

Fragmente der Katastrophenmedizin III

Iod

Unter Berücksichtigung des essentiellen Spurenelements Selen

Abstract:

Fragments of disaster medicine III

Iodine

taking the essential trace element selenium into consideration

In the case of a severe accident in a nuclear power plant the atmosphere becomes polluted with radioactive particles including also ¹³¹- Iodine. This is a serious problem because the initiation of thyroid cancer. Many children and young people are affected in particular. Potassium iodide tablets will be distributed in the population. This should saturate thyroids with non-radioactive natural iodine ¹²⁷-I. As essential trace element iodine is indispensable. It is accumulated in the thyroid gland as integral part of essential hormones. - The hypothalamic-pituitary-thyroid axis is of high position within the hormonal regulation and has therefore influence on the whole human metabolism and integrity of health. Iodine deficiency like goiter, Hashimoto-thyroiditis and other severe diseases caused research in the hormones of thyroid gland over more as half a century. This is still going on today because the biosynthesis and the structure of several hormones and their mechanisms are not well understood:

During the last years it has become clear that the state of health partially not only depends from iodine metabolism but also from selenium, an additional further essential trace element in the generation and regulation of thyroidal hormones. Some oxidized derivatives of selenium are very important scavengers: They prevent tissues, cell membranes and nuclei against high aggressively free radicals, in particular surplus destructive hydroxyl radicals. Strong scavengers therefore are able to suppress or inhibit severe inflammation and perhaps the development of cancer.

Finally we have to emphasize that without quantum chemical inspection processes many of our ideas are of hypothetical character and we hope on soon verifiability or falsification.

Headwords: Iodine and selenium: essential trace elements - potassium iodide tablets – nuclear accident

- iodine blockade - natural iodine 127 - radioactive iodine 131 - thyroid cancer - thyroid hormones - thyroxine - triiodothyronine – diphenylether structure – glutathione-peroxidases - deiodinases – thyroid peroxidase hypotheses – hydrogen peroxide – hypoiodic acid - free radicals – hydroxylradical - free radical scavenger – selenocysteine - selenophosphate - selenious acid – therapeutic applications – amino acid metabolism - ab initio and density functional methods in quantum chemistry.

Inhaltsübersicht:	1
Vorwort: Iod - ein komplexes Thema der Katastrophenmedizin	4
1. Iod und Selen als essentielle Spurenelemente	5
2. Iod: Bedarf, Mangel und Empfehlungen - Selen im Gespräch	6
3. Ist Selen medizinisch angewandt problematisch? ...	8
... Fällt die Entscheidung für Selen als Mikronährstoff rein pragmatisch?	11
4. Selen in Glutathion-Peroxidasen - Selenoproteine und Selenocystein	15
5. Selenocystein ein Antioxidans?	17
6. Thyreoglobulin	17
7. Entdeckung und Funktion der Schilddrüsenhormone	19
8. Die Iodierung von Tyrosin katalysiert durch Thyreoperoxidase	20
9. Biosynthese der Etherbrücken in Thyroxin und Triiodthyronin	22
10. Iodtyrosine: Probleme beim Abbau der Seitenkette (Dissertation H. Sulser)	23
11. Biosynthese der Schilddrüsenhormone – Beispiele aktueller Literatur	29
1. Mondal S et al.: Chemie und Biologie der Schilddrüsenhormon-Biosynthese und – Wirkung 2016.	29
2. Carvalho DP et al.: Thyroid hormone biosynthesis and release 2017	31
3. Rousset B et al.: Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis and Secretion – Endotext 2015	33
12. Iodwasserstoff nur in der Chemie?	36
13. Radikalbildung durch Hypoiodige Säure	37
14. Hypothese zur Iodierung der Phenolringe	38
15. Hypothese zur Kopplung iodierter Phenolringe	39
16. Triiodphenol (TIP)	41
17. Hypothese zum Abbau der Seitenkette	42
18. Medizinische Sichtweisen und Hypothesen	45

19. Mögliche Reaktionen der Selenigen Säure im Iodstoffwechsel	46
20. Iod als Bestandteil medizinischer Desinfektionsmittel	49
21. Iod in der Katastrophenmedizin	51
22. Gefahren durch radioaktive Iodisotope	52
23. Kaliumiodid zur Prävention?	52
24. Selen in der Katastrophenmedizin?	54
25. Literaturverzeichnis	56
26. Anlage	69
Danksagung	69

Vorwort: Iod - ein komplexes Thema in der Katastrophenmedizin

In Nordrhein-Westfalen und Rheinland-Pfalz wurden ab Sommer 2017 intensive Vorbereitungen zur Versorgung der Bevölkerung mit hochangereicherten Kaliumiod-Tabletten getroffen. Wachsende Ängste der Bürger vor den grenznahen, veralteten Kernkraftwerken z. B. Fessenheim (Abschaltung von Frankreich zugesagt), Cattenom (FR) und Tihange mit Doel (BE) sind begründet. Nach den sich häufenden Störfällen sind kommunalpolitische und regierungsamtliche Aktivitäten zum vermeintlichen Schutz der unter 45-jährigen Einwohner vor schweren Gesundheitsschäden bei wahrscheinlicher werdenden Reaktorunfällen angebracht. - Warum aber gelangen jetzt überwiegend Kinder und Jugendliche in die Hauptzielgruppe der Schutzbedürftigen? Iod ist doch für alle Menschen ein lebenswichtiger Mikronährstoff. Für die notwendige tägliche Iodzufuhr gibt es doch altersabhängig Richtwerte. Was soll also die Altersbegrenzung? Warum jetzt Tabletten mit dem tausendfachen Iodgehalt? Genügt nicht unser iodiertes Speisesalz? - Der Iod-Stoffwechsel soll zusätzlich vom essentiellen Spurenelement Selen abhängen. Muss nicht auch Selen in die Thematik des Iod-Stoffwechsels einbezogen werden? Einige Selenverbindungen verhindern angeblich Entzündungen. Warum nur einige? Gibt es verbindliche Kriterien? Eine effiziente, generelle Entzündungshemmung tangiert mit Sicherheit Strategien in der Intensiv- und Katastrophenmedizin. In ihr ist Iod nicht jedoch Selen anerkannt.

Das Verständnis der Probleme erfordert fachübergreifende Kenntnisse. Der vorliegende Beitrag versucht dafür Grundlagen aufzuzeigen und einige Fragen zu diskutieren. Auch in der biochemischen und medizinischen Fachliteratur wurden zur genannten Thematik bereits Beiträge mit allerdings teilweise problematischen Aussagen publiziert. Sie können hier nicht erschöpfend diskutiert werden. Bei den teils ungesicherten wissenschaftlichen Grundlagen erscheint es vielleicht sinnvoll neue Annahmen und ergänzende Hypothesen zum Iod-Stoffwechsel zu formulieren. Doch sowohl die hier vorgeschlagenen Reaktionen von Iod als auch ihre Abhängigkeit von Selen sollten mit aktuellen quantenchemischen ab initio – Rechnungen kombiniert mit Dichtefunktionalverfahren sowie auch mit Methoden der Statistischen Thermodynamik überprüft werden.

1. Iod und Selen als essentielle Spurenelemente

Iod ($^{127}\text{I}_2$), ein seltenes Element mit der Ordnungszahl 53 im Periodensystem gehört zur 7. Hauptgruppe, den Halogenen (den Salzbildnern). Es ist weniger reaktiv als Fluor, Chlor und Brom ^{1,2}. Als essentielles Spurenelement ist Iod notwendig für die menschliche und tierische Ernährung ¹⁻³. - Daher ist in Gebieten mit Iodmangel eine Versorgung der Bevölkerung geboten. Dies ist gegenwärtig nur in Industriestaaten gewährleistet. - Die Aufnahme erfolgt überwiegend als gelöstes Natriumiodid. - Kaliumiodid dient meist der Iodierung von Speisesalz. Es wird haltbarer als nach Zugabe von Natriumiodid. Zusätzlich wird Kaliumiodid auch medizinisch ⁴ genutzt. - Wichtige Nahrungsquellen von Iod sind das Meer, Seen und Brunnenwasser mit ca. 1 ppm Iod. - Algen, Schwämme, Korallen und Tang reichern Iod in Form von Salzen an. Fische und Meeresfrüchte, Fleisch und Milch sind nahrungsrelevante Iod-Lieferanten. Industriell wird Iod aus fossilen Solen und Laugen von Erdöl- sowie Erdgaslagerstätten gewonnen. Gegenwärtig erhält man Iod überwiegend in Form von Iodaten als nützliches „Nebenprodukt“ bei der Aufbereitung der Mutterlauge des Chilesalpeters ^{1,2}. - Der menschliche Organismus enthält etwa 18 mg Iod pro Kilogramm Körpergewicht verteilt auf Knochen und Muskulatur ^{1,2}. Speicher sind Iod-haltige Aminosäuren, die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T_4) sowie Triiodthyronin (T_3) mit 4 bzw. 3 kovalenten Kohlenstoff-Iod-Bindungen. Die proteinogene nichtessentielle Aminosäure Tyrosin (4-Hydroxyphenylalanin) ¹ ist bei der Biosynthese Vorläufer dieser wichtigen Hormone. In die Follikelepithelzellen der Schilddrüse wird Iod mit Hilfe eines membranständigen Transportproteins, dem Natriumiodid-Symporter (NIS) ⁴⁻⁶ als Iodid eingeschleust und bei einem Gradienten von ca. 40 : 1 relativ zum Serum im Schilddrüsengewebe gespeichert ⁵. Iodid wird im menschlichen Organismus zum Regulator der Schilddrüsenfunktion ⁵. Die Schilddrüse heißt medizinisch Glandula thyreoidea ⁴. - Der Iod-Stoffwechsel hängt von Selen ⁷ ab. Dieses Element ist ein natürliches Gemisch aus fünf stabilen Isotopen und einem sehr langsam zerfallenden Radioisotop ¹. Das Spurenelement ist sowohl toxisch als auch essentiell ⁸⁻¹¹. Es gilt, obwohl selten vorkommend, seit 1957 als lebenswichtiger Bestandteil der Ernährung ¹¹. Als prominentes Selenoprotein wurde Glutathion-Peroxidase 1957 in Erythrozyten von Ratten entdeckt ^{12a, b}.

Das Enzym dient der Neutralisierung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und wurde 1975 auch aus Erythrozyten der menschlichen Plazenta isoliert ^{13a, b}. - 1983 wurde die Röntgenstruktur der Glutathion-Peroxidase publiziert ¹⁴.

Seit 1990 ist bekannt, dass Selen wesentlicher Bestandteil unterscheidbarer Schilddrüsenenzyme vom Typ der Deodasen^{15,16} (DIO1, DIO2, DIO3) ist. Ein zentraler „Baustein“ in den genannten Enzymen ist Selenocystein (Sec)^{4,17}. Insgesamt wurden 25 menschliche Gene für die Biosynthese von ca. 35-50 Selenoproteinen mit Selenocystein^{18,19} gefunden, die außer der Entgiftung reaktiver Spezies weitere biologische Aufgaben erfüllen²⁰⁻²².

Selen ist in kultivierten Böden weltweit unterschiedlich verteilt^{9,23}. - Die Keshan-Krankheit, eine durch dilatative Kardiomyopathie mit Virusbeteiligung gekennzeichnete Herzmuskelschädigung^{24,25} und das Kaschin-Beck-Syndrom⁴, eine mit Deformationen einhergehende Knochen-, Knorpel- und Gelenkerkrankung in der Wachstumsphase²⁶ (d. h. fachsprachlich eine Osteoarthropathie⁴) wurden aus obigem Grund als „endemische“ Selenmangelkrankheiten^{25,26} eingestuft. Selen erreichte seit der Entdeckung und Erforschung dieser Krankheiten eine größere medizinische Beachtung. Neuerdings wird es bei „aggressiven“ Tumorthérapien^{21,22} zur Erzielung einer besseren Verträglichkeit genutzt.

2. Iod: Bedarf, Mangel und Empfehlungen - Selen im Gespräch

Erwachsene haben einen mittleren Iodbedarf von 75 mg/Jahr²⁷⁻³⁰ nahezu abgedeckt durch Aufnahme von Milch, Fisch und iodiertem Salz sowie über Wasser und andere Getränke. „Iodsalz“ enthält 15 bis 25 mg Natrium- oder Kaliumiodat pro kg Kochsalz. - Iodat ist stabiler als Iodid und wird im Darm (evtl. mikrobiologisch durch Darmbakterien) zu Iodid reduziert. Dabei entsprechen 15 bis 25 mg KIO₃ / kg Kochsalz genau 8,9 bis 14,8 mg I / kg Kochsalz. - Der Iodbedarf des Menschen wird vom Alter, seiner Lebensweise wie z. B. Sport, Rauchen, Arzneimittel und Essgewohnheiten beeinflusst⁴. - Endemischer Kretinismus bei Neugeborenen³¹⁻³⁴ ist ein gefürchtetes Krankheitsbild, das vorwiegend in Iod-Mangelgebieten (besonders in Gebirgsregionen) auftritt³² und oft sowohl mit schweren Missbildungen, als auch mit geistiger Unterentwicklung und Taubstummheit assoziiert ist³⁵. Bei Kindern und Jugendlichen bewirkt die Unterversorgung mit Iod eine kontinuierliche Vergrößerung der Schilddrüse und induziert früh die Beeinträchtigung mentaler Funktionen^{36,37}. Bei Erwachsenen führt eine anhaltend defizitäre Versorgung zur Iodmangelstruma (-mit und ohne Knoten, sowie prävalent bei Frauen-) im Volksmund auch als „Kropf“ bekannt^{4,38-40}. Daher gilt: Säuglinge sollten 40 - 80 µg Iod pro Tag erhalten. Der Tagesbedarf älterer Jugendlicher und Erwachsener beträgt ca. 0.1 - 0.2 mg Iod pro 70 kg Körpergewicht.

Schwangere und Stillende haben einen höheren Bedarf. Er liegt bei 230 - 260 µg Iod / Tag (gemäß ärztl. Tabletten-Verordnung!)³⁹⁻⁴². - Iod wird bei einem vermuteten Defizit auch über Nahrungsergänzungsmittel zugeführt (vgl. Arbeitskreis Nahrungsergänzungsmittel im Bund für Lebensmittelrecht und Lebensmittelkunde e.V. (BLL AK NEM))³⁰. Primär dient eine ausreichende Versorgung der Bevölkerung mit Iod der Vermeidung von Fehlentwicklungen bedingt durch Einschränkung der Schilddrüsenfunktionen.

Ist diese Versorgung in Deutschland gesichert oder besteht bereits die Gefahr einer Überdosierung von Iod in Lebensmitteln und Iodsalz? - Das Bundesamt für Risikobewertung (BfR) Berlin verweist 2012 in „Fragen und Antworten zur Iodversorgung und Iodmangelvorsorge“ auf Risikogruppen und wichtige Krankheitsbilder bei Iodmangel und Überdosierung: Zu den Mangelgruppen gehören Veganer, Vegetarier und nicht zuletzt auch Milch- und Fischallergiker. Verzehren von Seefisch und Verwendung von Iodsalz werden allgemein eindringlich empfohlen. Algen- und Seetang-produkte weisen dagegen einen stark schwankenden Iodgehalt auf. Er lässt sich in ihnen nicht standardisieren. Sie sind deshalb nicht zu empfehlen. (Man sagt: Sie sind obsolet)²⁷.

Wird die Aufnahme von 500 - 600 µg Iod / Tag – bekannt als „Tolerable Upper Intake Level (UL)“^{28,29} überschritten, so muss je nach Empfindlichkeit des Konsumenten auch mit Gesundheitsschäden^{28,40} gerechnet werden. Iodmangel kommt öfter, Überdosierung kommt dagegen viel seltener vor. Gefährdet sind Personen, denen wiederholt Iod-haltige Kontrastmittel verabreicht wurden, Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) wie der Basedow-Krankheit und Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis; das ist eine immunologisch bedingte Entzündungserkrankung der Schilddrüse^{4,27-30}. Diese ist oft assoziiert mit einer ausgeprägten Hypothyreose bei gleichzeitigem Ab- und Umbau von Schilddrüsengewebe unter Struma-Bildung. Betroffen sind ferner Menschen mit den selteneren Iod-Allergien der Haut wie Iod-Ausschlag⁴ bzw. Iod-Akne^{4,42,43}. - Der Arbeitskreis „Jodmangel e.V. (AKJ)“ verweist in seiner Informationsschrift vom Herbst 2015⁴⁴ auf beratungsresistente Lebensmittelhersteller und Konsumenten sowie Verantwortliche im öffentlichen Gesundheitswesen: Nach letzten Untersuchungen werden danach jährlich ca. 120.000 Deutsche an der Schilddrüse operiert und zusätzlich 60.000 Patienten einer Radioiodtherapie zugeführt, weil in einem nicht unerheblichen Teil der Bevölkerung ein kaum reflektierter und somit durchaus vermeidbarer Iodmangel vorherrscht. - Die Ernährungsgewohnheiten haben sich ferner in den vergangenen Jahrzehnten dahingehend gewandelt, dass zunehmend „Fertiglebensmittel“ verzehrt werden. Von diesen wurden aber weniger als

30% mit Iodsalz hergestellt. Daher werden die vier Säulen einer ausreichenden Iodzufuhr: 1. eine vollwertige Ernährung, 2. Iodsalz, 3. Lebensmittel mit Iodsalz und 4. der Einsatz von Iod-Tabletten von deutschen Konsumenten übersehen oder bewusst ignoriert und leider seitens des Gesetzgebers sowie der Lebensmittelproduzenten teilweise missachtet ⁴⁴.

Wenig Beachtung erfährt (aktuell noch Ausnahme!) Selen im Iodstoffwechsel. Eindeutig missachtet werden Nutzeffekte dieses Spurenelements im Rahmen der Intensiv- und Notfallmedizin. Was sind mögliche Gründe? - Nach Reaktorhavarie wurde Iod spontan ein Thema bei Katastrophen *. Selen wurde dagegen medizinisch in diesem Zusammenhang nicht wahrgenommen. Die Toxizität dieses Spurenelements stand primär im Vordergrund. Aber trotz umfangreicher industrieller (vor allem elektrotechnischer) Anwendungen waren in Deutschland schwere Intoxikationen eher selten. Chronische Selenvergiftungen entwickelten sich vereinzelt nach beruflicher Exposition am Arbeitsplatz ⁸. Selen gewann wie erwähnt zunächst als essentielles Spurenelement durch Krankheitssymptome in fernen Mangelgebieten Beachtung ²²⁻²⁶. Es wurde aber veterinärmedizinisch bald prophylaktisch gegen Weißmuskelkrankheit eingesetzt ⁴⁵.

Weltweit konnten sich Ernährungswissenschaftler bisher nicht auf zuverlässige Verzehrempfehlungen einigen. Im Gesundheitswesen fehlen bis dato exakte Indikationen für Selenmedikamente sowie Konzepte für ihre Anwendung im Rahmen der Allgemein-, Intensiv- und Katastrophenmedizin.

* Vgl. dazu die Abschnitte 21-24.

3. Ist Selen medizinisch angewandt problematisch?

Die Essentialität ^{10,11} von Selen, seine Verteilung in kultivierten Böden, in Gewässern und der Nahrung ^{23,46}, Selenverluste durch Auswaschungen ^{9,23}, ein geochemisch zu erwartender Selenmangel ^{9,47}, latente Selenmangelkrankheiten ^{21,48-50a,b}, „akuter“ Selenmangel ^{51,52}, eine zu beachtende geringe therapeutische Breite ^{8,53}, Probleme der Toxizität ^{8,9} und die Oxidationsstufen von Selen in seinen Verbindungen, sowie Interaktionen mit anderen Therapeutika verleihen Fragen nach Indikationen, Darreichungsformen und der Anwendungsdauer Selenhaltiger Arzneimittel gegenwärtig beträchtliche Tragweite. Doch genau diese Fragen erfahren weder seitens der Biochemie noch forschender Kliniker befriedigende Antworten.

In Folge der geringen therapeutischen Breite gibt es für Menschen unterschiedlichen Alters lediglich Schätzwerte zum Selenbedarf ^{50b, 54}. Daraus resultiert eine Verunsicherung behandelnder Ärzte. Somit wird nur nachgewiesener

Selenmangel als Voraussetzung für eine Selensubstitution anerkannt ⁵¹⁻⁵⁵. Therapeutische Lösungen (I) enthalten Natriumselenit ^{54,55}. Sie werden oft nach diagnostiziertem Selenmangel bei unterschiedlichen Befunden als Infusionen oder auch als Injektionen verabreicht. – Davon profitieren Dialysepatienten, Patienten nach großen Blutverlusten und totaler parenteraler Ernährung ^{48,54,56} sowie Patienten mit vielleicht aus anderen Gründen vermutetem ⁵⁷ und in der Regel auch nachgewiesenem Selenmangel ^{49, 54}.

Zunehmend gelangen Kranke mit schweren systemischen Entzündungen in den Fokus einer Selentherapie ⁵⁸⁻⁶⁰. Sie erhalten Selenit ad hoc in mehreren Infusionen. Hierbei ist weder eine Akkumulation noch Speicherung des Spurenelements im Organismus zu befürchten. Trinkampullen und Selen-tabletten dienen oft der Nachbehandlung.

Ein tieferes Verständnis für Effekte reaktiver freier Radikale in Zellen, Geweben und im Organismus wurde sowohl aus sorgfältig durchgeführten biologisch-chemischen Experimenten ⁶¹ als auch aus klinischen Studien zur Chemo- ⁶²⁻⁶⁴ und Strahlentherapie ^{65,66} gewonnen. Auch nach dem Einzug von Selen in Notfall- und Intensivabteilungen verblieb der „akute Selenmangel“ im Zustand eines noch nicht endgültig definierten Begriffs ⁶⁷. In kleineren aber kontrollierten Studien wurden deshalb vorwiegend Infusionen mit voll löslichem Natriumselenit-Pentahydrat ($\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) durchgeführt ^{52,68}. Kritisch Kranke ^{51,52,58-60} profitierten nach Publikationen gegenüber älteren Strategien dabei von hoch dosiertem Selen. Insbesondere wurden systemische Entzündungssyndrome (SIRS ^{69,70}), Verbrennungen höheren Grades ^{71a}, Sepsis ^{71b-72}, Traumata ⁷³ und Peritonitis ⁷⁴ mit Infusionen von mehreren 100 µg Se therapiert. Hier stellt sich eine Grundsatz- und Verständnisfrage: Verliert Selen bei intensivmedizinischer Applikation seine „geringe therapeutische Breite“ (II)?

Veröffentlichte, vielversprechende Studienresultate unter Beteiligung kritisch Kranker sind aus verschiedenen Gründen als unvollständig zu bezeichnen:

1. Die Zusammensetzung der infundierten Lösungen bleibt oft unbekannt. Daher sind unerwünschte und zuweilen störende Interaktionen zwischen mehreren Wirkstoffen gerade bei der Behandlung von multimorbiden

(I) Die Anwendung eines Fertigarzneimittels außerhalb der behördlichen Zulassung wird als **Off-Label-Use** bezeichnet. Sie stellt den behandelnden Arzt (und gegebenenfalls den bewerbenden Hersteller sowie nicht zuletzt auch den Patienten) vor erhebliche rechtliche Probleme.

(II) Therapeutische Breite: Maß für den Abstand zwischen therapeutischen und toxischen Effekten eines Medikaments, dargestellt durch den Therapeutischen Quotienten LD 50 / ED 50 (entsprechend Letaldosis 50% / Effektdosis 50%)

Patienten sehr wahrscheinlich. – Liegt aber hier nicht die pure Polypragmasie vor⁴ vor - deklariert als „Folge von Zeitmangel“ - ? Wenn „ja“, unterläuft sie vielleicht zwangsläufig auch Klinikern, die aus Überzeugung Antioxidantien-Cocktails nie applizieren würden (I)? - A priori sind „Ko-Medikationen“ in jedem Fall vorab genau zu überdenken! **2.** Ein im Notfall - wenn überhaupt möglich - nachzuweisender Selenmangel als „unabdingbare Voraussetzung“ für die Anwendung von Selenit-Infusionen ist in Ermanglung einer Auswahl sicherer und einfach handhabbarer Schnelltests ebenso zu hinterfragen. **3.** Die Oxidationszustände des Selens und daraus resultierende Wechselwirkungen finden weder bezüglich intensivmedizinisch nutzbarer Selen-Medikamente noch im Hinblick auf Nahrungsergänzungsmittel eine notwendige pharmakologische Beachtung: So wird bei einer Anwendung von Präparaten mit organisch gebundenem Selen (wie z. B. in Selenomethionin und in Selen-hefen (Se^{2-})⁷⁵⁻⁷⁷) oder von Anorganika (wie z. B. Seleniten (Se^{4+}) bzw. Selenaten (Se^{6+})) über Unterschiede der Oxidationsstufen und ihre physiologischen Folgen oft nicht weiter nachgedacht. Humanmedizinisch ist die entzündungshemmende Sofortwirkung nach Gabe von Selenit bekannt. Jedoch wird dieses Phänomen im Schrifttum kaum gewürdigt. **4.** Zwischen Radikal-Redoxreaktionen^{78,79} und Ionenreaktionen im wässrigen Zellmilieu wird oft nicht unterschieden. Eine sehr wichtige Voraussetzung diesbezüglich bestünde darin, entgegen einer älteren Lehrmeinung (II) instabile (in der Regel ionische) Zwischenstufen^{79,80} gelöster anorganischer Substanzen als passagere Oxidationszustände zu begreifen. Bei einer noch antiquierten Sichtweise entarten jedoch Prozesse der Homosynthese und Homolyse⁷⁸ in traditionell biochemischer Sicht zu eher „übergehbaren“ Zufallserscheinungen: So werden „pro-oxidative“ Radikalstufen der Selenigen Säure im reduktiven Abbau durch Hydroxylradikale ignoriert: „Selenit“ kann aber im saurem Medium in Gegenwart reduzierender Glutathionmoleküle prooxidativ und über Superoxid-Anionradikale ($\bullet\text{O}_2^-$) auch apoptotisch wirken. Selenwasserstoff (H_2Se) wird mit DNA-Strangbrüchen und Chromosomen-Fragmentierung in vitro unter aeroben Konditionen per se selbst zur ROS-Quelle⁸¹.

(I) Polypragmasie⁻ bedeutet „Viel bzw. Vielerlei hilft viel“. Ungeachtet unbekannter Interaktionen und zunehmender Nebenwirkungen ist bei einer simultanen Gabe mehrerer Wirkstoffe nach spezifisch erwünschten Teilwirkungen (z. B. aus Antioxidantien-Cocktails) nicht mehr zu differenzieren. - Diese Vorgehensweise gilt schulmedizinisch (eigentlich) als sinnlos.

(II) In älteren Lehrbüchern, in denen das Thema „Ionentheorie“ stark von Svante Arrhenius (1859-1927) oder der frühen Kristallphysik eines Walter Kossel (1888-1927) beeinflusst

waren, galten instabile Zwischenstufen mit „ionischem Charakter“ in der anorganischen Chemie als nicht existent oder zumindest als nicht diskutabel.

5. Eine spezifisch radikalchemische Selen-Iod-Wechselwirkung wird seitens der Ernährungswissenschaft nicht diskutiert und Iod traditionell einfach nur ionisch interpretiert. Hieraus resultiert u. a. die Annahme des biologisch nicht existenten Iodonium-Ions (I^+)⁸².

6. Mangels Konsens zwischen Forschern, Klinikern und Gesundheitsbehörden sind unter den geschilderten Voraussetzungen auch notfallmedizinisch indizierte Infusionstherapien mit Selenit offiziell nicht zugelassen.

.....Fällt die Entscheidung für Selen als Mikronährstoff rein pragmatisch?

Das Umweltbundesamt⁵⁴ und die Europäische Lebensmittelbehörde EFSA⁵⁵ veröffentlichten Schätzwerte zur Supplementierung einer angemessenen Selenmenge bei Gesunden. Sie beträgt 1 - 2 µg Selen pro kg Körpergewicht oder 20 - 200 µg Selen pro Tag für Erwachsene, 15 - 55 µg Selen pro Tag für Kinder und Jugendliche bis zum 14. Lebensjahr und ca. 70 µg Selen pro Tag für ältere Jugendliche und Erwachsene. Diese Mengen sind nur bei vermutetem Selenmangel mit der Nahrung (in Form von Tabletten oder Trinkampullen) aufzunehmen. - Antioxidative Effekte erbrachten schon vor dem Angebot populärwissenschaftlicher Publikationen⁸³ neue Erkenntnisse bezüglich der Diagnostik⁸⁴. Sie verbesserten somit therapeutische Ansätze bei Schilddrüsenerkrankungen⁸⁵⁻⁸⁸ und führten zur Entwicklung und Ausbietung diverser Nahrungsergänzungsmittel sowie möglicher Therapeutika mit Selen als Mikronährstoff^{54,75,76}. Diese wurden auf der Basis sowohl von Selenit als auch von Selenomethionin klinisch gut untersucht⁸⁹⁻⁹², verbessert und vermarktet. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) fordert in seiner Stellungnahme zu Selenverbindungen in Nahrungsergänzungsmitteln 2004 ausschließlich Produkte mit Selenit zu verwenden, in denen Selen standardisiert vorliegt, wobei nicht mehr als 30 µg Selen pro Tag zusätzlich zur Nahrung verwendet werden sollten⁷⁵. - Ein Unbehagen bleibt und sorgt bis in jüngste Zeit für weitere Diskussionen um Sicherheit und Risiken einer Supplementation. Das belegen Publikationen, in denen die Referenzwerte für Selen seitens der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) bzw. der drei Ernährungsgesellschaften von Deutschland, Österreich und der Schweiz (D-A-CH)^{50 a} unter Berücksichtigung von Selenoprotein P⁹³ (SEPP) revidiert wurden⁹⁴ sowie Warnungen vor unbedachter Zufuhr eines Überangebots von Vitaminen und Mineralstoffen⁹⁵. Auf diese Quellen wird nun punktuell Bezug genommen:

1. Ausgewählte Fragen und Antworten zu Selen ^{50 a}

und zu Selenoprotein P ^{93,94} DGE 2015

2. Kipp AP, Strohm D, Brigelius-Flohé R et al.: Revised reference values

of selenium intake ⁹⁴ 2015

3. Risiken einer Supplementation von Vitaminen und Mineralstoffen ⁹⁵

B f R 2012, 2013

1. Ausgewählte Fragen und Antworten zu Selen ^{50 a} – Hier Antworten: In Europa sind die Böden und damit die meisten pflanzlichen Lebensmittel eher arm an Selen. Daher stellen tierische Lebensmittel wie Fleisch und Eier sowie Fisch die zuverlässigeren Selenquellen dar. – Der Körper benötigt Selen auch als Bestandteil von Spermien. Selen ist somit fertilitätsrelevant. Bei mangelnder Selenzufuhr wird meistens auch die Immunabwehr geschwächt. Es kann ferner zu Störungen der Muskelfunktion kommen. - Eine zu geringe Selenaufnahme kommt in Höhenlagen Zentralafrikas und Asiens vor. Bei nur 10 µg Se pro Tag kommt es zu den genannten endemischen Krankheitsbildern. Die Schätzwerte (bzw. Referenzwerte) für eine angemessene Selen-Zufuhr wurden tabelliert und sollen angeblich laufend neueren Erkenntnissen angepasst werden. Sie unterscheiden sich mit Alter und Geschlecht: Männliche Jugendliche und Erwachsene haben einen Bedarf von 70 µg Se / die; weibliche Jugendliche und Erwachsene benötigen 60 µg Se / die, Stillende jedoch 75 µg /die. Pflanzliche Lebensmittel wie Paranüsse, Kohl, Zwiebeln und Linsen können höhere Selenwerte ausweisen. Sie sind aber in den USA reicher an Selen als in Europa. Daher wird in der EU das Tierfutter mit Selen angereichert.

Referenzwerte sind also maßgeblich über vollwertige Ernährung (incl. Fleisch) zu erreichen, wobei Vegetarier und besonders Veganer vermehrt selenhaltige Kost einnehmen sollten. Entsprechend der Europäischen Behörde für Lebensmittel-Sicherheit (EFSA) liegt die (- nach Verzehrdaten -) geschätzte Selenaufnahme von Kleinkindern bei etwa 17 µg / die und von Erwachsenen zwischen ca. 36 und 66 µg / die. Sie ist damit suboptimal. Die EFSA hält 300 µg Se / die für eine noch tolerable Zufuhrmenge ²⁸. Aktuell liegt - nach Anpassung an die USA - diese Obergrenze bei 400 µg Se / die ²⁹ ohne Anzeichen einer Selenvergiftung ^{8,9}. Selenose wäre assoziiert mit neurologischen Störungen, Benommenheit, Müdigkeit, Zittern, Gelenk- und Muskelschmerzen, Atemnot, Übelkeit, Durchfall und knoblauchähnlichem Geruch. Bei mehr als 1g Selen pro Tag sind Nierenversagen, Herzinsuffizienz und sogar vollständiges Herz-

versagen möglich. Als längerfristige Symptome imponieren Haarausfall, Nagelbrüche und Störungen der Nagelbildung^{8,9,54}.

Alle Referenzwerte bezogen sich im früheren Schrifttum auf die Aktivität der Glutathion-Peroxidase. Nun gilt angeblich als gesichert (vgl. 2. Kipp AP et al.), dass die Plasma-Sättigung mit Selenoprotein P (SePP) aussagekräftigere Bezugsdaten liefert^{50 a, 93,94}. - Die Einnahme von Selenpräparaten schützt entgegen früherer Erwartungen nach den derzeitigen Untersuchungen nicht vor Herz-Kreislauf-Krankheiten (s. u.).

2. Kipp AP et al.: Revised reference values for selenium intake⁹⁴: Die in dieser Publikation beschriebenen D-A-CH - Referenzwerte für eine Selenaufnahme gelten ausschließlich für gesunde Individuen. **a)** Selenocystein ist direkt in Redoxreaktionen involviert. Selenoprotein P⁹³ ist für die Überführung von Se und seine Verteilung im Gehirn und Hoden wesentlich. **b)** Kriterien für die Einschätzung der Selenversorgung sind folgende für die Selenzufuhr wichtigen Biomarker: 1. Selenkonzentrationen im Plasma und Serum, 2. Aktivitäten der Glutathion-Peroxidase in Erythrozyten (GPx1), in Thrombozyten (GPx1), im Plasma (GPx3) und Vollblut (GPx1+GPx3) sowie 3. die Konzentration von SePP (im Plasma oder Serum). 4. Selenomethionin (mit unspezifischen Proteinbindungen) ist bei der Erfassung des totalen Selengehalts zu berücksichtigen: Liegt die Plasma-Se-Konzentration zwischen 100 und 120 µg Se/l, ist das Maximum von SePP erreicht. Zusätzliche Selengaben über 120 µg/l hinaus bewirken keine verstärkte Expression von Selenoproteinen. **c)** Herleitung der Referenzwerte für die Selenaufnahme: Die Aufnahmewerte von Selen mit dem Ziel der SePP-Plasmasättigung wurden ermittelt 1. für normalgewichtige volljährige Erwachsene, - 2. für Kinder und Jugendliche unter 19 Jahren (unterschieden nach dem Geschlecht), - 3. für Säuglinge im Alter von ca. 4 bis 12 Monaten - sowie 4. für schwangere und stillende Frauen. **d)** Die Gewährleistung einer ausreichenden Selenversorgung: Wegen der selenarmen Böden sollten bei der Ernährung in Deutschland Fleisch, Eier und Fisch genutzt werden. Bei vegetarischen Diäten sollten selenreiche Paranüsse sowie Pilze Beachtung finden. **e)** Aspekte zur Prävention: Aus Studien und Übersichtsarbeiten zu gesundheitsrelevanten Fakten unter Einbeziehung von Metaanalysen sind folgende Beiträge * als „References“ (Refs. bzw. Ref.) angeführt:

2.1. Bei Konzentrationen zwischen 130 µg - und 150 µg (Se/l) erfolgt wahrscheinlich eine Absenkung des Mortalitäts-Risikos (vgl. Ref. 34.):

2.2. Krebs-Risiken für Darm, Lunge und Prostata: Studie bei „non-melanoma-skincancer-Patienten“: Eingesetzt wurde eine Se-angereicherte Hefe mit 200 µg Se / die oder Selenomethionin mit 200 µg Se / die. Ein Vorteil ergab sich für Patienten mit basalen Plasma-Selen-Konzentrationen < 106 µg Se/l: hier erfolgte ein Rückgang der Krebsinzidenz und Krebsmortalität. Eine Selen-

konzentration von 120 µg Se/l erbrachte dagegen keinen Effekt. Dies führte insgesamt zum Abbruch der SELECT-Studie! Siehe dazu auch Refs. 35-37 (...große Interventionsstudie).

2.3. Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Se-Supplementationen zeitigten keinen erwarteten Präventiv-Effekt! Siehe dazu Refs. 40, 41 (und s. o.).

2.4. Die Diabetogenität von Selen bei Patienten (mit Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus) nach Gabe von über 120 µg Se/l vor Beginn einer weiteren Langzeit-Supplementierung scheint widersprüchlich. Siehe Ref. 42 und vgl. die Aussagen im EFSA Journal 2014; 12(10) unter 5.4.4. sowie des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 17. 01. 2017⁷⁶.

2.5. Eine Se-Supplementierung erhöht vermutlich die Knochendichte. Sie wirkt dazu positiv bei Autoimmun-Thyreoiditis. - Refs. 43 und 44.

2.6. Schlussfolgerung: Nehmen Frauen täglich 60 µg und Männer 70 µg Se über die Nahrung ein, wird eine SePP-Sättigung im Plasma erreicht.

Nach EFSA-Daten von 2014 sind Europäer und zahlreiche Bewohner von Regionen mit vergleichbar Selen-armen Böden nur suboptimal versorgt. Sie sollten aber über die genannten 60 - 70 µg Se / die hinaus nicht supplementiert werden, da sonst mit gesundheitlichen Risiken zu rechnen ist. – Ref.: 12.

Antiinflammatorische, antirheumatische und antivirale Effekte wurden diskutiert. Sie werden hier nicht näher erläutert. – Vgl. Ref.: 15

*Anmerkung zum Beitrag von Kipp et al.⁹⁴: Die Punkte 2.1 - 2.6 sind nach Vinceti et al.⁹ kritisch zu hinterfragen, zumal bisher keine Studien zur „Dauersupplementierung“ mit Selen in Nahrungsergänzungsmitteln vorliegen.

3. Risiken einer Supplementation von Vitaminen und Mineralstoffen⁹⁵.

Speziell für Selen wurden folgende toxikologischen Daten ermittelt^{8,96-98}:

1. **UL:** bedeutet die physiologisch tolerable obere Gesamtaufnahme, bei der eine gesundheitsschädigende Wirkung als unwahrscheinlich gilt.

UL: 300 µg Se/die für Erwachsene (entsprechend aktuell einem ca. 2.7-fachem Se-Verzehr in Europa),

UL: 400 µg Se/die entsprechen dagegen dem aktuellen Wert in den U S A!

2. **NOAL:** die höchste Gesamtdosis, die auch bei Langzeitaufnahme keine erkennbaren und/oder messbaren Schädigungen hinterlässt.

NOAL: 850 µg Se / Tag: Darüber hinaus entwickelt sich Selenose. Diese wird nicht nur durch Selentabletten-Abusus bewirkt. - Auch die Inhalation von

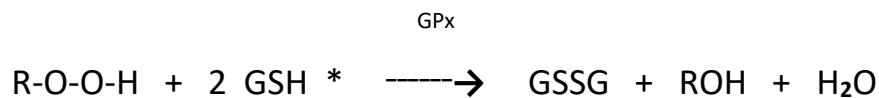
Selenstaub oder Selenwasserstoff kann zu schweren Gesundheitsschäden führen ⁸.

3. **UF**: ein Unsicherheitsfaktor z. B. $UF \triangleq 3$ bedeutet: Für Kinder und Jugendliche sind UL und NOAL entsprechend dem Körpergewicht zu reduzieren!

4. Selen in Glutathion-Peroxidasen - Selenoproteine und Selenocystein

Selen hat durch die Entdeckung, Charakterisierung und Publikationen zahlreicher Selenoproteine ^{18,19} wachsendes Interesse gefunden. – Besondere Beachtung erhielt Glutathion-Peroxidase (GPx) ^{13-16, 99-103}. Aktuell sind diverse Glutathion-Peroxidasen bekannt ^{104,105}. Sie entgiften im „Glutathionsystem“ katalytisch Hydroxylradikale (HO•), Stickstoffmonoxid (NO•) und Alkoxyradikale (RO•). Letztere sind Zerfallsprodukte der Peroxide (ROOH). Reaktive Sauerstoffspezies sind vermutete Quellen vieler Krankheiten. In der Fachpresse werden diese „Radikalkrankheiten“ gegenwärtig intensiv diskutiert, zumal ihre Anzahl zuzunehmen scheint ¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Im besagten Glutathionsystem wird Glutathiondisulfid (GSSG) durch Glutathion-Reduktase wieder zu Glutathion (GSH) reduziert.

Glutathion-Peroxidasen (GPx) werden auch von Thyreozyten exprimiert. Sie schützen wie Deiodasen (engl. Deiodinasen) ^{15,16} die Schilddrüse vor überschießend gebildetem Wasserstoffperoxid (H₂O₂) ^{104,110,111}, organischen Peroxiden und anderen reaktiven Radikalen im Stoffwechsel ^{13 a} gemäß der Reaktion:



* Anmerkung: Substanzen, die im Stoffwechsel aggressive Radikale (d. h. Moleküle mit wenigstens einem freien Elektron wie z. B. in HO•, •NO, RO• oder in anderen reaktiven Sauerstoffradikalen) selbst abfangen, nennt man *Antioxidantien*. - *Radikalfänger* oder „*Scavenger*“ beinhalten aber die irreversible Entgiftung beliebiger Radikalspezies. - Das Tripeptid (aus Glutaminsäure-Cystein-Glycin) Glutathion (GSH) *konvertiert* Radikale oder Radikalbildner. *Konversionen* sind unter definierten chemischen Umständen *reversibel*.

Selen ist auch wesentlicher Bestandteil der Deiodasen ^{15,16}. Diese Enzyme „entfernen“ Iod aus organischen Bindungen. Sie sind seit 1967 bekannt ¹¹⁰. Unter dem Einfluss von Iodthyronin- 5'-Deiodase wird so aus Thyroxin (T₄) das etwa 10-fach wirksamere Hormon Triiodthyronin (T₃) gebildet ¹⁵. - Glutathionperoxidasen steuern mit Deiodasen verschiedene Radikalreaktionen im Stoffwechsel der Schilddrüse, wobei einem Zusammenwirken zwischen dem Intestinum (besonders dem Darm) und der Schilddrüse immunologisch große

Bedeutung zukommt ¹¹¹. Zum Stellenwert der Enzyme und ihrer Abhängigkeit von Selen publizierten J. Köhrle ⁸⁵, L. Schomburg ⁸⁶ und R. Gärtner ⁸⁷ auch klinisch relevante Beiträge. Grundlagenarbeiten von Laurent ¹¹², Gladyshev ¹¹³ und Nauser ¹¹⁴ zeigen, dass Thioredoxin mit Thioredoxin-Reduktase ein weiteres immunologisch effektives Radikalredox-System ^{113,114} darstellt.

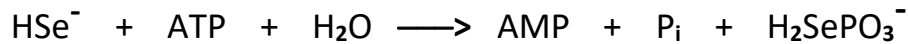
Selenocystein ist sowohl in Thioredoxin-Reduktasen ¹¹³⁻¹¹⁴ als auch in Selenoprotein P ^{17,94} integriert. In dieser bereits erwähnten, seltenen 21. proteino-genen Aminosäure ist die Thiolfunktion (-SH) von Cystein durch eine Selenol-funktion (SeH) ersetzt, was nach Nauser ^{17,114} einem radikalischen Prozess entspricht. - Selenocystein wird genetisch durch das Stopp-Codon UGA ko-diert ¹⁷, das selbst am kotranslationalen Einbau von Selenocystein in Seleno-protein P und andere Selenproteine ¹¹⁵ beteiligt ist. Selenocystein gelangt nach Lehrmeinung der Biochemie nicht unmittelbar aus der Nahrung sondern nur über komplexe Reaktionen in Selenoproteine ¹¹⁶. Fragen nach dem Ursprung oder nach der Biosynthese von Selenocystein sind somit berechtigt:

Nach Cupp-Sutton und Ashby ist aber Selenid (als HSe^-) im physiologischen pH-Bereich die vielleicht reaktivste Selenverbindung und Ausgangspunkt für die Biosynthese aller Selen enthaltenden Moleküle. Dies zeigt sich nach Ansicht der Autoren auch in der Reaktionskinetik: H_2Se wird bei pH 7 in einem Sauerstoff-haltigen wässrigen Milieu innerhalb 30 Sekunden oxidiert. Die H_2S -Oxidation vollzieht sich in dieser Umgebung vergleichsweise über mehrere Stunden ⁸¹.

Neue Publikationen zur Biosynthese von Selenocystein postulieren „Mono-selenophosphat“ als eigentlichen Selen-Donor. Dieses Molekül soll unter der enzymatischen Einwirkung einer „Selenophosphat-Synthetase“ ^{117,118} aus Adenosintriphosphat (ATP) und Selenid (HSe^-) gebildet werden ¹¹⁹⁻¹²¹. Eine derartige Vorstellung ist aus mehreren Gründen anfechtbar:

1. Gravimetrische Daten zu Selenophosphat fehlen.
2. Allein zu Monoselenophosphat wurden folgende vier Strukturen genannt: 1. die freie Säure, 2. das Monoanion, 3. das Dianion, 4. das Trianion SePO_3^{3-} . Letzteres soll extrem Sauerstoff-labil und in biologischen Systemen schwer identifizierbar sein ¹²². Biochemiker beziehen sich bzgl. „Selenophosphat“ und „Selenophosphat-Synthetase“ meistens auf Arbeiten von R. S. Glass ^{119,120}.
3. Dieser Autor verweist jedoch selbst auf die leichte Oxidierbarkeit des Gemisches „ $\text{SePO}_3\text{H}_{3-n}^{n-}$ “, das aus wässriger Lösung „nur unter streng anaeroben Bedingungen“ zu erhalten ist. Das besagte Gemisch soll andererseits mit der Monosubstanz als biologischem Selen-Donor (gebildet unter dem katalytischen Einfluss einer Selenophosphat-Synthetase 2) identisch sein ¹²².

4. Zur Entstehung des Selen-Donors existiert kein überzeugender Reaktionsmechanismus. Ein (etwas unklarer) Ansatz stammt von Matt D. Wolfe ¹²³:



5. Es fehlen eindeutige Daten zum pH-Umfeld und zur Stabilität des Monoselenophosphats. Die vier Strukturen befinden sich gemäß der Untersuchungen von R. S. Glass in einem Bereich von pH 2 bis pH 12 ¹²².

6. Zum wichtigen Problem der Toxizität der Substanz ist nichts bekannt. Nach früheren experimentellen Arbeiten zur Selen-Phosphor-Chemie ¹²⁴ ist mit einer beträchtlichen Giftigkeit dieser alkalischen Verbindung zu rechnen.

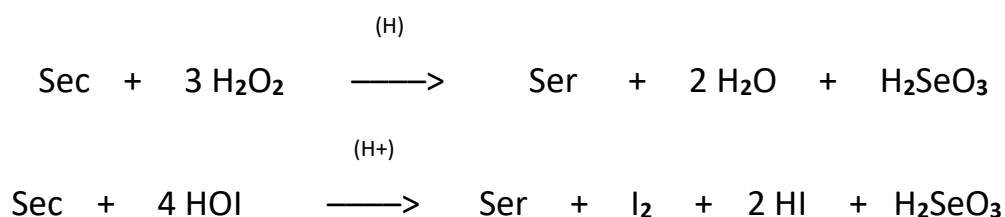
7. Experimentelle Daten zur Selenophosphat-Synthetase sind Mangelware. So fehlen u. a. viele chemische Kenngrößen zu diesem Enzym ¹²⁵⁻¹²⁷.

5. Selenocystein ein Antioxidans?

Als wesentlicher Bestandteil der Selenoproteine wurde Selenocystein selbst mit dem „Fangen“ von Sauerstoffradikalen in Verbindung gebracht ^{128,129}. Deshalb wurden bald allen Selenoproteinen antioxidative Eigenschaften zugeschrieben ¹³⁰. Sie verhindern als solche die Entstehung oder bewirken eine Entsorgung aggressiver freier Radikale durch deren Umwandlung bzw. Abbau.

Erstmals scheint die „Selenige Säure“ als sehr instabile Substanz in antioxidative Mechanismen involviert ¹²⁸. Genauere Abfangmechanismen wurden jedoch nicht aufgezeigt. Sehr wahrscheinlich handelt es sich um Redoxreaktionen. Falls dies zutrifft, kann die Aminosäure Selenocystein selbst (frei oder proteingebunden) niemals unmittelbar als Scavenger aktiv sein.

Selenige Säure (H_2SeO_3) ⁷⁸⁻⁸⁰ wäre tatsächlich ein direkter Radikalfänger: Selenocystein unterläge bei azidotischer Stoffwechsellage zunächst einer Oxidation durch überschüssige Peroxid- oder Hydroxylradikale ($\text{RO}\cdot$, $\text{HO}\cdot$) bzw. durch Radikale aus der Hypoiodigen Säure ($\text{HO}\cdot$, $\text{I}\cdot$) gemäß folgender Redoxreaktionen unter Bildung von Serin (Ser):



Der Organismus könnte somit schnell sein eigenes redundanzstabilisiertes Scavengersystem installieren. Und er käme erst bei Erschöpfung aller Selenocystein-Ressourcen in Gefahr, sollte nicht aus dem Pool der verschiedenen Metaboliten (u. a. aus der sich im Notfall rasch verbrauchenden Selenigen Säure) in Rückreaktionen erneut Selenocystein bereitgestellt werden können. Im Iod / Iodid - System erweist sich I^- gegenüber $HO\cdot$ dazu auch extrathyreoidal als antioxidativ¹³¹.

6. Thyreoglobulin

From Molecular and Cellular Biology to Clinical Endocrinology ist Titel der hier erwähnten Übersichtsarbeit von B. Di Jeso und P. Arvan 2016¹³⁴: Das dimere menschliche Thyreoglobulin (Tg)¹³²⁻¹³⁶ ist das wichtigste Glykoprotein der Schilddrüse mit einem Gewicht von ca. 660 k Da. Es besteht in der „ursprünglichen“ Primärstruktur jeder Einheit aus ca. 2768 Aminosäuren. Thyreoglobulin füllt über die Hälfte des „Kolloids“ der Schilddrüse und ist daher ihr Hauptbestandteil. Nach neueren Ansichten stellt hochkonzentriertes Tg in unterschiedlichen oligomeren Stufen selbst das Kolloid dar. Es repräsentiert das in der Schilddrüse vorherrschende Protein und bildet den Hauptspeicher für Iodid aus dem Blutstrom^{133,134}. Tg wird in Thyreozyten gebildet und ist sowohl Matrix als auch Vorläufer der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T_4) und Triiodthyronin (T_3) neben hormonell inaktiven Iodthyroninen⁴. Thyreozyten umgeben einen bläschenartigen Raum in den Tg sezerniert und dann iodiert wird. Das Protein übernimmt ferner wichtige Funktionen für das Wachstum der Thyreozyten und die Regulation schilddrüsenrelevanter Gene¹³⁴.

Thyreoglobulin gelangt auch in geringer Konzentration in den Blutkreislauf und beeinflusst u. a. auch das Wachstum von Bindegewebszellen¹³³. – Ein Tg-Molekül weist jeweils 100 bis 200 Tyrosinreste auf. Von diesen wird nur eine kleinere Anzahl iodiert. Inzwischen wurden 37 Iodierungsstellen im humanen Tg gefunden¹³⁵. An sie wird Iod aus dem Blutstrom mittels des Natriumiodid-Symporters (NIS)^{5,6} herangeführt und konzentriert. Die kovalente Iodierung dieser Residuen erfolgt im Kolloid unter Einwirkung der Thyreoperoxidase. Jedes Tg-Molekül erzeugt mit Mono- und/oder Diiodtyrosin etwa zehn Iodhormonmoleküle in der Schilddrüse. Tg ist daher ein einzigartiger Speicher von Iod für sämtliche Gewebe in denen Iod benötigt wird. Iodierte Molekülreste werden proteolytisch (mittels Cathepsin-Proteasen?) oder auch homolytisch durch Radikalreaktionen als Hormone freigesetzt. Radikalreaktionen unterliegen dabei aber stets dem Zufall. - Mutationen von Thyreoglobulin führen zu schwerwiegenden Krankheiten¹³⁴. Tg findet bei diesen u. a. auch als Tumormarker Anwendung¹³⁶.

7. Entdeckung und Funktion der Schilddrüsenhormone

Monoiodtyrosin (3-Iod-L-tyrosin) und Diiodtyrosin (3,5-Diiod-L-tyrosin) kurz MIT und DIT sind Bestandteile der Schilddrüsenhormone 3,3',5'-Triiod-L-thyronin (T_3) und 3,5,3',5'-Tetraiod-L-thyronin (s. o.) auch als Thyroxin (T_4) bekannt. Der letztgenannte Wirkstoff wurde 1914/1915 von E. C. Kendall aus getrockneten Schilddrüsen von Mastschweinen isoliert ¹³⁷. Mit der gereinigten, kristallinen Verbindung (aus ca. 3 Tonnen Material) wurden an der Mayo-Klinik Patienten mit Hypothyreose erfolgreich behandelt ¹³⁸.

1926 / 27 wurde Thyroxin (T_4) von C. R. Harington und G. B. Barger charakterisiert und synthetisiert ¹³⁹. - Bereits 1926 konnte G. F. Henning (Berlin) ein bezahlbares synthetisches DL-Thyroxin „zur Behandlung von Patienten mit Schilddrüsenleiden“ auf den Markt bringen ¹⁴⁰. - Grundlegende Fortschritte bei der Erforschung von Schilddrüsenhormonen zeitigten die experimentellen Arbeiten von Rosalind Pitt-Rivers ¹⁴¹ sowie Jack Gross und R. Pitt-Rivers ¹⁴²⁻¹⁴⁵. Insbesondere wurde auch Triiodthyronin untersucht. Hauptprobleme bereiteten bei dieser Forschung oxidative Prozesse in der Hormonsynthese ¹⁴⁵.

Tetraiodthyronin (T_4) wird als Speichersubstanz für Iod in der Schilddrüse des Menschen etwa zehnmal häufiger produziert als Triiodthyronin (T_3). Zunächst wurde 3,3',5'-Triiod-L-thyronin, markiert mit radioaktivem Iod (^{131}I), als eine *unbekannte Substanz* ^{142,143} in Schilddrüsenextrakten, Plasma, Gewebe und Faeces (primär von Ochsen- und Rattenproben) detektiert und chromatographisch analysiert. 1951-1953 wurde es im Plasma von Patienten mittels Autoradiographie und Chromatographie - abgesichert durch eine Kristallstrukturanalyse - identifiziert ¹⁴⁴. Dann wurde die physiologische Aktivität dieses Biomoleküls untersucht ¹⁴⁵. Es folgten Therapieversuche bei Myxödem-Patienten ¹⁴⁶; und hormonelle Effekte von Triiodthyronin erwiesen sich dabei im Vergleich zu Thyroxin als stärker ¹⁴⁶. - Durch biologische Experimente an Gewebeproben sowie mittels ^{131}I - Isotopenstudien konnten sowohl Morton und Chaikoff 1943 ¹⁴⁷ als auch Tong, Taurog und Chaikoff 1951 den Vorstufencharakter von Mono- und Diiodtyrosin bezüglich der Biosynthese von Thyroxin eindeutig beweisen ¹⁴⁸. - Bis zum Angebot synthetischer Schilddrüsenhormone sollten jedoch noch Jahre vergehen. In dieser Zeit verbesserten sich aber auch diagnostische Verfahren für Schilddrüsenerkrankungen.

Triiodthyronin wurde bereits 1958 von Hoechst als Thybon, L-Thyroxin dagegen von Henning mit späterer Akzeptanz erst 1967 ¹⁴⁹ angeboten, da noch bis 1971 überwiegend Schweineschilddrüsen-Trockenextrakte ¹⁵⁰ therapeutisch genutzt wurden. (Im Jahre 1996 wurde Henning (Berlin) mit seiner Produkt-Palette von Sanofi, einem größeren Arzneimittelunternehmen, übernommen ¹⁴⁰).

8. Die Iodierung von Tyrosin katalysiert durch Thyreoperoxidase

Anmerkung: Die Wiedergabe von Iodierungs-Reaktionen (I) als Vorstufen zur Biosynthese der Hormone Thyroxin und Triiod-Thyronin folgt hier dem in Wikipedia referierten Beitrag „Thyreoperoxidase“ ¹⁵³.

Tyrosin (p-Hydroxyphenylalanin) ist als nichtessentielle Aminosäure „Stammverbindung“ der Iod-haltigen Schilddrüsenhormone Thyroxin (T₄) und Triiodthyronin (T₃). Diese werden in den Follikelepithelzellen (fachsprachlich in den Thyreozyten ⁴), gebildet. Die Iodierung wird nach kontrovers diskutierten Mechanismen enzymatisch gesteuert: Die Oxidation der I⁻-Ionen zu I₂ erfolgt, Oxidase-abhängig intrazellulär durch Wasserstoffperoxid (H₂O₂). Lokalisierte Iod-Übertragungen auf Thyreoglobulin erfolgen katalytisch mittels einer zellmembranständigen Thyreoperoxidase (TPO) ¹⁵¹. H₂O₂ erhält dabei eine dominierende Funktion innerhalb der Physiologie und Pathophysiologie der Schilddrüse ¹⁵². I₂-Moleküle sollen den Phenolring jeweils in den Positionen C3 und C5 direkt (-ionisch oder radikalisch?-) iodieren (II).

(I) Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die freien Aminosäuren aus didaktischen Gründen in der existierenden aber vermutlich kaum präsenten Neutralform. - Die Aminosäuren befinden sich im Zytosol teils frei, überwiegend jedoch Protein-gebunden in einer zwitter-ionischen Form (Schreibweise: R-CHNH₄⁺-COO⁻).

(II) Die zum Thema bekannt gewordenen Publikationen vermitteln weder einen befriedigenden Einblick in den Mechanismus der *H-Eliminierung von* C3 bzw. C5 noch von der *Iod-übertragung auf* die definierten Stellen des Phenolrings.

Mittels NIS in den Thyreozyten akkumuliertes Iodid kann Ammoniumgruppen (-NH₄⁺) zu Iodwasserstoff (HI) deprotonieren, der dann Tyrosin-Reste des Thyreoglobulins oder zytosolische Aminosäuren radikalisch iodiert. Zwitterionische Strukturen ermöglichen oder begünstigen daher Iodisationsprozesse und Iodanreicherung im Rahmen der Iodination (I).

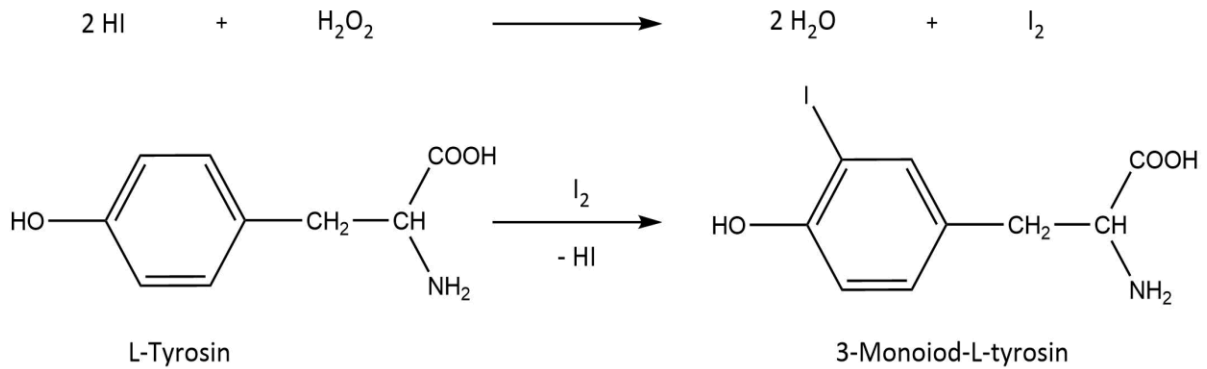


Abb. 1: Iodierung von L-Tyrosin zu 3-Monoiod-L-tyrosin (MIT)

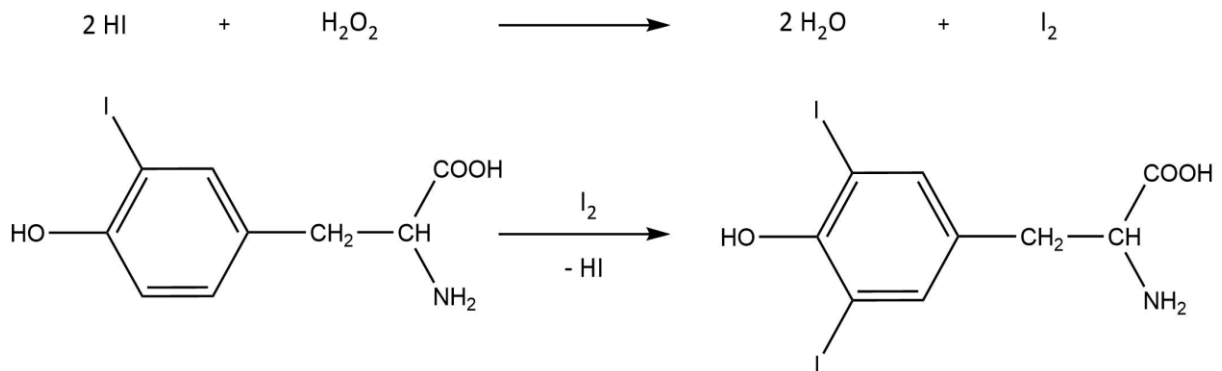


Abb. 2: Iodierung von 3-Monoiod-L-tyrosin zu 3,5-Diiod-L-tyrosin (DIT)

(I) Der *aktive* Transport von Iodid aus dem Blut in die Schilddrüse zur Anreicherung von Iod wird als *Iodination* bezeichnet. Die *Bildung von Iod* aus Iodid katalysiert durch Thyreoperoxidase und die nachfolgende Iodierung nennt man *Iodisation*⁴.

9. Biosynthese der Etherbrücken in Thyroxin und Triiodthyronin

Tetraiodthyronin (T_4) und Triiodthyronin (T_3) werden seit Jahrzehnten, ausgehend von einer Vermutung^{139,141-154} als Kopplungsprodukte von Diiodtyrosin (DIT) bzw. Monoiodtyrosin (MIT) mit Diiodtyrosin dargestellt. Diese Annahme fand (nur unzureichend geprüft) Eingang in die aktuelle Lehre: Danach sollen zwei Moleküle Diiodtyrosin (DIT) oxidativ über eine Diphenyletherbrücke zu Thyroxin (T_4)^{155, 156} aneinander gebunden werden. Diese Reaktion wird katalysiert durch das Enzym Thyreoperoxidase (TPO)¹⁵¹ und findet im kolloidalen Thyreoglobulin (Tg)¹³⁴ statt.

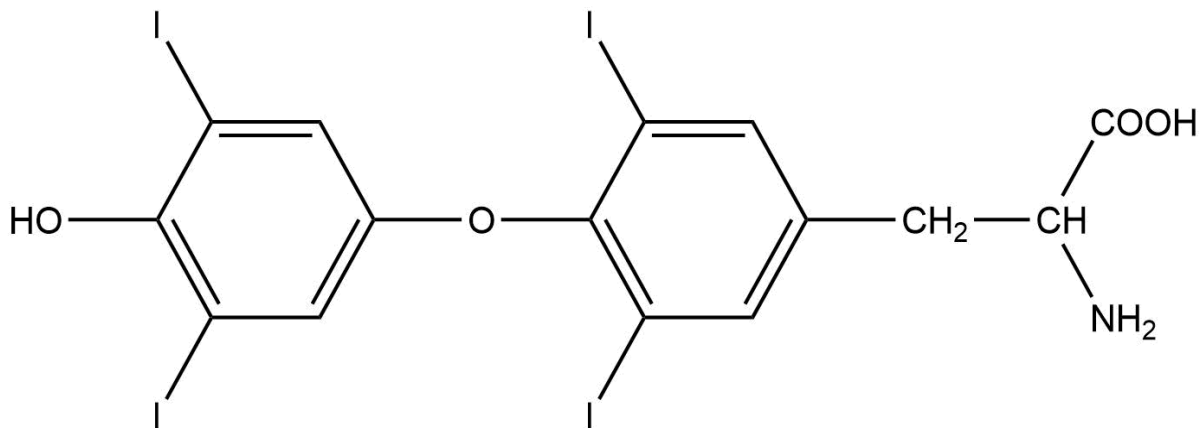


Abb. 3: Thyroxin (T_4) mit einer Diphenyletherbrücke — T_4 : 3,3',5,5'-Tetraiod-L-thyronin

Analog sollen Monoiodtyrosin und Diiodtyrosin enzymatisch vermittelt über eine Etherbrücke im Thyreoglobulin zu Triiodthyronin (T_3) koppeln, wie dies von Ehlers und anderen Autoren¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ auch graphisch dargestellt wurde.

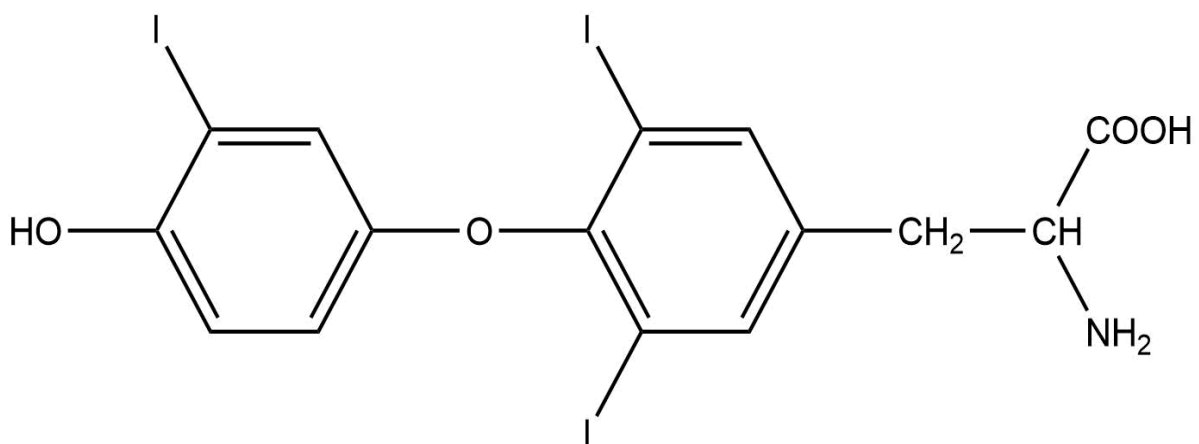


Abb. 4: Diphenyletherstruktur von Triiodthyronin — T_3 : 3,3',5-Triiod-L-thyronin

Die Entstehung derartiger Etherbrücken wurde unter den gegebenen Voraussetzungen bisher nicht geklärt. In der Chemie selbst sind keine vergleichbar niederenergetischen Diphenylether-Synthesen bekannt. Der vermutete Koppelungsvorgang¹⁵³⁻¹⁵⁹ schließt wahrscheinlich unbekannte Radikalreaktionen ein.

Das physiologisch hocheffiziente T₃ wird meistens aus T₄ durch Iodabstraktion unter Einwirkung von Thyroxin-Deiodasen gebildet. Auch diese enthalten so wie Thyreoperoxidasen die bereits mehrfach erwähnte seltene Aminosäure Selenocystein (Sec)^{114,129,130}. Die Deiodierung von T₄ zu T₃ wird gegenüber dem Aufbau von T₃ aus MIT und DIT in der Literatur häufiger genannt. Eine Abtrennung von Iod ist des Weiteren auch nichtenzymatisch möglich. Bei der Deiodierung von T₄ sind aber sterische Probleme * zu bedenken. Sie ergeben sich aus den relativ hoch-molekularen (mithin weniger mobilen) Enzymen und aus den beträchtlichen Volumina der Iod-Substituenten selbst.

*Anmerkung: Eine sterische Behinderung geht retardierend in die Kinetik von raumfordernden Enzymaktivitäten ein.

10. Iodtyrosine: Probleme beim Abbau der Seitenkette (H. Sulser¹⁶⁰)

Harington und Pitt-Rivers begründeten in ihrer Veröffentlichung < The Chemical Conversion of Diiodotyrosine into Thyroxin > 1945 die Biogenese dieses Hormons (auch experimentell) mit einer „oxidativen“ Kopplung von zwei Molekülen 3,5-Diiodotyrosin¹⁶¹. Diese Arbeit fand Zustimmung, zumal durch Inkubationsversuche mit DIT (bei Verwendung von Hypoiodiger Säure?) Thyroxin bereits 1939 - allerdings in sehr geringer Ausbeute - durch W. Ludwig und P. von Mutzenbecher hatte analog dargestellt werden können¹⁶¹. - Bei der natürlichen Kopplung muss aber primär „Alanin“ als Seitenkette des 1. Phenolringes von Diiodotyrosin abgesprengt werden. Johnson und Tewkesbury 1942¹⁶², sowie Harington 1944¹⁶³ und Pitt-Rivers¹⁴¹ erkannten dies als Kardinalproblem, das „nur mittels oxidativer Strategien“ zu lösen wäre. Johnson und Tewkesbury hatten auch als erste - ausgehend von Mutzenbechers Experimenten^{161,162} - die notwendige Involution „freier Radikale“ bei der „Phenoether-synthese“ des Thyroxins vorgeschlagen und dazu einen akzeptablen Mechanismus formuliert. Als Oxidantien kamen primär Hypoiodit¹⁶² und schließlich Wasserstoffperoxid sowie Iod^{161,162} in Betracht. - Pitt-Rivers war bis 1945 mit den Ergebnissen ihrer Experimente zur Verbesserung der Thyroxin-Ausbeute unzufrieden¹⁴¹. Sie wies insbesondere darauf hin, dass das von 3-Iod-4-hydroxyphenylalanin abzuspaltende Alanin bei verschiedenen Versuchen nur in Spuren chromatographisch nachweisbar war. Außer oft teerartigen Reaktionsprodukten fielen je nach Experiment bei der Kondensation überwiegend Oxalsäure und Ammoniak an.

Oxalsäure entstammt (wie inzwischen bekannt - unter Beteiligung mehrerer Enzyme-) überwiegend dem Metabolismus von Aminosäuren. Als endogene Quellen kommen Hydroxyprolin, Serin und Glycin in Betracht ¹⁶⁴. Ammoniak entstammt dem Eiweißabbau. Pitt-Rivers publizierte weder gravimetrische Daten zu Oxalat noch volumetrische Daten zu Ammoniak, vermutlich wegen der nach eigenen Aussagen „drastischen einer Biosynthese nicht entsprechenden Versuchsbedingungen“ ^{141,161}. - Trotz fortgesetzter Bemühungen wurde die Seitenkette in den genannten Jahren weder identifiziert noch wurden Derivate isoliert und zugeordnet. Die Gesamtproblematik wurde 1956 von Günter Hillmann (Universität Tübingen) in der *Notiz*: „Zum Mechanismus der Biosynthese des Thyroxins“ ausführlich dargelegt ¹⁵⁴: Bei der abgesprengten Seitenkette ging G. Hillmann ähnlich wie R. Pitt-Rivers ¹⁶¹ zunächst von Alanin (Ala) aus, kam aber - oxidative Radikalreaktionen berücksichtigend -, zu einer (scheinbar) „energetisch eher begünstigten“ Seitenkette als Lösung - nämlich zu *Brenztraubensäure* ¹⁵⁴.

An mehreren Universitäten wurden danach entsprechende Forschungsziele angepeilt ¹⁶⁵ und Dissertationsthemen angeboten. So lautete das Thema der Promotionsarbeit von Heinz Sulser: „Modellversuche zur Thyroxinsynthese“, bearbeitet an der ETH-Zürich 1956-60 ¹⁶⁰.

Sulser referierte in der genannten Arbeit (s. o.) den Stand der Forschung sowie die zu seiner Zeit am besten begründeten Hypothesen zur Abtrennung sowie Definition der Seitenkette und zwar mit dem simultan einhergehenden Schritt einer bimolekularen 3,5-Diodphenolkondensation (I):

Diese Zweischristsynthese ging wie erwähnt auf Johnson und Tewkesbury ¹⁶² sowie von Harington ¹⁶³ zurück. Der Abbau vollzieht sich oxidativ, was durch Pitt-Rivers 1948 ¹⁴¹ später bestätigt worden war. Als Oxidans war letztlich Wasserstoffperoxid das Mittel der Wahl.

(I) Die von Sulser auf S. 6 seiner Dissertation gezeigten Vorgänge sollen nachfolgend etwas ausführlicher skizziert werden. Die einzelnen Reaktionsschritte mögen dabei mitunter gekünstelt erscheinen. Was aber fasziniert: Sie sind insgesamt logisch! Die anguläre Seitenkette R wird zunächst mit R• abgekürzt. R• ist der Alanyl-Rest (der Aminosäure Alanin) – und chemisch gleichzeitig ein Alkyl-Radikal R• bezeichnet als „Alanyl“:

Schritt 1 entspricht der Abb. 5. - Die Abspaltung der Seitenkette R als Radikal „R•“ erfolgt nach dieser Darstellung primär durch Behinderung molekularer Torsions- und Scher-Schwingungen vor allem durch den voluminösen, vizinalen Iod-substituenten im „Intermediärprodukt“.

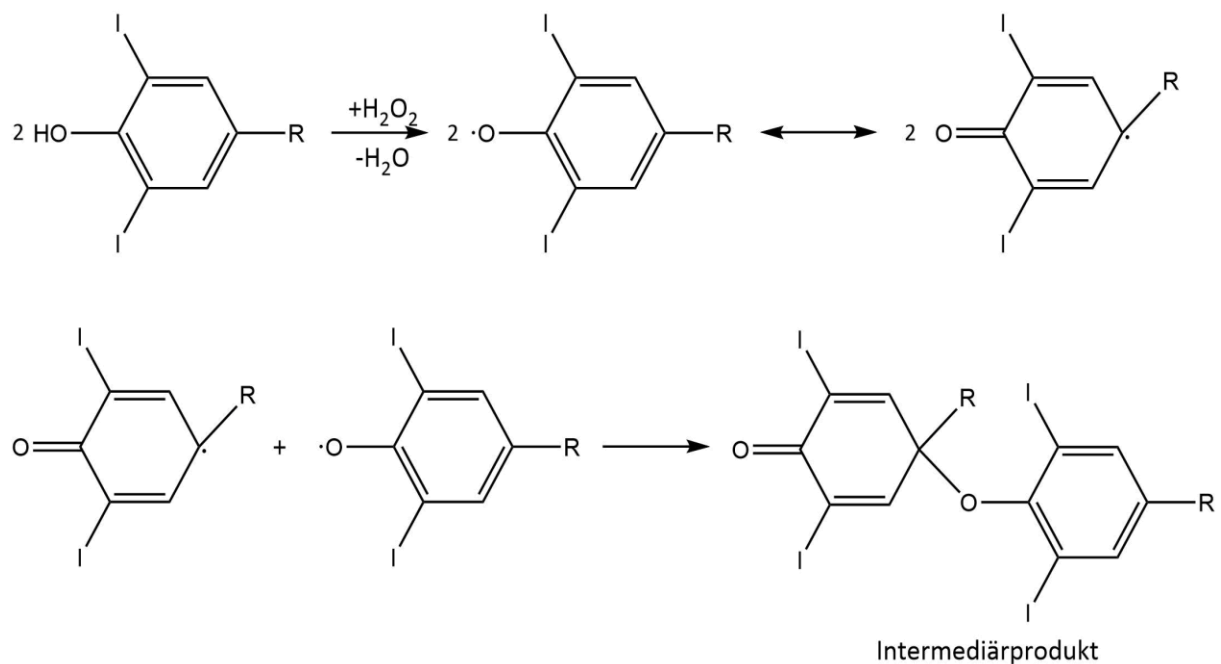


Abb. 5: Schritt 1: oxidative Dimerisierung von zwei Molekülen Diiodtyrosin mittels H_2O_2 zu einem chinoliden Intermediärprodukt. „Chinolide“ kommt von Chinol und soll an den Biradikalzustand von Chinonen erinnern. (Hinweis und Literatur von A. Rieker ...siehe Anlage).

Die Bildung von Thyroxin bedeutet bei H. Sulser *Schritt 2* entsprechend der Abbildung 6. Dieser Vorgang ist jedoch komplex und wirft einige Fragen auf. Das soll mit der Darstellung den Abb. 5 – 8 angedeutet werden. Letztere sind den angenommenen Reaktionen entsprechend hypothetischer Natur.

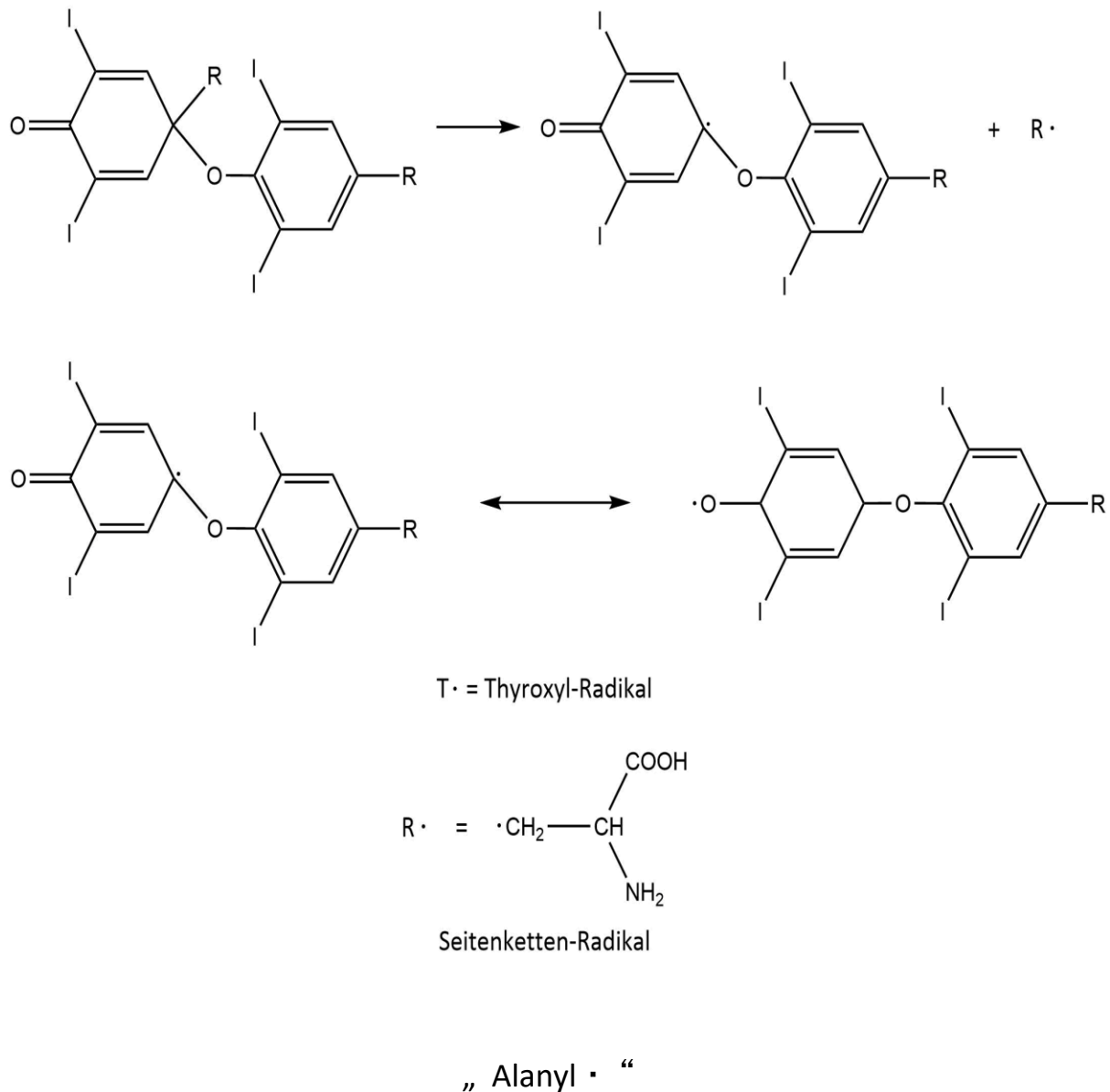


Abb. 6: Schritt 2 : Abspaltung der Seitenkette R vom Intermediärprodukt, Bildung eines Tyroxyl-Radikals T• und eines C-zentrierten Seitenketten-Radikals R• ; Definition von R• als „Alanyl •“.

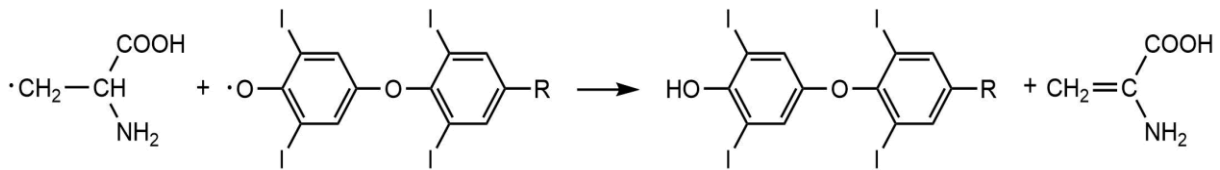


Abb. 7: Dehydrierung des Seitenketten-Radikals zur 2-Aminopropensäure mit Reduktion des Thyroxyl-Radikals zu Thyroxin. - Der Mechanismus ist zunächst hypothetische Annahme. Dabei ist die 2-Aminopropensäure bzw. Dehydroalanin (DHA), „ein häufig bei Biosynthesen auftretender Baustein. - So wird DHA insbesondere als Baustein zahlreicher Peptidantibiotika gefunden“. (Hinweis und Literatur von G. Jung - siehe Anlage).

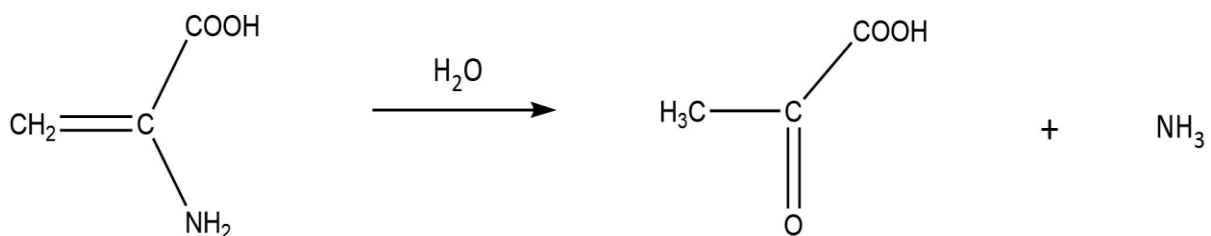
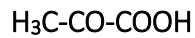


Abb. 8: Hydrolytische Desaminierung der 2-Aminopropensäure (DHA) zu Brenztraubensäure¹⁵⁴ und Ammoniak^{166,167,142}

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass trotz umfangreicher experimenteller Beiträge zum Problem der Thyroxinsynthese ihr Mechanismus noch nicht geklärt ist¹⁶⁰. Die Problematik der Seitenkette bleibt folglich bestehen, da die geeignete „Kupplung“ der entstandenen Primärprodukte und die Oxidation der Seitenkette für den Erfolg der Diphenylethersynthese „ausschlaggebend sind“, resümierte Sulser in seiner Dissertation 1960¹⁶⁰.

E. Reddy et al.¹⁶⁶ referieren folgende 3C-Fragmente entsprechend den Untersuchungen zur abgelösten Seitenkette im „Tetrahedronreport 904“. Dazu werden Anhänger oder Verfechter der Theorie genannt (..hier aktuell *ergänzt*):



Brenztraubensäure bzw. 2-Oxopropionsäure,

T. B. Johnson, L. B. Tewkesbury 1942. C. R. Harrington 1944

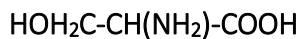
G. Hillmann 1956, H. Sulser 1960, A. Taurog, M. Dorris, D. R. Doerge 1994



Alanin bzw. 2-Aminopropionsäure

R. Pitt-Rivers 1948.

Diese Annahme blieb durch unkritisches Übertragen bis heute bestehen.



Serin bzw. 2-Amino-3-hydroxypropionsäure

M. Sela, S. Sarid 1956



3-Hydroxy-2-oxopropionsäure

Hydroxybrenztraubensäure bzw. 2-Oxohydroxypropionsäure

R. Pitt-Rivers, A. T. James 1958



2-Aminopropensäure, Dehydroalanin (*...allgemein anerkannt?*)

J. M. Gavaret, H. J. Cahnmann, J. Nunez 1979

N. V. Bell, W. R. Bowman, P. F. Coe,

A. T. Turner, D. Whybrow 1997,

S. R. Mondal et al. 2016, D. P. Carvalho et al. 2017, B. Rousset et al. 2015



2-Aminomalonsäure-semialdehyd

Y-A. Ma, C. J. Sih und A. Harms 1999 (I)

(I) You-An Ma, Charles J. Sih und Amy Harms bewerteten „das verlorene Drei-Kohlenstoff-Fragment“ ihrer Arbeit als „**letzte Lösung des Seitenketten-problems**“¹⁶⁷.

11. Biosynthese der Schilddrüsenhormone – Beispiele aktueller Literatur

Vorbemerkungen:

I. Von drei willkürlich ausgewählten aktuellen Publikationen (s. u.) ist zunächst Hilfe zur Erarbeitung solider Grundlagen für die „Fragmente der Katastrophenmedizin“ auf Basis des Iod- und Selen-stoffwechsels zu erhoffen. Gleichzeitig sollte sich ein Ansatz für adäquate Notfallmedizinische Strategien ergeben. - II. Obgleich nur wenige Aspekte der Reaktions- und Kopplungsmechanismen bei der Biosynthese von T₄ (Thyroxin) und T₃ (Triiodthyronin) diskutiert werden können, zeigen die Literaturbeispiele einige Gemeinsamkeiten:

1. Thematisiert wird jeweils die Schilddrüsenhormon-Genese. Sie wird auf einer anatomisch verständlichen Grundlage angeboten.
2. Sauerstoffradikale sind von zentraler Bedeutung. Ihr Ursprung wird aber allein enzymatisch begründet.
3. Selenocystein wird ohne Mechanismus als Radikalfänger dargestellt.
4. Bei der Biosynthese der Hormone tritt ein Iodoniumion (I⁺) auf, das biochemisch angeblich existiert und in Thyreozyten und Schilddrüsengewebe molekulare Aromatenteile elektrophil iodieren soll.
5. Ein ca. 60 - 70% wässriges Zellmilieu mit zugehörigen pH-Barrieren wird nicht diskutiert.
6. Die Kopplungsreaktionen von DIT und MIT bleiben im Detail ungeklärt.
7. Zahlreiche Annahmen aus molekularen Reaktionen werden zur Realität erhoben. Entsprechende Beweise fehlen.
8. Schilddrüsen-bedingte Krankheiten werden gut beschrieben und mögliche Therapiekonzepte diskutiert.

1. Chemie und Biologie der Schilddrüsenhormon-Biosynthese und – Wirkung ¹⁶⁸

Mondal S, Raja K, Schweizer U, und Mugesh G , Angew. Chem. 2016, 128 , pp. 7734-7759

Voraussetzungen für die Biosynthese der Schilddrüsenhormone T₄ und T₃:

1. Die Iodid-Aufnahme und -Abgabe in die Follikel mit Hilfe des Natrium-Iodid-Symporters NIS, einem Transmembranprotein der Thyreozyten.
 2. Eine Produktion von H_2O_2 durch „duale“ Oxidasen DUOX1 und DUOX2, die sowohl für den Einbau von Iod in Tyrosylreste des Tg als auch für die Phenolkopplung der Iodtyrosinreste von großer Bedeutung sind. - „Dual“ bedeutet einmal die Reduktion von H_2O_2 oder Organo-peroxiden aber des Weiteren auch eine mögliche oxidative Synthese von H_2O_2 mittels $NADPH + H^+$.
 3. Die Thyreoperoxidase (TPO) kann (über Eisen im $\cdot Fe=O$ IV des Häms) die Zwei-Elektronen-Iod-Peroxidation zu I^+ einleiten und ist für die Iodierung der Tyrosylreste von Tg mitverantwortlich. „Die Phenolkupplung von Tg-gebundenen Iodtyrosinen scheint angesichts der sterischen Sperrigkeit und Komplexität von iodiertem Tg als Substrat schwierig zu sein“, so die Autoren (vgl. die Abb. 3D, S. 7738 und S. 7739) ¹⁶⁸.
 4. Thyreoglobulin (Tg): An diesem 660 k Da Protein, dessen „Strukturanalyse wegen der Größe schwierig“ ist und nach der Tyrosin-Iodierung noch komplizierter wird, findet die Biosynthese von T_4 statt. Dabei werden von ca. 6 - 34 iodierten Tyrosinresten nur 1 - 4 T_4 -Moleküle pro Tg unter oxidativer Ringkopplung gebildet. Vermutlich durchläuft Tg nach der Iodierung Konformationsänderungen derart, dass dieses Protein erst geeignete Iodtyrosylreste in Orientierungen *zwingt*, die für eine „Kupplung“ zu T_4 und / oder T_3 günstig ist. Das mit THs besetzte Tg wird im Follikel-Lumen dann als Kolloid gespeichert. Die einzelnen Hormone werden in Lysosomen aus Tg proteolytisch freigesetzt. Nichtgekoppelte DIT- oder MIT-Moleküle werden nun mittels „Dehalogenasen“ zur Rückgewinnung von Iodid deiodiert. Bei der seitens der Autoren vorgestellten Diphenyletherkopplung wird (-angeblich allgemein anerkannt-) die 2-Aminopropensäure (Dehydroalanin \triangleq DHA^{168, 167}) abgespalten.
- Im Schilddrüsenhormon-Metabolismus entstehen aus Thyroxin durch Glucuronidierung, „peroxidative Etherbrückenspaltung“, Sulfatierung, Decarboxylierung, mittels Transaminasen sowie verschiedenen Iodthyronin-Deiodasen (DIOs) diverse Metaboliten mit geringer oder fehlender Hormonaktivität. Eine Decarboxylierung der Iodthyronine (THs) ergibt Iodthyronamine (TAMs). Letztere zeigen tierexperimentell „protektive“ Effekte wie u. a. eine Absenkung der Körpertemperatur, die Verlangsamung des Herzschlags oder einen Blutzuckeranstieg. Iodthyronin-Deiodasen (DIO1, DIO2, DIO3 kurz DIOs) sind Selenocystein-haltige Enzyme, welche die Deiodierung der THs katalysieren. Deiodasen (DIOs) sind in mehreren Organen und Geweben aktiv. In ihnen soll Selenocystein angeblich eine Schlüsselrolle bei der Deiodierung spielen. Die zu entfernenden Iod-Substituenten der THs sollten dabei „in sterisch günstige Positionen zu den Selenocystein-Resten kommen“.

Um die chemischen Vorgänge bei der Deiodierung besser zu verstehen, wurden einige niedermolekulare DIO-Mimetika „entwickelt“. Sie sollen mittels diverser Organoselenole (RSeHs) Iod aus T_4 gegen H austauschen um T_3 zu bilden. G. Mugesh entwickelte dazu einen komplizierten Deiodierungsmechanismus: Auf der Basis eines „Naphthyl-basierten Diselenols“ müsste nach Ausbildung einer ionisch orientierten Chalkogenbrücke aus T_4 molekular rT_3 abspaltbar sein.

Bei näherer Betrachtung entsteht der Eindruck, dass Radikalmechanismen in ionische Mechanismen umgedeutet werden sollen. - Weiter ist zu fragen, welche DIO-Mimetika mit welcher Zielsetzung wirklich synthetisiert (.....wo publiziert?) und in Reaktionen eingesetzt wurden. – Von einigen Selen-Analoga medikamentöser Thyreostatika erhoffen sich die Autoren einen verbesserten Schutz durch Abfangen der Hydroxylradikale im oxidativen Stress des Schilddrüsengewebes. Solch ein Schutz (zu dem ein Mechanismus nicht angegeben wird) ist angeblich wegen „schlechter Akkumulation von Selenverbindungen in der Schilddrüse“ nicht gewährleistet (S.7750).

Resumee:

In der Chemie und Biologie der Schilddrüse existieren neben den reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) weitere reaktive Spezies als freie und sessile Radikale. Iodierungen und Deiodierungen von T_4 werden primär ionisch und nicht als Radikalreaktionen dargestellt. Die „Diphenyletherkupplung“ erscheint selbst den Autoren als „schwierig“ (s. o.). Sie ist als oxidative Radikalreaktion nicht zu erkennen. Wie Selenocystein selbst antioxidativ wirken soll bleibt in diesem Beitrag unverständlich.

2. Thyroidhormone Biosynthese und Freisetzung ¹⁶⁹

Denise P. Carvalho, Corinne Dupuy, in Molecular and Cellular Endocrinology, Vol. 458, pp. 6-15, 2017

Vorbemerkung:

Sowohl die Arbeiten von Carvalho und Dupuy (2) als auch (nachfolgend) von Rousset et al. (3) werden weitgehend genetisch begründet und durch entsprechende Krankheitsbilder belegt.

I. Die Einleitung enthält eine übersichtliche schematische Repräsentation zum Thema.

II. Für die Biosynthese der Schilddrüsenhormone sind wesentlich:

1. Die Iodid-Verfügbarkeit - hier auf der Basis des Iodid-Transports und der Iodid-Anreicherung aus dem Blut mittels NIS - in Thyreozyten,

2. Thyreoglobulin (Tg): Tg übt zwei Hauptfunktionen aus: **2.1.** Tg ist Basis der Hormonsynthese. – **2.2.** Tg fungiert als Iodid-Speicher.

3. Die Thyroidperoxidase (Thyreoperoxidase TPO) ist Schlüsselenzym **3.1.** für die Hormonbildung durch katalytische Iodid-Oxidation und somit für die Iodierung der Tyrosylreste des Tg, **3.2.** für die oxidative Kopplung relevanter Iod-tyrosin-residuen in T₄- bzw. T₃- Iodthyroninen.

4. Das H₂O₂ - generierende System ist verbunden mit der Hormonsynthese und einer Ca²⁺- abhängigen NADPH - Oxidase bzw. der dualen Oxidase DUOX2.

Neben dem DUOX2-Gen existiert ein DUOX1-Gen. Die Kodierung der dualen Oxidase DUOX1 dient vermutlich der Reparatur von DUOX2-Defekten.

III. Der Mechanismus der Hormon Synthese an der Grenzfläche des folliculären Hohlraums und der Plasmamembran der Thyreozyten gliedert sich in folgende Reaktionen: **1.** H₂O₂ oxidiert die Thyreoperoxidase (TPO). **2.** TPO_{ox} oxidiert Iodidionen, die dann an Thyreoglobulin bindend die Tyrosylreste iodieren (Iodisation). **3.** Darauf erfolgt im Tg die oxidative Kopplung der hormon-relevanten Iodtyrosine zu den Iodthyroninen T₄ und T₃. – Im Tg fallen dazu kleinere Anteile von 3,3',5'-Triiodthyronin (rT₃), 3,3'- Diodthyronin (T₂) sowie Monoiodhistidin an. - Iodierung und oxidative Kopplung vollziehen sich angeblich unter der Bildung und den Reaktionen von Iodoniumionen (I⁺) oder (alternativ) Hypoiodiger Säure (HOI), wobei sich die genannten Autoren (vgl. dort) auf Cahnmann et al.1977¹⁷⁰, Gavaret et al. 1981¹⁷¹ und Taurog 1999¹⁷² berufen. Von Gavaret et al. wird zur Kopplung eine (notwendige) antiparallele, übereinanderliegende „Charge-transfer“ - Anordnung eines MIT - oder DIT-Donors mit einem DIT-Akzeptor übernommen¹⁷¹. Die „chemisch“ durch HOI oder I⁺ iodierten Tg - Moleküle sollen nicht dieselbe Iodaminosäure-zusammensetzung haben, wie die mittels TPO enzymatisch erzeugten Tg – Derivate¹⁶⁹.

Resumee:

1. TPO ist hier offenbar nicht nur Enzym (Katalysator), sondern in oxidiertes Form selbst Reaktand.

2. Modellvorstellungen von Gavaret bezüglich einer „Diphenyletherkupplung“ werden in der sorgfältig angelegten Publikation von Carvalho und Dupuys als realistisch vertreten. Die Wahrscheinlichkeit der Charge-transfer Anordnung wird nicht hinterfragt. Die Autoren gehen auch nicht näher auf Trieb- und Ordnungskräfte des molekular komplizierten Gesamtablaufs ein. Chemische Reaktionen werden prinzipiell parallel zu verschiedenen Enzymaktivitäten für möglich gehalten: Speziell Radikalreaktionen laufen auch simultan mit Ionenreaktionen. Sie werden jedoch weder strukturell noch mechanistisch näher expliziert.

3. Die nachfolgende Publikation enthält umfangreiche Grundlagen zur Arbeit von Carvalho und Dupuy. Sie erschien bei *Endotext* (Internet) und ist im Hinblick auf Probleme der Biochemie als ergänzend zu sehen.

3. Kapitel 2 Thyroidhormon Synthese und Sekretion ¹⁷³

Bernhard Rousset, Corinne Dupuy, Françoise Miot, Ph.D., and Jaques Dumont, M.D. erschienen in *Endotext* (Internet) - Last Update Sept 2015

Die genannten Hauptschritte: **a)** Verfügbarkeit, Absorption, Transport, Rückresorption und Ausscheidung von Iodid - **b)** Für den Iodid-Transport, die Aufnahme und Konzentrierung durch folliculäre Zellen der Schilddrüse ist ein an der basolateralen Membran der Thyreozyten lokalisiertes Protein bekannt als Natrium-Iodid-Symporter (NIS) verantwortlich. Im Normalfall erreicht die Konzentration relativ zum Plasma einen 20 bis 50-fach höheren Wert. Bei hyperaktiven Schilddrüsen kann die Iodid-Konzentration bis zum 100-fachen ansteigen. Mit Iodination wird hier die Anreicherung von Iodid aus dem Plasma (in einem aktiven Prozess durch NIS) in das Gewebe der Schilddrüse bezeichnet. Im granulären endoplasmatischen Retikulum von Thyreozyten (gEPR) vollzieht sich die Synthese zweier Schlüsselproteine: Thyreoglobulin (Tg) und Thyreoperoxidase (TPO). - Iodid wird bevorzugt in und um Tg, dem späteren Iod-Akzeptorprotein angereichert. - **c)** Mit Iodisation wird die Iodid-oxidation bezeichnet: Hierbei bindet Iod an strukturell bevorzugte Tyrosylreste unter Bildung von MIT- und DIT bei katalytischer Einwirkung der Thyreoperoxidase, Reaktionen von H₂O₂ als Oxidans und der Regeneration des H₂O₂-generierenden Systems. Dieses befindet sich an den Grenzflächen der Thyreozyten zum gEPR, wo H₂O₂ unter dem Einfluss von Duox (den NADPH-Oxidasen) entsteht. TPO wird auf Polysomen gebildet, dann in die apikale Plasmamembran des EPR eingebaut und gleichzeitig glykosyliert. Hier findet auch die Reduktion von Wasserstoffperoxid statt. - **d)** Anschließend an die Iodisation erfolgt primär die Hormonbildung von Thyroxin (T₄), sowie in weit geringeren Anteilen von Triiodthyronin (T₃) und inaktiven Iodthyroninen. **e)** Es folgt die Speicherung der noch an Tg gebundenen Schilddrüsenhormone.

f) Nunmehr setzt der proteolytische Abbau von Tg einhergehend mit der Freisetzung der Hormone und ihrer Sekretion in das Serum ein. – Was ist aber im Rahmen der Iodisationsreaktionen wirklich gesichert?

In einem **1.** Vorschlag wird angenommen, dass H₂O₂ mittels Iodid das freie TPO (in lockerer Bindung an Häm-Eisen) - unter Verlust von 2 Elektronen mit dem Iodoniumion I⁺ zu einem Komplex I oxidiert. Dieser wird oxidiert und iodiert zu einem Komplex II, welcher dann mit einem Tyrosylrest des Tg zu •Tyr-Tg reagiert. Neu gebildetes atomares Iod (I•) und das freie •Tyr-Tg -(also zwei Radikale) kombinieren zu MIT-Tg und entlassen TPO wieder in den Ausgangszustand. Gleichzeitig rekombinieren Iod-Atome zu I₂. - Ein **2.** Vorschlag geht von TPO-I⁺ als Iodierungs-intermediat aus: Auch hier liefert ein Iodid

2 Elektronen und das TPO-Iodonium (I^+) reagiert mit Tyrosin. - Als **3**. Möglichkeit kommt die Zwei-Elektronen-Reaktion von oxidiertem TPO mit Iodid unter Bildung von Hypoiodid (OI^-) in Betracht. „Klar ist also nur, dass Iodid durch H_2O_2 und TPO oxidiert und auf Tg-Tyrosinreste übertragen wird“, so die Autoren *.

*Anmerkung:

Aus thermodynamischer Sicht ist (mit Einschränkungen) allein diese 3. Möglichkeit vertretbar und zwar bei der Reaktion des Radikals der Hypoiodigen Säure $\cdot OI$.

Weiterhin wird angenommen, dass innerhalb des H_2O_2 -generierenden Systems die oben genannten dualen Oxidasen (die Proteine Duox 1 und Duox 2 mit den Reifungsfaktoren DuoxA1 und DuoxA2) durch TPO- H_2O_2 -Verknüpfung und Iodid-Oxidation für die Etherkopplung der Iodtyrosine ausschlaggebend sind. Die Autoren bleiben bei der Ansicht, zwei DIT ergäben T_4 , MIT und DIT ergäben T_3 , wobei sich der Tyrosyl-Donor und der Tyrosyl-Akzeptor jeweils in Tg-Peptidbindung befänden. Die Spaltung führt angeblich zu Iodphenol. Die abgesprengte Alanin-Seitenkette verbliebe danach als Dehydroalanin im Tg-Polypeptid und könnte durch Addition von Wasser zu Serin umgewandelt werden. Die Autoren stützen sich also (s. o.) wie in **2**. „Thyroid hormone biosynthesis and release“ auf die genannten komplexen Modellstudien von J. M. Gavert (1980/1981) ¹⁷¹. - Ergänzend zu obigen Schritten **a** bis **f** in der 3. Arbeit seien noch folgende Schritte erwähnt: **g**) Die Kontrolle der Hormonsynthese und - Sekretion erfolgt im Wesentlichen durch das Iodangebot und die hormonelle Steuerachse mit dem Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) des Hypothalamus (als Thyreoliberin bekannt) sowie dem hypophysären Thyreotropin (TSH). Letzteres stimuliert neben der THs-Freisetzung seinerseits die NIS-Expression und regt dazu den Iodid-Transport an. **h**) Effekte von Drogen und anderen extern verabreichten Mitteln zur Suppression der THs-Biosynthese sind für die Funktionen der Schilddrüse ebenfalls klinisch relevant.

Wie später zu erfahren ist, tangieren die hier grob angedeuteten Schritte auch Strategien der Katastrophenmedizin.

Resumee:

Rousset et al. ¹⁷³ beziehen durchaus allgemeine chemische Reaktionsweisen wie Radikalreaktionen oder die Charge-transfer-Ladungsübertragung, in ihre Sichtweise einer Biochemie der Schilddrüse ein. Dabei gelingt es ihnen jedoch nicht sich von der (per se dominanten - aber antiquierten) Ionen-Theorie zu

lösen. - Auf dieser Grundlage werden in der Biochemie zuweilen in einer Zelle Hydridionen (H^-) (extrem alkalisch) und Iodoniumionen (I^+) (extrem sauer) bei physiologischem, i. a. neutralem pH-Wert (von 6.85 bis 7.15) präsentiert. Begünstigt werden derartige Vorstellungen durch den methodischen Ausschluss bzw. das Ignorieren eines zu ca. 60 - 70 % (vom gesamten biologischen Zell-Volumen) wässrigen Anteils. Allein der hohe Wassergehalt lebender Zellen ermöglicht jedoch neben statischen Polaritäten und metabolisch fluktuierenden dynamischen Polarisierbarkeiten biologischer Makromoleküle ein Gleichgewicht ionischer Vorgänge mit chemischen Radikalprozessen (mit oder ohne Enzymkatalyse) auch unter Berücksichtigung von Zellwandreaktionen. - Über den nicht wirklich einbezogenen und zumindest nicht diskutierten Wassergehalt lebender Zellen täuscht auch das gelegentlich beschriebene Bild des „Zytosols“ nicht hinweg. - Was speziell innerhalb der Biologie der Schilddrüse Mechanismen der Iodierung und der „Phenoletherkopplung“ betrifft, konnten offensichtlich seit der Promotion von Heinz Sulser weder neue noch überzeugende Erkenntnisse gewonnen werden.

12. Iodwasserstoff nur in der Chemie?

Iodwasserstoff (HI) ist gasförmig und stark reizend. - Die wässrige Lösung von HI, die Iodwasserstoffsäure, gehört mit einem $pK_a = -10$ zu den stärksten protischen Säuren¹⁷¹. Nahezu jedes Molekül dissoziiert in ein hydratisiertes Proton H_3O^+ und ein hydratisiertes Iodid-Anion $\{I(H_2O)\}^-$. - In wenig polaren bis unpolaren Lösungsmitteln bzw. in einer gering- bis unpolaren Mikroumgebung (I) ist HI weitgehend kovalent gebunden und kann mit atomarem Wasserstoff „in statu nascendi“ gegenüber oxidierten Substanzen als kräftiges Reduktionsmittel wirken^{174, 175}:

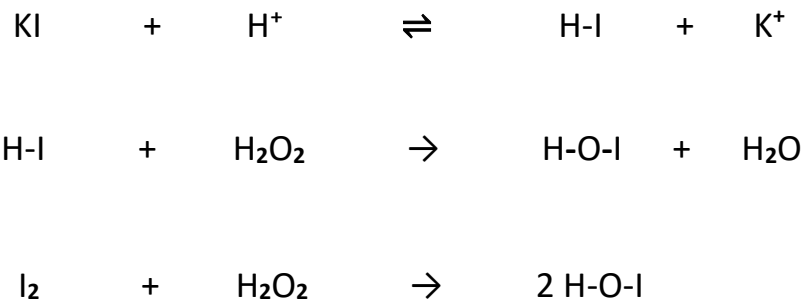
Dieser Vorgang könnte sich auch intrazellulär bei diffusionskontrollierten Vorgängen abspielen, so z. B. beim reduktiven Abbau der Selenigen Säure (H_2SeO_3) aus Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln. Hydratisierter Iodwasserstoff bildet sich unter azidotischen Bedingungen in Zell- oder Gewebekompartimenten und ist nun aus partiell kovalenter Bindung für Redoxfolgereaktionen verfügbar. Durch oxidative Prozesse kann er in Hypoiodige Säure oder Iodmoleküle überführt werden. Dies wäre für den Stoffwechsel der Schilddrüse relevant.

Wenn auch in Zellen, Geweben und Interstitien die Konzentration von molekularem Iodwasserstoff HI_{aq} (selbst bei zurückgedrängter Dissoziation in einem protischen Zytosol) als gering anzunehmen ist, so verlangen doch Gleichgewichtsreaktionen im Iodstoffwechsel eine HI_{aq} - bzw. HI_{solv} - Präsenz.

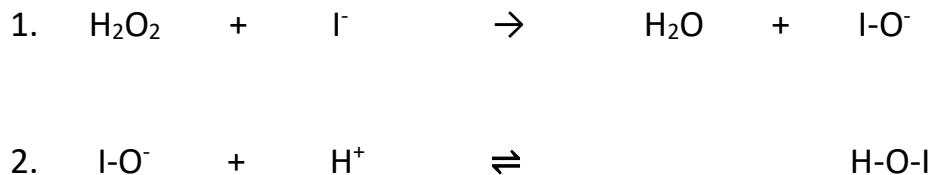
(I) Zellen sind i. a. nicht polarisierbar. Die Summe zellinterner molekularer Dipolmomente hebt sich in der Regel auf. Das gilt auch für Zellwände, die nur nach Zellwandreaktionen Ladung „veräußern“ können. - Es gibt im Zytosol keine starken Säuren oder Basen. Die meist schwachen organischen Säuren sind kaum dissoziiert. Situativ sind Radikalreaktionen offenbar begünstigt.

13. Radikalbildung durch Hypoiodige Säure

Der nachfolgend skizzierte Mechanismus antizipiert als reaktive Verbindung die schwachsaure und kurzlebige Hypoiodige Säure. Sie bildet sich aus jeweils wenig hydratisiertem Iodwasserstoff- oder Iod-Molekülen unter Einwirkung u. a. von Wasserstoffperoxid:



Alternativ müsste Iodid in einem stärker protischen Milieu stufenweise zeitverzögert oxidiert werden. Die Reaktionen wären dann:



„Hypoiodit“, als Oxidans bereits bei Pitt-Rivers ¹⁴¹ diskutiert, war tatsächlich über Jahre im Gespräch. - Es wirkt im physiologischen Milieu – da dort hydratisiert - als schwache, aber hochreaktive, leicht in Radikale zerfallende Hypoiodige Säure HOI. - Untersuchungen an der Technischen Universität Dänemark 1990 belegen, dass relativ hohe Konzentrationen an Iodid erforderlich sind, um mittels Wasserstoffperoxid in hinreichender Menge molekulares Iod (I₂) für die Oxidation von Phenol zu erzeugen. Die Autoren gehen schließlich von der Iodierung durch Hypoiodige Säure als eigentlichem Agens aus, das simultan erst mit oxidativen Enzymen zur optimalen Wirkung kommt ¹⁷⁶.

Vor der ultraschnellen Reaktion (physiologisches Milieu: 6.9 \lesssim pH \lesssim 7.2) befindet sich die Hypoiodige Säure vermutlich in einem Radikalgleichgewicht.



14. Hypothese zur Iodierung der Phenolringe

In einem physiologischem pH-Bereich spaltet das sehr aggressive Hydroxylradikal ($\text{HO}\cdot$) aus der Position C3 von Tyrosin ein H-Atom ($\text{H}\cdot$) ab. Es entsteht somit ein C-zentriertes Radikal, mit dem das Iodat ($\text{I}\cdot$) zu Monoiodtyrosin (MIT) d. h. zu 3-Iod-L-Tyrosin kombiniert. H-Atome reduzieren z. B. H_2O_2 .

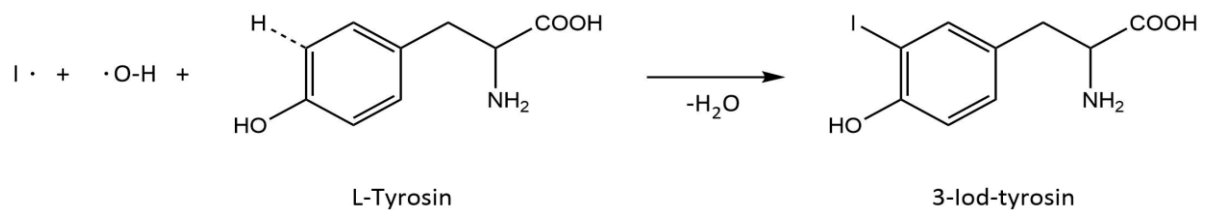


Abb. 9: Radikalische Iodierung von L-Tyrosin zu Monoiodtyrosin (MIT) 3-Iod-L-tyrosin mittels Hypoiodiger Säure

Analog wird $\text{H}\cdot$ aus der Position C5 durch ein Hydroxylradikal abgetrennt und das zweite Iodat ($\text{I}\cdot$) zu 3,5-Diiod-L-tyrosin (DIT) addiert.

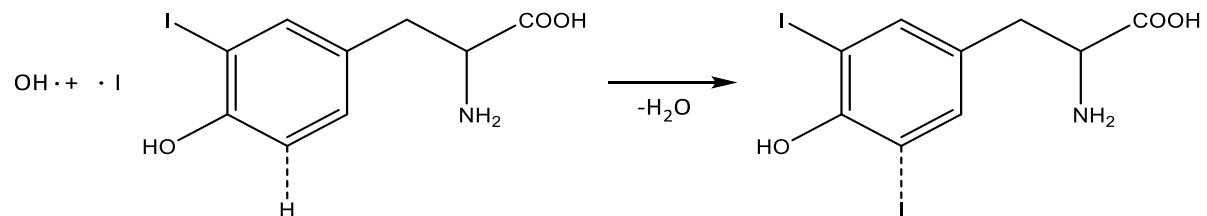


Abb.10: Radikalische Iodierung von 3-Iod-L-tyrosin (Monoiodtyrosin MIT) zu 3,5-Diiod-L-tyrosin (DIT) mittels Hypoiodiger Säure

Die für Iodierungen von 4-Hydroxyphenylalanin im Verlauf der Synthese von Schilddrüsenhormonen besten Bedingungen können experimentell nur sehr aufwändig bestimmt werden.

Kohärente Aussagen zu Reaktionsabläufen sind nur auf der Basis quantenchemischer Berechnungen wie u. a. dichtefunktional - gekoppelter ab initio - Methoden (- veranschaulicht mit assoziiertem Computer-Design -) zu treffen. Eine letzte Sicherheit ergäbe sich mittels Beweisführung durch adäquate Experimente unter Einbeziehung einer speziellen Instrumentalanalytik.

15. Hypothese zur Kopplung iodierter Phenolringe

Nach vorliegender Hypothese entsteht aus 3,5-Diiodtyrosin durch Einwirkung eines Hydroxylradikals das C-zentrierte Radikal 3,5-Diiodphen-1-yl und die Aminosäure Serin (Ser). 3,5-Diiodphen-1-yl wird dann durch ein Iodatome oder weitere Hypoiodige Säure zu 2,4,6 - Triiodphenol iodiert. – Pitt Rivers hatte auch dieses Molekül bereits als Oxidationsprodukt von Diiodtyrosinderivaten aber in sehr geringer Konzentration chromatographisch gefunden. Sie schloss deshalb seine Bedeutung für die Synthese von Thyroxin aus ¹⁴¹. Triiodphenol wurde mehrere Dekaden später erneut detektiert (siehe Ref. 177)

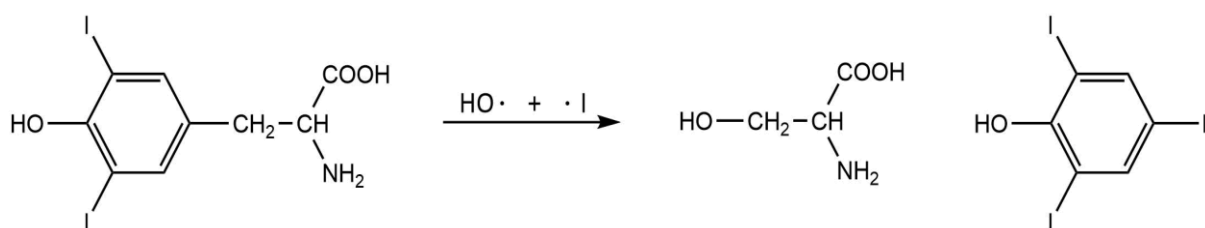


Abb. 11: Abspaltung der Seitenkette von 3,5-Diiodtyrosin unter Bildung von Serin und 2,4,6-Triiodphenol

In Fortführung kondensiert nun 2,4,6-Triiodphenol mit 3,5-Diiodtyrosin unter Freisetzung von Iodwasserstoff und Bildung der besagten Diphenyletherbrücke zu Thyroxin (T₄).

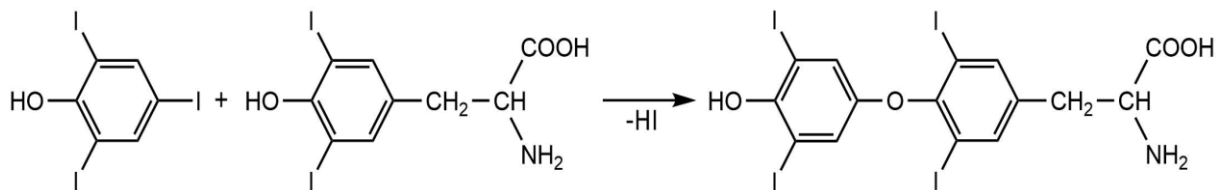


Abb. 12: Bildung von Thyroxin als „Diphenylether“, hier mittels 2,4,6-Triiodphenol

Durch selektive enzymatische Deiodierung entsteht Triiodthyronin. - Die Selektivität ist hier schwer verständlich.

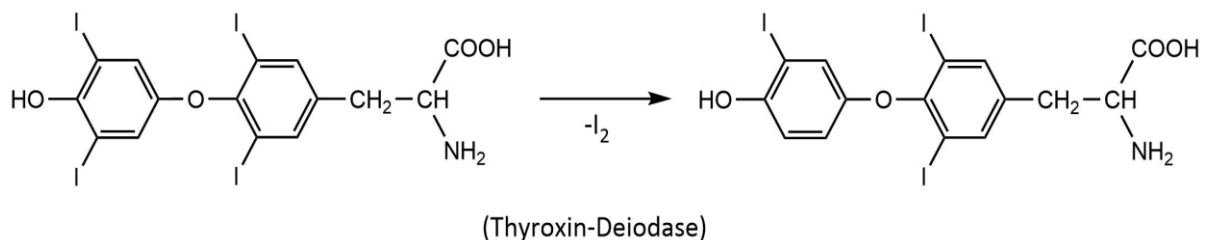


Abb. 13: Entstehung von Triiodthyronin (T₃) durch selektive Deiodierung von T₄ unter Einwirkung einer Thyroxin-Deiodase

16. Triiodphenol (TIP)

2,4,6 -Triiodphenol wurde bei der Analyse von Iodphenol-Komponenten im menschlichen Urin mit massenspektrometrischen Methoden (HPLC/ICP–MS-Kopplung) erneut entdeckt ^{141,177}. Überraschender Weise erwies sich dabei dieses Molekül als „einzige organische Iodspezies, deren Herkunft nicht erklärbar war“. Radikalreaktionen unter Abspaltung des Alanylrestes aus MIT oder DIT mit folgender Iodierung der entsprechenden C4-Positionen der Monoiod- oder Diiod-phen-1-yl - Radikale waren nach vorliegender Literatur weder bekannt noch vorstellbar. Somit blieb die mögliche Herkunft von TIP aus Diiodthyrosin oder auch aus einem Thyroxin-Zerfall und seine Bedeutung für dieses Hormon rätselhaft. Der Stellenwert der *thyreotropen Achse* (I) ^{159,178} für die Aufrechterhaltung des menschlichen und tierischen Stoffwechsels wird jedoch - gerade auch an diesem Molekül deutlich: Folgerichtig fand TIP in der biologischen und medizinischen Grundlagenforschung, besonders in zellbiologischen und biochemischen Untersuchungen sowie tierexperimentell erst viele Jahre nach der bahnbrechenden Forschungsarbeit von R. Pitt-Rivers wachsende Beachtung. Dies könnten folgende Beispiele zeigen:

Es wurden Effekte gegen Fibrillen-Bildung bei speziellen Amyloidosen detektiert ¹⁷⁹. - Ausgehend von Tierversuchen wurde 2,4,6 -Triiodphenol als ein 5-Lipoxygenase-Inhibitor und ein Leukotrien-vermitteltes, entzündungshemmendes Agens bei verschiedenen inflammatorischen Krankheitsbildern erkannt ¹⁸⁰⁻¹⁸¹. - Als hocheffizient erwies sich eine TIP-Therapie im Mausmodell und für neugeborene Lämmer bei den durch *Cryptosporidium* induzierten Durchfallerkrankungen ¹⁸². - Ferner zeigten zellbiologische Untersuchungen mutmaßlich antimyeloische und antilymphoide Effekte bei Leukämie ¹⁸³ sowie die Induktion der Apoptose in menschlichen Zelllinien des Pankreas-karzinoms¹⁸⁴. - 2,4,6 - Triiodphenol wurde des Weiteren als T₃-Antagonist und zudem als Hemmer der Thyroidhormon-Wirkung beschrieben ^{179,185,186}.

2,4,6-Triiodphenol besitzt über biologische und biochemische Funktionen hinaus auch toxikologische und umweltmedizinische Bedeutung ¹⁸⁷⁻¹⁹².

(I) Sie ist auch als „hypothalamisch- hypophysär- thyroideale- Funktionsachse“ bekannt. (Vgl. Hypothalamisch- hypophysärer-Regelkreis in Zit.4.)

17. Hypothese zum Abbau der Seitenkette

Der Serin-Abbau erfolgt nach den Vorstellungen der aktuellen Biochemie einer nicht-oxidativen, eliminierenden Desaminierung katalysiert durch eine spezifische Serin-Dehydratase unter Abspaltung von Wasser und Bildung von freiem Ammoniak mit Pyridoxalphosphat (PALP) als Coenzym^{193,194}. Die entstehende Brenztraubensäure (Pyruvat) findet nach Decarboxylierung Eingang in den Citrat-Zyklus. Sie wird zu „aktivierter“ Essigsäure^{195,196} oxidiert und weiter abgebaut.

Freie Essigsäure wird atmosphärisch - allerdings nur sehr langsam – zu CO₂ und Wasser oxidiert¹⁹⁷⁻¹⁹⁹.

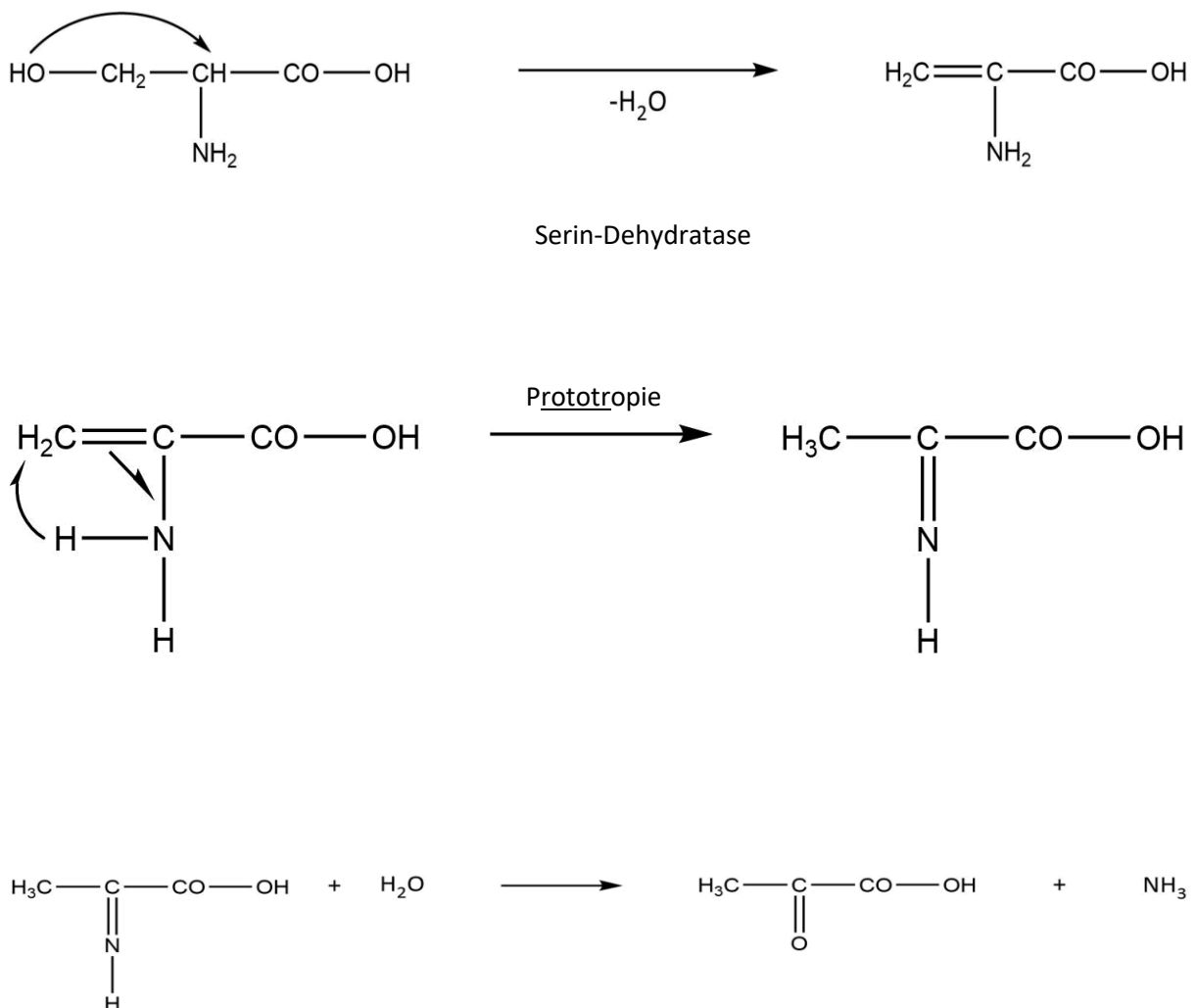


Abb. 14 Serin-Abbau über Dehydroalanin durch Abspaltung von Wasser, „Prototropie“ und Desaminierung zu Brenztraubensäure (Pyruvat). Die Prototropie liefert hier eine tautomere Struktur.

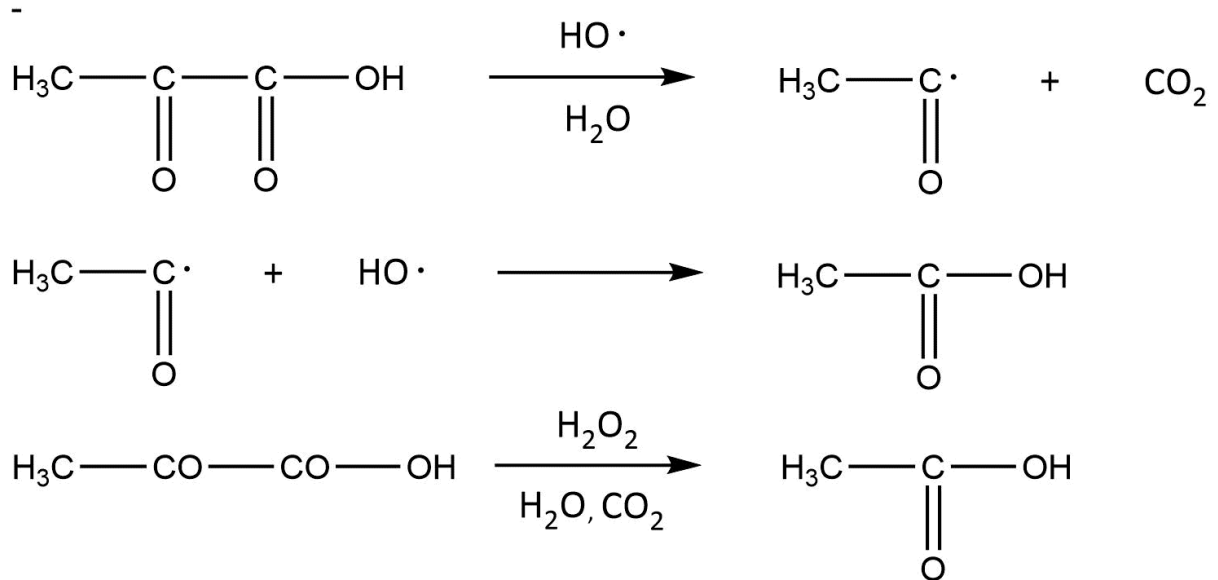
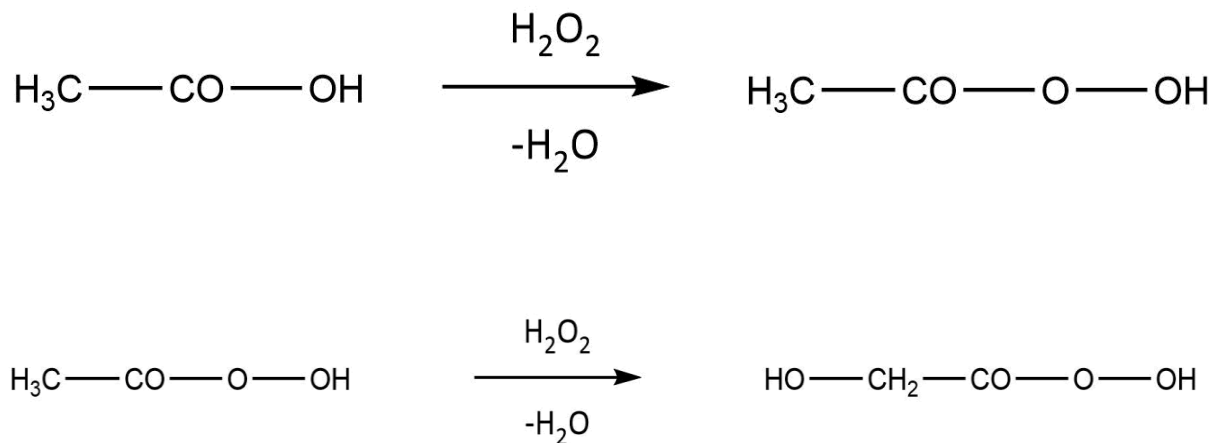


Abb. 15 Radikalische peroxidative Decarboxylierung und Dehydratisierung der Brenztraubensäure unter Bildung von Essigsäure *

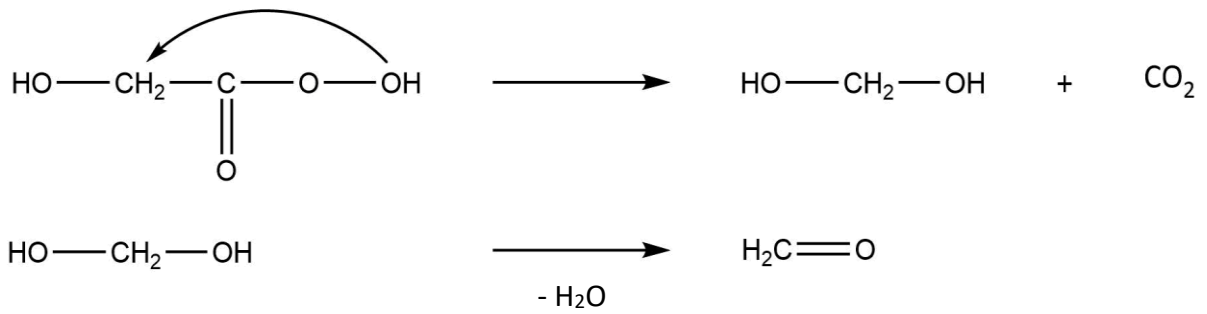
*Anmerkung:

Beim Abbau der Brenztraubensäure könnte statt H_2O_2 auch 2 IOH reagieren.

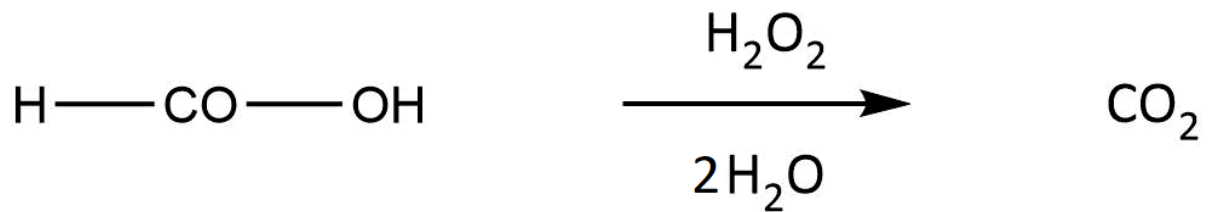
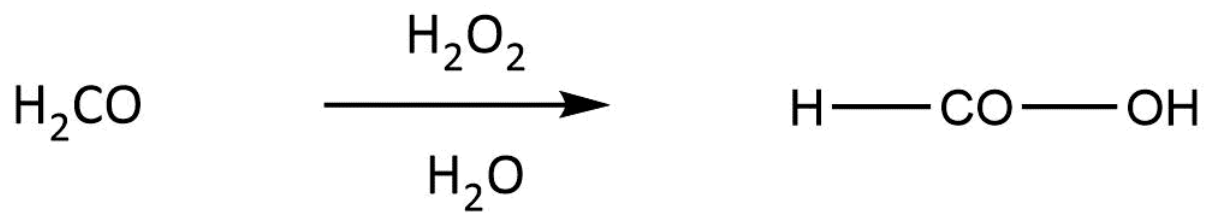
Weitere Stufen im Abbau sind in den Abbildungen 16a - c:



- a) Peroxidation der Essigsäure in Radikalreaktionen unter Dehydratisierung über die instabile Peroxoessigsäure zur äußerst unbeständigen Hydroxyperoxoessigsäure;



b) spontane Decarboxylierung und Dehydratisierung dieser Hydroxyperoxyessigsäure unter Bildung von Formaldehyd;



c) peroxidativer Abbau des Formaldehyds über Ameisensäure unter Dehydratisierung und Decarboxylierung zu Kohlenstoffdioxid.

Abb. 16 a-c Hypothetischer peroxidativer Abbau der Essigsäure unter Wasser- und CO_2 -Abspaltung

18. Medizinische Sichtweisen und Hypothesen

Nach dem aktuellen Stand der Forschung gilt als sicher, dass im Schilddrüsenstoffwechsel speziell der Iod-Metabolismus und das essentielle Spurenelement Selen in unterschiedlichen Wechselwirkungen voneinander abhängen ²⁰⁰⁻²⁰².

Die Selenige Säure* (i) kann Iod oxidativ sowohl aus Schilddrüsenhormonen abspalten als auch reduktiv Iodwasserstoffsäure entnehmen. HI wäre dann gegenüber vierwertigem Selen ein starkes Reduktionsmittel (ii). Die instabile Verbindung H_3SeOI zerfiel spontan. Der dabei mit entstehende flüchtige und äußerst giftige Selenwasserstoff (H_2Se) könnte nun durch H_2O_2 zu naszierendem Selen (auch z. B. nach reduktiver H_2Se -Abspaltung aus Selenocystein) evtl. zu Alanin entgiftet werden. Selen würde wieder zur Selenigen Säure „aufoxidiert“ oder methyliert. - Selen wird nach Trimethylierung oder Glykosylierung überwiegend renal ausgeschieden ²⁰³. Bei intaktem Selenstoffwechsel wäre also eine simultan ablaufende Schädigung der Gewebe durch Wasserstoffperoxid vermeidbar. Entzündung, oxidativer Stress und die Bildung von Schilddrüsenhormonen stehen genetisch und entwicklungsbiologisch offenbar in einem notwendigen Zusammenhang.

* Anmerkungen:

- i Die von H. Riley entdeckte schonende Oxidation mit SeO_2 wurde vielfach modifiziert und erweitert.
- ii Die in Lehrbüchern genannte Instabilität der Se-I – Bindung ist zu überdenken.

Siehe dazu z. B. Klapötke, Tornieporth-Oetting: *Nichtmetallchemie* S. 367, 391, VCH 1994
Es stellt sich die Frage: Gibt es Gründe für eine Koexistenz von Selen und Iod und damit eine Metastabilität von Se-I-Bindungen im Mikromilieu der Zellen?

Eine neuere, sehr umfangreiche Übersichtsarbeit, erschienen 2016 im Journal *Mediators of Inflammation* von Mancini et al. ²⁰⁴ erhellt die Bedeutung der Schilddrüsenhormone aus Sicht der Medizin und ihrer biochemischen Grundlagen. Auf quantenchemische Aspekte und determinierende Reaktionen der Radikalchemie wird nicht eingegangen. Bei biologischen Synthesen und Abbauvorgängen spielen aber Radikalreaktionen eine wesentliche Rolle. Sie werden bisher als Voraussetzung von Homosynthese und Homolyse im Zellstoffwechsel ⁷⁸⁻⁸⁰ kaum wahrgenommen. So ist der Abbau von Aminosäuren ¹⁶⁴ trotz ausführlicher ¹⁴C - Isotopenstudien an Ratten nach Gambardella und Richardson 1978 ^{205 a, b} noch unzureichend geklärt.

Sowohl die in der Dissertation von Heinz Sulser genannte, nichtquantifizierte

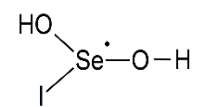
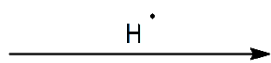
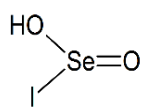
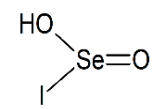
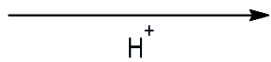
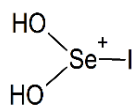
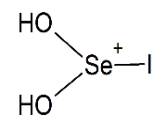
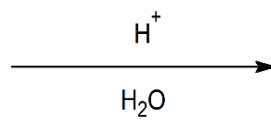
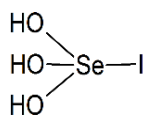
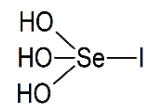
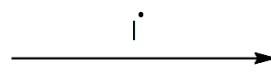
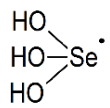
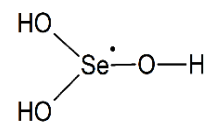
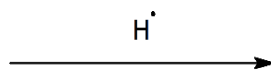
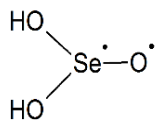
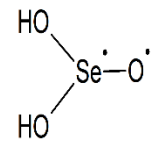
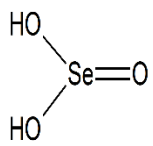
Oxalsäure- und Ammoniakbildung könnten sich auch aus dem Radikalabbau des Alanylrestes $R\cdot$ und einer „Auslagerung“ der Aminogruppe zu Ammoniumhydrogencarbonat mit einhergehender Freisetzung von CO_2 ergeben (evtl. thermisch, siehe Piit-Rivers). Oxalsäure und Ammoniak sind wie erwähnt als Abbauprodukte von Aminosäuren bekannt ^{205 a, b}. Weiter wäre eine komplexere, nichtenzymatische d. h. radikalische Bildung von Thyroxin denkbar: Aus MIT könnte z. B. durch ein Hydroxylradikal aus der Position C1 bei Freisetzung von Wasser und Bildung von 2-Aminopropensäure mit nachfolgender Iodierung 1.3.5-Triiod-4-hydroxy-tyrosin entstehen. Bei weiterer Einwirkung von Iod wäre dann unter Abspaltung von Iodwasserstoff die Kondensation von DIT mit dem genannten 1.3.5-Triiod-4-hydroxytyrosin zu Thyroxin möglich. HI wäre für eine nachfolgenden Peroxidation verfügbar. - Dahingehende theoretische Überlegungen und evtl. zu erweiternde Modell-Synthesen erfordern unabdingbar als Vorarbeit eine quantenchemische *Verifizierung* oder eine *Verwerfung*.

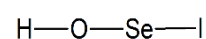
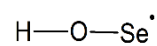
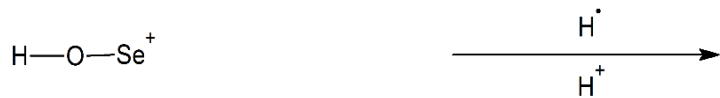
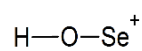
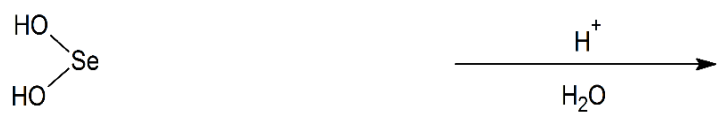
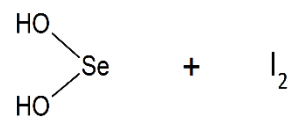
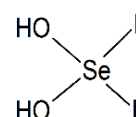
Weder Heinz Sulzer ¹⁶⁰ noch den Klinikern seiner Zeit war die Bedeutung von Selen für den Iod-Metabolismus bekannt.

19. Mögliche Reaktionen der Selenigen Säure im Iodstoffwechsel

Die nach Iod hin zunehmende Instabilität der Selen-Halogen-Bindung (I) spricht für einen radikalchemischen Charakter möglicher Reaktionen. (vgl. dazu Anmerkung ii in Abschnitt 18). Sowohl die hier angenommene Iodierung als auch die Deiodierung von Schilddrüsenhormonen unter dem Einfluss der Selenigen Säure sind möglichst instrumentalanalytisch abzuklären. Da jedoch ultraschnelle Reaktionen ablaufen, wird eine quantenchemische Überprüfung vermutlich unverzichtbar.

Der äußerst schnelle Reaktionsablauf wird hier in Analogie zur Reaktion der Selenigen Säure mit Hydroxylradikalen als „verbrauchende“ Reaktion, d. h. ohne Rückreaktionen skizziert ^{78,79}. Die Analogie ist wahrscheinlich gerechtfertigt durch Ausrichtung einer unter Polarisation deformierten Iod-Elektronenhülle auf den entsprechend reduzierten Selenzustand hin. - Nur wenn in den Redoxreaktionszentren Situationen entstehen, welche Wechselwirkungen der Selenigen Säure mit Hydroxylradikalen vergleichbar machen, könnte sich (bei bestehender Iod / Selen - Koexistenz) der Reaktionsablauf wie folgt ergeben:





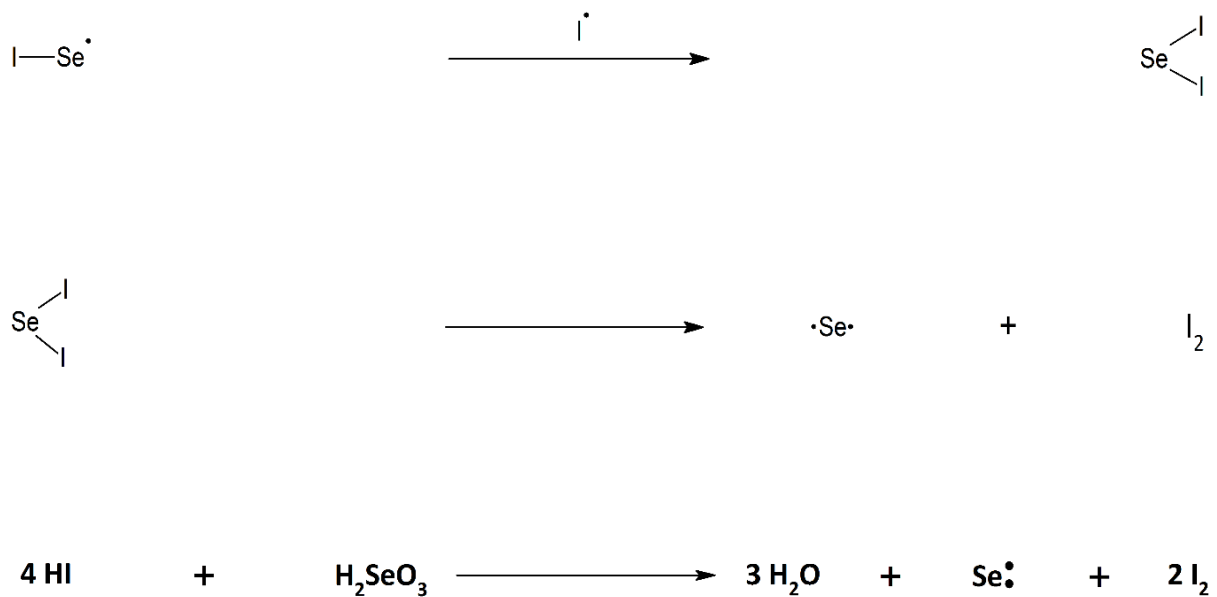


Abb. 23 Reduktion der Selenigen Säure mit hydratisiertem Iodwasserstoff,

Die Ausscheidung des Selens²⁰³ erfolgt wie erwähnt nach Glykosylierung renal sowie pathophysiologisch nach Methylierung über die Lunge und zu einem geringen Anteil auch transdermal (vgl. weitere Angaben in Lit. 80).

20. Iod als Bestandteil medizinischer Desinfektionsmittel^{4,131,206}

Iodtinktur ist eine altbewährte wässrig-alkoholische Iodlösung zur Haut- und Wunddesinfektion. Als Sonderform ist die 5-prozentige *Lugol'sche Lösung*⁴ im Handel (Iod und Kaliumiodid im Verhältnis 1:2 gelöst zu 100 ml Aqua destillata) (**I**). - *Iodoform* ist eine alkoholische Lösung von Triiodmethan. Dieses Mittel wurde über Jahre als Bakteriostatikum, zur Verhinderung von Fäulnis, als Antiseptikum und Durchfalltherapeutikum angewandt²⁰⁶. - Antiseptische Applikation fand früher auch *Iodol*¹³¹, eine ethanolische Lösung von Tetraiodpyrrol. - Zur Haut-, Schleimhaut- und Instrumentendesinfektion werden aktuell *Iodophore* und *Povidon-Iod*²⁰⁶ angeboten. In diesen Produkten ist Iod an Polymere gebunden. Eine 10-prozentige wässrige Lösung von Povidon-Iod ist für Haut und Schleimhäute verträglicher als Iodtinktur und hat

bereits nach 30 Sekunden in vitro eine starke mikrobiozide Wirkung (vgl. auch Wikipedia: Povidon-Iod). - Bei den genannten und ähnlichen Mitteln führt eine relativ geringe Iodmenge zur Reduktion der Toxizität abgespaltener Iodatome (**II**) und ermöglicht über die Neutralisation inflammatorischer Radikale eine Entzündungshemmung. Daher ist Iod „noch immer eines der wichtigsten, schnell und zuverlässig wirkenden Desinfektionsmittel. Es besitzt bakterizide, sporozide, fungizide sowie viruzide Eigenschaften und tötet Protozoen ab“²⁰⁶.

(I) 1835 erfunden von Jean Guillaume Lugol, einem französischen Arzt – vgl. dazu auch den Internet-Eintrag aus dem Römp – Lexikon.

Lugol'sche Lösung: eine braune „Iod-Iodkalium-Lösung“ bestehend aus 85% Wasser, 5% Iod, 10% Kaliumiodid-Lösung. Die Zubereitungen sind in Braunglasflaschen unterschiedlicher Größe lieferbar,

(II) Toxische Eigenschaften gelöster Iodmoleküle beruhen wahrscheinlich einerseits auf der partiellen Dissoziation in Iodatome andererseits auf der leichten Oxidierbarkeit von Iodid-Ionen auf Oberflächen, auf der Haut, in Schleimhäuten und in Geweben¹³¹. – Bei einer Beurteilung von Nutzen oder Schadeffekten dieses Halogens sind Fragen seiner Handhabung, der Konzentration, der Solvatation (also der Menge umgebender Wassermoleküle und Solvathüllen) und der beeinflussenden Dipolmomente durch benachbarte Strukturen in Grenzschichten - schlussendlich also seiner „chemischen Umgebung“ im biologischen Mikrokosmos von Bedeutung.

21. Iod in der Katastrophenmedizin

Vorbemerkung: Als Informationsquelle bezüglich der Nuklearkatastrophen wird auf WIKIPEDIA-beiträge zurückgegriffen. Es werden daraus beispielhaft zwei ausführlichere Übersichtsartikel angegeben.

Seit dem schweren Reaktorunfall am 26. April 1986 (Bock IV im Kernkraftwerk Tschernobyl) ²⁰⁷ nahe der ukrainischen Stadt Prybjat ist Iod ein Thema in der Katastrophenmedizin: Neben zahlreichen weiteren radioaktiven Partikeln wurden dabei größere Mengen des krebserregenden β -Strahlers ¹³¹I freigesetzt. Dieser gelangt mit Feinstaub über die Atmung in den Organismus und verweilt länger im Stoffwechsel der Schilddrüse. Bei den zum Zeitpunkt des Unglücks unter 5-jährigen Kindern wurde bereits nach wenigen Jahren eine drastisch Zunahme des sonst selteneren Schilddrüsenkrebses (I) entdeckt. Rechtzeitig diagnostiziert ist dieser hochinvasive, bösartige Tumor jedoch therapierbar und kann sogar ausgeheilt werden. Bei Kindern und Jugendlichen ist offenbar während ihrer Entwicklung eine höhere Sensitivität der Schilddrüse gegenüber radioaktiven Teilchen festzustellen als bei Erwachsenen. Somit sind junge Menschen altersabhängig stärker gefährdet.

Selen war als essentielles Spurenelement in diesem Zusammenhang bisher kein Thema der Katastrophenmedizin.

Natürliches ¹²⁷I, hochdosiert verabreicht (- in Form von Kaliumiodid-Tropfen oder -Tabletten-) kann die Iodierung der Schilddrüsenhormone mit radioaktivem ¹³¹I kompetitiv hemmen. Daher ist bei Kindern und Jugendlichen die Entstehung des gefährlichen Schilddrüsenkarzinoms unter Umständen zu verhindern. Diese spezifische Form der Krebsprophylaxe wird seither medizinisch als „Iodid-Blockade der Schilddrüse“ ⁴, bzw. kurz als „Iod-Blockade“ bezeichnet. Es kommt aber ganz entscheidend auf den richtigen Zeitpunkt der Einnahme dieser Präparate nach dem Einatmen radioaktiver Partikel an ⁴. Genau dies ist ein Kardinalproblem.

(I) Anmerkung: Auch nach der Atomkatastrophe von Fukushima Daiichi ²⁰⁸ - beginnend am 11. März 2011 - bei der die japanische Bevölkerung über die Luft auch mit zahlreichen anderen radioaktiven Isotopen belastet wurde -, spielte (und spielt immer noch) die Prävalenz des Schilddrüsenkrebses bei Kindern und Jugendlichen eine große Rolle. Die gesamte Problematik der Nuklearkatastrophen von Tschernobyl ²⁰⁷ und Fukushima ²⁰⁸ wurde in Recherchen der WIKIMEDIA-FOUNDATION jedoch ohne Bezugnahme auf Selen in Form sehr ausführlicher und gut dokumentierter WIKIPEDIA-Berichte referiert.

22. Gefahren und Nutzen radioaktiver Iodisotope²⁰⁹⁻²¹¹

Bis 1995 waren von Iod 33 künstliche Radioisotope mit unterschiedlichen Halbwertszeiten bekannt, so z. B. ¹³¹I und ¹²³I mit 8 Tagen bzw. 13 Stunden^{1, 209}. Im Bericht des Bundesamtes für Strahlenschutz²¹⁰ wird (unter Kapitel 6.5 „Beiträge der einzelnen Radionuklide zur Gesamtdosis“) die durch externe Strahlung und Inhalation bei einem „AKW-Supergau“ voraussichtlich aufgenommene Menge von Radionukliden im Vergleich zu Fukushima dargestellt und zwar bei 15 Tagen, 30 Tagen und konstanter Belastung: ¹³¹I ist mit ca. 50 % die Hauptkomponente. Sie lag in Fukushima bei ca. 66%. - Was ¹³¹I so gefährlich, macht beschreibt Martin Volkmer²⁰⁹ so: Von den Radionukliden hat dieses „I-131“ bei einer Halbwertszeit von ca. 8 Tagen eine sehr hohe spezifische Aktivität besonders in der Schilddrüse als Speicherorgan. Radioisotope werden diagnostisch in der Radioonkologie genutzt²¹¹. Volkmer vermittelt auch hierzu einige Grundlagen²⁰⁹.

23. Kaliumiodid in der Prävention?

Es gibt begründete aber auch kontrovers²¹²⁻²¹⁵ diskutierte Vorstellungen zur „Iod-Blockade“. Seit der Reaktorkatastrophe von Tschernobyl entwickelte sich bei Experten die Überzeugung, der seltene, radiogene Schilddrüsenkrebs könne durch Aufsättigung der Schilddrüse mit Iodid aus Iod-Tabletten ganz verhindert werden. Dabei würde eingeatmetes I-131 kompetitiv am Einbau in T₃ und T₄ gehemmt und somit schneller ausgeschieden. - In Deutschland liegt die Altersgrenze für eine Iod-Blockade bei 45, in Japan bei 40 Jahren. Im Fokus der Akutprävention stehen nun zunehmend Kinder²⁰⁷⁻²¹⁰. Kaliumiodid-Tabletten sollten nur bei unmittelbarer Bedrohung und nur vorübergehend eingenommen werden. Wie wird diese erkannt? Was bedeutend in diesem Zusammenhang vorübergehend?

Die Dosis von 130 mg KI / d entspricht der 1000-fachen Tageszufuhr! Sie dient *ausschließlich* der Prävention von Schilddrüsenkrebs nach inhalativer Aufnahme von I-131. Diese sehr hohe Dosis ist mit Gesundheitsrisiken verbunden u. a. bei bestehender Iodallergie (Iodakne), Autoimmunkrankheiten, Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale und auch bereits bestehenden Schilddrüsenerkrankungen²¹³⁻²¹⁵. Verantwortlichkeiten für mögliche Gesundheitsschäden durch diese spezielle „Prävention“ sind nicht definiert.

Wie in Deutschland waren auch in der Schweiz bisher Bemühungen im Gange, die Bevölkerung im Vorfeld eines schweren AKW-Desasters zu schützen. Es gibt jedoch in der Strategie beträchtliche Unterschiede: Von gesetzgeberischer

Seite ²¹⁶ werden in der Schweiz und Liechtenstein die Kosten nach dem Verursacherprinzip den Kernkraftwerk-Betreibern auferlegt.

In einem Umkreis von ca. 20 km (in den Zonen 1 und 2) wurden alle ständig dort lebenden Personen (vergleichbar wie in Österreich) mit Iod-Tabletten versorgt, des Weiteren in der Zone 2 von 20 bis 50 km Entfernung. In der Zone 3 (d. h. in der übrigen Schweiz) sind Iod-Tabletten kantonal eingelagert. - Die vorgesehene Verteilung ergab sich als „innerhalb von 12 Stunden nicht durchführbar“ ²¹⁷. Um bessere Lösungen wird weiter gerungen.

Die Armeeapotheke ist für die Gesamtlogistik (wie Verteilung, Austausch, Entsorgung) verantwortlich und wurde mit erweiterten Befugnissen ausgestattet. - Die anfallenden Kosten für spezifische Katastrophenszenarien in der Zone 3 sollen aktuell vom Bund und den Kantonen übernommen werden. Die Verteilung der Iod-Tabletten gilt als „vorsorgliche“ Maßnahme. - Eine Umsiedlung der Bevölkerung ist in diesem kleinen Land unmöglich ²¹⁸. Der Zivilschutz liegt in der Verantwortung einer überschaubaren Zahl von Managern.

Anders in Deutschland: Die Gesamtfinanzierung ist noch völlig offen! Als Notfallschutzmaßnahmen sind vorgesehen: Ein Aufenthalt in Gebäuden und die Einnahme von Iod-Tabletten - *bei 10 mSv (I)* bis zu 7 Tagen*. Die Medikation soll *bis zu 7 Tagen bei 50 – 250 mSv* für Kinder, Jugendliche bis zu 18 Jahren und Schwangere im Umkreis von 100 km Entfernung kostenfrei sein ^{219,220}. Vorgesehen ist eine zeitweise Umsiedlung *bei 30 mSv* über 1 Monat, - die Evakuierung bzw. langfristige Umsiedlung *bei 100 mSv* nach Exposition der Bevölkerung von 7 Tagen bis zu 1 Jahr und mehr.

Zwischenfragen: Wer informiert die evtl. gefährdete Bevölkerung verständlich, und wer versorgt wie schnell direkt Betroffene?

... Der Bericht zeigt, dass die Einnahme der Iod-Tabletten bzw. -Tropfen möglicherweise nicht ausreicht. - Ein „Dritter Gefahrenbericht“ der Schutzkommission beim Bundesminister des Inneren (Zivilschutz-Forschung, Neue Folge Band 59, März 2006 ²²¹), in dem auf realistische „Lücken“ in alleiniger Verantwortung einer von Bürokratie überfrachteten Politik verwiesen wird, stützt diese Annahme. - Insbesondere ist die Logistik bezüglich praktikabler Abläufe in der Bundesrepublik Deutschland keineswegs solide erarbeitet, obgleich sich bisher etliche kostenträchtige Institutionen redlich abmühen.

(I) Äquivalenzdosis:

$1 \text{ Sv} \triangleq 1 \text{ J / kg}$: Energiedosis, die bei der Übertragung der Energie 1 Joule auf die Masse 1 Kilogramm durch *ionisierende* Strahlung bei konstanter Energiedichte entsteht.
 $1 \text{ mSv} \triangleq 1/1000 \text{ Sv}$.

* Radioaktive Teilchen wie unter anderen ¹³¹I emittieren *ionisierende* Strahlung.

24. Selen in der Katastrophenmedizin

Reaktive Sauerstoffspezies ($\text{HO}\cdot$, $\text{NO}\cdot$, C-zentrierte Radikale ($\text{RO}\cdot$) und organische Peroxide ($\text{ROO}\cdot$)) sind Produkte des aeroben Stoffwechsels. Hydroxylradikale exogenen Ursprungs oder endogen exazerbierender Genese gelten als destruktivste Teilchen und Entzündungsmediatoren in der Intensiv- und Katastrophenmedizin. Darüber hinaus verursachen sie Punktmutationen in Genen. Sie tragen u. a. mit $\text{G:C} \rightarrow \text{T:A}$ - Umwandlungen* zur Karzinogenese bei ^{79,222}. Tumorbildung und Entzündung bedingen sich anscheinend gegenseitig ^{123,124}.

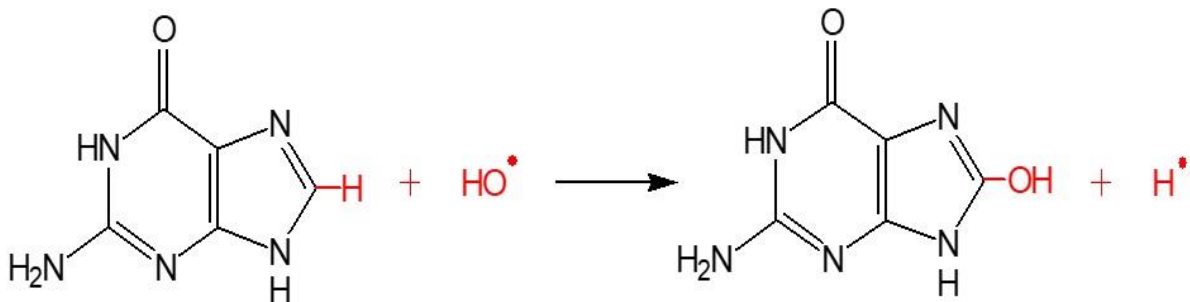


Abb. 24 ⁷⁹ Umwandlung der Nucleotidbase Guanin durch ein $\text{HO}\cdot$ - Radikal in 8-Hydroxyguanin: 8-Hydroxy-guanin paart sich mit Adenin (G mit C, T mit A). Dieser Vorgang entspricht der genannten $\text{G} \rightarrow \text{T}$ Umwandlung

Hydroxylradikale entstehen unter anderen als endogene Noxen in Folge einer Belastung der Atmosphäre mit C-zentrierten Radikalen bei Großbränden ²²⁵ oder strahleninduziert über radioaktive Isotope während und auch nach einer Reaktorhavarie ^{207,208}. - Innerhalb von 10^{-9} bis 10^{-6} s schädigen diese Teilchen (entzündungsfördernd) das physiologische Milieu von Geweben (beträchtlich zunehmend bei fallendem pH-Wert). Betroffen sind vorrangig ungesättigte Fettsäuren (Lipide) von Zellmembranen der Haut, Schleimhäute und Gefäße primär durch progrediente „Lipidperoxidation“. Diese imponiert durch schnelle Bildung von Ödemen gefolgt von Nekrosierung - vergleichbar den Anzeichen schwerer Verbrennungen, einer Kampfgas-Exposition oder der Einwirkung radioaktiver bzw. auch hochfrequenter Strahlung. Eine chronifizierte Lipidperoxidation ist aktuell - wie die radioaktive Strahlung selbst - als Quelle von Malignomen zu sehen ^{223,224}.

*Anmerkung:

Diese Umwandlungen werden fachsprachlich auch als „Transversionen“ bezeichnet.

Bei reduzierter oder erschöpfter Entgiftung durch Antioxidantien und endogene Peroxidasen stellt sich im Akutfall (parallel zur möglichen Karzinogenese) ein partieller bis totaler Funktionsverlust von Organen ein. Man spricht dann von Multiorganversagen⁸⁰.

Die bereits vor Dekaden einsetzende Erforschung, experimentelle Testung und klinische Prüfung wirksamer Antioxidantien sind Meilensteine der Entwicklung einer modernen Katastrophenmedizin. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang die frühen und grundlegenden Beiträge von J. F. Weiss et al.²²⁶⁻²²⁸ sowie von A. M. Diamond et al.²²⁹. Weiss erforschte am Walter-Reed-Militär-Hospital in Bethesda (USA) radioprotektive Substanzen so u. a. neben WR-2721 (ein als Amifostin bekanntes Krebstherapeutikum) auch Natriumselenit.

Eigene Überlegungen führten konsistent mit quantenpharmakologischen Überprüfungsmethoden auf dieser Grundlage zur Entdeckung einer wenig bekannten Eigenschaft der Selenigen Säure: Sie überführt äußerst kurzlebige hochreaktive Hydroxylradikale in einer verbrauchenden ultraschnellen Reaktion in länger lebende und enzymatisch abbaubare Sauerstoffspezies⁷⁸.

Im physiologisch schwach sauren Milieu sind Entzündungen daher Hauptindikationen für die Applikation von Natriumselenit, denn HO· - Radikale sind dort Quellen jeder Entzündung und sind in jede Entzündung involviert.

Die Entsorgung endogen überschießender reaktiver Radikale und die irreversible Entgiftung anflutender aggressiver (auf Nanoteilchen und Feinstaub haftender und dabei nachhaltig wirkender) Spezies exogenen Ursprungs^{79,80} verweist auf ein weites Forschungsfeld der allgemeinen, physikalischen und theoretischen Chemie.

26. Literaturverzeichnis:

1. Harry N Binder: Lexikon der chemischen Elemente – Das Periodensystem in Fakten, Zahlen und Daten
S. Hirzel Verlag Stuttgart • Leipzig 1999
2. Lucien F. Trueb: Die Chemischen Elemente – Ein Streifzug durch das Periodensystem
S. Hirzel Verlag Stuttgart • Leipzig 1996
3. Föger BJ et al.: Jodstoffwechsel – Journal für Ernährungsmedizin 2002, 4 (2) Ausgabe für Österreich
Krause & Pachernegg GmbH Verlag für Medizin und Wirtschaft A-3003 Gablitz 2002
4. Pschyrembel: Klinisches Wörterbuch 259., neu bearbeitete Auflage
Walter de Gruyter Berlin • New York 2002
5. Nasterlack M, Drexler H, Hartwig A.: Iodine and inorganic iodide
The MAK-Collection for Occupational Health and Safety – Wiley Online Library
BAT Value Documentation, 2016, Volume 3, Issue 3, July 2018
6. Ravera S, Reyna-Neyra A, Ferrandino G et al.: The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical Applications. *Annu Rev Physiol.* 2017 Feb 10; 79:261-289
doi.10.1146/annurev-physiol-022516-034125 Free PMC Article
7. Arthur JR, Beckett GJ.: Thyroid Function. *Br Med Bull.* 1999; 53(3):658-668 Published: 01 September 1999
Full Article as pdf <https://doi.org/10.1258/0007142991902538>
8. Müller D, Desel H.: Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung – Selen
Toxichem Krimtech 2012; 79(1):5 pp 1-12
https://www.gt.ch.org/cms/images/stories/media/tk/tk19_1/mueller.pdf
9. Vinceti M, Fillipini T, Wise LA.: Environmental Selenium and Health: an Update.
Curr Environ Health Rep. 2018 Dec; 5(4):464-485
doi.10.1007/s40572-018-0213-0
10. Schwarz K, and Foltz CM.: Selenium as an Integral Part of Factor 3 against Dietary Necrotic Liver Degeneration; *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79(12):3292-3293 Publication Date: June 1, 1957
<https://doi.org/10.1021/ja01569a087>
11. Raymann MP, Rayman MP.: The argument for increasing selenium intake.
Poc Nutr Soc. 2002 May; 61(2):203-215 doi.10.1079/PNS2002153
12. a) Mills GC.: Hemoglobin catabolism I. Glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. *J Biol Chem.* 1957 Nov; 229(1):189-197
Downloaded from <http://www.jbc.org/by guest on May 13, 2019>
b) The purification and properties of glutathione peroxidase of erythrocytes
J Biol Chem. 1959 Mar; 234(3):502-506
Downloaded from <http://www.jbc.org/by guest on May 13, 2019>
13. a) Awasthi YC, Beutler E, Srivastava SK.: Purification and properties of human erythrocyte glutathione peroxidase. *J Biol Chem.* 1975 Jul 10; 250 (13):5144-5149
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/807573>
b) Awasthi YC, Dao DD, Lai AK, Srivastava SK.: Purification and properties of glutathione peroxidase from human placenta. *Biochem J.* 1979 Feb 1; 177(2):471-476 doi.10.1042/bj1770471
14. Epp O, Ladenstein R, Wendel A.: The Refined Structure of the Selenoenzyme Glutathione Peroxidase at 0.2-nm Resolution *Eur. J. Biochem.* 1983, 133:51-69
<https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1983.tb07429.x>
15. Behne D, Kyriakopoulos A, Meinhold H, Köhrle J.: Identification of type I iodothyronine 5`-deiodinase as a selenoenzyme. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1990 December Volume 173, Issue 3, Pages 1143-1149. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(05\)80509-2](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(05)80509-2)
16. Berry MJ, Banu L, Larsen PR.: Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme *Nature* 1991 Jan 31; 349(6308):438-440. DOI: 10.1038/349438a0
17. Böck A, Forchhammer K, Heider J, Baron C.: Review Selenoprotein synthesis: an expansion of the genetic code. *Trends in Biochemical Sciences* 1991 Volume 16, Pages 463-467
[https://doi.org/10.1016/0968-0004\(91\)90180-4](https://doi.org/10.1016/0968-0004(91)90180-4)
18. Castellano S, Gladyshev VN, Guigó R, Berry MJ.: SelenoDB 1.0: a database of selenoprotein genes, proteins and SECIS elements
Nucleic Acids Research 2008 January, Volume 36, Issue suppl_1, Pages D332-D338
<https://doi.org/10.1093/nar/gkm731>
19. Romagné F, Stantesmasses D, White L. et al.: SelenoDB 2.0: annotation of selenoprotein genes in animals and their genetic diversity in humans.
Nucleic Acids Research 2014, January, Volume 42, Issue D1, Pages D437-D443
<https://doi.org/10.1093/nar/gkt1045>

20. Wrobel JK, Power R, Toborek M.: Critical Review. Biological activity of selenium: Revisited
IUBMB Life, 2016 Feb; 68(2): pp 97-105
<https://doi.org/10.1002/iub.1466>. Epub 2015 Dec 30
21. Hu YJ, Chen Y, Zhang Y-Q et al.: The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin contained
Chemotherapy regimen in cancer patients.
Biol Trace Elem Res. 1997 March; 56(3): pp 331-341. DOI: 10.1007/BF02785304
22. Rayman MP.: Selenium and human health
Lancet. 2012 March 31;379(9822): pp 1256-1268
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61452-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61452-9)
23. Tan J, Zhu W, Wang W et al.: Selenium in soil and endemic diseases in China
Science of the Total Environment 2002 4 February, Volume 284, Issues 1-3, Pages 227-235
[https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(01\)00889-0](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(01)00889-0)
24. Liu Y, Chiba M, Inaba Y, Kondo M.: [Keshan disease—a review from the aspect of history and etiology].
Nihon Eiseigaku Zasshi. 2002 jan;56(4):641-648
PMID: 11868394
25. Levander OA, Beck MA.: Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan disease. Insights
from coxsackie virus B-induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E.
Biol Trace Elem Res. 1997 Jan; 56(1):5-21
PMID: 9152508 doi.10.1007/BF02778980
26. Cao J, Li S, Shi Z et al.: Articular cartilage metabolism in patients with Kashin-Beck Disease: an endemic
osteoarthropathy in China
Osteoarthritis and Cartilage June 2008, Volume 16 Issue 6, Pages 680-688
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.09.002>
27. Bundesinstitut für Risikobewertung B f R
Fragen und Antworten zur Jodversorgung und zur Jodmangelprophylaxe
FAQ des B f R vom 7. Februar 2012. (www.bfr.bund.de)2012
28. European Food Safety Authority EFSA: EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition
and Allergies) 2014, Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Selenium.
EFSA Journal 2014, 12(5):3660, 57 pp. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3660
online: www.efsa.europa.eu/efsajournal
29. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) 2019: Startseite / Wissenschaft / Referenzwerte / Jod
Jod Empfohlene Zufuhr (Tabelle Jod: Deutschland, Österreich und Jod: WHO, Schweiz
nach Alter, für Schwangere und Stillende.
30. BLL Bund für Lebensmittelrecht und Lebensmittelkunde 02. 03. 2018 | Nahrungsergänzungsmittel, pp 1-7
BLL– AK-NEM: Arbeitskreis Nahrungsergänzungsmittel des BLL
Stellungnahme des AK NEM bezüglich B f R-Empfehlungen zu Höchstmengen für Vitamine
und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln
<https://www.bll.de/...ak-nem/ak-nem-stellungnahme-bfr-empfehlungen-hoehchstmenge...>
31. Skeaff SA.: Iodine Deficiency in Pregnancy: The Effect on Neurodevelopment in the Child
Nutrients. 2011 Feb; 3(2): 265-273. Published online Feb 18 doi.10.3390/nu3020265
32. Als C.: Kretinismus Historisches Lexikon der Schweiz; 04. 11. 2008
<http://www.his-dhs-dss.ch/textes/d/D22716.php>
33. Dunn JT.: Iodine Supplementation and the Prevention of Cretinism First published: March 1993
Ann N Y Acad. Sci. 1993 Mar 15; 678(1):158-168
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb26119.x>
34. Contempré B, Dumont JE, Deneff JF, Many MC.: Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis
and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism.
Eur J Endocrinol. 1995 Jul; 133(1):99-109
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7627345>
35. Chen ZP, Hetzel BS.: Cretinism revisited. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010
19 February, Volume 24, Issue 1, Pages 39-50 <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.014>
36. Zimmermann MB.: Jodbedarf und Risiken und Nutzung einer Korrektur des Jodmangels in Populationen
Perspectives in Medicine 2014, 2, 56-67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2008.03.001>
37. Gärtner R.: Wichtige Spurenelemente für die Schilddrüse. Präz Gesundheitsf 2007, 2:185-190
DOI: <https://10.1007/s11553-007-0069-x>. Online published: 1.Juni 2007.
38. Führer D, Bockisch A, Schmid KW.: Euthyreote goiter with and without nodules – diagnosis and treatment.
Dtsch Aertztebl Int. 2012; 109(29-30):506-16 doi.10.3238/aertztebl.2012.0506
39. DGE: Publikationen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V., Juni 2013
Umsetzung der D-A-CH-Referenzen in die Gemeinschaftsverpflegung – Erläuterung und Tabellen

40. Großklaus R. (B f R): Nutzen und Risiken der Jodprophylaxe. Päv Gesundheitsf 2007, 2:159-166.
DOI: <https://10.1007/s11553-007-0070-4>. Online publiziert: 29. Juni 2007
41. Bundesinstitut für Risikobewertung (B f R): Ratschläge für die Ärztliche Praxis 2014/Nachdruck p 1-6
Jod, Folat/Folsäure und Schwangerschaft bfr@bfr.bund.de . www.bfr.bund.de
42. Nasterlack M, Drexler H, Hartwig A, MAK-Kommission; Iod und anorganische Iodide
BAT Value Documentation in German language, 2016, Volume 1, Issue 4.
First published 26 October 2016; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb755356d0022>
43. B f R (2007): Gesundheitliche Risiken durch zu hohen Jodgehalt in getrockneten Algen. Aktualisierte
Stellungnahme Nr. 026/2007des B f R vom 22. Juni 2004, 1-25, B f R, Berlin; Google Scholar
44. Gärtner R, Thamm M.: Update Schilddrüse: Jodversorgung und Jodmangelprophylaxe in Deutschland
Arbeitskreis Jodmangel (AKJ) Herbst-Ausgabe 2015,2-3
45. Cheng TO: Journal of the Royal Society of Medicine 2002, Apr 1, vol. 95, 4: pp. 219-220.
Letter, <https://doi.org/10.1177/014107680209500425>
46. Winkel LHE, Johnson AC, Lenz M et al.: Environmental Selenium Research: From Microscopic Process to
Global Understanding. Environ. Sci. Technol. 2012; 46(2):571-579.
DOI: <https://10.1021/es203434d>
Publication Date (Web): November 30, 2011
47. Jones GD, Droz B, Greve P et al.: Selenium deficiency risk predicted to increase under future climate change
PNAS March 14, 2017, vol.114 (11) pp 2848-2853; first published February 21, 2017
<https://doi.org/10.1073/pnas.1611576114>
48. Forster LH & Sumar S.: Selenium in health and disease: A review. Critical Reviews in Food Science and
Nutrition. 1997, Volume 37, Issue 3, pp 211-228. <https://doi.org/10.1080/n10408399709527773>
49. Hahn A, Ströhle A, Wolters M.: Ernährung 3., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage 2015
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (WVG), Buch
50. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
a) DGE, Februar 2015: Ausgewählte Fragen und Antworten zu Selen pp 1-5
b) DGE 2019: Selen Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr (Tab.) p 1 (vgl. B f Arm 17.01 2017)
51. Stoppe C, Schälte G, Roissant R et al.: The intraoperative decrease of selenium is associated with
postoperative development of multiorgan dysfunction in cardiac surgical patients
Critical Care Medicine: August 2011; Volume 39, Issue 8, pp 1879-1885
doi.10.1097/CCM.ob013e3182190d48
52. Manzanares W, Dhaliwal r, Jiang X et al.: Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review
and meta-analysis. Cri Care. 2012; 16(2): R66 Published online 2012 Apr 25 doi.10.1186/cc11316
53. Schweizer U, Köhrle J, Schweizer S.: Supplementieren oder nicht? Das Spurenelement Selen
Perspectives in Medicine March 2014, Volume 2, Issues 1-4, pp 72-78
<https://doi.org/10.1016/j.permed.2013.11.001>
54. Umweltbundesamt (BMU): Bekanntmachung des Umweltbundesamtes Selen und Human-Biomonitoring
Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz (2002) 45: 190
<https://doi.org/10.1007/s00103-001-0357-0>
55. European Food Safety Authority EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and
Allergies) 2014. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Selenium.
EFSA Journal 2014; 12(10): 33846, 67 S doi.10.2903/j.efsa.2014.3846
56. van Rij AM, Thomson CD, McKenzie JM, Robinson MF: Selenium deficiency in total parenteral nutrition
The American Journal of Clinical Nutrition, Volume 32, Issue 10, October 1979, pp 2076-2085
<https://doi.org/10.1039/ajcn/32.10.2076>
57. Allam MF, Lucena RA: Selenium supplementation for asthma
Cochrane Database of Systematic Reviews 19 April 2004
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003538.pub2>
58. Duntas LH.: Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms.
Horm Metab Res. 2009 Jun; 41(6):443-447. DOI: 10.1055/s-0029-1220724. Epub 2009 May 5
59. Zimmermann T, Albrecht S, Hanke S, von Gagern G.: Selen in der Intensivmedizin
Chirurgische Gastroenterologie 2000; 16 (Suppl 1):54-57. <https://doi.org/10.1159/000051321>
60. Speckmann B, Steinbrenner H.: Selenium and Selenoproteins in Inflammatory Bowel Diseases
and Experimental Colitis.
Inflamm Bowel Dis. 2014 Jun; 20(6):1110-9 doi.10.1097/MIB.000000000000020
61. Saito Y, Yoshida Y, Akazawa T et al.: Cell Death Caused by Selenium Deficiency and Protective Effect
of Antioxidants. J. Biol. Chem. 2003, 278: No. 41. Issue of October 10, pp.39428-39434
doi:10.1074/jbc.M305542200

62. Lobb RJ, Jacobson GM, Cursons RT, Jameson MB.: The Interaction of Selenium with Chemotherapy and Radiation on Normal and Malignant Mononuclear Blood Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2018 Oct; 19(10): pp 3167-3181. Published online 2018 Oct 15 doi.10.3390/ijms19103167
63. Cam-Cancer Consortium, Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie – KOKON. Stand August 2013 Gabriele Dennert, CAM-Cancer Consortium. Selenium – during cancer treatment [online document]
[http://www.cam.cancer.org/CAM-Summaries/Dietary-approaches/Selenium-during-cancer-treatment- October 20, 2013](http://www.cam.cancer.org/CAM-Summaries/Dietary-approaches/Selenium-during-cancer-treatment-October-20,2013)). Übersetzung und Ergänzung durch KOKON
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>
64. Holzhauser P.: Selen in der Onkologie Update 2014
 Aktuelle wissenschaftliche Datenlage zu Verordnung von Selen in der Onkologie pp 1-45
65. Hosseinimehr SJ.: The protective effects of trace elements against side effects induced by ionizing radiation *Radiat Oncol J.* 2015 Jun; 33(2): 66-74.
 Published online 2015 Jun 30 doi:10.3857/roj.2015.33.2.66
66. Mücke R, Micke O, Schomburg L et al.: Selenium in Radiation Oncology – 15 Years of Experiences in Germany *Nutrients* 2018, 10(4), pp 483-491; <https://doi.org/10.3390/nu10040483>. Open Access Review
67. Wildenhues A.: Anwendungsbeobachtung über den Einsatz von Natrium-Selenit bei Patienten, die sich einer elektiven herzchirurgischen Operation unterziehen.
 Dissertation, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Medizinische Fakultät, Klinik für Anästhesiologie, 02. 03. 2016 – online über Universitätsbibliothek verfügbar.
68. Angstwurm MWA, Engelmann L, Zimmermann T et al.: Selenium in Intensive Care (SIC): Results of a prospective randomized , placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock.
Crit. Care Med. 2007 Jan; 35(1):118-126 doi:10.1097/01.CCM.0000251124.83436.0E
69. Landucci F, Mancinelli P, De Gaudio AR, Virgili G.: Selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *J Crit. Care.* 2014 Feb; 29(1): 150-156
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.08.017> Epub 2013 Oct 14
70. Collier BR, Giladi A, Dosset LA et al.: Impact of High-Dose Antioxidants on Outcomes in Acutely Injured Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008 Jul-Aug;32(4): 384-3880831
<https://doi.org/10.1177/0148607108319808>
71. a) Berger MM, Engelmann P, Heyland DK et al.: Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomized trials. *Crit. Care.* 2006; 10(6). R153
 Published online 2006 Nov 2 doi.10.1186/cc5084
 b) Berger MM, Chioloro R.: Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Critical Care Medicine: September 2007, Volume 35, Issue 9* pp S584-S590
 doi:10.1097/01.CCM.0000279189.81529.C4
72. Brodská H, Valenta J, Malicková K et al.: Biomarkers in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis supplemented with high-dose selenium.
J Trace Elem Med Biol. 2015; 31:25-32. doi:10.1016/j.jtemb.2015.02.005. Epub 2015 Mar 5
73. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A et al.: The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials
Crit Care Med. 2013 Jun; 41(6):1555-1564. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a24c6
74. Wang Z, Forceville X, Van Antwerpen P et al.: A large bolus injection, but not continuous infusion of sodium selenite improves outcome in peritonitis. *Shock.* 2009 Aug; 32(2):140-146
 doi.10.1097/SHK.0b013e318193c35d
75. Bundesinstitut für Risikobewertung BfR. Selenverbindungen in Nahrungsergänzungsmitteln
 Stellungnahme Nr. 015/2005 des BfR vom 17.12.2004 pp 1-7
76. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Selen
 Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht 17. Januar 2017 pp 1-10
77. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG et al.: Effect of 12 month treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO-levels in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid.* 2007 Jul; 17(7):609-612 doi.10.1089/thy.2007.0040
78. Müsse M.: (2013) Der Glucocorticoide einsparende Effekt von Natriumselenit – eine Näherung
 (/xmlui/handle/10900/46062), <https://tobias-lib.uni-tuebingen.de/>
79. Mack HG, Müsse M.: (2013) Merkblätter zu den Fragmenten der Katastrophenmedizin I, II
 (/xmlui/handle/10900/49943), <https://tobias-lib.uni-tuebingen.de/>
80. Müsse M, Mack HG.: (2013) Methoden zur Neutralisierung hochreaktiver und destruktiver Radikale nach Exposition gegenüber Brandfolgeprodukten, freigesetzten toxischen Substanzen sowie emittierten radioaktiven Noxen
 (/xmlui/handle/10900/49867), <https://tobias-lib.uni-tuebingen.de/>

81. Cupp-Sutton KA, Ashby MT.: Biological Chemistry of Hydrogen Selenide. Antioxidants 2016; 5(4), 42:1-18
Published 22 November. Open Access Review. <https://doi.org/10.3390/antiox5040042>
82. European Commission Scientific Committee on Food SCF/CS/NUT/UPPLEV/26 Final 7 October 2002
Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Iodine.
http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html
83. Apotheken Umschau: Hashimoto-Thyreoiditis: Entzündete Schilddrüse | Apotheken Umschau
<https://www.apotheken-umschau.de/hashimoto-threoditis-von-apotheken-umschau.de>
aktualisiert am 15.05.2018
84. Behne D, Hammel C, Röthlein D.: Specification of selenium in the mammalian organism
Analyst 1998, 123(5):871-873 <https://doi.org/10.1039A7086699G>
85. a) Köhrle J.: The trace element selenium and the thyroid gland.
Biochem.1999 May; 81(5):527-533
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10403185>
- b) The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action
Cell Mol. Life Sci. 2000 Dec; 57(13-14):1853-63
doi.10.1007/PL0000667
- c) Selenium and the control of thyroid hormone metabolism.
Thyroid. 2005 Aug; 15(8): 841-853. DOI:10.1089/thy.2005.15.841
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16131327>
86. Schomburg L, Köhrle J.: On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. Molecular Nutrition & Food Research 2008; 52(11)
Special Issue: Selenium pp1235-1246. First published 06 November 2008
<https://doi.org/10.1002/mnfr.200700465>
87. a) Gärtner R, Gasnier BC.: Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis.
Biofactors 2003; 19(3-4):165-70
<https://doi.org/10.1002/biof.5520190309>
- b) Gärtner R, Gasnier BC Dietrich JW et al.: Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations.
J Clin Endocrinol Metab.2002 Apr; 87(4):1687-91
doi:10.1210/jcem.87.4.8421
- c) Gärtner R.: Jodstoffwechsel und Einflüsse auf Erkrankungen der Schilddrüse
Ernährungs-Umschau 2015, 12, M694-M703
<https://www.ernaerungs-umschau.de/> DOI: 10.4455/eu.2015.039
88. Wang L, Wang B, Chen SR et al.: Effect of Selenium Supplementation on Recurrent Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease: A prospective Pilot Study
Horm Metab Res. 2016 Sep; 48(9):559-64
doi.10.1055/s-0042-110491. Epub 2016 Jul 8
89. Schrauzer GN.: Selenomethionine: A Review of its Nutritional Significance; Metabolism and its Toxicity
J Nutr. 2000 Jul; 130(7):1653-1665,
<https://doi.org/10.1093/jn/130.7.1653> Published: 01 July 2000
90. Combs GF, Clarc LC, Turnbull BW.: An analysis of cancer prevention by selenium. Mini-review
Bio Factors 2008 Dec; 14(1-4):153-159
<https://doi.org/10.1002/biof.55201401120>
91. Kupka R, Mugusi F, Said A et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selenium supplements among HIV-infected pregnant women in Tanzania: effects on maternal and child outcomes
Am J Clin Nutr.2008 Jun; 87(6):1802-1808
doi.10.1093/ajcn/87.6.1802
92. Fairweather-Tait SJ, Bao V, Broadley MR et al.: Selenium in human health and disease.
Antiox Redox Signal. 2011 Apr 1; 14(7):1337-1383. Publ. online: 8 May 2011
<https://doi.org/10.1089/ars.2010.3275>
93. Saito Y, Takahashi K.: Characterization of selenoprotein P as a supply protein.
Eur. J. Biochem. 2002 Oct 30; 269(22):5746-5751. Free Access
<https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2002.03298.x>
94. Kipp AP, Strohm D, Brigelius-Flohé R et al.: Revised reference values of selenium intake
J Trace Elem Med Biol. 2015 Oct; Volume 32, pp 195-199
<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.07.005>
95. B f R, Niemann B.: Risiken einer Supplementation von Vitaminen und Mineralstoffen
Präsentation am 10. Oktober 2012; Verbraucherpolitische Konferenz „Nahrungsergänzungsmittel“
bfr@bfr.bund.de/www.bfr.bund.de

96. Sailer R, Römer-Lüthi, Brignoli R, Meier R.: Zur klinischen Bedeutung von Selen: Ein systematischer Review Schweiz. Z. Ganzheitsmed. 2007; 19(6):333-340 <https://doi.org/10.1159/000285956>
97. European Food Safety Authority, 2014; Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium EFSA Journal Sept 19; 12(10):3846. 67 pages
doi.10.2903/j.efsa.2014.3846 – Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal
<https://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/3846>
98. IOM/FNB (Institute of Medicine, Food and Nutrition Board):
Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids.
National Academy Press, Washington DC, 2000a
<https://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/25077263>
Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington (DC): National Academic Press (US); August 3, 2000: 7 Selenium pp1-26
99. UniProtKB – 1. P07203 Glutathione peroxidase 1 – P07203 (GPX1_HUMAN),
2. Display: Entry. 3.1. Function– 3.13. Entry: Information from April 1, 1988 to May 8, 2019
<https://www.uniprot/P07203>
100. UniProtKB – 1. P22352 Glutathione peroxidase 3 – P22352 (GPX3_HUMAN)
2. Display Entry. 3.1. Function - 3.13. Entry: Information from August 1, 1999 to May 8, 2019
<https://www.uniprot/P22352>
101. Flohé L, Eisele B, Wendel A.: Glutathion-Peroxidase, I. Reindarstellung und Molekulargewichtsbestimmung Hoppe Seyler's Z Physiol Chem.1971, 351(1):151-158. Online: 15.10.2009
<https://doi.org/10.1515/bchm2.1971.352.1.151>
102. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE et al.: Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase. Science 1973 09 Feb; 179(4073):588-590
<https://doi.org/10.1126/science.179.4073.588>
103. Flohé L, Günzler WA, Schock HH.: Glutathione peroxidase: A selenoenzyme
FEBS Letters 1973; 32(1):132-134 Free Access
[https://doi.org/10.1016/0014-5793\(73\)80755-0](https://doi.org/10.1016/0014-5793(73)80755-0)
104. Howie AF, Walker SW, Åkesson B et al.: Thyroidal extracellular glutathione peroxidase: a potential regulator of thyroid-hormone synthesis. Biochem J. 1995; 308 (Pt.3):713-717
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1136783/>
105. Arthur JR: The glutathione peroxidases. Cell Mol. Life Sci. 2000 Dec; 57(13-14):1823-1835
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11215509>
106. Florence TM. The role of free radicals in disease. Aust. N Z Ophthalmol 1995 Feb; 23(1):3-7. Free Access
<https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1995.tb01639.x>
107. Halliwell B, Gutteridge JMC.: Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview
Methods in Enzymology: 1990, Vol.186:pp1-85.
[https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86093-B](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86093-B)
108. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L.: Free radicals: properties, sources targets and their implication in various diseases. Indian J Clin Biochem. 2015 Jan; 30(1):11-26
doi.10.1007/s12291-014-0446-0. Epub 2014 Jul 15.
109. Santo A, Zhu H, and Li R.: Free Radicals: From Health to Disease
Reactive Oxygen Species July 2016; 2(4):245-263.
<http://dx.doi.org/10.20455/rox.2016.847>
110. Nakagawa S, Ruegamer WR.: Properties of a Rat Tissue Iodothyronine Deiodinase and its Natural Inhibitor. Biochemistry 1967 May; 6(5):1249-1261 doi.10.1021/bi00857a005
<https://pubs.acs.org/toc/bichaw/6/5>
111. Miller LJ, Corman CA, Go VLW.: Gut-thyroid interrelationships. Gastroenterology 1978 Nov; 75(5):901-911.
DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(78\)90478-X](https://doi.org/10.1016/0016-5085(78)90478-X)
112. Laurent TC, Moore EC, and Reichard P.: Enzymatic Synthesis of Deoxyribonucleotides.
The Journal of Biological Chemistry 1964 October; 229 (10):3436-3444
Downloaded from <http://www.jbc.org/> by guest on May 20, 2019
113. Gladyshev VN, Jeang KT, Stadtman TC.: Selenocysteine, identified as the penultimate C-terminal residue in human T-cell thioredoxin reductase, corresponds to TGA in the human placental gene
PNAS June 11, 1996 93(12):6146-6151. Biochemistry
<https://doi.org/10.1073/pnas.93.12.6146>
114. Nauser T, Steinmann D, Grassi G, Koppenol WH.: Why selenocysteine replaces cysteine in thioredoxin reductase: a radical hypothesis. Biochemistry. 2014 Aug 5; 53(30):5017-5022
doi.10.1021/bi5003376. Epub 2014 Jul 16

115. Shetty SP, Shah R, Copeland PR.: Regulation of selenocysteine incorporation into the selenium transport protein selenoprotein P. *J Biol Chem.* 2014 Sep 5;289(36):25317-26. Published online 2014 Jul 25 doi.10.1074/jbc.M114.590430.
116. Commans S, Böck A.: Selenocysteine inserting t-RNAs: an overview. *FEMS Microbiol Rev.* 1999 Jun; 23(3):335-351. Wiley Online Library First publ. 2018 Jan 17; <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.1999.tb00403.x> Free full text (FEMS: Federation of European Microbiological Societies)
117. Kim IY and Stadtman TC.: Selenophosphate synthetase: detection in extracts of rat tissues by immunoblot assay and partial purification of the enzyme from archaean *Methanococcus vannielii*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995 Aug; 92(17):7710-7713 <https://doi.org/10.1073/pnas.92.17.7710>
118. Tobe R, Mihara H.: Delivery of selenium to selenophosphate synthetase for selenoprotein biosynthesis *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects.* 2018 Nov; 1862 (11):2433-2440 <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2018.05.023>
119. Glass RS, Sing WP, Jung W et al.: Monoselenophosphate: Synthesis, characterization, and identity with the prokaryotic biological selenium donor, compound SePx *Biochemistry* 1993.No; 32(47):12555-12559 doi.10.1021/bi00210a001
120. Glass RS, Stadtman TC.: [31] Selenophosphate; *Methods in Enzymology.* 1995; 252:309-315 [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(95\)52033-3](https://doi.org/10.1016/0076-6879(95)52033-3)
121. Xu XM, Carlson BA, Mix H, Zhang Y, Saira K, et al.: Biosynthesis of Selenocysteine on Its tRNA Eukaryotes. *PLoS Biol* 2007 Jan; 5(1):0096-0105 Open Access. Free available online <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050004>
122. Glass RS.: Aspects of Organoselenium Chemistry. *Journal Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* 1998; 136(1):159-174 Published online 17 Mar 2008 -- Taylor & Francis Online <https://doi.org/10.1080/10426509808545941>
123. Wolfe MD.2004. Selenophosphate Synthetase: *Eco Sal Plus* 2004 Dec; 1(1) doi:10.1128/ecosalplus.3.6.1.1.2
124. Ephraim R und Majer E. Über Selenophosphate: *Anorg. Laborat. der Universität Bern, 1910 : Mitteilungen* Jan 6:pp 277-258
125. a) UniProt: a worldwide hub of protein knowledge - b) UniProtKB – B4E093(B4E093_HUMAM) - see also Jin JS, Baek S, Lee H et al.: *Nucleic Acid Research* 2004 April 15; 32(8):2482-2493, <https://doi.org/10.1093/nar/gkh569>
Submitted name: selenophosphate synthetase 2 – Gene: SEPHS2 - Status: Unreviewed
126. Tamura T, Yamamoto S, Takahata M et al.: Selenophosphate synthetase genes from lung adenocarcinoma Cells: Sps1 for recycling L-selenocysteine and Sps2 for selenite assimilation *PNAS.* 2004 Nov 16; 101(46):16162-16167; <https://doi.org/10.1073/pnas.0406313101>
127. Kim JY, Lee KH, Shim MS et al.: Human selenophosphate synthetase 1 has 5 splice variants with unique Interactions, subcellular localizations and expression patterns *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2010 June 18; 397(1):55-58 <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.05.055>
128. Steinmann D, Nauser T, Beld J et al.: Kinetics of Tyrosyl Radical Reduction by Selenocysteine. *Biochemistry* 2008; 47(36):9602-9607 doi.10.1021/bi801029f
129. Zoidis E, Seremelis I, Kontopoulos N, and Danezis GP.: Selenium-Dependent Antioxidant Enzymes. *Actions and Properties of Selenoproteins. Antioxidants (Basel).* 2018 May; 67(5):66 Pages 31 Published online 2018 May 14. DOI: 10.3390/antiox7050066
130. Orian L, Mauri P, Roveri A et al.: Selenocysteine oxidation in glutathione peroxidase catalysis: an MS-supported quantum mechanics study. *Free Radic Biol Med.* 2015 Oct; 87:1-14 doi.10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.011. Epub 2015 Jul 8
131. Winkler R.: Iodine – A Potential Antioxidant and the Role of Iodine/iodide in Health and Disease. *Natural Science* 2015, 7:548-577. Published Online November 2015 in *Sci. Res.* <http://www.scirp.org/journal/ns>. <http://dx.doi.org/10.4236/ns.2015.712055>
132. WIKIPEDIA (engl.): Thyroglobulin. Latest edited on 19 May 2019, at 02:36 (UTC)
133. Luo Y, Ishido Y, Hiroi N et al.: The Emerging Role of Thyroglobulin *Advances in Endocrinology* Volume 2014, Article ID 189194, 7 pages (HINDAWI) <http://dx.doi.org/10.1155/2014/189194>
134. Di Jeso B and Arvan P.: Thyroglobulin from Molecular and Cellular Biology to Clinical Endocrinology. *Endocr Rev.* 2016 Feb; 37(1):2-36 doi.10.1210/er.2015-1090. Epub 2015 Nov 23. Free PMC Article

135. Dedieu A, Gaillard JC, Pourcher T et al.: Revisiting iodination sites in thyroglobulin with an Organ-oriented shotgun strategy. *J Biol. Chem.* 2011 Jan 7; 286(1):259-269.
DOI: 10.1047/jbc.M110.159483. Epub 2010 Oct 26
136. Indrasena BSH.: Use of thyroglobulin as tumor marker. *World J Biol. Chem.* 2017 Feb 26; 8(1):81-85
Published online 2017 Feb 26. <http://dx.doi.org/10.4331/wjbc.v8.i1.81> .
137. a) Kendall EC.: Isolation of the Iodine Compound which occurs in the Thyroid; First Paper
J. Biol. Chem. 1919, 39:125-147. Downloaded from <http://www.jbc.org/by guest on May 23.2019>
b) The chemical Identification of Thyroxin; Second Paper
J. Biol. Chem. 1919; 40:265-334. Downloaded from <http://www.jbc.org/by guest on May 23, 2019>
c) Isolation of Thyroxin
J. Biol. Chem. 1927; 72:213-221. Downloaded from <http://www.jbc.org/by guest on June 6, 2019>
138. Smallridge RC and Morris JC.: A Century of Hyperthyroidism at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2016
January 91(1):e7-e12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.09.016>
139. Harrington CR, Barger G.: Chemistry of Thyroxine. Constitution and Synthesis of Thyroxine
Biochem J 1927. 21(1):169-183 doi.10.1042/bj021069
140. Wikipedia .Georg Friedrich Henning - Homepage des Sanofi-Aventis Konzerns
(<https://www.sanofi-aventis.de/live/de/de/index.jsp>) Abgerufen von
[https://wikipedia.org/w/index.php?title=Georg Friedrich Henning & oldid=188720051](https://wikipedia.org/w/index.php?title=Georg+Friedrich+Henning+%26+oldid=188720051)
141. Pitt-Rivers R.: The oxidation of diiodotyrosine derivatives. *Biochemical Journal.* 1948 Jan 01; 43(2):223-231
doi.10.1042/bj0430223
142. a) Gross J, Pitt-Rivers R.: Unidentified Iodine Compounds in Human Plasma in Addition to Thyroxine and Iodide. *The Lancet* 1951 Oct 27; 258(6687):766-767.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(51\)91647-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(51)91647-9)
b) The Identification of 3:5:3'-Triiodothyronine in human Plasma.
The Lancet 1952 March 01, 259(6705):439-441.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(52\)91952-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(52)91952-1)
143. a) Gross J, Pitt-Rivers R.: 3:5:3'-Triiodothyroxine 1. Isolation from Thyroid Gland and Synthesis
Biochem J 1953 Mar; 53(4):645-650 doi.10.1042/bj0530652
3:5:3'- Triiodothyronine 2. Physiological Activity
b) *Biochem J* 1953 Mar; 53(4):652-657 doi.10.1042/bj0530652
144. c) Kennard O.: A Crystallographic Examination of Triiodothyronine and some Related Compounds
Biochem J 1953 Mar; 53(4):650-652 doi.10.1042/bj0530652
145. Pitt-Rivers R, James AT.: Further Observations on the Oxidation of Diiodotyrosine Derivatives
Biochem J 1958 Sep; 70(1):173-176 doi.10.1042/bj0700173
146. Hart FD, McLagan NF.: Oral Thyroxine in Treatment of Myxoedema.
Br Med J. 1950 Mar 4; 1(4652):512-518
doi.10.1136/bmj.1.4652.512
147. Morton ME, Chaikoff IL.: THE FORMATION IN VITRO OF THYROXINE AN DIODOTYROSINE BY
THYROID TISSUE WITH RADIOACTIVE IODINE AS INDICATOR
J. Biol. Chem. 1943; 147:1-9
Downloaded from <http://www.jbc.org/by guest on May 23.2019>
148. Tong W, Taurog A, and Chaikoff IL.: NON-THYROGLOBULIN OF THE THYROID GLAND I. FREE THYROXINE
AND DIODOTYROSINE *J. Biol. Chem.* 1951, 191:665-675
Downloaded from <http://www.jbc.org/by guest on November 6.2017>
149. Schilddrüsenguide – Der unabhängige Internetwegweiser zu Erkrankungen der Schilddrüse
E-Book –Neuerscheinung Oktober 2018
<http://schilddrüsenguide.de/thyreoditis>
150. Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ et al.: Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the
treatment of hypothyroidism: a randomized , double-blind, crossover study.
(JCEM) *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 May; 98(5):1982-90 doi.10.1210/jc.2012-4107
151. Hosoya T, Kondo Y, Nobuo U.: Peroxidase Activity in the Thyroid Gland and Partial Purification of
the Enzyme. *The Journal of Biochemistry* 1962 September; 52(3):180-189,
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bjchem.a127594>
152. Song Y, Driessens M, Costa M et al.: Roles of Hydrogen Peroxide in Thyroid Physiology and Disease.
(JCEM) *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 October 1; 92(10):3764-3773
<https://doi.org/10.1210/jc.2007-0660>
153. WIKIPEDIA: 2018 Thyreoperoxidase abgerufen von
[https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Thyreoperoxidase & oldid=179954337](https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Thyreoperoxidase+%26+oldid=179954337)
154. Hillmann G.: Zum Mechanismus der Biosynthese des Thyroxins. *Z. Naturforsch.* 1956 16 März;
11 b:424-425. www.znaturforsch.com/ab/v11b/c11b.htm

155. Aktories K, Förstermann U et al. Herausgeber: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie Elsevier 2017 August, 12. Auflage, Lehrbuch, <https://shop.elsevier.de>.
156. Pape HC, Kurtz A, Silbernagel S (Hrsg.): Physiologie Thieme 2018; 8. Unveränderte Auflage Thieme. ISBN 978-3-13-242387-9
www.thieme.de/shop/Pape-Kurtz-Silbernagel/00000000210930108
157. Ehlers A.: B f R 2012: Präsentation vom 21. März: Nutzen und Risiken der Jodprophylaxe in Deutschland, pp 1-26. bfr@bfr.bund.de www.bfr.bund.de
158. Mohr R.: Einfluss des Schilddrüsenhormons 3,5,3'-Trijodthyronin auf Vorläuferzellen des enterischen Nervensystems. Dissertation der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Tübingen, Fachbereich: Biologie vorgelegt von Roland Mohr, Tübingen 2016;
<http://dx.doi.org/10496/publikation-19031>
159. Hershman JM.: Darstellung der Schilddrüsenfunktion msdmanuals.com/de-de/profi/endokrine-und-metabolische-krankheiten/schilddruesenerkrankungen/darstellung-der-schilddruesenfunktion. 8 pp.
160. Sulser H.: Modellversuche zur Throxinsynthese Promotionsarbeit ETH Zürich 1956-1960 – Pro. Nr. 3038; Juris-Verlag; Zürich 1960
161. Harington CR and Pitt-Rivers RV: The chemical conversion of diiodotyrosine into Thyroxine Biochem J. 1945; 39(2):157-164, 212
doi.10.1042/bj0390157 Free PMC Article
162. Johnson TB and Tekwesbury LB.: The Oxidation of 3.5 - Diiodotyrosine to Thyroxine. Proc Natl Acad. Sci. U S A. 1942 Mar; 28(3):73-77.
DOI: 10.1073/pnas.28.3.73 Free PMC Article
163. Harington CR.: Newer Knowledge of the Biochemistry of the Thyroid Gland. J. Chem. Soc. 1944, 193-201
<https://doi.org/10.1039/JR9440000193>
164. Glew RH, Sun Y, Horowitz BI et al.: Nephropathy in dietary hyperoxaluria: A potentially preventable acute or chronic kidney disease. World J Nephrol. 2014 Nov 6; 3(4):122-142
Published online 2014 Nov 6
doi.10.5527/wjn.v3.i4.122
165. Matsuura T and Cahnmann HJ.: J. Am. Chem. Soc. 1959, 81(4), pp 871-873
doi.10.1021/ja01513a031
166. Chemburkar SR, Deming KC, Reddy RE.: Chemistry of thyroxine: an historical perspective and recent progress on its synthesis. Tetrahedron 2010 March 13; 66(11):1955-1962
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.12.044>
167. Ma YA, Sih CH, and Harms A.: Enzymatic Mechanism of Thyroxine Biosynthesis. Identification of the "Lost Tree-Carbon Fragment". J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 38, 8967-8968.
Publ. Date: Sept. 11, 1999.
<https://doi.org/10.1021/ja992052y>
168. Mondal S, Raja K, Schweizer U, Muges G.: Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones. Angew Chem. Int. Ed Engl. 2016 Jun 27; (5527):7606-7630.
<https://doi.org/10.1002/anie.201601116>
<https://doi.org/10.1002/ange.201601116> deutsche Ausgabe
169. Carvalho DP, Dupuy C.: Thyroid hormone biosynthesis and release. Mol Cell Endocrinol. 2017 Dec 15; (4586):5-15
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.038>
170. Cahnmann HJ, Pommier J, Nunez J.: Spatial requirement for coupling of iodothyrosine residues to form thyroidhormones. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 1977 December 1; 74(12):5333-5335
<https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5333>
171. Gavaret J-M, Cahnmann HJ, Nunez J.: Thyroid Hormone Synthesis in Thyroglobulin. The Journal of Biological Chemistry 1981 September 10; 256(No.17):9167-9173
www.jbc.org/content/256/17/9167
172. Taurog A.: Molecular evolution of thyroid peroxidase. Biochemistry 1999 May; 81(5):557-562
[https://doi.org/10.1016/50300-9084\(99\)80110-2](https://doi.org/10.1016/50300-9084(99)80110-2)
173. Rousset B, Dupuy C, Miot F et al. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis and Secretion, [Uploaded 2015 Sep 2]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al., editors. Endotext [Internet] South Dartmouth (MA). MD Text, com, Inc.; 2000 - . Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285550/>
174. Greenwood Norman N, Earnshaw Alan.: Chemie der Elemente. Übersetzt von K. Hückmann 1. Auflage 1988 – Weinheim; Basel (Schweiz); Cambridge; New York: VCH 1988

175. Meyers Großes Konversationslexikon – 24 Bände: Verlag: Bibliographisches Institut
Leipzig und Wien – Auflage: 6. Gänzlich Neubearbeitete Auflage – Erschienen: 1904-1913
Jahressupplemente 1909/1910, 1910/1911, 1911/1912. Band: 1910
176. Christiansen JV, Feldthus A, Carlsen L.: (1990). Iodination of phenol. Roskilde: Risø National Laboratory.
Risø-M, No. 2850 Publication date: 1960
177. Wuilloud RG, Selar N, Sasi S et al.: Determination of 2,4,6-triiodophenol and its metabolites in human urine by anion-exchange chromatography with ICP-MS detection.
J. Anal. At. Spectrom. 2004; 19:1442-1447
<https://doi.org/10.1039/B4o4944F>
178. Clauss W, Clauss c.: Humanbiologie kompakt. Internet, Springer Spektrum 2018,
Kapitel 7: Hormonsystem des Menschen; Seiten 185-210
https://doi.org/1007/978-3-662-55850-8_7
179. Miroy GJ, Lai Z, Lashuel HA et al.: Inhibiting transthyretin amyloid fibril formation via protein stabilization.
Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 1996 December; 93(26):15051-15056
<https://doi.org/10.1073/pnas.93.26.15051>
180. Garcia-Capdevila L, López-Calull C, Pompermayr S et al.: High-performance liquid chromatography
-analysis of Bobel-24 in biological samples for pharmacokinetic, metabolic and tissue
-distribution studies. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications
1998 April 24; 708(1-2):169-175
[https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(97\)00645-2](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(97)00645-2)
181. Castro Hermida JA, Garcia-Preseido I, Gonzáles-Varleta M et al.: Activity of an anti-inflammatory
drug against cryptosporidiosis in neonatal lambs.
Veterinary Parasitology 2008 august 17; 155(3-4):308-313
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.05.012>
182. Rueda C, Fenoy S, Simón F, Del Aguila C.: Bobel-24 activity against *Cryptosporidium parvum* in cell
culture and in SCID mouse model.
Antimicrob Agents Chemother. 2008 Mar; 52(3):1150-1152.
DOI: 10.1128/AAC.01019-07
183. Parreño M, Vaque JP, Casanova I et al.: Novel triiodophenol derivatives induce caspase-independent
mitochondrial cell death in leukemia cells inhibited by Myc.
Mol Cancer Ther. 2006 May; 5(5):1166-1175.
DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0257
184. Parreño M, Casanova I, Céspedes MV et al.: Bobel-24 and Derivatives Induce Caspase-independent
Death in Pancreatic Cancer Regardless of Apoptotic Resistance.
Cancer Res 2008; 68:6313-6323.
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1054 Published August 2000
185. Kudo Y, Yamouchi K.: In vitro and in vivo analysis of the thyroid disrupting activities of phenolic
and phenol compounds in *Xenopus laevis*.
Toxicol Sci. 2005 Mar; 84(1):29-37.
DOI: 10.1093/toxsci/kfi049
186. Gonzáles A, Quitante J, Nieto J et al.: Isatin derivatives, a novel class of transthyretin fibrillogenesis
inhibitors. Bioinorganic & Medicinal Chemistry Letters 2009 September 1; 19(17):5270-5273
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.03.004>
187. Wuilloud RG, Wuilloud JCA, Vonderheide AP, Caruso JA.: Determination of iodinated phenol species at
parts – per - trillion concentration levels in different water samples by solid-phase
microextraction/offline GC-IPC-MS
J. Anal. At. Spectrom. 2003; 18:119-1124
<https://doi.org/10.1039/B300911B>
188. Kannamkumarath SS, Wuilloud RG, Jajasinghe S, Caruso J.: Fast specification analysis of iodophenol
compounds in river waters by capillary electrophoresis-inductively coupled plasma-mass-
spectrometry with off-line-phase microextraction.
Electrophoresis 2004 June 17; 25(12):1843-1851
<https://doi.org/10.1002/ejps.200305855>
189. Yamouchi, Sai G.: Charakterization of plasma triiodophenol binding proteins in vertebrates and tissue
distribution of triiodophenol in *Rana catesbeiana* tadpoles.
Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2011 Apr; 153(3):328-335
doi:10.1016/j.cbpc.2010.12.003
190. Gong T, Zhang X.: Detection, identification and formation of new iodinated disinfection byproducts
in chlorinated saline wastewater effluents. Water Research 2015 Jan 01, 69:77-86.
DOI: 10.1016/j.waters.2014.09.041

191. Liu J, Zhang X, and Li Y.: Photoconversion of Chlorinated Saline Wastewater DBPs in Receiving Seawater is Overall a Detoxification Process. *Environ. Sci. Technol.* 2017; 51(1):58-67
Publication Date: November 30, 2016
<https://doi.org/10.1021/acs.est.6b04232>
192. Dietrich AM, Mirlohi S, DaCosta WF, Dodd JP.: Flavor profile analysis and GC/MS detection of phenolic iodinated disinfection byproducts in drinking water for the USA space program. *Water Science & Technology* 1999 December; 40(6):45-51.
DOI: 10.1016/S0273-1223(99)00536-3
193. Wikipedia: Serin
<https://de.wikipedia.org/wiki/Serin>
194. Kompaktlexikon der Biologie: Serin
<https://www.spectrum.de/lexikon/biologie/serin/61156>
195. Wikipedia. Citrat-Zyklus
<https://de.wikipedia.org/wiki/Citratzyklus>
196. Stryer Biochemie: Lehrbuch; Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ.: (Autoren) 2017
8. Vollständig überarbeitete Auflage
Springer Spektrum (Verlag) 978-3-662-54619-2 (ISBN)
197. Wikipedia: Essigsäure
<https://de.wikipedia.org/wiki/Essigsäure>
198. Tuckermann R.: Diapositiv-Reihe Internet
Atmosphärenchemie – daraus: 9. Chemie der Troposphäre
www.pci.tu-bs.de/aggericke/PC5-atmos/einfuehrung.pdf
199. Barnes I, Becker K-H, Wiesen P.: Organische Verbindungen und der Photosmog – daraus:
Chemie der Atmosphäre. First published: 11 June 2007
Chemie in unserer Zeit 2007 June; 41(4)
<https://doi.org/10.1002/ciuz.200790029>
200. Drutel A, Archambeaud F, Caron P.: Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Feb; 78(2):155-164
doi:10.1111/cen.12066
201. Duntas LH.: Horm Metab Res. 2015 Sep; 47(10):721-726.
<https://doi.org/10.1055/s-0035-10559631>
202. Ventura M, Melo M, Carillho F.: Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment
Int. J Endocrinol.: 2017; 2017(4):1-9, Article ID 1297658
<https://doi.org/10.1155/2017/1297658>
203. Kühnelt D, Kienzl N, Traar P et al.: Selenium metabolites in human urine after ingestion of selenite, L-selenomethionine, or DL-selenomethionine: a quantitative case study by HPLC/ICPMS.
Analytical and Bioanalytical Chemistry 2005 Sep; 383(2):235-246
<https://doi.org/10.1007/s00216-005-007-8>
204. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S et al.: Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation.
Mediators Inflamm. 2016; 2016(1):1-12
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/6757154>
205. a) Gambardella RL, Richardson KE.: The Pathways of oxalate formation from phenylalanine, tyrosine, tryptophan and ascorbic acid in the rat.
Biochim et Biophys Acta 1977 Aug 25; 499(1):156-168
[https://doi.org/10.1016/0304-4156\(77\)90238-8](https://doi.org/10.1016/0304-4156(77)90238-8)
- b) The formation of oxalate from hydroxypyruvate, serine, glycolate and glyoxylate in the rat.
Biochim et Biophys Acta 1978 Dec 1; 544(2):315-328
[https://doi.org/10.1016/0304-4165\(78\)90100-9](https://doi.org/10.1016/0304-4165(78)90100-9)
206. Mutschler E.: Arzneimittelwirkungen-Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie
7., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1996
207. „Nuklearkatastrophe von Tschernobyl“. In: Wikipedia, Die freie Enzyklopädie. Bearbeitungsstand: 29. Mai 2019, 16.35 UTC. – Umfang 36 Blatt, 141 Einzelnachweise. URL:
https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Nuklearkatastrophe_von_Tschernobyl_&oldid=189064901
(Abgerufen: 1. Juni 2019, 15.10 UTC)
208. „Nuklearkatastrophe von Fukushima“. In: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. Bearbeitungsstand: 28. Mai 2019, 18.21 UTC. – Umfang 91 Blatt, 890 Einzelnachweise. URL:
https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Nuklearkatastrophe_von_Fukushima_&oldid=189035650
(Abgerufen: 1. Juni 2019, 15.07 UTC)

209. Volkmer M.: Radioaktivität und Strahlenschutz - Deutsches Atomforum DATF | Kernenergie im Dialog
Herausgeber: Deutsches Atomforum e.V. – Robert-Koch-Platz 4 10115 Berlin – Dezember 2012
<https://www.kernenergie.de/kernenergie.../013radioaktivitaet-u-strahlenschutz2012.pdf>
210. Gering F, Gerich B, Wirth E, Kirchner G.: Analyse der Vorkehrungen für den anlageexternen Notfallschutz für deutsche Kernkraftwerke basierend auf den Erfahrungen aus dem Unfall von Fukushima.
Herausgeber: Bundesamt für Strahlenschutz. Salzgitter 2012
URN:urn:nbn:de:0221-201204128010
211. Dressler J.: Radiotherapie: Wissenswertes für Patienten.
SDG 2009, 58 30. April 30:1-7/ Morbus Basedow, Schilddrüsenkrebs
Schilddrüsenguide – Der unabhängige Internetwegweiser zur Erkrankung der Schilddrüse (SDG)
SDG (<https://schilddruesenguide.de/thyreoditis/author/admin/30.April2009>)
212. Badische Zeitung Interview Professor Weber (Universitätsklinik Freiburg, Abteilung Nuklearmedizin)
rät von der Einnahme von Jodtabletten ab.
mit Miriam Steimer Do, 17. März 2011 um 17,27 Uhr
<https://www.badische-zeitung.de/.../professor-weber-raet-von-der-einnahme-von-jodtabletten-ab>
213. Strahlenschutzkommission (SSK); Verwendung von Jodtabletten zur Jodblockade der Schilddrüse bei einem Kerntechnischen Unfall Empfehlungen der Strahlenschutzkommission
Verabschiedet in der 247.Sitzung der Strahlenschutzkommission am 24./25.02.2001
<https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse/2011/Jodblockade.html>
214. Lengfelder E.: Empfehlungen zur Jodprophylaxe bei Reaktorunfällen (Jodblockade) zum Schutz der Schilddrüse mit speziellen Jod-Tabletten. OTTO HUG STRAHLENINSTITUT – MHM 21.03.2011, 1 S
www.ohsi.de
215. Laquai B.: 16.03.2014 Wie sinnvoll ist vorbeugender Strahlenschutz mit Kaliumjodid-Tabletten für den Fall eines Unfalls in einem Kernkraftwerk? pp. 1-9
www.opengeiger.de/Kaliumiodid. PDF
216. 0.814.515.141 Vereinbarung zwischen dem Schweizerischen Bundesrat und der Regierung des Fürstentums Liechtenstein betreffend die Zusammenarbeit im Bereich des Strahlenschutzes
Abgeschlossen am 14. September 2010. In Kraft getreten am 1. Dezember 2010.
Stand am 1. August 2018.
https://www.admin.ch/ch/d/sr/c0_814_515_141.html
217. Revision der Verordnung über der Versorgung der Bevölkerung mit Jodtabletten (Jodtabletten-Verordnung)
Stand: Oktober 2013
https://www.admin.ch/ch/d/gg/pc/documents/2421/Bericht_Jodtabletten.PDF
218. 814.52 Verordnung über die Versorgung der Bevölkerung mit Jodtabletten (Jodtabletten-Verordnung)
Vom 22. Januar 2014 (Stand am 1. April 2018)
https://www.admin.ch/ch/d/sr/c814_52.html
219. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit Einnahme von Jodtabletten als Schutzmaßnahme bei einem schweren Unfall in einem Kernkraftwerk – Informationsbroschüre
Stand Dezember 2010
<https://infokommission-kkp.de/...Einnahme...Jodtabletten.../9aab0a70-10ed-47d3-a75>.
220. Notfall- und Katastrophenpharmazie
Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe, Herausgeber. Datum: 11. 11. 2005
Deutsche Gesellschaft für Katastrophenmedizin e.V., Herausgeber. Datum 02. 04. 2009
Band 1 Bevölkerungsschutz und Medizinische Notfallversorgung 646 Seiten (URL fehlt)
Band 2 Pharmazeutisches Notfallmanagement 714 Seiten (URL fehlt)
221. Zivilschutz-Forschung Schriftenreihe der Schutzkommission beim Bundesminister des Inneren Herausgegeben vom Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe im Auftrag des Bundesministeriums des Inneren Neue Folge Band 59
Dritter Gefahrenbericht der Schutzkommission beim Bundesminister des Inneren - Bericht über mögliche Gefahren für die Bevölkerung bei Großkatastrophen und im Verteidigungsfall März 2006 ISSN 0343-5164
222. Pfeiffer GP, Hainault P.: On the origin of G → T transversions in lung cancer.
Mutat Res. 2003 May 15; 526(1-2):39-43 [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(03\)00013-7](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(03)00013-7)
223. Rakoff-Nahoum S.: Why cancer and inflammation?
Yale J Biol Med. 2006 Dec; 79(3-4):123-130 online 2007 Oct. Free PMC Article
224. Murata M.: Inflammation and cancer.
Environmental Health and Preventive Medicine 2018 Oct20; 23(1):50. 14 pp
<https://doi.org/10.1186/s12199-018-0740-1>
225. Zeuch T.: Reaktionskinetik von Verbrennungsprodukten in der Gasphase. Spektroskopische Untersuchungen der Geschwindigkeit, Reaktionsprodukte und Mechanismen von Elementarreaktionen und die Modellierung der Oxidation von Kohlenwasserstoffen mit detaillierten Reaktionsmechanismen.
Dissertation Universität Göttingen, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät 04. 07. 2003

226. Weiss JF, Hoover RL, Kumar KS.: Selenium pretreatment enhances the radioprotective effect and reduces the lethal toxicity of WR-2721
Free Radic Res Commun. 1987; 3(1-5):33-38
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed2854528>
227. Weiss JF, Srinivasan V, Kumar KS, Landauer MR.: Radioprotection by metals: Selenium.
Advances in Space Research 1992; 12(1-2):223-231
[https://doi.org/10.1016/0273-1177\(92\)90112-B](https://doi.org/10.1016/0273-1177(92)90112-B)
228. Weiss JF.: Pharmacologic approaches to protection against radiation-induced lethality and other damage.
Environ Health Perspect. 1997 Dec; 105 (Suppl 6):1473-1478
doi:10.1289/ehp.97105s61473 Free PMC Article
229. Diamond AM, Dale P, Murray JL, Grdina DJ.: The inhibition of radiation-induced mutagenesis by combined effects of selenium and the aminothiol WR-1065.
Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis
1996 Sep 23; 356(2):147-154
[https://doi.org/10.1016/0027-5107\(96\)00016-4](https://doi.org/10.1016/0027-5107(96)00016-4)

Anlage:

Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Kollegen Dr. Klaus May, Karlsruhe. Durch ihn durfte ich Herrn Prof. Dr. Andreas Schnepf und Herrn BSC Matthias Kotsch, beide Universität Tübingen, Institut für Anorganische Chemie, im Frühjahr 2016 kennen lernen. Mit Herrn Prof. Schnepf konnten Aussagen aus dem vorliegenden Beitrag unter Gesichtspunkten der allgemeinen und physikalischen Chemie besprochen werden. Auch recherchierte er wichtige Literatur für die Bewertung einiger zitierter biochemischer Beiträge und sichtete Textversionen. Herr M. Kotsch übernahm dankenswerterweise graphische Darstellungen von chemischen Formeln und angenommenen Reaktionsabläufen unter Benutzung von ChemDraw (PerkinElmer).

Mein „Computerdoktor“ Herr Steffen Seeburger, Hechingen, konnte während unserer Mühen immer wieder Trojaner, Viren und Schadprogramme auffinden und beseitigen. Er konnte mir auch oft bei PC-technischen Pannen helfen. Dafür bin ich ihm ebenfalls sehr dankbar.

Besonders möchte ich auch meinem ehemaligen Lehrer Prof. Dr. Günther Jung, früher Institut für Organische Chemie (mit Biochemie) der Universität Tübingen, für seine Diskussionsbeiträge und Überlegungen bezüglich der experimentellen Überprüfbarkeit oft eigenwilliger Ansichten danken. Er sichtete kritisch den Text und gab ferner einen Hinweis auf eine zur Bedeutung von DHA in Peptidantibiotika als Beleg (Angew. Chemie 1991(103):1067-1084).

Herrn Prof. Dr. Anton Rieker i. R., Tübingen, danke ich für die Zusendung einer klärenden ESR-Arbeit zur Chemie chinolider Strukturen.

Herrn Kollegen Dr. Heinz Sulser aus Engelberg (Schweiz) bin ich für die Überlassung seiner Promotionsarbeit an der ETH Zürich (1960) zu Dank verpflichtet, gaben doch die ihm gestellten Aufgaben und ihre Bearbeitung Anlass zum „chemischen Grübeln“.

Die gestellten Probleme wurden vermutlich bis zur Stunde nicht befriedigend gelöst. Es verbleiben somit umfangreiche interdisziplinäre Arbeitsschritte um unsere Fragmente der Katastrophenmedizin auf ein seriöses Fundament zu stellen. Der Autor setzt diesbezüglich sehr hohe Erwartungen in jetzt notwendige Aktivitäten von Experten der Allgemeinen, Organischen sowie Biologischen Chemie und Biochemie und - selbstredend – in eine konstruktive Mitarbeit fortgeschrittener Mediziner.

Die schwierigsten Aufgaben sind von der Theoretischen und Physikalischen Chemie zu stemmen. Denn nur mit Hilfe ihrer grundlegenden und sicher noch zu erweiternden Überprüfungsverfahren chemischer Empirie und Experimente ist eine Basis konsistenter und neuer, nutzbarer Informationen zu gewinnen.