

Fragmente der Katastrophenmedizin I

Manfred Müsse

Der Glucocorticoide einsparende Effekt von Natriumselenit

- eine Näherung -

Fragmente der Katastrophenmedizin I

Der Glucocorticoide einsparende Effekt von Natriumselenit – eine Näherung

Inhaltsverzeichnis	Seite
Vorwort	I
Der Glucocorticoide einsparende Effekt von Selenit (z. B. selenase®) – eine Näherung	1
Dexamethason und Selenige Säure – Voraussetzungen für einen Vergleich als free radical scavenger	3
I. Molekular-strukturelle, statische und dynamische Voraussetzungen	3
II. Voraussetzungen des chemischen Modells	4
III. Pharmazeutische und wirtschaftliche Voraussetzungen sowie Indikationsbereiche	4
IV. Aktualität	4
V. Applikations- bzw. Verordnungskriterien	5
Mechanistische Hypothesen zu Radikalreaktionen von Dexamethason und Seleniger Säure	5
Dexamethason HO· – Radikalbeteiligung durch katalytische Radikalkopplung	8
Selenige Säure HO· – Radikalbeteiligung durch reduktive HO· – Radikalkopplung	9
Entgiftung von Selenwasserstoff H ₂ Se	11
Beweis mechanistischer Hypothesen durch quantenmechanische Verfahren	12
Erläuternde Anmerkungen zur antiphlogistischen Corticoidtherapie und einem möglichen alternativen Einsatz der Selenigen Säure	14
Zusammenfassung	16
Anhang	18
Nachtrag zum Glucocorticoide einsparenden Effekt von Natriumselenit	20
Literatur	21

Werden und Vergehen molekularer Strukturen sind durch Homosynthese und Homolyse kovalenter chemischer Bindungen vorwiegend durch Elektronenpaare zwischen Nichtmetallatomen definiert. „Homo“ soll als Präfix im erweiterten Sinne für „gleichartig“ stehen. Diese Bindungen sind im Gegensatz zu denen in Kristallen, ionischen aufgebauten Teilchen oder Metallgittern streng gerichtet, mehr oder weniger polar und polarisierbar und doch durch nur kurze Reichweiten der Wechselwirkungen gekennzeichnet. Die Aufspaltung dieser Atombindungen wird durch Energieformen möglich, welche die Bindungsenergien übersteigen. Außer einem breiten Spektrum hochfrequenter UV-, Röntgen- oder korpuskularer Strahlung (Elektronen, Positronen, Alphateilchen, Radionuklide etc.) können thermische Einflüsse (Verbrennung) und chemische Verbindungen zur Trennung der „gleichartigen“ Elektronenpaare in Molekülen führen. Bei den Fragmenten verbleibt dann jeweils ein Bindungselektron, und als Produkt der Homolyse entstehen mindestens zwei hochreaktive und daher meist kurzlebige Radikale, die schnell rekombinieren oder andere Radikale aus der chemischen Umgebung binden.

Homosynthesen und Homolysen sind auch in allen Erscheinungsformen der belebten Welt radikalische Prozesse. Diese gerieten bis heute durch die überwältigenden Erfolge früher Ionentheorien des frühen zwanzigsten Jahrhunderts nicht zuletzt aber auch wegen der experimentell schwereren Zugänglichkeit der Kinetik ultrakurzlebiger Spezies in den wissenschaftlichen Hintergrund.

Aus diesem Grund beharrt die biochemische Grundlagenforschung vielfach noch auf der Vorstellung, der sogenannte „oxidative Stress“ als Quelle zahlreicher Pathomechanismen verlief wenn nicht ausschließlich, so doch originär vorwiegend über reaktive Spezies innerhalb der Organismen. Diesen stünden regulativ körpereigene antioxidativ wirksame Enzyme gegenüber. Therapeutisch könnten allenfalls deren antioxidativ wirksame Mimetika oder im Falle des Versagens konventioneller symptomatischer Pharmaka die „weniger wirksamen“ – immerhin nicht schadenden – Radikalfänger (scavenger) medikamentös angewandt werden. Eine kausale Involution hochreaktiver externer Spezies in Entzündungsprozesse, Kanzerogenesen und Alterungsprozesse wurde daher erst spät anerkannt und durch die Medizinische Chemie bis dato dennoch kaum berücksichtigt. In der Konsequenz und logischer Umkehr dieser Ansichten wurden demgegenüber hochtoxische Radikalbildner als Zytostatika im Rahmen der Chemotherapie entwickelt und ihre unerwünschten Begleiterscheinungen mit anti-phlogistischen, antiemetischen und sedierenden Schemata prophylaktisch oder begleitend versorgt. Die entsprechenden Wirkstoffe waren bezüglich der Grundlagenforschung in der Regel überaus kostenintensive Produkte oft derselben auf die Themen „Krebs“ und Immunabwehr spezialisierten pharmazeutischen Unternehmen bzw. Konzerne.

Die vorliegende Untersuchung berücksichtigt hochreaktive Radikale *außerhalb* der Organismen *und im* Organismus zunächst als pathogenetische Faktoren unabhängig von enzymatischen Prozessen, wohlwissend dass auch diverse Zellen der Immunabwehr (z. B. Lymphozyten) Hydroxylradikale und andere reaktiven Teilchen bei exazerbierenden Infektionen zu generieren vermögen - bis hin zur Autoaggression gegen körpereigenes Gewebe.

Unsere Grundüberzeugung ist, dass primär Radikale weitgehend bereits außerhalb der Organismen zu entsorgen oder zu konvertieren sind, wenn sie als Gefahrenpotentiale in großem Umfang anfallen. Nur so können antioxidativ wirkende Medikamente unabhängig von der Immunabwehr in allen hydrophilen bis lipophilen Kompartimenten unterschiedlicher Tiefen auch antioxidative Enzymsysteme (bei niedrigen Kosten) effektiv entlasten. Antiradikalische Strategien gelangen damit in den Fokus der Katastrophenmedizin sowie der Abwehr zahlreicher organotoxischer radikalbildender Kampfstoffe. Sie dienen der Prävention von Folgeschäden kontaminierter Einsatzkräften und anderer hochgefährdeter Personen sowie möglicherweise auch der Dekontamination von Oberflächen, welche mit reaktiven Spezies beschichtet sind.

Aus dieser Sicht wird das Radikalgeschehen über die bisherige biochemische und medizinische Bedeutung hinaus wieder in den Bereich der allgemeinen und physikalischen Chemie als Grundlagenwissenschaft integriert.

Herrn PD Dr. Hans-Georg Mack vom Institut für Physikalische und Theoretische Chemie (IPTC) der Universität Tübingen ist in diesem Zusammenhang für die Überprüfung der hier vorgeschlagenen chemischen Mechanismen mit quantenpharmakologischen Verfahren besonders zu danken.

Der Glucocorticoide einsparende Effekt von Selenit (z. B. selenase®) – eine Näherung:

Neuere Veröffentlichungen bestätigen unsere seit Jahren vertretene Ansicht, dass die im Metabolismus gebildeten und auch die medikamentös eingesetzten Glucocorticoide primär „freie Radikale“ detoxifizieren. Das chemisch triviale Phänomen umfasst mithin natürliche Steroide der Nebennierenrinde *NNR* (Abb. 1) sowie bekannte vollsynthetische Glucocorticoide ¹ (Abb. 2) bis hin zu den anfänglich hochaktuellen neuroprotektiven *21-Aminosteroiden*, auch „*Lazaroide*“ genannt (Abb. 3), die sowohl in der Schädel-Hirn-Traumatologie, als auch in anderen intensivmedizinischen Bereichen ^{2,3} hohe Erwartungen geweckt hatten. Von den natürlichen Steroiden besitzt *Aldosteron* den größten Einfluss auf den Natrium- und Kaliumgehalt (Na^+ , K^+) der Gewebsflüssigkeiten und damit auch auf den Blutdruck. - *Prednisolon* und *Methylprednisolon* wurden Bestandteil bedeutender synthetischer Arzneimittel. Ein stark entzündungshemmendes, synthetisches Corticoid mit Langzeitwirkung, das praktisch ohne Einfluss auf den „Mineralhaushalt“ ist aber eine definierte Potenz zur Unterdrückung der Glucocorticoid-synthese (Hemmtest!) aufweist, ist *Dexamethason* (Abb. 2). Es wird auch in der Notfallmedizin (als *Fortecortin*) und als Antidot (*Auxiloson-Spray*) eingesetzt.

Zur Bezeichnung und Weiterentwicklung von Wirkstoffen wurden ihre Atome nummeriert. Die angegebene Nummerierung der C-Atome entspricht den Regeln der chemischen Nomenklatur. Die Bezeichnung „Steroide“ leitet sich vom zentralen Sterangerüst (Cyclopentanoperhydrophenanthren-Gerüst) der Nebennierenrindenhormone ab. Je nach Anzahl der C-Atome werden Steroide (bestehend aus 18 – 30 C-Atomen) z. B. unterteilt in C-21 Steroide = Glucocorticoide, C-21 Steroide = Mineralcorticoide, C-21 Steroide = Gestagene (Das sind weibliche Sexualhormone der *NNR*), C19 - Androgene (von „andro“ = Mann) sowie in die mehr weiblichen C18 – Estrogene.

Steroide entstehen in verschiedenen Gewebsregionen und haben wohldefinierte physiologische Wirkungen. Therapeutisch wichtig sind in diesem Zusammenhang entzündungshemmende (antiphlogistische), Schwellungen verhindernde (antiödematöse), antiallergische, immunsuppressive und zellteilungseinschränkende (zytostatische) Effekte synthetischer Glucocorticoide ^{4,5}. Mit ihnen geht häufig eine beträchtliche Schmerzlinderung (Analgesie) einher.

Die genannten Wirkungen beruhen wahrscheinlich teilweise auf einer Reduktion pathophysiologischer Radikalreaktionen im menschlichen und tierischen Organismus. Eine stetige Verbesserung sowie Differenzierung dieser gekoppelten Effekte war und bleibt ein Hauptanliegen bei der Synthese neuer Glucocorticoide.

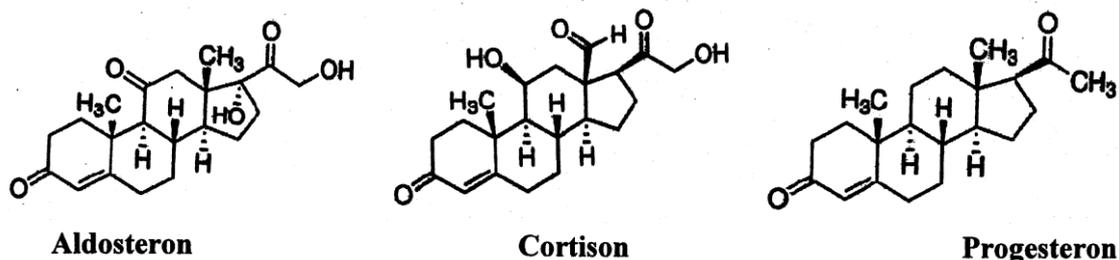


Abb. 1 natürliche Hormone der Nebennierenrinde (*NNR*) Beispiele

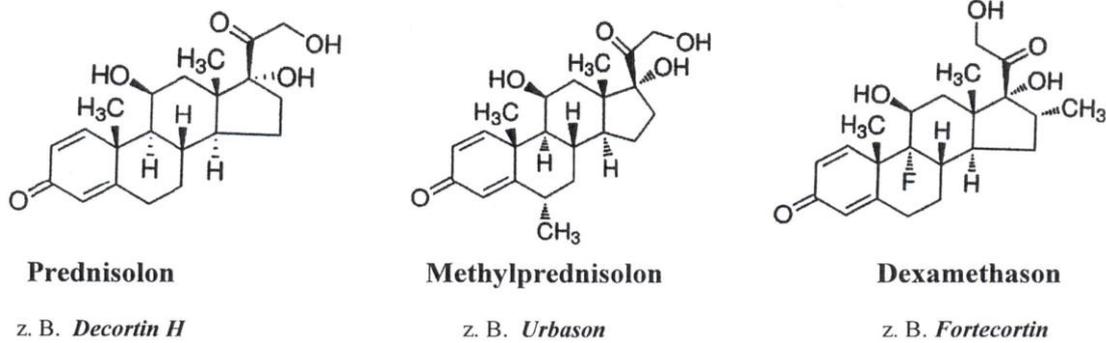


Abb. 2 **vollsynthetische Glucocorticoide** Beispiele

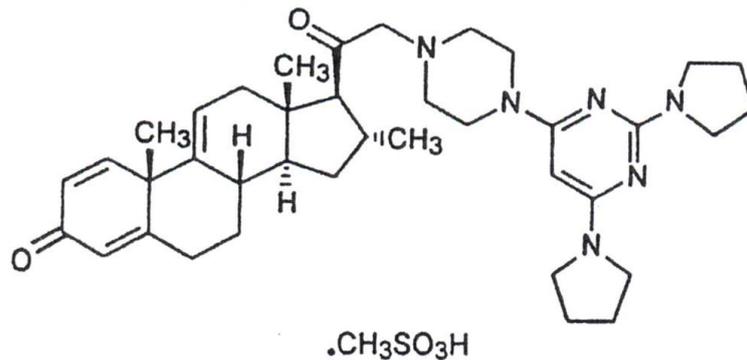


Abb. 3 **21-Aminosteroid** (z. B. *Tirilazad = Freedox* Upjohn)*

*

Eine US-amerikanische Studie zu Tirilazad = Freedox wurde laut *arznei - telegramm* (a-t) (2 / 1995 Nr. 2: 23) als Antioxidans bei mäßigen bis schweren Schädel-Hirn-Verletzungen vorzeitig abgebrochen. - Ferner ergaben sich seitens einiger deutscher Ethikkommissionen Bedenken gegen den Einsatz von Tirilazad bei Bewusstlosen mit Kopfverletzungen, deren Angehörige nicht erreicht werden konnten, so die Redaktion.

Nachfolgende Ausführungen sollen zeigen, dass Selen in Form von Seleniger Säure (H₂SeO₃) unter pathophysiologischen Bedingungen einen vergleichbaren bis drastisch stärkeren Primäreffekt erreichen kann. Er umgeht in Konsequenz der Darlegung Probleme hormoneller Art sowie immunologisch unerwünschte Folgen. Lösliches Natriumselenit, ein Salz der genannten Säure, kommt daher bei vielen entzündlichen Krankheiten, bei denen Glucocorticoide indiziert sind ⁵, als „Cortison-Ersatz“ in Betracht (so topisch, inhalativ oder systemisch appliziert, z. B. auch bei Konjunktivitis, Dermatitis und obstruktiven Atemwegserkrankungen). „Ideal“ solvatisiertes Selenit gestattet darüber hinaus Kosten in beträchtlicher Höhe einzusparen (siehe Anhang).

Die vorliegende Untersuchung vergleicht (Abb. 4) Dexamethason (Dm) mit Seleniger Säure (Se), die (z. B. als selenase® p. i.) auch intraartikulär applizierbar ist. Dexamethason wird bei entsprechender Indikationsstellung bereits seit 1962 meist als Kristallsuspension* appliziert. Dexamethason ist auch Notfall-Medikament ** und Antidot *** (Phosgen), vgl. Abb. 4, Zit. 17 .

Etwa ab 1974 steht die Rheumatoide Arthritis im Verdacht mit freien Radikalen assoziiert zu sein ⁶. Die Synovialflüssigkeit („Gelenkschmiere“) wird zum Ziel reaktiver Spezies, besonders der Superoxidanion-Radikale ($\cdot\text{O}_2^-$). Sie ist daher auf den enzymatischen Schutz durch Superoxid-Dismutase angewiesen um ihre kontinuierlicher Verdünnung zu verhindern.

Trotz fehlender Zulassung finden Selenpräparate (im Off-Label-Use = zulassungsüberschreitend) zunehmend Anwendung bei rheumatischen Erkrankungen ^{7,8} und aktivierten Arthrosen des Bewegungsapparates ⁹. Peri- und intraartikulär verabreicht wirkt Natriumselenit-Lösung angeblich besonders im Entzündungsschub auch bei sportbedingten Gelenkerkrankungen ⁹.

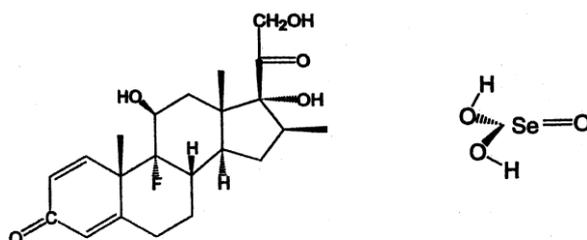


Abb. 4 **Vergleich Dexamethason mit Seleniger Säure**

z. B. als: * *Supertendin 10* (UCB) - ** *Fortecortin 10 ml* Fertigspritze (Merck) – *** *Auxiloson-Spray* (Boehringer-Ingelheim)

Retrospektiv sind sowohl strukturell-statische als auch dynamische Änderungen in der Polarisierbarkeit der Moleküle Voraussetzung für die bisher erreichte Verbesserung antiinflammatorischer Eigenschaften der verschiedenen systemischen und topischen Glucocorticoide. Bei Arzneimitteln sind darüber hinaus (s. u.) weitere Gesichtspunkte von Bedeutung.

Dexamethason und Selenige Säure - Voraussetzungen für einen Vergleich als free radical scavenger

I. Molekular-strukturelle, statische und dynamische Voraussetzungen:

Für **Dexamethason** ist anzunehmen, dass die statische und dynamische Polarisierbarkeit der Achse, die etwa in Richtung A > D des Ringsystems verläuft, von grundlegender Bedeutung ist. Sie basiert auf den „partiell chinoiden Doppelbindungen“ in den Positionen 1,2 und 4,5 , wobei u. a. positiv mesomere (+ M -) Effekte zum Tragen kommen. Dazu sind Wechselwirkungen der Fluor- und Sauerstoff-Außenelektronen (der 9 α - F - bzw. 11 β - HO - Funktion) im Sinne einer Delokalisierbarkeit der Ladung in der „ π - Elektronenwolke“ und einer weiteren Aufpolarisierung des Sauerstoffs der Carbonylfunktion durch die resultierenden Resonanzbeiträge zu bedenken. Ferner fällt die Summe positiv-induktiver (+ I -) Effekte des gesamten

Sterangerüsts parallel zu mehr lokalisierten mesomeren (+/- M -) Effekten ins Gewicht. Da der Sauerstoff, bedingt durch seine Elektronegativität in der ohnehin polaren Carbonylfunktion die Bindungselektronen stark fesselt, wird er über die Außen- und Bindungselektronen eines sich annähernden und „wechselwirkungssüchtigen“ Reaktanden im elektromagnetischen Feld der Dipol-Dipol Wechselwirkungen weiter dynamisch „negativiert“. Dabei führen Phänomene interelektronischer Abstoßung zu einer „passageren Aufblähung“ ihres reaktiven Ladungsraumes. - Die nunmehr weiträumig asymptotisch abnehmende Ladungsdichte des sp^2 -Orbitals bedeutet de facto eine „Einladung“ für jedes einsame Hydroxylradikalelektron am Carbonyl-Sauerstoff „anzudocken“. Eine Peroxidbindung mit partiell ionischen Anteilen erreicht nun relativ zum $HO\cdot$ - Radikal eine beträchtlich längere Lebensdauer. Dennoch vermag die beschriebene, jetzt „ungesättigte“ Intermediärform ein weiteres Hydroxylradikal („falls in Sicht“) mittels der sp^3 - hybridisierten C3-Radikalfunktion „einzufangen“, wonach die gebildete Peroxo-Acetalstruktur Wasserstoffperoxid ($HOOH$) abspaltet, also ein Molekül, das 10 bis 100 000 mal länger lebt als das Hydroxylradikal. Somit wird verständlich, dass Dexamehason Wasserstoffperoxid durch eine primäre „Entsorgung“ von Hydroxylradikalen auch unmittelbar bilden kann. H_2O_2 wird meistens durch Peroxidasen und Katalasen entgiftet ¹⁰.

Für **Selenige Säure** zeichnet sich bei der Dimerisierung der Hydroxylradikale zu Wasserstoffperoxid eine wohldefinierte (Se^{4+} nach Se^{-2}) verbrauchende Redoxreaktion ab, deren äußerst kurzlebige Zwischenstufen experimentell kaum fassbar sind, und deshalb allein durch quantenmechanische Methoden bewiesen werden können.

II. Voraussetzungen des chemischen Modells:

1. Der Primäreffekt vernachlässigt bei Dm und Se wegen der ultraschnellen Kinetik jeden möglichen Vorgang vergleichbar mit Enzymkaskaden, was realistisch und tolerabel ist.
2. Die chemische Umgebung beinhaltet ein wässrig-protisches bis nahezu lipophiles Mikromilieu, dargestellt durch *HOH, ROH, Acetal-* bzw. *Ketalstrukturen, Anionen, Kationen, Fettsäuren* und *Lipiden* unter der Voraussetzung statischer und dynamischer Polarisierbarkeit aller Komponenten, was ebenfalls realistisch erscheint.
3. Es werden mögliche Mechanismen aufgezeigt, welche die real auftretenden Endprodukte verständlicher erscheinen lassen sollten, ohne dass den Annahmen notwendigerweise wirkliche Abläufe und evtl. bekannte Zwischenstufen zu entsprechen hätten. Das $HO\cdot$ - Radikal ist mit ca. 10^{-9} Sekunden Lebensdauer repräsentativ für (- sofern nicht auf inerten Trägern „sessil“ -) kurzlebigste, hochreaktive Radikalspezies ^{11,12}.

III. Pharmazeutische und wirtschaftliche Voraussetzungen sowie Indikationsbereiche:

Die Darreichungsformen und Preise beziehen sich auf die Angaben der „Roten Liste 93“ ¹³ Die Indikations- und Anwendungsbereiche entsprechen den Beipackzetteln. Etwaige Konzentrationsänderungen sind mithin später zu berücksichtigen.

IV. Aktualität:

1. Bradytrophe (d. h. überwiegend durch Diffusion ernährte Gewebe) sind mehr als andere von einem nachgewiesenen Selenmangel betroffen. Therapeutische Konsequenzen wurden daraus bisher nicht gezogen! Deshalb nehmen Verschleißkrankheiten und ihre Folgekosten weiter zu. Die Ausführungen stützen sich auf erste Erfahrungen ⁹.
2. Glucocorticoide führen im Rahmen länger wählender Applikationen und einer intendierten Immunsuppression oft zu metabolisch unerwünschten Begleiterscheinungen ^{4,14}.

Die bekanntesten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind gemäß Mutschler ⁵:

- Suppression der endogenen Cortisolsekretion und ein iatrogenes Cushing-Syndrom
- Einschränkung einer spontanen Belastbarkeit
- Wiederaufflammen latenter Infekte
- Wundheilungsstörungen
- Muskelatrophie
- Wachstumshemmung bei Kindern
- diabetogene Wirkung
- Osteoporosegefahr

Daher fokussiert die vorliegende Untersuchung auf eine **Primärkonversion** hochreaktiver Spezies und damit auf eine möglichst weitgehende Vermeidung Arzneimitteltherapie bedingter Pathomechanismen.

V. Applikations- bzw. Verordnungskriterien:

1. Glucocorticoide sind vielfach unverzichtbar und *nicht* grundsätzlich durch Selenit ersetzbar. Selenit sollte jedoch nicht mit Glucocorticoiden in einer Spritze aufgezogen oder in Infusionen simultan verabreicht werden. Auch darf Selenit nicht mit oxidablen Pharmaka, wie den Vitaminen C, E, D, K etc. sowie Aminosäuren zu Lösungen gemischt werden, vor allem nicht, wenn letztere Übergangsmetallionen in hohen Oxidationsstufen enthalten: Denn
 - Interaktionen sollen möglichst ausgeschlossen werden!
 - damit entfällt auch jeder ohnehin absurde polypragmatische Therapieansatz.
 - die Absetz-Problematik einer Glucocorticoid-Vorbehandlung ist unbedingt zu berücksichtigen!
2. Was die zirkadian-optimierte Applikation betrifft, wird eine Gabe von Selenit am frühen Vormittag empfohlen unter anderem zur Entlastung der *hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse* und speziell des „Glucocorticoidsystems“ unter *Stress* ¹⁵⁻¹⁷. Der Begriff geht auf den Ungarischen Endokrinologen Hans Selye zurück und beschreibt einen unspezifischen Anpassungszwang. Selye erkannte die Bedeutung von Cortisol als „Stress-Hormon“.

Mechanistische Hypothesen zu Radikalreaktionen von Dexamethason und Seleniger Säure:

Dexamethason reagiert mit Hydroxyl- bzw. Alkoxyradikalen sehr wahrscheinlich primär unter Bildung von Wasserstoffperoxid (HOOH) bzw. Organoperoxiden (HOOR, ROOR). Die Reaktion verläuft im Organismus teils protisch (d. h. in schwach saurer, wässriger Umgebung) teils auch aprotisch (in einem mehr lipophilen, physiologischen bis pathophysiologischen Milieu der Zellmembranen und Gewebe) ab. Es wird ein bezüglich der H–O - Radikale katalytischer Kopplungsmechanismus konzipiert. Weiter wird angenommen, dass der genannten Primärreaktion, bedingt durch Resonanzstabilisierung der zwitterionischen, halbchinoiden Struktur des A-Ringes von Dm eine hohe und auch „realistische“ Wahrscheinlichkeit entspricht. Radikale oxidieren am Carbonyl-Sauerstoff (O=C<) insofern, als an jedem Sauerstoffatom Oktettkonfiguration und für das einsame Radikalelektron Spinpaarung erreicht wird. Es ist ferner anzunehmen, dass die „L*-Ladungsdichte“ am C3 – Carbonyl-Sauerstoff bei Annäherung eines „reaktiven“ Teilchens „aufweicht“ (interorbital electron repulsion), und daher bevorzugt hier ein Radikalangriff stattfindet. „L*“ soll die angeregte L-Schale andeuten. Durch diese Hydroperoxylierung entsteht natürlich in der Ringposition 3 erneut ein Radikal, nämlich ein C3 – Radikal, mit einem „ungesättigten“ sp³ - hybridisierten Kohlenstoffatom. Ein weiteres Hydroxylradikal kann unmittelbar unter Sättigung andocken. Aus dieser intermediär instabilen C3-Peroxy-Acetalstruktur wird unter Prototropie (Wanderung eines Protons H⁺) und si-

multaner Regeneration der C3-Carbonyl-Funktion ein Molekül Wasserstoffperoxid irreversibel abgespalten. - Bei starker Entzündung (mit angenommen höherer HO · - Dichte) wird Dexamethason erneut wirksam oder über andere molekulare Positionen selbst radikalisch abgebaut. Dexamethason ist somit verständlicherweise ein *schnell* wirkendes Notfallmedikament ¹⁸.

Zwei bekannte technischen Verfahren zur Synthese von Wasserstoffperoxid lassen die bezüglich der Carbonyl-Funktion hier vermuteten Annahmen als begründet erscheinen: Das kostengünstige „*Anthrachinon-Verfahren*“ (I.G.Farben / BASF) startet die *Autoxidation* von 2-Ethylanthrahydrochinon zu 2-Ethylanthrachinon, wobei nach Einengung und Extraktion *Wasserstoffperoxid* anfällt. Das 2-Ethylanthrachinon wird in organischen Phasen gelöst, gereinigt und mittels Wasserstoff und Raney-Nickel-, oder Palladium- bzw. Platinträgerkatalysatoren wieder zu 2-Ethylanthrahydrochinon reduziert (Abb. 5)

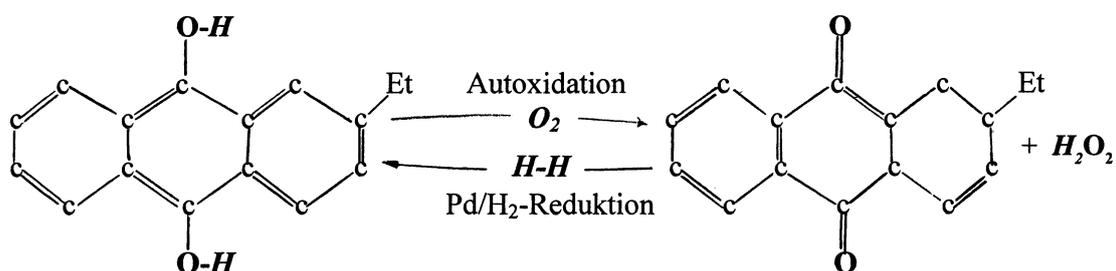


Abb. 5 *Anthrachinon-Verfahren*¹⁹⁻²¹

Das *Shell-Verfahren* beinhaltet die Oxidation ausgehend von Isopropanol über 2-Peroxisopropanol zu Aceton. Es wird kaum noch angewandt (Abb. 6) .

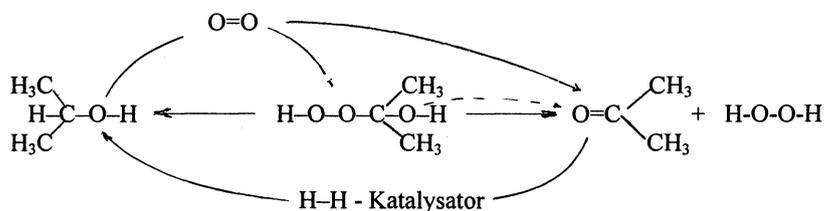


Abb.6 *Shell-Verfahren* ¹⁹⁻²¹

Beide Verfahren verlaufen katalytisch - radikalisch. Es treten radikalische Intermediate auf. Auch Oxidationen mit SeO₂ bzw. Seleniger Säure (Riley-Reaktionen) sowie viele Dehydrierungen in der Organischen Chemie (z. B. die 1,2-Dehydrierung von Corticosteron) folgen radikalischen Mechanismen ²²⁻²⁵ mit eingeschränkten Ausbeuten.

Die Frage erscheint nun berechtigt, ob sich eine mögliche Dimerisierung von HO· zu H₂O₂ an der Selenyl-Funktion als ein *vergleichbarer* katalytischer Prozess erweist. Sie ist zu verneinen angesichts der sehr unterschiedlichen Reduktionsenergien für >CO und >SeO: Carbonylstrukturen sind im Gegensatz zu Selenylstrukturen nur mit hohem Energieaufwand reduzierbar, was mit dem relativ größeren Kernabstand der N-Schale gegenüber demjenigen der L-Schale sowie den vielfachen und unterschiedlichen Abstoßungspotentialen zwischen den Elektronen des Selen im Verhältnis zu den Elektronen des Kohlenstoffs abhängt. Die besonderen Bindungsmöglichkeiten und Hybridisierungen zwischen C-Atomen ergeben, dass Carbide (als salzartige Methan-, Ethen- oder Ethinide und gelegentlich metallartige nichtmolekulare Einlagerungsverbindungen) mit den überwiegend kovalent strukturierten Seleniden unvergleichbar sind ^{26,27} Daher ist für Selenige Säure im Prozess der primären Radikalkonversion eine spezifische Se⁴⁺ — Se²⁺-verbrauchende Redoxreaktion zu erwarten.

Selenige Säure wird mittels der genannten Radikale und H^+ leicht entweder zu elementarem, atomarem $Se^{+/-0}$ „in statu nascendi“ oder durchgehend zu Se^{2-} reduziert, wobei ebenfalls HOOH, HOOR bzw. ROOR anfallen. Bei „durchgreifender“ Reduktion wird Selenige Säure über Selen in statu nascendi ($Se^{+/-0}$) hinaus in Selenwasserstoff (H_2Se) bzw. $RSeH$, $RSeR$ und R_3Se^+ überführt. Die stufenweise Methylierung dient der metabolischen Entgiftung von Selenwasserstoffverbindungen ²⁸⁻³⁰. $Se^{+/-0}$ folgt, wie ein Teil der reduzierten Zwischenstufen lebenswichtigen, hier nicht zu diskutierenden Stoffwechselwegen. - Die Reaktion findet im protischen (H^+ haltigen und wässrigen) Milieu d. h. nicht innerhalb der rein lipophilen Bilayer-Membranen statt. Aus der Darlegung ergeben sich eine untere ($Se^{+/-0}$) und eine obere (Se^{-2}) Grenze der Radikaldetoxifikation pro Mol Se^{+4} (u. G. und o. G. genannt).

Dm: MW: 392.4665
Se: MW: 78.96

Beachte: „ = “ vor dem Faktor $f \times 10^{18}e$ μmol bedeutet nachfolgend „kleiner oder gleich“ f mal 10 hoch 18 Elektronen - und μmol bedeutet 10^{-6} mol. Die relativen Detoxifikationspotentiale bezogen auf Radikale der genannten Art (also mit einem einsamen Elektron) ergeben sich dann gemäß einem „ *Modell stark verdünnter Radikalpräsenz* “ wie folgt:

Dm: 1.0000 mg =	2.548 μmol		entspr. $1.5344 \times 10^{18}e$
Se: 100 μg =	1.2665 μmol	entspr. u. G. : $3.015 \times 10^{18}e$	entspr. o. G. : $4.576 \times 10^{18}e$
1000 μg =	12.6646 μmol	$30.507 \times 10^{18}e$	$45.760 \times 10^{18}e$

Relative Detoxifikationspotentiale ausgedrückt in μg :

u. G. :	Se : Dm =	19.882 : 1	also rund 20 : 1
o. G. :	Se : Dm =	23.858 : 1	also rund 24 : 1

Beispiel:

Wirkungseintritt des Selenits: bereits ab $1,0\mu g = 0.01267 \mu mol$ (enthalten z. B. in 1/100 Ampulle selenase®). Dies entspricht etwa 2 Tropfen / Auge z. B. bei einer Bindehautentzündung! *

*Reaktive Spezies stehen im Focus ophthalmologischer Forschung zu Pathomechanismen. Hierzu zählen nach einem Beitrag von A. J. Augustin die diabetische Retinopathie sowie die altersbedingte Makuladegeneration. Siehe den Beitrag: Augustin AJ.: Was ist oxidativer Stress? - <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029s-0029-1245125> *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010; 227: 90–98 und die dort angegebene Literatur (Sonderdruck für private Zwecke des Autors). Niedermolekulare Antioxidantien könnten, nach Meinung des Autors, einen therapeutischen Ansatz liefern. Die primäre Radikalkonversion ist in der Augenheilkunde jedoch (noch) kein Thema.

Die nachfolgenden sehr vereinfachten Bilder (S.8 – S.11) sollen zwei unterschiedliche Typen der Entgiftung von Hydroxylradikalen aufzeigen, wobei jeweils das in wässrigem Mikromilieu erheblich länger lebende und viel weniger toxische Wasserstoffperoxid ^{11,12} abgespalten wird. Dabei treten, angedeutet durch „Resonanzpfeile“ \leftrightarrow sogenannte „mesomere“ bzw. „Resonanz-Strukturen“ auf. Sie werden auch als „Valenzstrukturen“ oder „Grenzstrukturen“ bezeichnet.*

* Diese Begriffe gehen auf Näherungsrechnungen von Atombindungen zurück. Siehe dazu z. B. Kap.1 in H. A. Staab: Einführung in die theoretische organische Chemie, 4. Aufl., Weinheim 1970 und die dort angegebene Literatur .

Bei deren Darstellung (eine davon symbolisiert ein „Biradikal“) erscheinen gepaarte Bindungselektronen als kurze „Valenzstriche“. Entkoppelte „einsame“ Elektronen werden dagegen durch Punkte (bzw. vertikale Einzelpfeile) angedeutet und sollen deren Radikal-Charakter betonen.

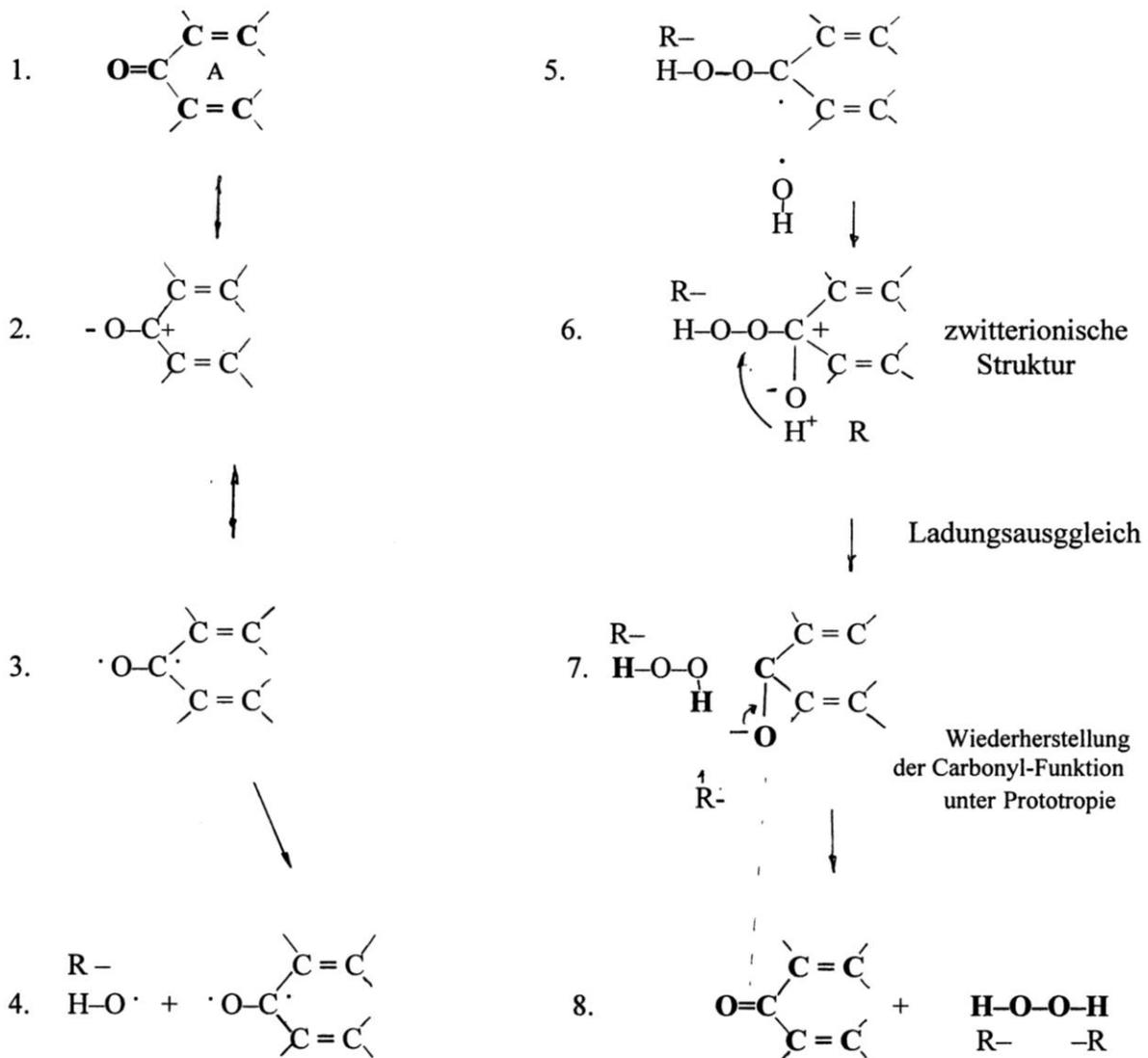
Die Teildarstellung von Dexamethason beschränkt sich auf den bezüglich eines Hydroxylradikalangriffs relevanten Teil des A-Ringes (siehe z. B. Wikipedia „zyklische Kohlenwasserstoffe“).

Dexamethason

H-O· - Radikalbeseitigung durch katalytische Radikalkopplung

am A-Ring (Teildarstellung) von Dexamethason:

R- soll mögliche organische Gruppen symbolisieren



Ergebnis: Wasserstoffperoxid entsteht durch katalytische H-O· - Radikalkopplung

Abb. 7 Stationär-katalytischer Dexamethason-Mechanismus

Selenige Säure

H-O· – Radikalbeseitigung durch reduktive H-O· – Radikalkopplung
„eine Se⁴⁺ → Se²⁺ verbrauchende Redoxreaktion“

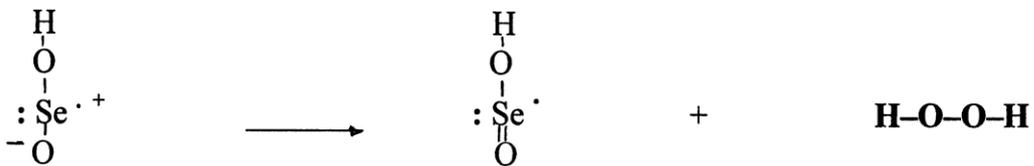
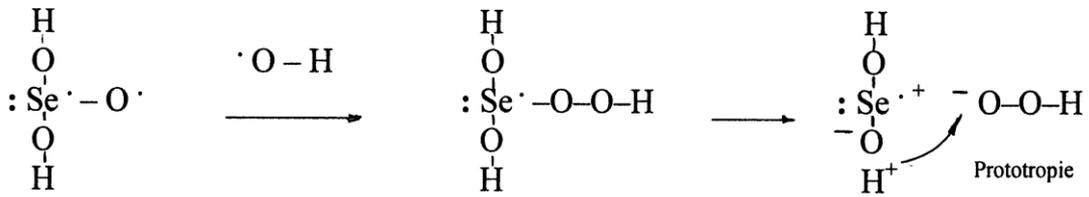
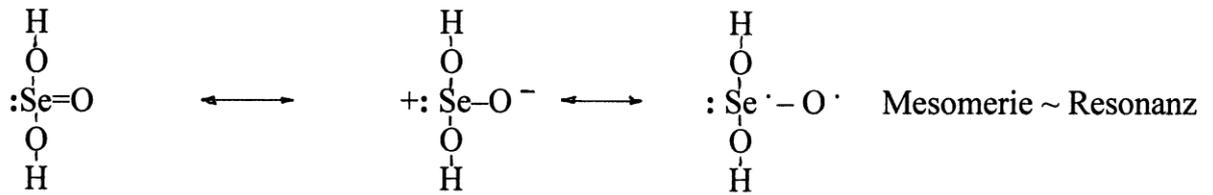
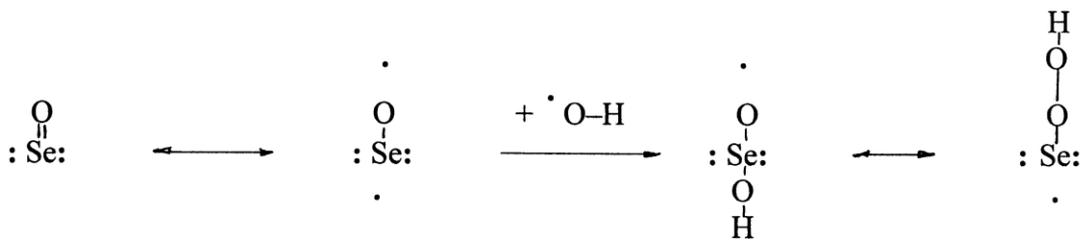
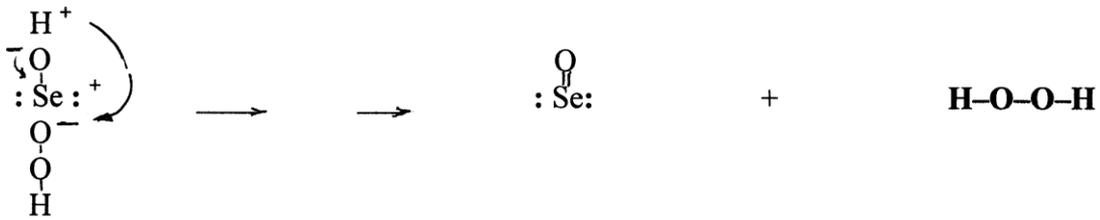
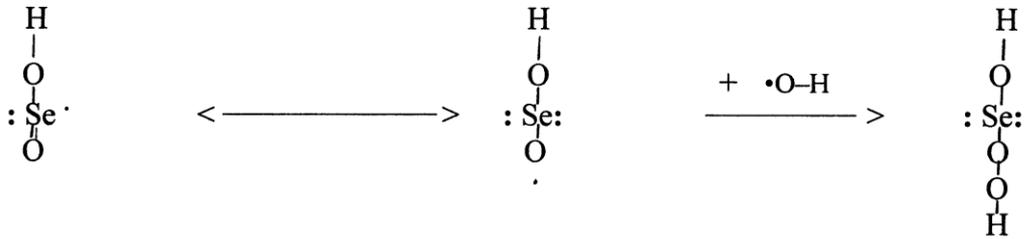


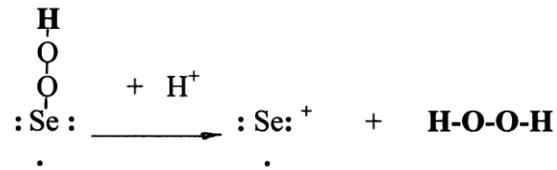
Abb. 8 1. Wasserstoffperoxid-Generierung durch Selenige Säure



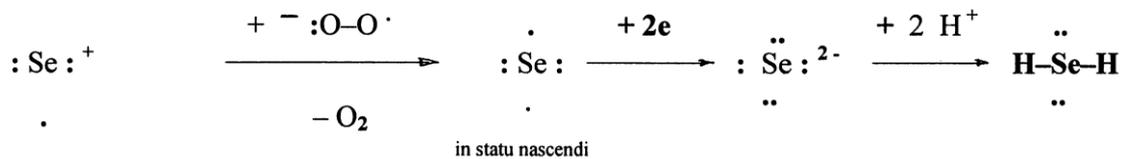
Valenz-Isomerisierung als < Chemo-Bremse > *

*Die < Chemo-Bremse > läuft wegen Ausbildung zweier Isomere auf eine systemische Verzögerung der Reaktionskinetik hinaus.

Abb. 9 2. Wasserstoffperoxid-Generierung durch Selenige Säure



Mögliche Fortsetzung im Stoffwechsel mit dem Superoxidanion-Radikal:



peroxisomal Beispiel: Superoxidanion-Radikal + Elektronen der Atmungskette

Abb. 10 3. Wasserstoffperoxid-Generierung durch Selenige Säure und Bildung von H₂Se

Entgiftung von Selenwasserstoff H₂Se²⁸⁻³⁴

Sie erfolgt durch Methylierung von H₂Se zu Monomethylselen (CH₃SeH) bzw. Dimethylselen (CH₃)₂Se oder durch Bildung von Trimethylselenonium-Salzen (wie z. B. (CH₃)₃Cl). Dimethylselen gilt als noch giftig, kann jedoch abgeatmet werden. Trimethylselenonium-Salze sind nierengängig.

Nach neuerer Literatur muss zwischen einer physiologischen Selenausscheidung und der Ausscheidung unter beginnenden Anzeichen einer Selenvergiftung unterschieden werden. Danach sind methylierte Selenverbindungen in der Atemluft oder im Urin eher dem pathophysiologischen Stoffwechsel nach erhöhter Selenaufnahme oder einer Intoxikation zuzuordnen^{32,33}.

Andererseits wurde die Glykosylierung des Selenwasserstoffs als wichtigster physiologischer Ausscheidungsvorgang entdeckt. Bei nichtbelasteten Probanden konnten daher methylierte Selenprodukte im Urin nicht nachgewiesen werden³⁴.

Beweis mechanistischer Hypothesen durch quantenpharmakologische Verfahren ³⁶⁻³⁸ :

1999-2000 wurden erstmals von H-G. Mack zur Überprüfung der beschriebenen Hypothesen *ab initio*- und *Dichtefunktionalberechnungen* durchgeführt und gleichzeitig die Abfolge der kurzlebigen Zwischenstufen in den zugehörigen Reaktionsabschnitten mittels rechnergestützter bildgebender Verfahren zur Darstellung gebracht. Grundlage hierfür war die inzwischen bekanntgewordene hervorragende Übereinstimmung zwischen experimentellen und z. B. spektroskopisch ermittelten Molekülstrukturen sowie entsprechenden *ab initio* fundierten Darstellungen. Des Weiteren bestand Gewissheit darüber, dass auch reaktive Zwischenstufen zwar ultraschnellen, diskontinuierlichen aber definierten strukturbildenden Radikalmechanismen folgen müssen. Bisher liegt diesbezüglich keine vergleichbare Untersuchung vor! – Verfahren dieser Art haben aus mehreren Gründen eine herausragende Bedeutung sowohl für die Pharmazeutische Chemie als auch für die Intensiv- und Katastrophenmedizin. Einige Gedanken sind daher zu erörtern z. B. aus dem früheren Beitrag von R. Ahlrichs: *Was leisten heute ab-initio-Rechnungen?* ³⁵ Bereits 1988 deutet der Autor die bahnbrechenden Nutzeffekte der um CI-Methoden erweiterten SCF-Verfahren an. Dem Chemiker werden wichtige Hilfsmittel zum Verständnis von Stabilität und Reaktivität aus der Molekülstruktur d. h. aus Bindungslängen, -winkeln, Kraftkonstanten und intermolekularen Kräften verfügbar. Relativistische Korrekturen im Sinne von P. Dirac gestatten sodann auch den Einbezug schwerer Elemente des PSE in die faszinierende Sicht der Hybridisierung um vielfältige chemische Wechselwirkungen zu begreifen. Reinhard Ahlrichs verbirgt dennoch nicht die Probleme mit Anliegen unserer Vorstellungen, wenn er auf die Schwierigkeit der Berechnung von Bindungsbrüchen verweist, aus denen ja „die von uns beschworenen Radikale“ hervorgehen. *Homolyse* und *Homosynthese* passen offenbar nicht in das „Ionen-zentrierte Denken“ der Chemiker seiner Zeit. – Dagegen hat sich H.-G. Mack Verdienste erworben um die Abfassung der Grundsatzschrift „**Dexamethason und Selenige Säure als Beispiel für ultraschnell wirksame direkte Radikalfänger: quantenpharmakologische Untersuchungen**“ (2001/2) ³⁶ sowie in Zusammenarbeit mit V. Maier und M. Müsse um ein Abstract + Poster zum Kongress der American Association of Clinical Chemistry (Philadelphia 14. Jan. 2003) ³⁷ mit dem Titel „**Dexamethasone a free radical scavenger?**“. Darüber hinaus konnte er mehrfach zu den Themen „**Quantenpharmakologie: Überprüfung von Arzneimittelwirkungen mit Hilfe von quantenchemischen Verfahren**“ und „**Reperfusionsschäden in der Intensivmedizin**“ (2000-2002) ³⁸ anlässlich *ärztlicher Pflichtfortbildungen* sowie bei *Veranstaltungen der Landesapothekerkammer NW* in Stuttgart (Leitender Stadt-Apotheken-Dir. Dr. M. Sinn) vortragen. Hierbei konnte H-G. Mack auch die de facto „Unbezahlbarkeit klinischer Studien“ auf der Basis ultraschneller Pathomechanismen erörtern.

Die Bedeutung seiner computerchemischen Leistung wird nach Max C. Holthausen von der Goethe Universität Frankfurt, Institut für Anorganische und Analytische Chemie, in einem Beitrag „Computational Chemistry -Verständnis von Struktur und Reaktivität mit Hilfe der Quantenchemie“ deutlich: „...**beispielsweise liefern quantenchemische Untersuchungen an Reaktionsmechanismen detaillierte Einblicke in die Natur von Elementarschritten oder reaktiven Intermediaten, wie sie mit experimentellen Mitteln allein prinzipiell nicht zu erhalten sind**“ ³⁹ aus einer Broschüre der Universität S. 36 (2009?).

In diesem Zusammenhang sei auf die zwei **Nobel Lectures** von **John A. Pople** (Dec. 1998): < **Quantum Chemical Models** > ⁴⁰ und **Walter Kohn** (Jan. 1999): < **Electronic Structure of Matter – Wave Functions and Density Functionals** > ⁴¹ in der Zeit des *Beweisnotstandes* zur vorgestellten Thematik hingewiesen. (www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates1998/1999/pople-lecture.html/ kohn-lecture. html.)

Auch ab initio und Dichtefunktionalverfahren sind nicht frei von Unsicherheiten und den daraus folgenden interpretatorischen Problemen. Auch darauf konnte H.-G. Mack hinweisen. Dies hängt offenbar mit Energiebarrieren zusammen, innerhalb derer der Rechner diverse Wege einschlagen kann, so Mack ⁴². Das soll an zwei Abbildungen gezeigt werden:

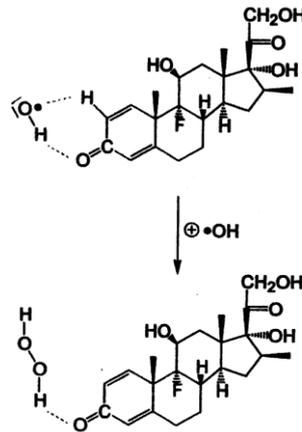


Abb. 11 alternative Dimerisierung der Hydroxylradikale

Nach Abb. 11 könnte Wasserstoffperoxid auch unter Verzicht auf Resonanzphänomene mittels H-Brücken gebildet werden, die ja ebenfalls zu einer Aufpolarisierung der Carbonylfunktion beitragen .

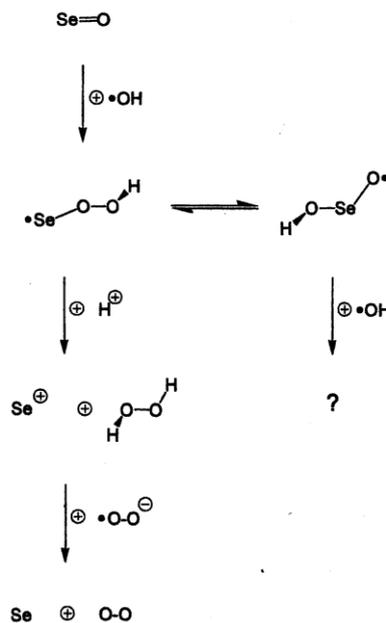


Abb. 12 Geht die Selenige Säure fremd?

H.-G. Mack hat an diesem Beispiel versichert, dass der Rechner diesen Weg allein vorgeschlagen hat, offenbar einen Weg in die Sackgasse mit der möglichen realistischen Bedeutung einer kinetischen „Chemobremse“.

Erläuternde Anmerkungen zur antiphlogistischen Corticoidtherapie und einem möglichen alternativen Einsatz der Selenigen Säure

Seit der Therapie der *Rheumatoiden Arthritis* mit *Cortison* durch Philip S. Hench 1948 sind Glucocorticoide in der Pharmakotherapie stark entzündlicher und immunologischer Prozesse unverzichtbar^{1,43-45}. Neben Erkrankungen des Bewegungsapparates wurden sowohl akute als auch chronisch-inflammatorische Haut- und Atemwegserkrankungen⁴⁶⁻⁴⁸ zu den wichtigsten Anwendungsdomänen bevorzugt synthetischer Hormonderivate⁵. Ein tieferes Verstehen und Abwägen ihrer gewünschten und ungewollten Effekte erscheint daher angebracht^{5,49-52}.

Barnes und Adcock referierten unlängst die molekulare Basis der antiinflammatorischen Potenz von Glucocorticoiden^{49,50}. Der Leser gewinnt Erkenntnisse bezüglich ihrer Funktion im Netzwerk entzündungsrelevanter Cytokine und der sie codierenden Gene. So wurde zur Ligandenbindung ein intrazellulärer Glucocorticoid-Typ-II-Rezeptor postuliert, der u. a. mit den sogenannten „Glucocorticoid-Respons-Elementen“ koppelt. Diese sind in den erwähnten Genen zahlreich lokalisiert und ermöglichen erst deren Induzierbarkeit. Direkte Interaktionen der Glucocorticoide mit weiteren für Entzündungsvorgänge wichtigen Transkriptionsfaktoren, wie z. B. AP-1, ein Transkriptionsfaktor-Aktivator-Protein und NF κ B (Nuklear Faktor kappa B) wurden beschrieben. Der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF- *alpha*) und Phorbol ester erhöhen die AP-1-Bindung an die DNA, ein Vorgang, der durch Glucocorticoide inhibiert wird⁴⁹. – Abgesehen von molekularbiologisch-pathobiochemischen Grundlagen der Entzündung ist der Äquivalenzbegriff der Glucocorticoid-Therapie erneut ein Forschungsthema. So wurden Abweichungen von einer bisher anerkannten Umrechenbarkeit der Dosen aufgezeigt, z. B. vergleichsweise bei Methylprednisolon versus Prednisolon. Beide Wirkstoffmoleküle unterscheiden sich formal durch die Methylgruppe in 6-Stellung. Gemäß bekannter Äquivalenztabelle sollte ein Wirkungsverhältnis von 4:5 bestehen, was sich so nicht immer halten lässt⁵¹.

Molekularbiologische und klinisch-pharmakologische Ansätze stützen sich auf überaus komplexe Untersuchungen zeitlich fortgeschrittener Entzündungsvorgänge in einem sich physiologisch selbst regulierenden psycho-neuro-endokrinen Netzwerk kompetenter Mediatorsubstanzen^{47,48,52}. Dabei sind die Grundlagen inflammatorischer Startprozesse noch weitgehend unbekannt. Nur wenige Publikationen zur antiödematösen Spontanwirkung synthetischer Glucocorticoide antizipieren ursächlich ihre Involution in die primär relevante Entsorgung freier Radikale⁵³⁻⁵⁶. Doch es werden weder Mechanismen noch überzeugende Vorstellungen zum Abfangen dieser Radikale durch Glucocorticoide entwickelt. Grundsätzlich wird das Phänomen „oxidativer Stress“⁵⁷ weiter konventionell aus Symptomen abgeleitet⁵⁸. – Die als reaktive Sauerstoffspezies (ROS) bezeichneten Teilchen (im Allg. mit einem ungebundenen Elektron) sind von grundlegender Bedeutung für alle unter diesem Begriff *oxidativer Stress* subsumierten Vorgänge, welche bei exzessiver Pathogenese besonders kurzlebiger ROS-Formen zum Tragen kommen. Als Folgen von klinischer Relevanz werden Lipidperoxidationen an Membranen von Zellorganellen, Zellen, Gewebsarealen sowie die radikalbedingte Zerstörung der Erbsubstanz diskutiert⁵⁹⁻⁶¹. Laut neuerer Literatur erschwert bei einigen Krankheitsbildern die Entwicklung von Resistenzen^{62,63} den Einsatz entzündungshemmender Glucocorticoide. In rezeptorabhängigen Prozessen können Dexamethason⁶⁴ und gemäß einer Metaanalyse besonders auch Corticosteron bei anhaltendem Stress selbst die Produktion von Sauerstoffradikalen induzieren⁶⁵. Verschleiß und Alterung diverser Gewebe folgen vermutlich einer moderateren Lipidperoxidation und retardiertem oxidativen Stress^{61,66}.

Mit zunehmender Molekülgröße unterliegen bevorzugt synthetische Glucocorticoide selbst dem Abbau durch Radikale. Zu diesem therapierelevanten Thema liegen aber bisher keine Untersuchungen vor. - Was ist also von Glucocorticoiden im Entzündungsprozess verlässlich zu erwarten? Wirkt Cortison biologisch bzw. medizinisch auch „spontan“ als Radikalfänger? Und gibt es vielleicht andere vergleichbar schnell wirkende antiinflammatorische Pharmaka?

Einfache systematische Berechnungen zum Verhältnis von chemischer Struktur und biologischer Aktivität für Glucocorticoide fehlen, was kaum begreiflich ist: Auch in der pharmazeutischen Grundlagenforschung sind seit über zwanzig Jahren computergestützte, statistische Verfahren „en vogue“. So begründete C. Hansch in den siebziger Jahren die Methode der „Quantitativen Struktur-Wirkungs-Beziehung“ (QSAR)^{67,68}, das „**Hansch-Verfahren**“. Zunächst als extrathermodynamisches Modell konzipiert, entwickelte sich diese *Multiparameter-Regressions-Analyse* weiter in Richtung verbesserter, laufend modifizierter Berechnungen, die nahezu alle relevanten physikalisch-chemischen Parameter des zu untersuchenden Wirkstoffmoleküls, seiner Umgebung und Kompartimentierung bis hin zum Wirkstoff-Rezeptor-Komplex einzubeziehen versuchte (**3D-QSAR**)⁶⁹. Biologische Aktivität gilt danach nicht mehr als eine ausschließlich von der „freien Energie“ linear abhängige Größe. Aber weder das monographische Werk „*3D QSAR in Drug Design*“ Editor H. Kubinyi⁷⁰, noch Übersichtsartikel^{71,72} noch ein neuer Beitrag des Autors⁷³ leisten einen Beitrag zum Verständnis radikalbedingter Erkrankungen. In den vergangenen Jahren sollten Dissertationen quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen für Glucocorticoid-Therapien bei verschiedenen Krankheitsbildern mit Entzündungscharakter aufzeigen. Dabei wurden aber (unter Missachtung des zugrunde liegenden Radikalgeschehens) nur Erkenntnisse auf der Ebene einer sekundären (nicht erkannten) Radikalkonversion gewonnen⁷⁴⁻⁷⁶. In seinem Beitrag „*Drug research: myth, hype and reality*“ resümiert Hugo Kubinyi folgerichtig: „*Structure-based and computer-aided approaches can only be as good as the medicinal chemistry they are based on*“⁷⁷.

Um die Weiterentwicklung dieser Verfahren ist es still geworden. Unbefriedigende Planungen von Derivaten und vermeidbare Neusynthesen bleiben weiterhin „scheinbar“ unabwendbare Folgen. Obwohl moderne spektroskopische Methoden zur Ausbildung von Pharmazeuten gehören und ESR-Techniken zur Entwicklung stabiler Spin-Sonden⁷⁸⁻⁸⁰ an Bedeutung gewinnen, konnte die Arzneimittelforschung bisher keinen Beitrag zu einer kausalen Therapie radikalinduzierter Erkrankungen leisten.

Zusammenfassung

Das vorgeschlagene sehr vereinfachte Modell von Dexamethason, als einer Leitsubstanz der Glucocorticoide, versucht exemplarisch einige Eigenschaften zu beleuchten, die den antiinflammatorischen Soforteffekt und die entzündungshemmende Potenz der genannten Pharmaka verständlich machen könnten. Vergleichend wird die Selenige Säure betrachtet unter der Prämisse einer *primären* und mithin vergleichbaren Entzündungsabwehr. Voraussetzungen für dieses eingeschränkte Modell:

- I. Es bedient sich *mechanistischer Vorstellungen* bezogen auf Reaktionen von Glucocorticoiden vom Dexamethason-Typ bzw. der Selenigen Säure mit H-O· - Radikalen.
- II. Das Vorgehen ist *axiomatisch* und *deduktiv* bezüglich einer Struktur-Wirkungs-Analyse. „Axiomatisch“ bedeutet hier eine Bezugnahme auf nicht weiter anfechtbare Naturfakten.
- III. Es ist *nicht quantitativ* im Sinne der *Hansch-Analyse*.
- IV. *Selenige Säure* wird bezüglich der spontanen *Hydroxyradikalentgiftung*, die unabhängig von Enzymen verläuft, als ein Molekül angenommen, das mit *Dexamethason* zumindest hinsichtlich der Wirkung (endogen und / oder exogen appliziert) *vergleichbar* ist.

Versuch einer reflektierenden, vorläufigen und kritischen Begründung

- I. *Mechanische Vorstellungen* bezieht sich hier auf Reaktionsmechanismen, die gegebenenfalls durch quantenmechanisch fundierte ab initio Rechnungen, gekoppelt mit Dichtefunktionalverfahren, zu überprüfen sind.- Starke synthetische *Glucocorticoide* haben im Entzündungsfall einen Soforteffekt, der weder auf der metabolischen Ebene noch hormonell noch über Zytokininduktion verständlich ist. Die Reaktionsmuster zeigen vielmehr antioxidative **Primärwirkungen** die möglicherweise auch weitere reaktive Spezies umfassen.

Die dargelegte Untersuchung beinhaltet ebenfalls eine **enzym-unabhängige Primärkonversion** kurzlebiger Hydroxyradikale durch *Selenige Säure*. Wenn nach B. P. Yu ¹² die Halbwertszeit des einzelnen Hydroxyradikals 1×10^{-9} s und die Diffusionskonstante nur dem ca. 1,5-fachen des Durchmessers eines Wassermoleküls entspricht, dann müssten *Trägerstoffe* die Lebenszeiten der Hydroxyradikale neu generieren oder beträchtlich verlängern können. Als solche kommen inerte Moleküle, diverse Nanopartikel, Feinstäube und reaktive Oberflächen in Betracht ⁸¹⁻⁸⁴. — Die **Primärkonversion** als solche wird davon nicht berührt.

Spielt sich die Radikalentgiftung im Organismus ab, so spricht man **Sekundärkonversion**. In ihr werden Radikale indirekt (d. h. vorwiegend enzymatisch) entsorgt. Lokale Entgiftungen von H₂O₂ durch andere endogene Biofaktoren und phagozytäre Systeme sind ebenfalls als Sekundärkonversionen zu bewerten.

- II. *Axiomatik und Deduktion* als ein gemeinsames heuristisches Prinzip:

A Axiomatik

1. Hydroxyradikale entstehen durch exogene oder endogene Homolyse kovalenter Bindungen aus Wasser, aus hydroxylierten Molekülen (auch an Oberflächen) unter der Einwirkung spaltungsrelevanter Energieformen wie Strahlung, Temperatur, Druck oder in chemische Reaktionen z. B. Fenton & Fenton-like reactions ^{85,86}.
2. Bei der Radiolyse von Wasser entstehen u. a. auch Wasserstoffperoxid und molekularer Wasserstoff H₂, da H· - Atome als Radikale in „Wandreaktionen“ schnell (an Teilchen oder einer Gefäßwand) innerhalb von zehntel Sekunden rekombinieren. - Molekularer Wasserstoff wird unter vermindertem Druck auch durch

Mikrowellen atomisiert. Die Lebenszeit von *nascierendem* Wasserstoff wird auf etwa 0.5 s geschätzt. Die Reaktionsenthalpie des Gleichgewichts $H_2 \rightleftharpoons 2 H \cdot$ liegt bei 436.2 kJ / mol⁸⁷⁻⁸⁹. Bei den sogenannten „Dreierstößen“ werden makroskopische und starre Wände also nicht zwingend vorausgesetzt.

3. Spaltungsrelevante Energieformen können zur Genese einer großen Anzahl weiterer und physiologisch relevanter (ebenfalls rekombinationsfähiger) Radikalspezies führen (so u. a. in Radikalkettenprozessen)⁹⁰.
4. In der Atmungskette ist eine unvollständige Reduktion des Sauerstoffs zu ROS möglich^{91,92}.
5. Das Hydroxylradikal ($HO \cdot$) ist in der belebten Welt der aggressivste und kurzlebigste Entzündungsmediator. Das Wasserstoffatom aus kovalenten Bindungen ($H \cdot$) ist unter physiologischen Bedingungen der stärkste und schnellste Reduktor für Radikale^{88,89} und wird spontan zu H^+ . Das protische Milieu dominiert folglich die physiologisch-chemische Umgebung einer Radikaldetoxifikation.

B Deduktion:

1. Die Evaluierung des Entzündungsstartes und einer Primärtherapie erfordern (zumindest gedanklich) eine Normierung auf $HO \cdot$ - Radikale, ihre Genese, ihre Effekte und ihre Beseitigung.
2. Es gibt keine Entzündung ohne Radikalinvolution (evtl. auch länger lebender reaktiver Spezies). Die den „nitrosativen Stress“ determinierenden $\cdot NO$ -Derivate und $\cdot NO$ selbst sind zu berücksichtigen⁹³⁻⁹⁵. – Ein auf Radikaleffekte abhebendes Vorgehen liefert in diesem Beitrag eine „partielle“ Struktur-Wirkungs-Analyse, die als solche nur die Vorgänge einer *primären Radikalkonversion* veranschaulicht und dabei auf das Attribut „quantitativ“ verzichtet. Sie ist nach der vorgeschlagenen Herleitung *enzym-unabhängig*.

III. *Die Hansch-Analyse im Vergleich:*

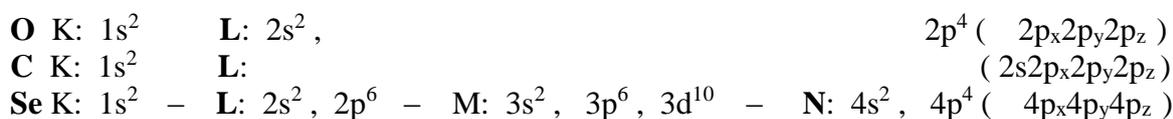
Sie ist quantitativ und bilanziert bei weit höherem Aufwand biologische Wirkungen diverser Pharmaka ohne detailliert die physikalisch-chemischen Grundlagen physiologischer Gegebenheiten zu hinterfragen. Weder hochreaktive Spezies noch oxidativer Stress werden erfasst. Die Hansch-Analyse arbeitet nicht axiomatisch sondern letztendlich nur phänomenologisch und bedient sich dabei der Regressionsanalyse⁹⁶. Dies gilt auch für die erwähnten 3D-QSAR-Methoden⁷⁰.

IV. *Anmerkungen zur „chemischen“ Vergleichbarkeit der Selenigen Säure und Dexamethason:*

Zwischen zwei benachbarten Atomen einer chemischen Einfachbindung hat jeder Bindungspartner die Fähigkeit *Elektronenpaare* an sich zu ziehen und liefert damit Anhaltspunkte zur Grobabschätzung der Polaritäten solcher Bindungen. Diese nicht streng reproduzierbaren Kenngrößen (bezogen auf den Grundzustand der Atome) sind seit L. Pauling als Werte der Elektronegativität bekannt. Sie wurden nach diversen Methoden 1. von Pauling, 2. von Allred und Rochow, 3. von Mulliken⁹⁷ und anderen Autoren⁹⁸ berechnet. Für die Atome der Carbonl- und der Selenyl-Funktionen ergeben sich folgende Zahlenwerte:

		O = C			O = Se
1.	O: 3.44		C: 2.55		O: 3.44
2.	3.50		2.50		3.50
3.	3.21		2.67		3.21
					Se: 2.55
					2.48
					2.51

Unter Berücksichtigung vergleichbarer C- und Se-Werte der Elektronegativität sowie der Hybridisierung in den Außenschalen L bzw. N im jeweils angeregten und Valenzzustand und einer vorläufigen Begrenzung auf die Konversion der $\cdot OH$ - Radikale wird ein Glucocorticoide einsparender Effekt der Selenigen Säure näherungsweise verständlich.



Anhang:

Entgiftungseigenschaften des reduzierten Selen - metallische Konverter und Radikalbildner

Die Ionisierungsenergien des Selen differieren nur wenig von jenen des Schwefels ⁹⁹. Dies belegen die Schwefel-homologen-Reaktionen ¹⁰⁰ (so auch die Bildung niedermolekularer, wasserunlöslicher Schwermetall-Selenide). Selen bildet dem Sauerstoff bzw. Schwefel analoge Hybridorbitale, wenn es in den gängigen (längerlebigen) Oxidationszuständen (Se: -2, +1, + 4 und +6) auf-tritt. In schwerstlöslichen Übergangsmetallseleniden wie in Kupferselenid CuSe, Silberselenid AgSe, Cadmiumselenid CdSe und den Quecksilberseleniden HgSe, Hg₂Se werden sowohl sp- als auch sd-Hybridisierungen vermutet ¹⁰¹. Es ist zu erwarten, dass einige toxischen Schwermetalle durch Selenige Säure in Form von schwerstlöslichen Seleniden entgiftet werden können. Dies wird bereits bei der Entgiftung von Quecksilber (aus Amalgam) genutzt ¹⁰². AgSe, CdSe, HgSe und Hg₂Se sind (per os) wahrscheinlich ungiftig. Ablagerung oder Ausscheidung sind noch nicht endgültig geklärt. Silber gilt inzwischen besonders in kolloidaler Form (z. B. in Textilien bei Neurodermitis) als entzündungshemmend ¹⁰³. Halbedel- und Edelmetalle sind vermutlich als topische Radikalkonverter in Verbandstoffen nutzbar.

Toxische Schwermetalle wie u. a. Cd, Hg, generieren sehr schmerzhafte entzündliche Skeletterkrankungen, Gefäß- und Nervenschäden ¹⁰⁴. Actiniden lösen über freie Radikale zusätzliche Entzündungsvorgänge aus und bilden weitere Quellen der Cancerogenese ¹⁰⁵. Vergiftungssymptome nach Aufnahme und Inkorporation ihrer Verbindungen werden nach adäquater Gabe von Seleniger Säure vermutlich reduziert oder könnten verschwinden. - Zweifelsfrei geht H₂SeO₃ in den Selenstoffwechsel ein, an dessen Ende u. a. die Synthese zahlreicher Selenoproteine und Selenoenzyme steht ¹⁰⁶. Einige von diesen sind in der natürlichen indirekten Entgiftung von Radikaldimeren (d. h. einer Sekundärkonversion u. a. durch Glutathionperoxidasen und Thioredoxinreduktasen ^{107,108}) bekannt. Auch der Schilddrüsenstoffwechsel ist offenbar selenabhängig (über diverse Jodthyronin - 5'- Dejodasen). Hier führt Selenmangel laut neuerer Literatur direkt zur lokalen Produktion von Wasserstoffperoxid ^{109,110}. Mit Selenit erfüllt Selen jedoch weitere essentielle Funktionen. Dazu gehört die Herauslösung kleinster intrazellulärer bereits festgebundener toxischer Metalle, die via Genomveränderung zu schweren Krankheiten führen könnten ¹¹¹⁻¹¹³. Ihre Bindung beruht primär auch auf der geringen Polarität der Selenigen Säure (Dipolmoment < 0.8 Debye) und einem Molekülvolumen von nur etwa (V ~ 80 Å³) ⁴², das vermutlich eine optimale Permeation der Membranen diffusionskontrolliert erlaubt. Es wird mit einer Ablagerung, Phagozytose und schließlich mit einer bilirubären Ausscheidung der niedermolekularen schwerlöslichen Entgiftungsprodukte gerechnet.

Glucocorticoide vom Dexamethason-Typ sind als antiinflammatorische Medikamente ausschließlich auch endogene Primärkonverter und nur unter diesem Aspekt mit der Selenigen Säure vergleichbar. Sekundärkonversionen sind durch sie nicht zu erwarten. Sie können wegen unerwünschter Begleiterscheinungen nur bedingt topisch und systemisch verabreicht werden. Essentialität und zusätzliche Entgiftungspotenzen von dieser Produktgruppe sind unbekannt. Glucocorticoide sind ferner kaum in die Gasphase zu überführen und sind im „großen Stil“ katastrophenmedizinisch niemals indiziert.

Bezüglich des Problems der „therapeutischen Breite“ ¹¹⁴ von Selenit (bzw. Seleniger Säure) im Vergleich zu konventionellen Antiphlogistika (Entzündungshemmern) müssten aktuellere,

zumindest aber erweiterte Maßstäbe angelegt werden. Zielsetzung wäre eine toxikologische Neubewertung handelsüblicher Selenverbindungen (Nahrungsergänzungsmittel und Therapeutika) . Essentialität und unverzichtbare Nutzeffekte der Selenigen Säure und ihrer Salze sind in Relation zu anderen konventionellen Therapeutika vordringlich abzuwägen. Auf dieser Basis wären schließlich wissenschaftlich qualifizierte Richtlinien zur Akutprophylaxe und Therapie akut gefährdeter Einsatzkräfte und einer unmittelbar betroffenen Bevölkerung einzufordern.

Zur Beurteilung einer Fülle hoch- und mittelreaktiver Spezies sind jedoch, insbesondere auch vor dem Hintergrund möglicher ROS bedingter Spätschäden ¹¹⁵⁻¹¹⁷, zunächst neuere und umfangreichere Daten über reaktive Spezies mittels ab initio- und Dichtefunktionalverfahren zu evaluieren. Da aber solche Daten bislang fehlen, müssen prädestinierte Grundlagenwissenschaftler gewonnen werden, um möglichst bald validierte und unverzichtbare Bewertungskriterien für Kliniker und Rettungskräfte zu erarbeiten.

Nur mit Werkzeugen auf der Basis verlässlicher physikalisch-chemischer Daten, überzeugender chemisch-kinetischer Modelle und den damit kompatiblen biologischen, biochemischen, physiologischen, toxikologischen sowie pathologischen Befunden wird es möglich sein, Richtlinien für erforderliche Maßnahmen im Hinblick auf eine Akutprophylaxe für Einsatzkräfte im Sinne einer Katastrophenmedizin vorzubereiten.

Nachtrag zum Glucocorticoide einsparenden Effekt von Natriumselenit (vgl. S. 2 unten):

Antiödematöse Effekte zweier Pharmaka

Äquivalenzrelation

Normiert man in einer mechanistisch-kinetischen Analyse die Wirkung des Dexamethasons (als einem der am stärksten antiödematös wirkenden Glucocorticoide) und die Wirkung der Selenigen Säure auf die Dimerisierung des Hydroxylradikals (als dem aggressivsten und destruktivsten Radikal des aeroben Stoffwechsels) in hypoxisch-azidotisch hydrophilen bis lipophilen Kompartimenten, so ergibt sich näherungsweise folgende Beziehung (Konthur, Müsse 1992, 1994 -Al Bazas 1995):

$$2.5 \text{ mg Dexamethason} \hat{=} 100 \text{ } \mu\text{g Se}^{4+}$$

Die Selenige Säure wird damit praktisch zu einem "Anti-Fenton-Agens" mit einer vonjedem Selenoenzym, jedem Selenoprotein oder anderen Scavengem unabhängigen antiinflammato- rischen und antiödematösen Sofortwirkung.

Die genannte Dimerisierung fmdet bei Glucocorticoiden vom Dexamethason-Typ an der Carbonylfunktion C3 des A-Ringes autoxidativ und autokatalytisch statt.

Die entsprechende Dimerisierung der Hydroxylradikale vollzieht sich mittels der Selenigen Säure in einer von Se^{4+} nach Se^{2-} verlaufenden Redoxreaktion. Selen tritt dann in einen spezifischen Stoffwechsel ein unter Bildung Se-abhängiger Scavenger und/oder Transportproteine sowie kleinerer (speicherbarer oder ausscheidungsfähiger) Selenomoleküle.

In Konsequenz dieser Darlegung könnten Glucocorticoide bei den meisten "glucocorticoid-pflichtigen" Indikationen durch Selenige Säure erspart, zumindest aber reduziert und darüber hinaus auch vorzeitig " ausgeschlichen" werden.

Wie auf S. 7 dargelegt, gilt diese Betrachtung unter der Prämisse der Gültigkeit des Modells einer stark verdünnten Radikalpräsenz.

Literatur

1. Schüppel R.: Die Glucocorticoide Pharmazie in unserer Zeit 2(6): pp. 161–171, 1973
2. Braugher JM. et al.: A new 21-aminosteroid lacking glucocorticoid activity stimulates adrenocorticotropin activity secretion and blocks arachidonic acid release from mouse pituitary tumor (AtT-20) cells. J Pharmacol Exp Ther 244(2): pp. 423-427, 1988
3. Hall ED.: Novel inhibitors of iron-dependent lipid peroxidation for neurodegenerative disorders, Ann Neurol. 32 Suppl.: pp. 137-142, 1992
4. Kaiser H. und Kley HK. Cortisontherapie, 11. Neubearb. Aufl., Thieme Stuttgart, 2002
5. Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1996
6. McCord JM.: Free radicals and inflammation: protection of synovial fluid by superoxide dismutase, Science 185, 4150: pp. 529-531, 1974
7. Peretz A, Neve J, Famaey J.: Selenium in rheumatic diseases, Sem Arth Rheum : 20: pp. 305-316, 1991
8. Peretz A, Siderova V, Neve J.: Selenium Supplementation in Rheumatoid Arthritis investigated in a double blind placebo-controlled trial, Scand J Rheumatol 30, 4: pp. 208-212, 2001
9. Konthur B.: Sportbedingte Gelenkerkrankungen – Setzt sich die frühe Selentherapie durch? arzt+sport SPECIAL, V. Stuttgarter Mineralstoffsymposium pp.36–39, 20. 06. 1992
10. Imlay JA.: Cellular defenses against superoxide and hydrogen peroxide, Annu Rev Biochem. 77: pp.755-776, 2008
11. Pryor WA.: Oxy-radicals and related species: their formation, lifetimes and reactions Ann. Rev. Physiol. 48: pp. 657-667, 1986
12. Yu Byung P.: Cellular defenses against damage from reactive oxygen species, Physiol Rev 74, 1: pp. 139-162, January 1994
13. Rote Liste - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (Frankfurt), ECV Aulendorf, 1993
14. Scriba PC, von Werder K.: Wirkungen und Nebenwirkungen der Glucocorticoide, Der Internist 13: pp. 261-269, 1972
15. Selye H.: Stress bestimmt unser Leben, Econ-Verlag Düsseldorf, 1957

16. von Koch HJ und Raschka C.: Grundlagen und praktische Anwendungen der Chronopharmakologie, Hessische Ärzteblatt, 2: pp. 110-111, 2002
17. O'Connor TMO, Halloran DJ, Shanahan F.: The stress response and the hypothalamic-pituitary - adrenal axis: from molecule to melancholia, QJM 93, 6: pp. 323-333, 2000
18. Sabine Thomas und Dr. Klaus Runggaldier: Notfall-Medikamente - Fortecortin, Rettungs-Magazin 26: Jan. / Febr. p. 68, 1998
19. Greenwood NN, Earnshaw A.: Chemie der Elemente – übersetzt von K. Hückmann, 1. Auflage, VCH Weinheim, 1988
20. Klapötke TM, Thorniepoth-Oetting IC.: Nichtmetallchemie Lehrbuch, VCH Verlagsgesellschaft Weinheim, 1994
21. Cotton FA, Wilkinson G.: Anorganische Chemie – Eine zusammenfassende Darstellung für Fortgeschrittene Lehrbuch, 4.völlig neu bearbeitete Auflage, übersetzt H.P. Fritz, VCH Weinheim, 1985
22. Fieser LF, Fieser M.: Organische Chemie, übersetzt und bearbeitet von H. R. Hensel Lehrbuch, Verlag Chemie Weinheim, 1965
23. Smith MB, March J.: March's Advanced Organic Chemistry – Reactions, Mechanisms, and Structure, A Wiley-Interscience Publication, 5th edition, New York, 2001
24. Organikum - Organisch - Chemisches Grundpraktikum, Autorenkollektiv, 15. Auflage hrsg. von K. Schwetlick, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, 1976
25. Krauch H, Kunz W.: Reaktionen der organischen Chemie, Lehrbuch, 6. Aufl. neubearbeitet von W. Kunz und E. Nonnenmacher, Heidelberg, 1997
26. Hoffmann U, Rüdorff W.: Anorganische Chemie, Lehrbuch, Vieweg Braunschweig, 1969
27. Sriver DF, Atkins PW, Langford CH.: Anorganische Chemie, Lehrbuch, Übersetzung hrsg. von J. Heck, W. Kaim, M. Weidenbuch, Wiley-VCH Weinheim, 1997
28. Challenger F.: (Review) Biological Methylation, Chem. Rev. 36, 3: pp. 315-361, 1945
29. Lobinski R et al.: Species-Selective Determination of Selenium Compounds in Biological Materials (Technical Report), 72, 3: pp. 447-461, 2000
30. Chasteen TG, Bentley R.: (Review) Biomethylation of Selenium and Tellurium: Microorganisms and Plants, Chem. Rev. 103, 1: pp.1-26, 2003
31. Francesconi KA, Pannier F.: Selenium Metabolites in Urine: A Critical Overview of Past Work and Current Status, Clinical Chemistry 50, 12: pp. 2240-2253, 2004

32. Suzuki KT, Ogra Y.: Metabolic pathway for selenium in the body: specification by HPLC-ICPMS with enriched Se
Food Addit Contam 19, 10: pp. 974-983, 2002
33. Suzuki KT et al.: Selenosugar and trimethylselenonium among urinary Se metabolites: dose- and age-related changes
Toxicology and Applied Pharmacology 206(1): pp. 1-6, August 2005
34. Kühnelt D. et al.: Selenium metabolites in human urine after ingestion of selenite, L-selenomethionine, or DL-selenomethionine: a quantitative case study by HPLC/ICPMS, Anal Bioanal Chem. 383,2: pp. 235-246, 2005
35. Ahlrichs R.: Was leisten heute ab-initio Rechnungen?
Nachr. Chem. Tech. Lab. 36: pp.738-724, 1988
36. Mack H.-G, Müsse M.: Dexamethason und Selenige Säure als Beispiele für ultraschnell wirksame direkte Radikalfänger: Quantenpharmakologische Untersuchungen
Script, IPC Universität Tübingen 2001, unveröffentlicht, rev. 20. 04. 2004
37. Maier V, Mack H.-G, Müsse M.: „Dexamethason a free radical scavenger?“
AACC Kongress Philadelphia, 2003; PA; 03-A-409 Kongress Abstract 1/14/ 2003
38. Vorträge:

Quantenpharmakologie - Reperfusionsschäden in der Intensivmedizin, KKH Freudenstadt, Nov.1999, weitere Kreiskliniken - Landes-Apothekerkammer, Stuttgart, 2002 und Klinikum Am Eichert, Göppingen, 2003
39. Holthausen MC.: Computational Chemistry-Verständnis von Struktur und Reaktivität mit Hilfe der Quantenchemie: Broschüre des Instituts für Anorganische und Analytische Chemie der Goethe Universität Frankfurt pp. 36-38, 2009
40. J.A. Pople: < Quantum Chemical Models > Nobel lecture (Dec. 1998) – vgl. Lit.Text
41. W. Kohn: < Electronic Structure of Matter–Wave Functions and Density Functionals > Nobel lecture (Jan. 1999) – vgl. Lit. Text
42. Mack H-G: Private Mitteilungen (2001/ 2002)
43. Saenger AK.: Discovery of the Wonder Drug: From Cows to Cortisone - Citation Classic, – Clinical Chemistry 56: 8, pp. 1349-1350, 2010
44. Fendler C, Schmitz-Bortz J.: *Antiphlogistisch und immunsuppressiv* – Glucocorticoid-Therapie bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen*
Notfall- & Hausarztmedizin 31, 9: pp. 396-403, 2005

*Siehe auch Praxisnetzwerk niedergelassener internistischer Rheumatologen Westfalen Westfalen-Lippe

45. Kaiser H.: Praxis der Cortisontherapie, Urban & Schwarzenberg, 4. Aufl. München, 1996
46. Ahluwalia A.: Topical glucocorticoids and the skin-mechanisms of action: an update, *Mediators of Inflammation* 7, pp. 183-193, 1998
47. Barnes PJ.: Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms, *Clinical Science* 94, pp. 557-572, 1998
48. Adcock IM, Ito K.: Molecular mechanisms of corticosteroid actions, *Monaldi Arch Chest Diss.* 55, 3: pp. 256-266, Jun 2000
49. Barnes PJ, Adcock IM.: How Do Corticosteroids Work in Asthma? *Ann Intern Med.* 139: pp. 359-370, 2003
50. Barnes PJ.: Biochemical Basis of Asthma Therapy, *J Biol Chem.* 286, 38: 32899-32905, Sept. 23, 2011
51. Högger P.: Was passiert in unserem Körper mit den Glucocorticoden? Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, *Pharmazie in unserer Zeit* 32, 4: pp. 296-301, 2003
52. Naumann L.: Untersuchungen zum differenzierten Wirkungsprofil von Glucocorticoiden in humanen mononuklearen Zellen des peripheren Blutes
Dissertation, Medizinische Fakultät Charité der Humboldt Universität Berlin, 2005
53. Hall ED.: The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone, (*JNS*) *Journal of Neurosurgery* 76, 1: pp. 13-22, Jan. 1992
54. Kjaeve J et al.: Methylprednisolone attenuates airway and vascular responses induced by reactive oxygen species in isolated plasma-perfused rat lungs, *Free Radical Research* 25, 5: pp. 407-414, 1996
55. Harréus UA et al.: Antioxidative Wirkung von Dexamethason und Vitamin E in Miniorgankulturen humaner Nasenschleimhaut, Kongressbeitrag, *Laryngo-Rhino-Otol* pp. 83 –22_15, 2004 ([/ejournals/abstract/10.1055/s-2004-823667](#))
56. Christie SD et al.: Duration of lipid peroxidation after acute spinal cord injury in rats and the effect of methylprednisolone – Laboratory investigation, *Neurosurg. Focus* 25, 5: E5, pp. 1-7, 2008
57. Sies H.: Biochemie des oxidativen Stress, *Angew. Chem.* 98; pp. 1061-1075, 1986

58. Ogino K, Wang D-H.: Review: Biomarkers of Oxidative/Nitrosative Stress: An Approach to Disease Prevention, *Acta Med. Okayama* 61, 4: pp. 181-189, 2007
59. Winrow VR et al.: Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction, *Br Med Bull* 49, 3: pp. 506-522, 1993
60. Esterbauer H, Wäg G, Puhl H.: Lipidperoxidation and its role in atherosclerosis, aus *Free Radicals in Medicine* ed. KH. Cheeseman & TF. Slater, *Br Med Bull* 49,3: pp.566-576, 1993
61. Knight J A.: Chapter 10: Free Radicals , inflammation, and the Immune System pp. 267-296; Chapter 11: Oxidative Stress and Cancer pp. 297- 328, aus Joseph A. Knight: *Free Radicals, Antioxidants, Aging, and Disease* American Association for Clinical Chemistry AACC PRESS, 1999
62. Barnes PJ, Adcock IM.: Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases, *Lancet* 373, 9678: pp. 1905-1917, 2009
63. Barnes PJ.: Glucocorticoids: current and future directions, *Br J Pharmacol* 163, 1: pp. 29-43, 2011
64. Orzechowski A et al.: Excess of Glucocorticoids Impairs Whole-Body Antioxidant Status in Young Rats. Relation to the Effect of Dexamethasone in Soleus Muscle and Spleen, *Horm Metab Res* 32, 5: pp. 174-180, 2000
65. Costantini D, Marasco V, Moller AP.: A meta-analysis of glucocorticoids as modulators of oxidative stress in vertebrates, *J Comp Physiol B* 181, 4: pp. 447-456, 2011
66. Kregel KC, Zhang HJ.: An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations, *Am J Physiol Regul Integr Cop Physiol* 291, 1: R pp. 18-36, 2007
vgl. Knight JA. (61) Chapter 3: The Aging Process pp. 45-74
67. Hansch C.: Use of quantitative structure-activity relationships (QSAR) in drug design (review), *Pharmaceutical Chemistry Journal* 14, 10: pp. 678-691,1980
68. Seydel K, Schaper K-J.: *Chemische Struktur und biologische Aktivität von Wirkstoffen Methoden der Quantitativen Struktur-Wirkungs-Analyse*, Verlag Chemie Weinheim, 1979

69. Verma J et al.: 3D-QSAR in drug design – a review
Current Topics in Medicinal Chemistry 10, 1: pp. 95-115, 2010
70. Kubinyi H. (ed.) 3D QSAR in Drug Design Vol 1. Theory, Methods and Applications
Leiden, ESCOM Science Publishers mit zwei Folgebänden Vol. 2 und Vol. 3, 1998
71. Kubinyi H.: Der Schlüssel zum Schloss I. Grundlagen der Arzneimittelwirkung
Pharmazie in unserer Zeit, 23,3: pp. 158-168, 1994
72. Kubinyi H.: Der Schlüssel zum Schloss II. Hansch-Analyse, 3D-QSAR und De novo-
Design, Pharmazie in unserer Zeit, 23,5: 281-290, 1994
73. Kubinyi H, Hamprecht F.A, Mietzner T.: Tree-dimensional quantitative
similarity-activity relationships (3D-QSiAR) from SEAL similarity matrices
Journal of Medicinal Chemistry 41, 14: pp. 2553-2564, Jul 1998
74. Hammer S.: Ligand-Rezeptor Interaktionen und Signaltransduktion von
Glucocorticoiden, Dissertation, Freie Universität Berlin, Berlin 2002
75. Zimmermann E.: In vitro-/ex vivo-Hautmodelle zur Erfassung der Reaktion auf externe
Reize sowie der Wirkung einer antiinflammatorischen Behandlung
Dissertation Universität Basel, Grenchen 2008
76. Valotis A.: Pharmakokinetische und molekularpharmakodynamische Aspekte
inhalativ angewandter Glucocorticoide
Dissertation, Universität Würzburg, 2005
77. Kubinyi H.: Drug research: myths, hype and reality
Nature Reviews / Drug Discovery Volume 2 / 665-668, 2003
78. Kroll C.: Analytik, Stabilität und Biotransformation von Spinsonden sowie deren Einsatz
im Rahmen pharmazeutisch-technologischer und biopharmazeutischer Untersuchungen
Dissertation, Humboldt-Universität Berlin, 1999
79. Mitteilung des Instituts für Pharmazie der Universität Halle - Wittenberg
Diagnostika der Zukunft: Stabile organische Radikale als ESR-Spinsonden, 2013

80. Müller D.: Synthese stabiler Triarylmethyl-Radikale als diagnostisch einsetzbare Sonden mit Hilfe der Elektronenspinresonanz- (ESR-) Spektroskopie
Dissertation, Universität Halle – Wittenberg, 2012
81. Virkutyte J. et al.: Depletion of the protective aluminium hydroxide coating in TiO₂-based Sunscreens by swimming pool water ingredients (Studie)
Chemical Engineering Journal Vol. 191, pp. 95-103, 2012
82. Kuhlbusch T, Nickel C.: Emission von Nanopartikeln aus ausgewählten Produkten in ihrem Lebenszyklus
Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit – Texte – 52/ 2010
83. Hellack BG.: Räumliche, zeitliche und quellenbedingte Variation Feinstaub induzierter Hydroxylradikalgenerierung
Dissertation, Universität Duisburg-Essen, 2012
84. Nguyen DH.: RAFT - Polymerisation an Oberflächen
Dissertation, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultäten der Universität Göttingen, 2007
85. Prousek J.: Fenton chemistry in biology and medicine
Pure Appl. Chem.79, 12: pp. 2325-2338, 2007
86. Mwebi Nixon O.: Fenton & Fenton-Like Reaktionen: Nature of Oxidizing Intermediates
Dissertation, University of Maryland, 2005
87. Wikipedia.de.wikipedia.org / wiki /Wasserstoff, Letzte Änderung 21.01.2013
88. Riedel E, Janiak Chr.: Anorganische Chemie, 8. Auflage, Verlag De Gruyter, 2011
89. Hollemann AF, Wiberg E.: Lehrbuch der Anorganischen Chemie, S 263
101. Auflage, Verlag De Gruyter, 1995
90. Elstner E.: Der Sauerstoff - Biochemie, Biologie, Medizin, BI Wissenschaftsverlag, 1990
91. DiMauro S, Schon EA.: Mitochondrial respiratory chain disease
N Engl J Med 384, pp. 26646-28668, 2003
92. DiMauro S.: Mitochondrial diseases
Biochim Biophys Acta 1658 (1-2): pp. 80-88, Jul 23, 2004

93. Ogino H, Wang D-H.: Biomarkers of Oxidative / Nitrosative Stress: An Approach to Disease Prevention (Review)
Acta Med. Okayama, Vol. 61, No. 4, pp. 181-189, 2007
94. Phoa N.: Einfluss von Stickstoffmonoxid, Hydroxylradikalen und Peroxynitrit auf DNA-Schäden, DNA-Reparatur und Mutationen
Dissertation, Universität Mainz, 2002
95. Pacher P, Beckmann JS, Liaudet L.: Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease, Physiol. Rev 87(1): pp. 315-424, 2007
96. Selassie CD.: History of Quantitative Structure-Activity Relationships- Chapter 1 aus Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (Internet)
edited by Donald J. Abraham, John Wiley and Sons, Inc., 2003
97. Cotton FA, Wilkinson G.: Anorganische Chemie 1. Auflage – Kap. 4.3, p. 95
Verlag Chemie Weinheim, 1967
98. vgl. Wikipedia de.wikipedia.org/ wiki / Elektronegativität, Letzte Änd. 02. Februar 2013
99. Binder Harry H.: Lexikon der chemischen Elemente – Das Periodensystem in Fakten Zahlen und Daten, Anhang S. 785 f. Die 1. bis 3. Ionisierungsenergie
S. Hirzel Verlag Stuttgart – Leipzig, 1999
100. Battin EE, Brumaghim JL.: Antioxidant Activity of Sulfur and Selenium: A Review of Reactive Oxygen Species Scavenging: Glutathion-Peroxidase, and Metal-Binding Antioxidant Mechanisms
Cell Biochem Biophys 55: pp. 1-23; 2009
101. Kolditz L.(Hrsg.):Anorganische Chemie in 2 Teilen: Teil 1, Kap. 13.3.2. unter Selenide
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1980
- vgl. auch Lemire M. et al.: Selenium from dietary sources and motor function in the Brazilian Amazon.
Neurotoxicology 32, 6: pp. 944-953, 2011
102. Schrauzer GN.: Quecksilber-Selen-Wechselwirkungen und das Zahnamalgamproblem in Friberg LT / Schrauzer GN (Hrsg.): Status Quo and Perspectives of Amalgam and Other Dental Materials pp. 106-118, Stuttgart 1995
103. Gauger A et al.: Silver-Coated Textiles Reduce Staphylococcus aureus Colonization in Patients with Atopic Eczema, Dermatology 207: pp. 15-21, 2003

104. Strubelt O.: Gifte in der Natur und Umwelt Pestizide und Schwermetalle, Arzneimittel und Drogen, vgl. pp. 35-45 und pp. 51-56
Spektrum Akademischer Verlag GmbH – Heidelberg Berlin Oxford 1996
105. Oghiso Y, Yamada Y, Ida H, Inaba J.: Differential dose responses of pulmonary tumor types in the rat after inhalation of plutonium dioxide aerosols,
J Radiat Res 39, 1: pp. 61-72, 1998
106. Schomburg L.: Molekulare Regulation der Selenoprotein-Biosynthese und des Selen-transportes - Habilitationsschrift vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2007 / 2008
107. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR.: The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities
Antioxidant & Redox Signaling 16, 7: pp. 705-742, 2012
108. Matés JM, Pérez-Gómez S, De Castro IN.: Antioxidant Enzymes and Human Disease
Clinical Biochemistry, Vol. 32, No. 8, pp. 595-603, 1999
109. Gärtner R. et al.: Selenium Supplementation in Patients with Autoimmune Thyroiditis decreases Thyroid Peroxidase Antibodies Concentrations
J Clin Endocrinol Metab 87: pp. 1687-1691, 2002
110. Gasnier Barbara CH.: Einfluss einer Selen-Substitution auf den Verlauf einer Autoimmunthyreoiditis – Eine prospektiv-randomisierte klinische Studie (p. 41)
Dissertation - Medizinische Fakultät, Universität München, 2002
111. Sing R, Gautam N, Mishra A, Gupta R.: Heavy Metals and living systems: An overview
Indian J Pharmacol 43, 3: pp. 246-253, May-Jun 2011
112. Joseph O.: Mechanisms of cadmium carcinogenesis
Toxicol Appl Pharmacol 238, 3: pp. 272-279, 2009
113. Cameron KS, Buchner V, Tchounwou PB.: Exploring the Molecular Mechanisms of Nickel-Induced Genotoxicity and Carcinogenicity: A Literature Review
Rev Environ Health 25, 2: pp. 81-92, 2011
114. Hahn A, Schuchardt JP.: Selen – die Frage nach der optimalen Dosis
Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin 1 / 11: pp. 15-24, 2011

115. Schultz-Hector S, Trott KR.: Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data?
Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys. 67(1): pp. 10-18, Jan 2007
116. Muriel P.: Role of free radicals in liver diseases, Hepatol Int 3(4): pp. 526-536, Dec 2009
117. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT.: Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeuttic Options
Curr Neuropharmacol 7(1): pp. 65-74, March 2009