cavedon E, Girelli ME, Betterle C. 2012. Effects of selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis: A short review. Journal of endocrinological investigation, 35 (4): 419-424.
- Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, March MDsNUbJH 17.08.2013. Levels of Evidence <http://www.cebm.net/?o=1025>.
- Prummel MFM, Strieder TT, Wiersinga WMW. 2004. The environment and autoimmune thyroid diseases. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies, 150 (5):605-618.
- Przybylik-Mazurek E, Zagrodzki P, Kuźniarz-Rymarz S, Hubalewska-Dydejczyk A. 2011. Thyroid disorders-assessments of trace elements, clinical, and laboratory parameters. Biological Trace Element Research, 141 (1-3):65-75.
- Ranjbar A, Quade A, Nayeb M. 2010. Immunoendokriner Effekt des Selens bei Immunthyreoiditis mit hypothyreoter Stoffwechsellage im Kindes-und Jugendalter. Zeitschrift für Orthomolekulare Medizin, 8 (4):6-9.
- Raue F. 2005. Diagnostik der Hypothyreose. In: Hehrmann R, Ploner O, Hrsg. Hypothyreose - 17 Konferenz über die menschliche Schilddrüse - Henning-Symposium Heidelberg. Berlin: Walter de Gruyter.
- Rayman MP. 2004. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? The British journal of nutrition, 92 (4):557-573.
- Rayman MP. 2008. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. The British journal of nutrition, 100 (2):254-268.
- Rayman MP. 2012. Selenium and human health. The Lancet, 379 (9822):1256-1268.

- Rayman MP, Infante HG, Sargent M. 2008. Food-chain selenium and human health: spotlight on speciation. *The British journal of nutrition*, 100 (2):238-253.
- Rebuffat SA, Nguyen B, Robert B, Castex F, Peraldi-Roux S. 2008. Antithyroperoxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93 (3): 929-934.
- Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. 2013. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (1):CD009671.
- RKI. 2006. Selen in der Umweltmedizin. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 49 (1):88-101.
- Rodriguez A-M, Perron B, Lacroix L, Caillou B, Leblanc G, Schlumberger M, Bidart J-M, Pourcher T. 2002. Identification and characterization of a putative human iodide transporter located at the apical membrane of thyrocytes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87 (7):3500-3503.
- Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. 1973. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science (New York, NY)*, 179 (4073):588-590.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. 1996. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ (Clinical research ed)*, 312 (7023):71-72.
- Saller B, Hörmann R, Mann K. 1991. Heterogeneity of autoantibodies against thyroid peroxidase in autoimmune thyroid disease: evidence against antibodies directly inhibiting peroxidase activity as regulatory factors in thyroid hormone metabolism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 72 (1): 188-195.
- Saranac L, Zivanovic S, Bjelakovic B, Stamenkovic H, Novak M, Kamenov B. 2011. Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? *Hormone Research in Paediatrics*, 75 (3):157-165.
- Scheck R, Adler M. 2007. Wirksamkeit und Verträglichkeit unterschiedlicher Selendosierungen (200 versus 300 mg Selen) bei Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis. *Ernährung & Medizin*, 22 (1).
- Schlemmer L, Kahaly G. 2010. Selen und Hashimoto-Thyreoiditis. *Zeitschrift für Orthomolekulare Medizin*, 8 (3):14-18.
- Schmidt KJ, Bayer W, Schweizer T, Hewel T, Schmidt KH. 1998. Selensubstitution- ein therapeutischer Ansatzpunkt bei Schilddrüsenerkrankungen? *Vitaminspur*, 13:33-39.
- Schmidt M, Voell M, Rahlff I, Dietlein M, Kobe C, Faust M, Schicha H. 2008. Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic

- autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 18 (7):755-760.
- Schomburg L. 2012. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 8 (3):160-171.
- Schrauzer GN. 1998. Selen - Neue Entwicklungen aus Biologie, Biochemie und Medizin. 3. Aufl. Heidelberg; Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag.
- Schwarz K, Foltz CM. 1957. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J Am Chem Soc*, 79 (12):3292-3293.
- Siegenthaler W, Blum HE, Hrsg. 2006. *Klinische Pathophysiologie*. 9. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Song YH, Li Y, Maclaren NK. 1996. The nature of autoantigens targeted in autoimmune endocrine diseases. *Immunology today*, 17 (5):232-238.
- Tan L, Sun W, Sang Z-N, Zhang W-Q. 2008. The effect of selenium on the expression of Fas/FasL in experimental autoimmune thyroiditis rats' thyroid with adequate iodine. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi = Chinese journal of preventive medicine*, 42 (9):640-643.
- Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Lombardi V, Dalle Mule I, Liparulo L, Pariani N, Bartalena L. 2009. Thyroid autoimmunity and environment. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 41 (6):436-442.
- Thomson CD. 2004. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58 (3): 391-402.
- Tomer Y, Davies TF. 2003. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocrine Reviews*, 24 (5):694-717.
- Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. 2010. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 20 (10):1163-1173.
- Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, Dogan I. 2006. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *The Journal of endocrinology*, 190 (1):151-156.
- U.S. National Library of Medicine 08.10.2014. Fact Sheet - Medical Subject Headings (MeSH®) <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>.
- U.S. National Library of Medicine 08.10.2014. Fact Sheet - MEDLINE, PubMed, and PMC (PubMed Central): How are they different? http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/dif_med_pub.html.

- van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. 2013. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. Cochrane database of systematic reviews (Online), 6:CD010223.
- Vanderpas JB, Contempre B, Duale NL, Deckx H, Bebe N, Longombé AO, Thilly CH, Diplock AT, Dumont JE. 1993. Selenium deficiency mitigates hypothyroxinemia in iodine-deficient subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 57 (2 Suppl):271S-275S.
- Vanderpump MPJ. 2011. The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin*, 99 (1):39-51.
- Weetman AP. 2005. Chronic Autoimmune Thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, Hrsg. Werner & Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text*. 9. Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Weetman AP. 2011. Diseases associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum. *Clinical Endocrinology*, 74 (4):411-418.
- Woeber KA. 2005. Treatment of Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, Hrsg. Werner & Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text*. 9. Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Xia Y, Hill KE, Byrne DW, Xu J, Burk RF. 2005. Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81 (4):829-834.
- Xue H, Wang W, Li Y, Shan Z, Li Y, Teng X, Gao Y, Fan C, Teng W. 2009. Selenium upregulates CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in iodine-induced autoimmune thyroiditis model of NOD.H-2(h4) mice. *Endocrine Journal*, 57 (7):595-601.
- Zagrodzki P, Ratajczak R. 2008. Selenium supplementation in autoimmune thyroiditis female patient - effects on thyroid and ovarian functions (case study). *Biological Trace Element Research*, 126 (1-3):76-82.
- Zagrodzki P, Przybylik-Mazurek E. 2010. Selenium and hormone interactions in female patients with Hashimoto disease and healthy subjects. *Endocrine Research*, 35 (1):24-34.
- Zavacki AM, Marsili A, Larsen PR. 2012. Chapter 29 - Control of Thyroid Hormone Activation and Inactivation by the Iodothyronine Deiodinase Family of Selenoenzymes. In: Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN, Hrsg. *Selenium - Its Molecular Biology and Role in Human Health*. 3. Aufl. New York: Springer.
- Zhao S-J, Sun F-J, Tian E-J, Chen Z-P. 2008. The effects of iodine/selenium on the function of antigen presentation of peritoneal macrophages in rats. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi = Chinese journal of preventive medicine*, 42 (7): 485-488.

Zhu L, Bai X, Teng W-p, Shan Z-y, Wang W-w, Fan C-l, Wang H, Zhang H-m. 2012. Effects of selenium supplementation on antibodies of autoimmune thyroiditis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 92 (32):2256-2260.

9 Anhang

Suchkommandos und Anzahl der Ergebnisse bei MEDLINE

Selen und Autoimmunthyreoiditis Hashimoto: 101 Ergebnisse

selen[All Fields] OR (("selenium"[MeSH Terms] OR "selenium"[All Fields]) OR ("selenomethionine"[MeSH Terms] OR "selenomethionine"[All Fields]) OR ("selenocysteine"[MeSH Terms] OR "selenocysteine"[All Fields]) OR ("sodium selenite"[MeSH Terms] OR ("sodium"[All Fields] AND "selenite"[All Fields]) OR "sodium selenite"[All Fields] OR "selenite"[All Fields]) OR selenide[All Fields]) AND (hashimoto[All Fields] OR ("hashimoto disease"[MeSH Terms] OR ("hashimoto"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hashimoto disease"[All Fields] OR ("struma"[All Fields] AND "lymphomatosa"[All Fields]) OR "struma lymphomatosa"[All Fields]) OR ("thyroiditis"[MeSH Terms] OR "thyroiditis"[All Fields]) OR ("thyroiditis, autoimmune"[MeSH Terms] OR ("thyroiditis"[All Fields] AND "autoimmune"[All Fields]) OR "autoimmune thyroiditis"[All Fields] OR ("autoimmune"[All Fields] AND "thyroiditis"[All Fields]) OR "autoimmune thyroiditis"[All Fields] OR "hashimoto disease"[MeSH Terms] OR ("hashimoto"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hashimoto disease"[All Fields] OR ("autoimmune"[All Fields] AND "thyroiditis"[All Fields])) OR ("thyroiditis, autoimmune"[MeSH Terms] OR ("thyroiditis"[All Fields] AND "autoimmune"[All Fields]) OR "autoimmune thyroiditis"[All Fields] OR ("thyroiditis"[All Fields] AND "autoimmune"[All Fields]) OR "thyroiditis, autoimmune"[All Fields]))

Selen und Schilddrüse: 751 Ergebnisse

selen[All Fields] OR (("selenium"[MeSH Terms] OR "selenium"[All Fields]) OR ("selenomethionine"[MeSH Terms] OR "selenomethionine"[All Fields]) OR ("selenocysteine"[MeSH Terms] OR "selenocysteine"[All Fields]) OR ("sodium selenite"[MeSH Terms] OR ("sodium"[All Fields] AND "selenite"[All Fields]) OR "sodium selenite"[All Fields] OR "selenite"[All Fields]) OR selenide[All Fields]) AND "thyroid"[All Fields]

Selen und Antikörper: 71 Ergebnisse

("selenium"[MeSH Terms] OR "selenium"[All Fields]) AND ("antibodies"[MeSH Terms] OR "antibodies"[All Fields] OR ("immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields] OR "antibody"[All Fields] OR "antibodies"[MeSH Terms] OR "antibodies"[All Fields])) AND ("thyroid gland"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "gland"[All Fields]) OR "thyroid gland"[All Fields] OR "thyroid"[All Fields] OR "thyroid (usp)"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "(usp)"[All Fields]) OR "thyroid (usp)"[All Fields])

Selen und Immunsystem: 116 Ergebnisse

((("selenium"[MeSH Terms] OR "selenium"[All Fields]) OR ("selenomethionine"[MeSH Terms] OR "selenomethionine"[All Fields]) OR ("selenocysteine"[MeSH Terms] OR "selenocysteine"[All Fields]) OR ("selenium compounds"[MeSH Terms] OR ("selenium"[All Fields] AND "compounds"[All Fields]) OR "selenium compounds"[All Fields])) AND (immune[All Fields] OR ("immunity"[MeSH Terms] OR "immunity"[All Fields]) OR ("autoimmunity"[MeSH Terms] OR "autoimmunity"[All Fields]) OR autoimmune[All Fields]) AND ("thyroid gland"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "gland"[All Fields]) OR "thyroid gland"[All Fields] OR "thyroid"[All Fields] OR "thyroid (usp)"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "(usp)"[All Fields]) OR "thyroid (usp)"[All Fields])

Selen und Cytokine: 26 Ergebnisse

((("selenium"[MeSH Terms] OR "selenium"[All Fields]) OR ("selenomethionine"[MeSH Terms] OR "selenomethionine"[All Fields]) OR ("selenocysteine"[MeSH Terms] OR "selenocysteine"[All Fields]) OR ("selenium compounds"[MeSH Terms] OR ("selenium"[All Fields] AND "compounds"[All Fields]) OR "selenium compounds"[All Fields])) AND ("cytokines"[MeSH Terms] OR "cytokines"[All Fields] OR "cytokine"[All Fields]) AND ("thyroid gland"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "gland"[All Fields]) OR "thyroid gland"[All Fields] OR "thyroid"[All Fields] OR "thyroid (usp)"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "(usp)"[All Fields]) OR "thyroid (usp)"[All Fields])

Selen und Genetik: 42 Ergebnisse

("selenium"[MeSH Terms] OR "selenium"[All Fields]) OR ("selenomethionine"[MeSH Terms] OR "selenomethionine"[All Fields]) OR ("selenocysteine"[MeSH Terms] OR "selenocysteine"[All Fields]) OR ("selenium compounds"[MeSH Terms] OR ("selenium"[All Fields] AND "compounds"[All Fields]) OR "selenium compounds"[All Fields]) OR ("sodium selenite"[MeSH Terms] OR ("sodium"[All Fields] AND "selenite"[All Fields]) OR "sodium selenite"[All Fields] OR "selenite"[All Fields])) AND (hla[All Fields] OR ("genetic therapy"[MeSH Terms] OR ("genetic"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "genetic therapy"[All Fields] OR "genetic"[All Fields]) AND ("thyroid gland"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "gland"[All Fields]) OR "thyroid gland"[All Fields] OR "thyroid"[All Fields] OR "thyroid (usp)"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "(usp)"[All Fields]) OR "thyroid (usp)"[All Fields]))

Selen und Umwelt: 32 Ergebnisse

("selenium"[MeSH Terms] OR "selenium"[All Fields]) OR ("selenomethionine"[MeSH Terms] OR "selenomethionine"[All Fields]) OR ("selenocysteine"[MeSH Terms] OR "selenocysteine"[All Fields]) OR ("selenium compounds"[MeSH Terms] OR ("selenium"[All Fields] AND "compounds"[All Fields]) OR "selenium compounds"[All Fields]) OR ("sodium selenite"[MeSH Terms] OR ("sodium"[All Fields] AND "selenite"[All Fields]) OR "sodium selenite"[All Fields] OR "selenite"[All Fields])) AND (("environment"[MeSH Terms] OR "environment"[All Fields]) AND ("thyroid gland"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "gland"[All Fields]) OR "thyroid gland"[All Fields] OR "thyroid"[All Fields] OR "thyroid (usp)"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "(usp)"[All Fields]) OR "thyroid (usp)"[All Fields]))

Selen und Spurenelemente: 540 Ergebnisse

("selenium"[MeSH Terms] OR "selenium"[All Fields]) OR ("selenomethionine"[MeSH Terms] OR "selenomethionine"[All Fields]) OR ("selenocysteine"[MeSH Terms] OR "selenocysteine"[All Fields]) OR ("selenium compounds"[MeSH Terms] OR ("selenium"[All Fields] AND "compounds"[All Fields]) OR "selenium compounds"[All Fields]) OR ("sodium selenite"[MeSH Terms] OR ("sodium"[All Fields] AND "selenite"[All Fields]) OR "sodium selenite"[All Fields] OR "selenite"[All Fields])) AND (("trace elements"[Pharmacological Action] OR "trace elements"[MeSH Terms] OR ("trace"[All Fields] AND "elements"[All Fields]) OR "trace elements"[All Fields] OR ("trace"[All Fields] AND "element"[All Fields]) OR "trace element"[All Fields]) OR ("trace elements"[Pharmacological Action] OR "trace elements"[MeSH Terms] OR ("trace"[All Fields] AND "elements"[All Fields]) OR "trace elements"[All Fields])) AND ("thyroid gland"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "gland"[All Fields]) OR "thyroid gland"[All Fields] OR "thyroid"[All Fields] OR "thyroid (usp)"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "(usp)"[All Fields]) OR "thyroid (usp)"[All Fields]))

Suchkommandos Medpilot**Selen und Autoimmunthyreoiditis Hashimoto: 149 Ergebnisse**

(selen OR selenium OR selenocysteine OR selenomethionine OR selenite OR selenide) AND (Thyroiditis OR hashimoto or AIT or thyroiditis, autoimmune)

Selen und Schilddrüse: 1316 Ergebnisse

(selen OR selenium OR selenocysteine OR selenomethionine OR selenite OR selenide) AND Thyroid

Selen und Antikörper: 230 Ergebnisse

(selen OR selenium OR selenocysteine OR selenomethionine OR selenite OR selenide) AND Thyroid and (antibodies OR antibody)

Selen und Immunsystem: 438 Ergebnisse

(selen OR selenium OR selenocysteine OR selenomethionine OR selenite OR selenide) AND Thyroid and (immune OR immunity or autoimmune OR autoimmunity)

Selen und Cyokine: 84 Ergebnisse

(selen OR selenium OR selenocysteine OR selenomethionine OR selenite OR selenide) AND Thyroid and (cytokine or cytokines)

Selen und Umwelt: 186 Ergebnisse

(selen OR selenium OR selenocysteine OR selenomethionine OR selenite OR selenide) AND Thyroid and environment

Selen und Spurenelemente: 257 Ergebnisse

(selen OR selenium OR selenocysteine OR selenomethionine OR selenite OR selenide) AND Thyroid and (trace element OR trace elements)

CHECKLISTE ZUR QUALITÄTBEWERTUNG modifiziert nach Kunz et al. (2009)**1) Fragestellung**

Verursacht bei Mensch und Tier (Participants) die Gabe von Selen oder ein ausreichender Selenstatus (Intervention) im Vergleich zu einer Placebogruppe bzw. einer selenarmen Kontrollgruppe (Comparison) eine Beeinflussung der HT-Entstehung oder eine Veränderung von deren Verlauf (Outcome)?

2) Auswahlkriterien

Art der Frage: Bewertung der klinischen Wirksamkeit

Einschlusskriterien: prospektive, retrospektive Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien, systematische Reviews, unsystematische Reviews, randomisierte kontrollierte Studien, Meta-Analysen, Fallberichte, Tier- und Zellversuche

Ausschlusskriterien: Expertenmeinungen, Leserbriefe

3) Checkliste**a) allgemeine Qualitätsmerkmale**

Generierung einer Zufallsfolge für die Zuordnung der Patienten zu den Interventionen

adäquat: -computergenerierte Zufallszahlen oder Zufallszahlentabellen

inadäquat: -Verwendung von alternierenden Methoden, Patientennummern, Geburtsdaten oder Wochentagen

unklar oder nicht angegeben

Verdeckte Therapiezuweisung

adäquat: - zentralisierte Echtzeitrandomisierung oder Randomisierung über die Krankenhausapotheke in offenen Studien oder fortlaufend nummerierte identische Behälter in verblindeten Studien

- andere Vorgehensweisen mit robuster Methodik, um auszuschließen, dass Ärzte und Patienten Kenntnis über die Zuordnungsfolge erlangen

inadäquat: - Verwendung von alternierenden Methoden, Patientennummern, Geburtsdaten oder Wochentagen, offenen Zufallszahlenlisten oder fortlaufend nummerierte Umschlägen (selbst verschlossene

undurchsichtige Umschläge lassen sich manipulieren)

unklar oder nicht angegeben

Verblindung

adäquat: - Ärzte/Pflegepersonal etc. und Studienpatienten

inadäquat: - Ärzte/Pflegepersonal etc. oder Studienpatienten oder keine

unklar oder nicht angegeben

Beschreibung von Studienabbrüchen zur Ermöglichung einer Intention-To-Treat (ITT) -Analyse

adäquat: - Berücksichtigung sämtlicher Studienabbrecher und nicht zu Ende beobachteter Teilnehmer in der Analyse
 - Angabe von Anzahl und Gründen in jeder Gruppe
 - ausreichende Beschreibung zur Durchführung einer Analyse nach dem ITT-Prinzip

inadäquat: - ausschließlich Angabe der Anzahl in jeder Gruppe (ohne Begründung)
 - unzureichende Beschreibung für eine Analyse nach dem ITT-Prinzip

unklar oder nicht angegeben

b) spezifische Qualitätsmerkmale im Bezug auf die klinischen Merkmale einer Reviewfrage

- Die Population:** vollständige Tests und Untersuchung der Schilddrüsenfunktion/ des Selenstatus
- Die Intervention:** möglichst lange Behandlungsdauer bei regelmäßiger Einnahme von Selen bzw. Messung des Selenstatus
- Die Vergleichsgruppe:** adäquate Placebogruppe oder Kontrollgruppe im Zeichen der Strukturgleichheit
- Die Zielgröße:** Nachbeobachtung aller Probanden und Erhebung der Ergebnisse zum gleichen Zeitpunkt

Qualitative Rangordnung

Einordnung der Studien anhand der oben erhobenen Maßdaten in einer Rangskala von 1-9; ein niedriger Rang repräsentiert dabei eine Arbeit mit hoher Qualität. Primär werden die Studien dabei anhand der Erfüllung der Merkmale, die im Qualitätsbewertungsbogen definiert sind, in Ränge eingeteilt. Dabei dienen folgende Punkte - bezogen auf den Basiswert von 1 - als Berechnungsgrundlage:

„/“ Nicht angegeben/ unklar: 0,5

„+“ Adäquat: 0

„ns“ nicht sinnvoll: 0

„-“ Inadäquat: 1

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Vorname	Ferdinand
Familienname	Dietz
Geburtsdatum	17.10.1990
Geburtsort	Coburg
Anschrift	Hermann-Löns-Weg 6a, 96465 Neustadt bei Coburg
Familienstand	Ledig
Kinder	Keine
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Schulbildung

1997 - 2001 Besuch der Heubischer Schule in Neustadt bei Coburg

2001 - 2010 Besuch des Arnold-Gymnasium Neustadt bei Coburg

Juni 2010 Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife

Hochschulstudium

10/2010 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Philipps Universität
Marburg

09/2012 1. Ärztliche Prüfung an der Philipps Universität Marburg

seit 10/2012 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller Universität Jena

Jena, den _____

Ferdinand Dietz

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. habil. Rainer Schiele, Direktor des Instituts für Arbeits-, Sozial-, Umweltmedizin und -hygiene des Universitätsklinikums Jena,

dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe,

und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den _____

Ferdinand Dietz

Danksagung

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. habil. Rainer Schiele, Direktor des Instituts für Arbeits-, Sozial-, Umweltmedizin und -hygiene des Universitätsklinikums Jena danke ich für die Überlassung des Promotionsthemas, die umfassende Unterstützung während der Ausarbeitung, die rege Diskussion bei der Niederschrift sowie für das Interesse am Gelingen der Arbeit.