

Das fettlösliche Vitamin A ist für alle Wirbeltiere ein unentbehrlicher Nährstoff. Der Bedarf kann einerseits aus Lebensmitteln tierischen Ursprungs in Form von Retinol (= vorgebildetes Vitamin A) oder durch Provitamine (z. B.  $\beta$ -Carotin) gedeckt werden. Das Vitamin wird für den Sehvorgang, die Reproduktion und Embryonalentwicklung, die Zell- und Gewebedifferenzierung und Immunfunktionen benötigt. Während in Deutschland ein Vitamin-A-Mangel eher selten vorkommt, sind in Entwicklungsländern Mangelerscheinungen (insbesondere Nachtblindheit) weit verbreitet.

# Vitamin A: Physiologie, Funktionen, Vorkommen, Referenzwerte und Versorgung in Deutschland



Prof. Dr.  
Helmut Heseker  
Institut für Ernährung,  
Konsum und  
Gesundheit  
Fakultät für Natur-  
wissenschaften  
Universität Paderborn

#### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

## Nomenklatur, Struktur und Eigenschaften

Vitamin A besteht aus vier Isopreneinheiten, bei dem zwei Isoprenmoleküle zu einem  $\beta$ -Iononring kondensiert sind, sowie einer funktionellen Gruppe am Ende des azyklischen Anteils (◆ Abbildung 1). Die konjugierten C=C-Doppelbindungen der Seitenkette können in einer all-trans- (z. B. All-trans-Retinol) oder cis-Konformation (z. B. 11-cis-Retinal) vorliegen.

Vitamin-A-Verbindungen leiten sich von den Carotinoiden ab. Diejenigen Carotinoide, die im tierischen und menschlichen Organismus in Vitamin A transformiert werden können, werden als Provitamine A bezeichnet. Carotinoide werden nur von Pflanzen synthetisiert und bestehen aus acht Isopreneinheiten und weisen ein oder zwei  $\beta$ -Iononringe sowie verschiedene funktionelle Gruppen auf. In den Pflanzen selbst kommt kein präformiertes Vitamin A vor [1].

Als Vitamin A werden nur die Verbindungen bezeichnet, die über alle biologischen Wirkungen des Vitamins verfügen. Hierzu zählen Retinol ( $C_{20}H_{30}O$ ) und verschiedene Retinylester (z. B. Retinylacetat, -palmitat, -stearat), die in Retinal und Retinsäure umgewandelt werden können [2]. Auch die Provitamin-

A-Carotinoide, hauptsächlich  $\beta$ -Carotin,  $\alpha$ -Carotin und  $\beta$ -Cryptoxanthin, zählen dazu [7]. Darüber hinaus sind weitere Vitamin-A-Derivate bekannt, die nicht in Retinol umgewandelt werden können und somit nicht alle Vitamin-A-Wirkungen besitzen (◆ Abbildung 2). Zu diesen sogenannten Retinoiden zählen die Retinsäure und daraus abgeleitete synthetische Derivate [3].

Retinol stellt die Transportform sowie ein Zwischenprodukt des Vitamin-A-Stoffwechsels und Retinylester stellen Speicherformen des Vitamins dar. Beim Sehvorgang wird dagegen Retinal benötigt. Aus Retinal wird im Organismus oxidativ Retinsäure gebildet. Es kann als Endprodukt des Vitamin-A-Stoffwechsels nur einen Teil der biologischen Vitamin-A-Funktionen wahrnehmen. Retinsäure hat z. B. keinen Einfluss auf die Spermatogenese oder den Sehzzyklus. Auch dem wasserlöslichen all-trans- $\beta$ -Glucuronid (Retinylglucuronid) fehlt die volle Vitamin-A-Wirksamkeit. Biologisch inaktiv sind die metabolisch gebildeten Epoxy-, Hydroxy- und Oxo-Derivate sowie weitere Oxidationsprodukte mit weniger als 20 C-Atomen [1].

Die Konversion von Carotinoiden – vor allem von  $\beta$ -Carotin – in Vitamin A erfolgt vorwiegend durch eine Spaltung der zentralen Doppelbindung mittels



Dr. rer. nat. Anna Stahl  
Deutsches Diabetes-  
Zentrum  
Institut für Biometrie  
und Epidemiologie  
Düsseldorf  
E-Mail: Anna.Stahl  
@ddz.uni-duessel  
dorf.de

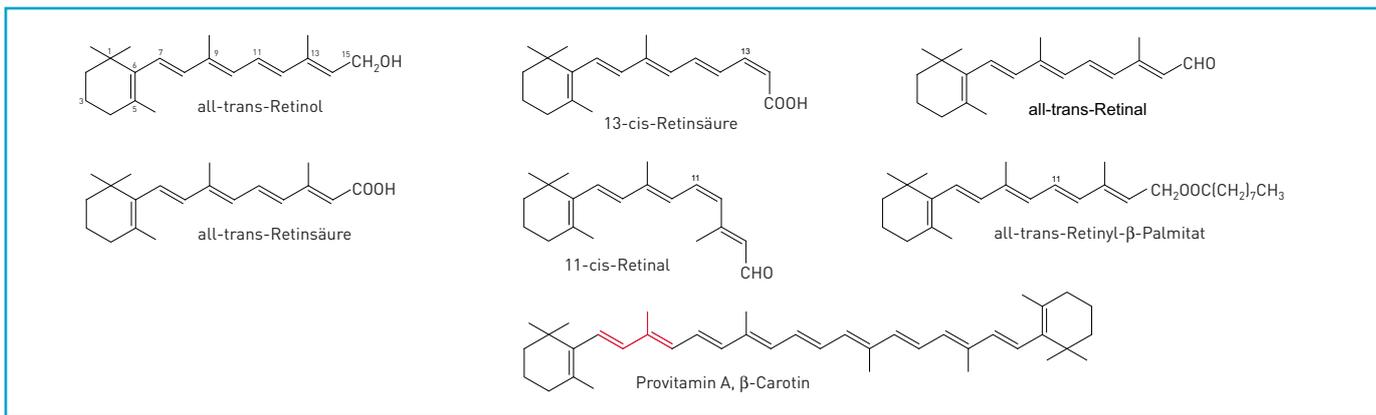


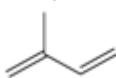
Abb. 1: Vitamin-A-Verbindungen. In der Provitamin-A-Formel ist ein Isopren-Baustein farbig markiert.

**Glossar:**

**avaskulär** = nicht direkt von Blutgefäßen versorgt

**Gastrulation** = Stadium der frühen Embryogenese (Morula – Blastula – Gastrula) mit beginnender Differenzierung von Zellgruppen für spätere Organsysteme

**Isopren** = 2-Methylbuta-1,3-dien (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>), formaler Baustein einer Vielzahl „isoprenoider“ Naturstoffe (z. B. Terpene, Steroide). Biochemisch ist die Vorstufe das Isopentenylpyrophosphat (C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>-P-P) als „aktives Isopren“.



**Metaplasie** = Umwandlung einer Gewebeart in eine andere

**Polyen** = die Silbe -en bezeichnet in Kohlenwasserstoffen die (ungesättigte) Doppelbindung (C=C). Polyene sind also Moleküle mit mehreren Doppelbindungen.

einer zytosolischen β-Carotin-15,15'-Monooxygenase (BCMO1). Diese Konversion geschieht hauptsächlich in den Enterozyten, ist aber in Leber- und anderen Körperzellen ebenfalls möglich. Theoretisch können zwar aus einem Molekül β-Carotin zwei Moleküle Vitamin A (Retinal) gebildet werden. Das entstandene Retinal kann dann in Retinol oder Retinsäure umgewandelt werden. Außerdem kann – wenn auch in deutlich geringerem Umfang – eine exzentrische Spaltung erfolgen.

In der Praxis wird jedoch davon ausgegangen, dass nur etwa 50 % des absorbierten β-Carotins tatsächlich in Retinol umgewandelt werden. Da das β-Carotin nur zum Teil absorbiert wird, steht von der aufgenommenen β-

Carotinmenge letztendlich nur 1/6 als Retinoläquivalent zur Verfügung. Die Konversionsrate hängt weiter ab von der β-Carotin-, Fett- und Proteinzufuhr und der Vitamin-A-Versorgungslage des Organismus [4]. Es ist schon länger bekannt, dass große interindividuelle Unterschiede in der Bioverfügbarkeit und Transformation von β-Carotin bestehen. Inzwischen konnten zwei Polymorphismen der BCMO1 nachgewiesen werden, die offenbar mit einer deutlich geringeren Ausnutzung der Provitamine einhergehen [5].

Reines Vitamin A bildet farblose Kristalle, die in Fett – nicht aber in Wasser – löslich sind. Retinol und Carotinoide sind aufgrund der mehrfach ungesättigten Polyenstruktur gegenüber Wärme, Licht und Sauerstoff sehr empfindliche Substanzen. Im Vergleich hierzu sind Retinylester wesentlich beständiger. Daher sind all-trans-Retinylacetat und all-trans-Retinylpalmitat die gebräuchlichsten Handelsformen. Diese können mit Hilfe von Emulgatoren kolloidal auch in Wasser gelöst werden.

**Funktionen**

Die verschiedenen Vitamin-A-Derivate weisen unterschiedliche funktionelle Wirkungen auf. Hierzu zählen:

- Ophthalmologische Funktionen (Retinol, Retinal)
- Reproduktion: Oogenese, Spermatogenese, Placenta- und Embryonalentwicklung (Retinol)
- Testosteronproduktion (Retinol, Retinsäure)
- Wachstum, Proliferation und Zelldifferenzierung (Retinol, Retinsäure)
- Immunsystem (Retinol, Retinsäure)

Beim Wachstum, bei der Zelldifferenzierung sowie bei der Testosteronproduktion ist die Retinsäure die eigentliche Wirksubstanz. Retinol wirkt hierbei nur, weil es über Retinal zu Retinsäure metabolisiert wird. Beim Sehvorgang und bei der Reproduktion wirkt Retinsäure dagegen nicht, weil diese nicht zu Retinol oder Retinal dehydriert werden kann.

**Ophthalmologische Funktionen**

Die am besten untersuchte Vitamin-A-Funktion ist der Sehvorgang (◆ Abbildung 3). Die Photorezeptoren der Netzhaut enthalten die aus einer Proteinkomponente und 11-cis-Retinal bestehenden Sehpigmente. Zunächst gelangt all-trans-Retinol vom Holo-RBP des Blutplasmas in die Pigmentepithelzelle, wird dort an ein zellulär retinolbindendes Protein (CRBP) fi-

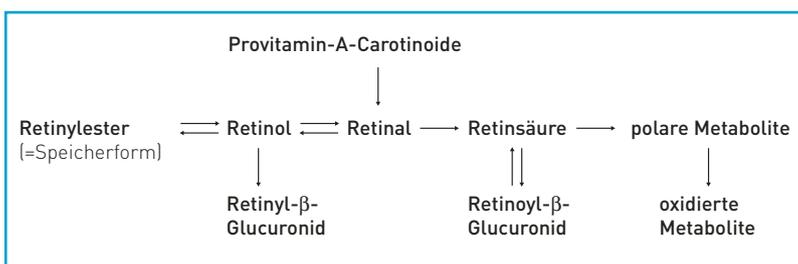


Abb. 2: Vitamin-A-Stoffwechsel (nach [7])

xiert und nach Umwandlung in 11-cis-Retinol auf zellulär retinalbindendes Protein (CRALBP) übertragen. Nach Oxidation zu 11-cis-Retinal gelangt es in dieser Form in die Interphotorezeptormatrix.

Im Außensegment der Stäbchen verbindet sich 11-cis-Retinal mit dem Protein Opsin zum sogenannten Rhodopsin, dem Sehpigment der das Dämmerungssehen ermöglichenden Stäbchen. Das für das Sehen bei hohen Lichtintensitäten und das Farbhsehen verantwortliche Jodopsin der Zapfen unterscheidet sich vom Rhodopsin nur in der Proteinkomponente. Bei Lichteinfall (Bereich: 400–600 nm) wird das 11-cis-Retinal zu all-trans-Retinal isomerisiert: Innerhalb von Picosekunden wird aus dem photolysierten Rhodopsin zunächst Bathorhodopsin, das nach weiteren Konformationsänderungen schließlich zu Opsin und all-trans-Retinal gespalten wird. Das entstandene all-trans-Retinal gelangt in die Pigmentepithelzelle und wird dort in der Dunkelphase wieder zu 11-cis-Retinal isomerisiert [4].

Die Konformationsänderungen des Moleküls führen zu einer Schließung von Na<sup>+</sup>-Kanälen der Plasmamembran der äußeren Stäbchensegmente. Dadurch wird eine Hyperpolarisation der Zelle induziert, d. h. die Potentialdifferenz zwischen Innen- und Außenmembran wird größer. Dies moduliert die Transmitterausschüttung an der Synapse, wo ein Nervenimpuls entsteht, der weitergeleitet wird und im Sehzentrum zu einer Sinneswahrnehmung führt. Damit schon ein einzelnes Photon zur Auslösung eines Nervenimpulses genügt, findet zusätzlich eine Signalverstärkung unter Beteiligung von Transducin, GTP und c-GMP statt [4].

Zum Erhalt der strukturellen Integrität und Zelldifferenzierung ist auch die Hornhaut als avaskuläres Gewebe auf Vitamin A angewiesen. Vitamin A wird mit der Tränenflüssigkeit geliefert. Hierzu synthetisiert und sezerniert die Tränenrüse RBP, das offensichtlich das Retinol in der Trä-

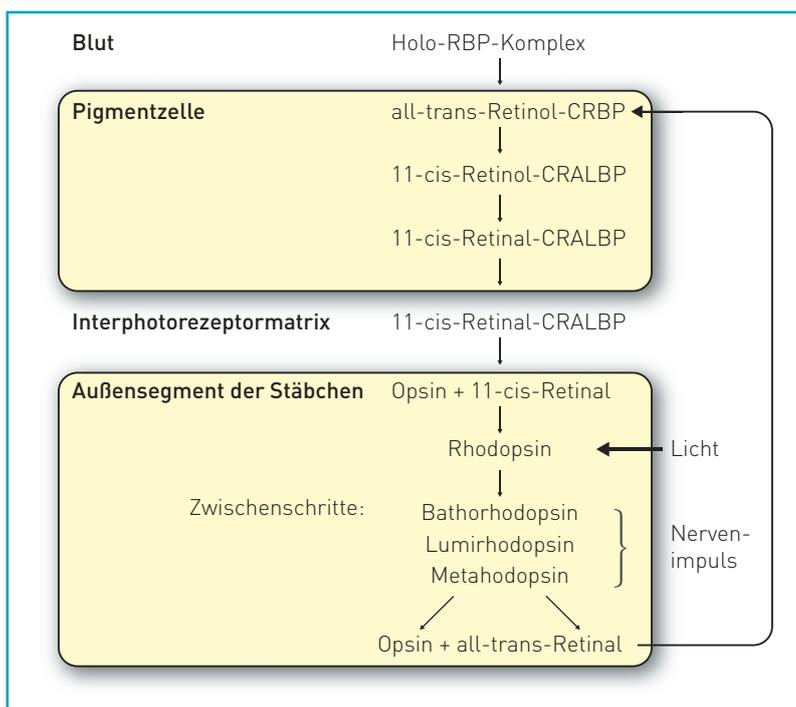


Abb. 3: Vitamin A beim Sehvorgang

nenflüssigkeit löst. Im Vitamin-A-Mangel ist die Sekretproduktion in der Augenbindehautmembran reduziert, die Hornhaut wird mit zunehmendem Voranschreiten eines Vitamin-A-Mangels trocken (Xerose), und es kommt zu der Bildung der sogenannten Bitôt-Flecken (vgl. S. 486) [7].

### Reproduktionsfunktionen

Die Spermatogenese, Oogenese, Plazentaentwicklung und Embryogenese ist bei allen höheren Tieren retinolabhängig. Retinol wird rezeptorvermittelt in die Samenkanälchen transportiert und hält das Samenleiter-epithel und die Spermatogenese funktionsfähig. In den Leydigischen Zwischenzellen zu Retinsäure oxidiert, wird es außerdem für die Testosteronproduktion benötigt. Im Rahmen der Embryogenese ist Retinsäure nach der Gastrulation an der Morphogenese verschiedener Organe (z. B. Auge, Ohr, ZNS) beteiligt. Hier konnten inzwischen zahlreiche, durch Retinsäure regulierte Gene identifiziert werden, wobei die genaue Steuerung der Genexpression allerdings noch unklar ist [7].

### Zelldifferenzierung und das Zellwachstum

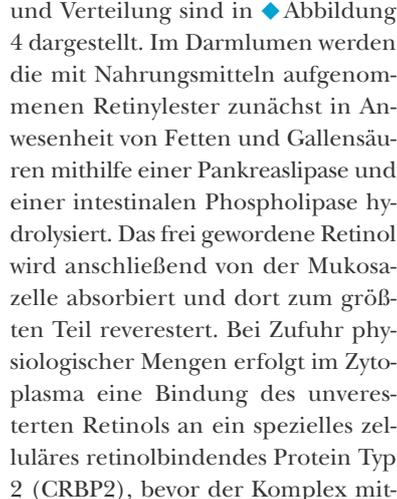
Die regulative Wirkung von Vitamin A auf die Zelldifferenzierung und das Zellwachstum greift direkt im Zellkern (Nukleus) an. Sowohl für all-trans-Retinol als auch für die 9-cis-Retinsäure gibt es im Cytosol spezifische Bindungsproteine, die diese zum Zellkern transportieren. Hier findet eine Bindung an nukleäre Rezeptoren (Retinoic Acid Receptor [RAR] und Retinoid Receptor X [RXR]) statt. Als nukleotidsequenzspezifisch DNA-bindende Transkriptionsfaktoren kontrollieren sie die Expression von Genen, die Enzyme und Strukturproteine, Wachstumsfaktoren, Interleukine und Zytokine kodieren, welche in die Proliferation und Differenzierung von Zellen und Gewebe (z. B. Respirationsepithel, Darmschleimhaut, Haut, Tumor- und Embryonalzellen) involviert sind. Die Wirkungen von Retinsäure auf die Zelldifferenzierung ist auch für die Krebsentwicklung und die Apoptose (programmierter Zelltod) von Bedeutung. So kommt es z. B. bei Vitamin-A-Mangel zu Metaplasie-ähnli-

chen Veränderungen der Respirations-schleimhaut [2].

### Funktionen im Immunsystem

Im Vitamin-A-Mangel kommt es zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit, bei der sowohl die unspezifische als auch die spezifische Immunantwort betroffen sind. Neben der Aktivität der T-Lymphozyten, der Zahl von natürlichen Killerzellen und der Antikörperbildung gegenüber bakteriellen Antigenen ist auch die Phagozytose betroffen. Vitamin A reguliert die Glykoproteinsynthese, zu der auch die Immunglobuline gehören. Der Vitamin-A-Bedarf ist bei vielen Infektionen (z. B. Masern) deutlich gesteigert [1].

### Verdauung, Absorption, Transport und Stoffwechsel

Die Mechanismen der Absorption und Verteilung sind in  dargestellt. Im Darmlumen werden die mit Nahrungsmitteln aufgenommenen Retinylester zunächst in Anwesenheit von Fetten und Gallensäuren mithilfe einer Pankreaslipase und einer intestinalen Phospholipase hydrolysiert. Das frei gewordene Retinol wird anschließend von der Mukozelle absorbiert und dort zum größten Teil reverestert. Bei Zufuhr physiologischer Mengen erfolgt im Zytoplasma eine Bindung des unveresterten Retinols an ein spezielles zelluläres retinolbindendes Protein Typ 2 (CRBP2), bevor der Komplex mit-

hilfe der membrangebundenen Lecithin-Retinol-Acyltransferase (LRAT) mit bevorzugt langkettigen Fettsäuren reverestert wird. Bei Aufnahme unphysiologisch hoher Vitamin-A-Dosen ist auch eine direkte Reverestierung möglich [9].

Bei einem Fettverzehr von über 10 g/Tag können über 80 % des Retinols aus der Nahrung absorbiert werden, während die Absorptionsrate von Carotinoiden bei einer täglichen Zufuhr von 1–3 mg in etwa nur halb so hoch ist. Retinylester und Carotinoide werden zusammen mit Triglyceriden und Cholesterol in die Chylomikronen inkorporiert, die dann über die intestinale Lymphbahn in den Blutkreislauf gelangen [10]. Die Chylomikronen werden nach dem Umbau zu Chylomikronen-Remnants von den Hepatozyten rezeptorvermittelt in die Leber aufgenommen. Nach Hydrolyse der Retinylester wird das Retinol dort entweder in den Parenchymzellen (= Kurzzeitspeicher) an zelluläre retinolbindende Proteine (CRBP) gebunden oder zu den sog. perisinusoidalen Stellatumzellen der Leber transportiert, wo Retinol zur langfristigen Speicherung reverestert wird.

**Die Leber ist der Hauptspeicher für Vitamin A und enthält über 95 % der gesamten Vitamin-A-Menge, überwiegend als Retinylpalmitat oder -stearat.**

Obwohl die Stellatumzellen nur 5–15 % der Leberzellen ausmachen, beinhalten sie bis zu 80 % der Körperreserven an Vitamin A. In der Leber werden 100–300 µg/g gespeichert und die Halbwertszeit beläuft sich auf 50–100 Tage. Bei vorangegangener guter Versorgung reicht der Vitamin-A-Speicher immerhin für 1–2 Jahre [4].

Retinylester und Carotinoide können aber auch beim Abbau der Chylomikronen durch die Lipoproteinlipase (LPL) zusammen mit den freien Fettsäuren direkt periphere Gewebezellen erreichen. Auf diese Weise kann Retinol unabhängig von der hepatischen Kontrolle in periphere Gewebe gelangen [3].

### Retinol-Äquivalente (RÄ)

Aufgrund der unterschiedlichen biologischen Aktivität von Vitamin-A-Verbindungen bestand in der Vergangenheit das Problem der Umrechnung der einzelnen Substanzen ineinander. Die Angabe Retinol-Äquivalent (RÄ) wird verwendet, um die verschiedenen Quellen von Vitamin A und Provitamin A in der Nahrung zu erfassen. Die Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme wird nach einer Empfehlung der WHO folgendermaßen berechnet:

$$\begin{aligned} 1 \mu\text{g RÄ} &= 1 \mu\text{g all-trans-Retinol} \\ &= 6 \mu\text{g } \beta\text{-Carotin} \\ &= 12 \mu\text{g andere Provitamin-A-Carotinoide.} \end{aligned}$$

Daneben erfolgt gelegentlich noch die Angabe in Internationalen Einheiten (IE):

$$\begin{aligned} 1 \text{ IE} &= 0,3 \mu\text{g all-trans-Retinol} \\ &= 0,6 \mu\text{g } \beta\text{-Carotin.} \end{aligned}$$

Die Angabe in IE ist streng genommen nur zulässig für isolierte Substanzen mit Vitamin-A-Charakter und berücksichtigt nicht die geringe Absorption von Carotinoiden aus vielen Nahrungsmitteln im menschlichen Verdauungstrakt [3].

### Retinolaktivitäts-Äquivalente (RAÄ)

Das Ausmaß der Bioverfügbarkeit und Biokonversion wurde in der Vergangenheit möglicherweise überschätzt [4]. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass zwar aus einer öligen Suspension unter optimalen Bedingungen 3,3 µg β-Carotin in 1 µg Retinol umgewandelt werden können, dass aber aus einer gemischten Kost für die gleiche Ausbeute 4–10 µg β-Carotin und aus unzubereiteten, rohen Früchten und dunkelgrünen Gemüsen sogar 12–26 µg β-Carotin erforderlich sind [6]. Dies wird bei der Berechnung der Retinolaktivitätsäquivalente (RAÄ) berücksichtigt [7], die in Zukunft die RÄ ersetzen könnten [8]:

$$\begin{aligned} 1 \mu\text{g RAÄ} &= 1 \mu\text{g all-trans-Retinol} \\ &= 2 \mu\text{g } \beta\text{-Carotin in Öl} \\ &= 12 \mu\text{g } \beta\text{-Carotin in Lebensmitteln} \\ &= 24 \mu\text{g andere Provitamin-A-Carotinoide.} \end{aligned}$$

Wird im Körper Retinol benötigt, wird dieses von der Leber ins Blut sezerniert. Hierzu werden die gespeicherten Retinylester durch eine spezifische Retinylesterhydrolase wieder hydrolysiert und an das niedermolekulare, in den Parenchymzellen synthetisierte Retinol-bindende Protein (apo-RBP) gebunden, so dass holo-RBP an das Blut abgegeben wird. Die Abgabe von Vitamin A aus der Leberzelle wird offenbar durch die Menge an freiem apo-RBP geregelt [1]. Im Plasma wird dann das holo-RBP zusätzlich an Transthyretin (TTR) gebunden.

Aufgrund seines großen Molekulargewichts geht der Retinol-RBP-TTR-Komplex während der glomerulären Filtration in den Nieren nicht verloren. Der Komplex gelangt über die Blutbahn an extrahepatische Zielzellen, die mit spezifischen RBP-Rezeptoren ausgestattet sind. Dort wird das Retinol aus seiner Bindung von entsprechenden Bindungsproteinen (CRBP) übernommen und in das Cytoplasma transportiert.

In der Zelle kann Retinol mittels der LRAT mit Fettsäuren verestert und in bestimmten Kompartimenten in kleinen Mengen gespeichert werden. Bei Bedarf setzt die Retinylpalmitat-Hydrolase (RPH) daraus wieder Retinol frei, das oxidativ und irreversibel zu Retinsäure transformiert werden kann. Diese wird an ein zytoplasmatisches retinsäurebindendes Protein (CRABP) gebunden und auf diese Weise zwischengespeichert (◆ Abbildung 5). Retinsäure kann aber auch oral aufgenommen werden. Diese wird im Blut albumingebunden transportiert und in den Zellen an ein spezifisches CRABP gebunden. Durch die Möglichkeit der Bindung an Retinoid-Rezeptoren im Zellkern hat Retinsäure eine wichtige Bedeutung für die Genexpression [3].

Von den Körperzellen zur Leber besteht ein schneller Rücklauf von Vitamin A und zwar gleichermaßen über RBP wie über Lipoproteine als Träger von Retinol bzw. Retinylestern. Das extrazellulär verbleibende apo-RBP wird normalerweise in der Niere ab-

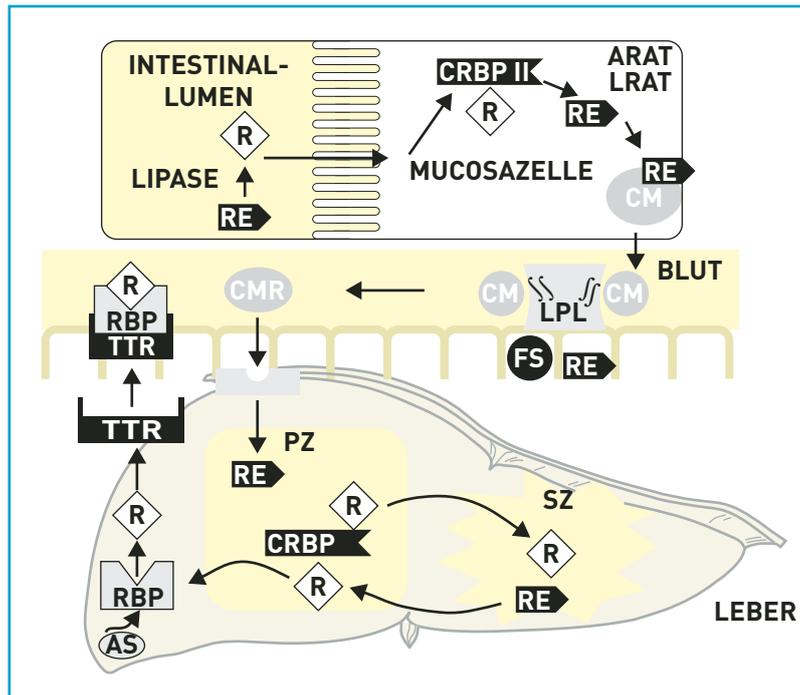


Abb. 4: Aufnahme von Vitamin A aus der Nahrung

gebaut (◆ Abbildung 5). Der Plasma-Retinolspiegel wird durch die Höhe der RBP-Konzentration gesteuert. Daher kommt es bei Nierenfunktionsstörungen aufgrund der nicht ausreichenden Elimination des RBP zu stark erhöhten Retinolkonzentrationen im Plasma [3].

In der Leber werden Retinol und Retinsäure durch das Cytochrom-P-450-System zunächst hydroxyliert, an-

schließend glucuronidiert und über die Galle oder den Urin ausgeschieden. Infolge eines enterohepatischen Kreislaufs können die glucuronidierten Formen auch reabsorbiert werden. Hierdurch schützt sich der Organismus vor großen Vitamin-A-Verlusten. Inaktiviert wird Vitamin A durch Hydroxylierung, Epoxidation, Dehydrierung und oxidative C-C-Spaltung (◆ Abbildung 2).

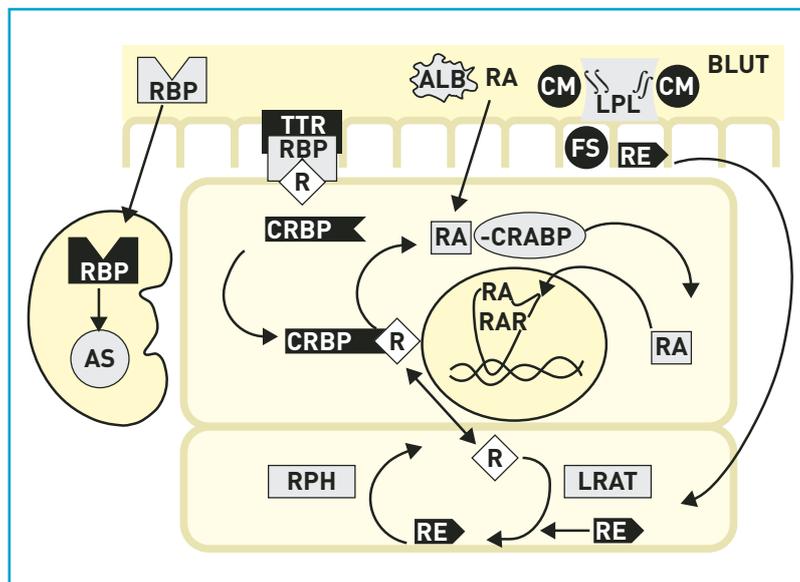


Abb. 5: Zellulärer Vitamin-A-Stoffwechsel

<p><b>Augen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Störungen der Dunkeladaptation</li> <li>■ Nachtblindheit (Hemeralopie)</li> <li>■ Xerophthalmie (Xerose der Binde- und Hornhaut, Bitôt-Flecke, Keratomalazie, Erblindung)</li> </ul>
<p><b>Haut und Schleimhaut</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Eintrocknen bis zur Verhornung (Keratinisierung)</li> <li>■ Atrophie von Schleimhaut-, Flimmer- und Darmepithelien</li> <li>■ Infektionsanfälligkeit (Bronchitis, Pneumonien)</li> <li>■ Resorptionsstörungen</li> <li>■ Beeinträchtigung des Geschmacks- und Geruchssinns</li> </ul>
<p><b>Fortpflanzung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Störungen der Spermatogenese</li> <li>■ Teratogenität (Missbildungen bzw. Absterben des Fötus)</li> </ul>
<p><b>Zähne und Knochen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Dentitionsstörungen</li> <li>■ Knochendeformationen und Wachstumsstörungen</li> </ul>

Tab. 1: Übersicht über die Symptome eines Vitamin-A-Mangels

### Beurteilung der Vitamin-A-Versorgung

Die klinisch-chemische Bestimmung des Vitamin-A-Status ist nach wie vor schwierig, da die Retinolkonzentration im Blut einer homöostatischen Kontrolle unterliegt und nur im ausgeprägten Mangel und bei weitgehend entleertem Vitamin-A-Speicher oder bei einer Hypervitaminose Abweichungen vom Normbereich aufweist. Auch kann der Retinol-Plasmaspiegel durch verschiedene Einflussfaktoren (z. B. Infektionen) verfälscht sein [3].

Als Normalbereich für die Retinolkonzentration im Plasma werden in der Literatur Werte von 1,05–2,5 µmol/l bzw. 30–70 µg/dl angegeben. Nach WHO-Angaben deuten Plasma-

Retinolkonzentrationen von unter 10 µg/dl bzw. unter 0,35 µmol/l auf einen ausgeprägten Vitamin-A-Mangel hin und bei Werten unter 20 µg/dl bzw. 0,70 µmol/l besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten erster Mangelsymptome.

Eine Bestimmung der Vitamin-A-Speicher der Leber mit Hilfe von Leberbiopsien ist routinemäßig nicht möglich. In Ländern mit endemischer Verbreitung von Vitamin-A-Mangel zählt eine klinische Augenuntersuchung neben der Bestimmung der Plasma-Retinolkonzentration zur Diagnostik [11].

### Mangelsymptomatik

In Entwicklungsländern sind in erster Linie eine einseitige Ernährung mit unzureichender Vitamin-A-Zufuhr oder parasitäre Darminfektionen für die Entstehung eines Mangels verantwortlich ist. In Industrieländern stellen dagegen Störungen der Fettverdauung und der Absorption, Beeinträchtigungen der Speicherung oder des Transports (z. B. gestörte RBP-Synthese) sowie übermäßige Retinolverluste (z. B. infolge Nephritis oder metabolisch-toxischer Leberschädigungen mit alkohol- oder arzneimittelassoziierter Induktion des Cytochrom-P-450-Systems) die wahrscheinlichsten Ursachen dar. Die

Mangelsymptomatik kann grob in ophthalmologische und nicht-ophthalmologische Symptome unterschieden werden (◆ Tabelle 1).

Frühe Symptome eines Vitamin-A-Mangels manifestieren sich am Auge in einer Erhöhung der Reizschwelle für Lichteindrücke und die Verlangsamung der Adaptation an das Dämmerungssehen bis hin zur Nachtblindheit (Hemeralopie). Diese wird durch eine Verminderung des Rhodopsins hervorgerufen. Eine Nachtblindheit tritt in Entwicklungsländern häufig während der Schwangerschaft bei bestehendem latenten Vitamin-A-Mangel und schwangerschaftsbedingt erhöhtem Vitamin-A-Bedarf auf.

**Zwischen 1995 und 2005 waren weltweit im Durchschnitt ca. 5 Mio. Vorschulkinder und 10 Mio. Schwangere von Nachtblindheit betroffen [11].**

Weiter kommt es durch eine Keratinisierung zu Veränderungen in der Konjunktiva (Augenbindehaut) sowie zu Bitôt-Flecken. Hierbei handelt es sich um mattweiße Flecken in der Bindehaut. Die Hornhaut wird trocken (Xerose), sodass es auch hier zu einer Keratinisierung kommt. Später erfolgt die Auflösung der Kollagenmatrix und Erweichung der Hornhaut mit Nekrosen (Keratomalazie), die unbehandelt letztendlich zu einer irreversiblen Schädigung des Auges mit Erblindung führt. Das Gesamtbild der durch einen Vitamin-A-Mangel am Auge bedingten Veränderungen wird auch als Xerophthalmie bezeichnet [11]. Die WHO verwendet bei einer Vitamin-A-Mangel bedingten Xerophthalmie die in ◆ Tabelle 2 gezeigte Klassifikation.

Daneben manifestiert sich ein Vitamin-A-Mangel vor allen in den sich rasch entwickelnden und differenzierenden Geweben: Mundschleimhaut, Verdauungs- und Respirationstrakt, Harnwege, Drüsenausgängen, Haut sowie epitheliale Gewebe von Ovarien, Vagina und Hoden. Es treten Austrocknung, Verhornung (Kerati-

XN	Nachtblindheit
X1A	Xerose der Augenbindehaut
X1B	Bitôt-Flecken
X2	Xerose der Hornhaut
X3A	Keratomalazie (<1/3 der Hornhaut)
X3B	Keratomalazie (≥1/3 der Hornhaut)
XS	Hornhautnarben
XF	Fundus-Xerophthalmie

Tab. 2: Klassifikation der Xerophthalmie

nisierung) und Atrophie ein. Geruchs- und Geschmackssinn sind beeinträchtigt und Resorptionsstörungen können auftreten. Besonders die Austrocknung und Keratinisierung im Respirationstrakt geht mit einer Atrophie der Schleimdrüsen und einer Zerstörung des Flimmerepithels einher. Diese Läsionen führen vermehrt zu schweren Infektionen (z. B. Pneumonien), die besonders im Kindesalter die häufigste Vitamin-A-Mangel bedingten Todesursachen darstellen [11].

Weitere Mangelsymptome werden auch an nicht-epithelialen Zellen und Geweben (embryonales Gewebe, Knochenmark, Knochen und Zähne) beobachtet. Der Vitamin-A-Mangel ist Ursache von Fortpflanzungsstörungen (Atrophie der Testes und Ovarien, Missbildungen, Fetusresorption), einer defekten Bildung der organischen Matrix sowie von Wachstumsstörungen und Deformationen der Knochen [1, 4].

### Hohe Aufnahme und Überdosierungserscheinungen

Eine Hypervitaminose A kann durch akute oder chronisch hohe Vitamin-A-Dosen ausgelöst werden. Verglichen mit dem weltweit verbreiteten Vorkommen von Vitamin-A-Mangel, sind eine exzessive Zufuhr und eine Hypervitaminose A weit weniger häufig und problematisch. Fast immer sind Supplemente die Ursache, ganz selten retinolreiche Lebensmittel (z. B. Leber von großen Meeres- oder von Schlachttieren, die mit stark angereicherten Futtermitteln gefüttert wurden).

Die physiologische Kontrolle der im Blut zirkulierenden Retinylester-Mengen reicht nicht aus, wenn die akute Einnahme oder die fortgesetzte Einnahme sehr hoher Dosen die Kapazität der Leber zur Speicherung überfordern. Dies ist gewöhnlich bei Mengen > 300 000 IE bzw. > 50 000 IE/Tag der Fall. Bei Plasmaspiegeln  $\geq 3 \mu\text{mol/l}$  ( $\geq 85 \mu\text{g/dl}$ ) muss damit gerechnet werden, dass die Bin-

dungsfähigkeit des RBP erschöpft ist, vermehrt Retinylester im Plasma zirkulieren und freies Retinol mit seinen oberflächenaktiven Eigenschaften biologische Membranen angreift.

Die wesentlichen, zumeist transienten und altersabhängigen Anzeichen einer akuten Vitamin-A-Vergiftung sind Übelkeit, Erbrechen, starke Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel, Sehstörungen, unkoordinierte Bewegungen, Schläfrigkeit sowie Jucken und Abschälen der Haut. Bei Säuglingen kann eine Vorwölbung der Fontanelle auftreten. Die genannten Symptome sind innerhalb von 36 h reversibel und kön-

nen bei Kleinkindern bei einmaliger Einnahme von 30 mg (100 000 IE), bei Kindern nach 100 mg (330 000 IE) und bei Erwachsenen nach 300 mg Retinol (1 000 000 IE) auftreten [4].

Häufiger als die akute tritt die chronische Hypervitaminose A auf. Frühe Symptome sind hier Rhagaden (Hauteinrisse), Pruritus (Juckreiz), trockene und schuppige Haut, Haarausfall, Müdigkeit, Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen und Hämorrhagien (Blutungen). Bei anhaltender chronischer Überversorgung können auch Milz- und Leberschwellungen (Hepatosplenomega-

Lebensmittel tierischen Ursprungs	$\mu\text{g RÄ}/100 \text{ g}$	Lebensmittel pflanzlichen Ursprungs	$\mu\text{g RÄ}/100 \text{ g}$
Schweineleber	36 000	Karotte	1 500
Hühnerleber	34 000	Grünkohl	860
Kalbsleber	28 000	Spinat	795
Rinderleber	18 000	Feldsalat	650
Leberwurst	8 300	Pflanzenmargarine	608
Hühnereigelb	886	Zitrone	567
Butter	653	Aprikose	280
Thunfisch	450	Kopfsalat	187
Camembert, 50% F.i.Tr.	417	Mais	185
Sahne, 30 % Fett	339	Paprika	179
Hühnerei	272	Broccoli	146
Goudakäse, 45 % F.i.Tr.	260	Mandarine	142
Kalbsniere	210	Orange	104
Makrele	100	Tomate	97
Muttermilch	69	Spargel	87
Lachs	41	Erbsen	72
Hering	38	Eierteigwaren	63
Jogurt, 3,5 % Fett	32	Gurke	62
Hühnerfleisch	32	Oliven	48
Kuhmilch, 3,5 % Fett	31	Cornflakes	28
Rindfleisch	20	Pfirsich	16
Schweinefleisch	6	Banane	9
Kabeljau	6	Apfel	6
Kuhmilch, max. 0,3 % Fett	3	Weintrauben	6
Kalbfleisch	Sp	Weizen, Vollkorn	3

Tab. 3: Vitamin-A-Gehalte (RÄ) in Lebensmitteln [12]

Altersgruppe	Vitamin A (mg RÄ/Tag)	
	m	w
0 bis unter 4 Monate		0,5
4 bis unter 12 Monate		0,6
<b>Kinder</b>		
1 bis unter 4 Jahre		0,6
4 bis unter 7 Jahre		0,7
7 bis unter 10 Jahre		0,8
10 bis unter 13 Jahre		0,9
13 bis unter 15 Jahre	1,1	1,0
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>		
15 bis unter 19 Jahre	1,1	0,9
19 bis unter 25 Jahre	1,0	0,8
25 bis unter 51 Jahre	1,0	0,8
51 bis unter 65 Jahre	1,0	0,8
65 Jahre und älter	1,0	0,8
<b>Schwangere ab 4. Monat</b>		1,1
<b>Stillende</b>		1,5

Tab. 4: Empfohlene Zufuhr für Vitamin A (8)

lie), Hypertrophie fettspeichernder Leberzellen, Leberzirrhose, Kopfschmerzen infolge gesteigerten Liquordrucks sowie eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der Serum-Kalziumkonzentration beobachtet werden (4). Die genannten Symptome können dosis- und derivatabhängig auch nach Applikation retinsäurehaltiger Medikamente auftreten [7]. Bei Kindern kann sich eine Hypervitaminose A bereits bei täglichen Einnahmen  $\geq 18\,000$  IE und sehr viel schneller ausbilden als bei Erwachsenen ( $\geq 100\,000$  IE).

Schwerwiegender sind die möglichen teratogenen Wirkungen von Retinsäure während der Schwangerschaft. Retinsäure und deren synthetische Derivate werden z. B. in der Dermatologie zur Therapie schwerer Akneformen eingesetzt. Beim Menschen wurden neben vermehrten Aborten auch zahlreiche Missbildungen wie Gaumenspalten, Herz-, Gefäß-, Sehnerv- und ZNS-Anomalien beobachtet. Die größte Gefahr besteht am Beginn der Organogenese, wenn die Fähigkeit zur RBP-Synthese und damit die Mechanismen des Retinoltransfers vom mütterlichen Blut über die Plazenta in den Embryo noch nicht ausgebildet sind. Die Kontrolle des

Übergangs von der Mutter zum Fetus wird erst dann voll wirksam, wenn hinreichend CRBP synthetisiert wird, um an der Zelloberfläche an RBP und TTR gebundenes Retinol zu übernehmen.

An Nagetieren und Primaten konnte im Tierexperiment auch gezeigt werden, dass eine überhöhte Vitamin-A-Zufuhr ebenfalls zu fetalen Missbildungen führt [4]. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass es bei einer überhöhten Zufuhr von präformiertem Vitamin A zu einer vermehrten Bildung von teratogen wirksamer Retinsäure und möglicherweise auch zu Schäden in der Entwicklung des Ungeborenen kommt, sollten Schwangere pro Tag nicht mehr als 3 mg bzw. 10 000 IE Vitamin A aufnehmen. Da in Leber fütterungsbedingt bis zu 2 500 IE/g enthalten sein können, werden mit einer Portion leicht weit über 100 000 IE bzw. 30 mg Retinol aufgenommen. Aus Gründen des vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutzes wird Frauen, bei denen eine Schwangerschaft vorliegen könnte oder die eine solche planen, zu einer Kontrolle der Vitamin-A-Zufuhr und zu einem Verzicht großer Leberportionen zumindest im ersten Trimenon

geraten. Durch Provitamin A kann keine Vitamin-A-Hypervitaminose (inkl. teratogener Wirkungen) ausgelöst werden, da diese nur in begrenztem Umfang absorbiert und transformiert werden können. Frauen mit Kinderwunsch sollten zur Sicherstellung ihres erhöhten Vitamin-A-Bedarfs verstärkt auf carotinoidreiche Säfte, Gemüse und Obst zurückgreifen (8).

### Vorkommen und Gehalt in Lebensmitteln

Vitamin A wird einerseits aus Lebensmitteln tierischen Ursprungs in Form von Retinol bzw. Retinylester (= vorgebildetes Vitamin A) und andererseits in Form von Provitamin A (z. B.  $\beta$ -Carotin) aufgenommen. Besonders hohe Gehalte finden sich in der Leber und daraus hergestellten Produkten, gefolgt von Butter und Margarine, fettreichen Milchprodukten und Käse. Fettarmes Fleisch und fettarme Fische sowie fettarme Milch und Milchprodukte tragen nur wenig zur Versorgung bei. Hohe Provitamin-A-Gehalte finden sich z. B. in Karotten, vielen grünen Gemüsen bzw. Salaten und gelben Früchten (◆ Tabelle 3). Unter üblichen Zubereitungsbedingungen ist mit ca. 20 % Zubereitungsverlusten zu rechnen.

### D-A-CH-Referenzwerte für die tägliche Zufuhr

Die Empfehlungen für Erwachsene stützen sich auf experimentell ermittelte Daten und gehen von einem durchschnittlichen Tagesbedarf von 0,6 mg RÄ aus. Um die physiologische Schwankungsbreite abzudecken, wurde der Durchschnittsbedarf mit dem Faktor 1,6 multipliziert. Für Säuglinge wird von der DGE (8) eine tägliche Zufuhr von 0,5–0,6 mg RÄ empfohlen, für Kinder und Jugendliche von 0,6–1,1 mg RÄ und für Erwachsene 0,8 (Frauen) bzw. 1,0 mg RÄ (Männer). Schwangeren wird zu einer Mehraufnahme von 0,3 mg RÄ und Stillenden von 1,0 mg RÄ geraten (◆ Tabelle 4).

## Vitamin-A-Versorgung

In der Nationalen Verzehrsstudie (NVS II) wurde ermittelt, dass in Deutschland von Frauen täglich im Mittel 1,5 mg RÄ und von Männern 1,8 mg RÄ zugeführt werden. Damit liegt die mediane Zufuhr deutlich über den jeweiligen D-A-CH-Referenzwerten. Lediglich 15 % der Männer und 10 % der Frauen erreichen nicht die empfohlene tägliche Vitamin-A-Zufuhr. Die tägliche Zufuhr an  $\beta$ -Carotin liegt bei Männern bei 4,3 mg/Tag und bei Frauen bei 4,4 mg/Tag [13]. Die EsKiMo-Studie ergab, dass die mediane Vitamin A-Zufuhr bei Jugendlichen oberhalb der Referenzwerte lag, bei Jungen im Kindesalter den Referenzwerten entsprach, bei Mädchen jedoch etwas geringer war [14].

Die Vitamin-A-Versorgung erfolgt bei einer abwechslungsreichen Mischkost zu rund 30 % über Provitamine. Hauptquellen der Vitamin-A-Zufuhr sind Fleisch und Wurstwaren, gefolgt von Gemüsegerichten, Suppen und Eintöpfen, Milch (Produkten) und Käse sowie Streichfette [13]. Im Kindes- und Jugendalter sind Gemüse, Säfte, Wurstwaren und Milchprodukte die Hauptquellen für Vitamin A [14]. Der Median des Plasma-Reti-

nolspiegels betrug in der älteren VERA-Studie bei Frauen 1,8  $\mu$ mol/l und bei Männern 2,1  $\mu$ mol/l. Die Prävalenz niedriger Plasmaspiegel betrug im Durchschnitt bei Frauen 2,3 % und bei Männern 4,7 %. Bei jungen Menschen war dieser Anteil größer als bei älteren. Insgesamt betrachtet kann die Vitamin-A-Versorgung in Deutschland als gut bezeichnet werden. Dies soll aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass eine unzureichende Vitamin-A-Versorgung bei Personen mit langfristiger freiwilliger oder unfreiwilliger Nahrungseinschränkung, bei Personen mit gestörter Fettverdauung und -absorption oder bei Alkoholismus auftreten kann [3].

## Aktuelle Forschungsgebiete

Während früher Untersuchungen der molekularen Mechanismen beim Sehprozess im Mittelpunkt standen, sind dies heute molekularbiologische Untersuchungen der Wirkung von Vitamin A und Retinoiden auf die zelluläre Differenzierung und das Wachstum. Einen weiteren Schwerpunkt stellen Untersuchungen von Polymorphismen im Vitamin-A- und Carotinoidstoffwechsel dar, die möglicherweise Auswirkungen auf die Versorgungslage haben.

## Literatur

1. Elmadfa I, Leitzmann C. Ernährung des Menschen. S. 305-316. 4. Aufl. Ulmer, Stuttgart (2004)
2. Ross C, Harrison EH. Vitamin A: Nutritional aspects of retinoids and carotenoids. In: Zempleni J et al (Hg): Handbook of vitamins. S. 1-39. 4. Aufl., CRC Press, Boca Raton (2007)
3. Biesalski HK, Bischoff SC, Puchstein C. Ernährungsmedizin. S.133-144. 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (2010)
4. Pietrzik K, Golly I, Loew D. Handbuch Vitamine. S. 189-224. 1. Aufl., Urban & Fischer, München (2008)
5. Leung WC, Hessel, S, Méplan C et al. (2009) Two common single nucleotide polymorphisms in the gene encoding  $\beta$ -carotene 15,15'-monooxygenase alter  $\beta$ -carotene metabolism in female volunteers. FASEB J 23: 1041-1053
6. West CE (2000) Meeting requirements for vitamin A. Nutr Rev 58: 341-345
7. Ross AC. Vitamin A and carotenoids. S. 351-375. In: Shils ME et al. (Hg) Modern Nutrition in Health and Disease. 10. Auflage, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, (2006)
8. DGE, ÖGE, SGE, SVE (Hg): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Aufl., 3. korr. Nachdruck. Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt, (2008)
9. Harrison EH (2005) Mechanisms of digestion and absorption of dietary vitamin A. Ann Rev Nutr 25: 87-103
10. Biesalski HK. Vitamin A und Retinoide. Vitamin-A-Mangel. In: Biesalski HK, Schrezenmeir J, Weber P, Weiß HE (Hg): Vitamine. Physiologie, Pathophysiologie, Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 3-19, S. 231-234 (1997)
11. WHO. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Genf (2009)
12. Souci SW, Fachmann W, Kraut H. Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwerttabellen. 7. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (2008)
13. MRI. Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisband, Teil 2. Karlsruhe (2008)
14. Mensink GBM, Heseke H, Stahl A, Richter A, Vohmann C (2007) Die aktuelle Nährstoffversorgung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ernährungs Umschau 54(11): 636-646 (2007)

## Vitamin A – Kurzsteckbrief

**Allgemein:** Zum fettlöslichen Vitamin A zählen Retinol (Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O), Retinylester und Provitamin-A-Carotinoide. Retinoide (Retinsäure und -derivate) decken nur einen Teil der biologischen Wirkungen von Vitamin A ab.

**Funktion:** Vitamin A ist von essenzieller Bedeutung beim Sehvorgang, erfüllt wichtige Aufgaben bei der Regulation der Genexpression und somit dem Wachstum und der Zelldifferenzierung sowie der Reproduktion und im Immunsystem.

**Vorkommen:** Vitamin A kommt vor in Lebensmitteln tierischen Ursprungs (z. B. Leber und -produkte, Streichfette, fettreiche Milchprodukte und Käse) und in Form von Provitamin A (Karotten, grüne Gemüse und Salate, gelbe Früchte).

**Versorgung:** Während in Deutschland ein Vitamin-A-Mangel eher selten vorkommt, leiden in den Entwicklungsländern auch heute noch mehr als 5 Mio. Vorschulkinder und 10 Mio. Schwangere an Vitamin-A-Mangel bedingter Nachtblindheit.