

Das fettlösliche Vitamin E wird hauptsächlich über Fette und Öle zugeführt. Der physiologische Bedarf lässt sich bislang lediglich grob schätzen. Mangelerscheinungen treten hierzulande nur selten auf. Noch ist nicht zufriedenstellend erklärt, warum es bei Vitamin-E-Mangel zu Reproduktionsstörungen und neuromuskulären Funktionsstörungen kommt. Die genauen Stoffwechselwege, Regulationsmechanismen und Funktionen des Vitamins bleiben auch fast 90 Jahre nach seiner Entdeckung noch rätselhaft.

Vitamin E:

Physiologie, Funktionen, Vorkommen, Referenzwerte und Versorgung in Deutschland



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

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

Nomenklatur, Struktur und Eigenschaften

Vitamin E zählt ebenso wie Vitamin K und Ubichinon-10 (Coenzym Q₁₀) zu den biologisch aktiven Chinonen mit isoprenoider Seitenkette (◆ Kasten).

Vitamin E ist ein Sammelbegriff für alle Tocol- und Tocotrienolderivate, die qualitativ die biologische Aktivität von RRR- α -Tocopherol haben [3]. Ihre biologische Wirksamkeit kann gewichtsbezogen in RRR- α -Tocopherol-Äquivalenten (kurz TÄ) ausgedrückt werden [2]:

1 mg TÄ entspricht 1 mg RRR- α -Tocopherol

Die vier Tocopherole und vier Tocotrienole aus der Nahrung können im menschlichen Körper nicht ineinander umgewandelt werden [4].

Der Name Tocopherol leitet sich von griechisch *tokos* (Geburt) und *pherein* (tragen) ab (◆ Tabelle 1). Er geht auf die Beobachtung zurück, dass bei experimentell erzeugtem Vitamin-E-Mangel bei weiblichen Ratten die Fortpflanzungsfähigkeit zurückgeht. Später wurden zur Beurteilung der biologischen Wirksamkeiten verschiedener Vitamin-E-Formen die Mengen herangezogen, die in Experimenten mit Ratten zur Aufrechterhaltung der maximalen Anzahl lebender Feten nötig waren [5]. Bei der Ratte ist die Wirksamkeit von α -, β -, γ und δ -Tocopherol 100 : 50 : 25 : 1. Die Wirksamkeit der Tocotrienole ist deutlich geringer und beträgt bei α -Tocotrienol etwa ein Drittel der Wirksamkeit von α -Tocopherol [6].

Die chemische Struktur bedingt, dass Vitamin E in Wasser unlöslich ist. Dagegen



Prof. Dr. Helmut Hesecker
 Institut für Ernährung, Konsum und Gesundheit
 Fakultät für Naturwissenschaften
 Universität Paderborn

Wann	Was	Autor
1922	Fettlöslicher Nahrungsbestandteil ist für Vermehrungsfähigkeit bei Ratten notwendig, Bezeichnung in alphabetischer Reihenfolge als Vitamin E	Herbert M. EVANS und Katherine S. BISHOP
1936	Isolierung von α -Tocopherol aus Weizenkeimöl	Herbert M. EVANS
1937	Antioxidative Funktion von Vitamin E beschrieben	H. S. OLCOTT und Oliver H. EMERSON
1938	Strukturformel aufgeklärt	Erhard FERNHOLZ
1938	Synthese	Paul KARRER (Nobelpreisträger)
1968	Anerkennung als essenzieller Nährstoff	Food and Nutrition Board

Tab. 1: Erforschung des Vitamin E – historische Meilensteine [2, 9]

Den unter der Bezeichnung Vitamin E zusammengefassten Molekülen ist gemeinsam, dass sie einen Chromanring und eine an Position 2 gebundene Seitenkette mit 16 Kohlenstoffatomen enthalten (◆ Abbildung 1a). Der Chromanring (Chroman-6-ol) enthält in Position 6 eine freie Hydroxylgruppe (OH-Gruppe) oder ist dort verestert. Die Methylgruppen (CH₃-Gruppen) am Chromanring bestimmen, ob es sich um eine alpha (α)-, beta (β)-, gamma (γ)- oder delta (δ)-Verbindung handelt, während die Seitenkette darüber bestimmt, ob Tocopherole oder Tocotrienole vorliegen.

Natürlich kommen acht unterschiedliche Formen vor: α-, β-, γ-, δ-Tocopherole und α-, β-, γ-, δ-Tocotrienole. α steht für drei Methylgruppen an den Positionen 5, 7 und 8, β und γ für zwei Methylgruppen und δ für eine Methylgruppe (◆ Abbildung 1b). Die vom Tocol abgeleiteten Tocopherole zeichnen sich dadurch aus, dass alle Atombindungen in der Seitenkette gesättigt sind (nur Einfachbindungen in Phytyl-Kette). Die vom Tocotrienol abgeleiteten Tocotrienole enthalten hingegen in der Seitenkette drei ungesättigte Bindungen (Prenyl-Kette mit drei Doppelbindungen, ◆ Abbildung 1a) [1, 2].

Drei der vier Methylgruppen in der Seitenkette können als Folge der Chiralität an den C-Atomen 2, 4'

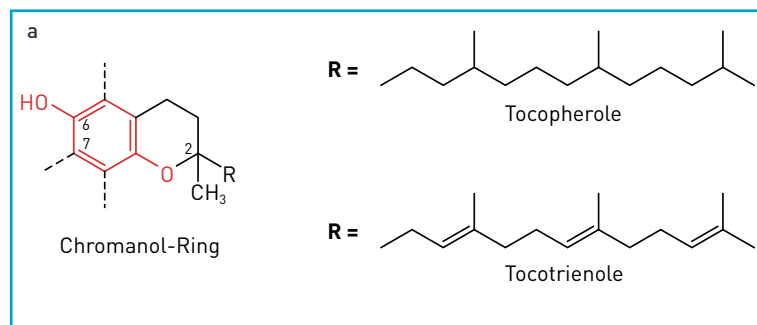
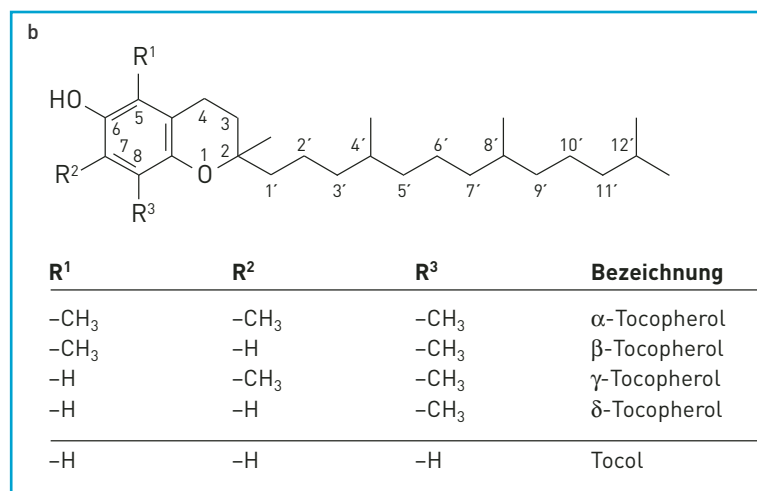


Abb. 1: Tocopherole und Tocotrienole. a) Chromanol-Ring mit chinoider Grundstruktur (rot markiert). Tocopherole und Tocotrienole unterscheiden sich in der Art der Seitenkette. b) Nomenklatur der Tocopherole



und 8' räumlich unterschiedlich in R- oder S-Stellung angeordnet sein. Das einzige natürlich vorkommende α-Tocopherol ist RRR-α-Tocopherol. Bei der chemischen Synthese des all-rac-α-Tocopherols werden hingegen acht Enantiomere mit verschiedener R- und

S-Kombination gebildet [3]. Die biologische Aktivität hängt von der Anzahl und Stellung der Methylgruppen am benzoiden Teil des Chromanrings und der Stereochemie der Seitenkette ab [2].

Glossar:

Chinone = Substanzen, in deren Molekülstruktur das sog. chinoid System auftritt: C=O- bzw. C-OH-Gruppen, die mit mindestens zwei C=C-Doppelbindungen ein System konjugierter Doppelbindungen bilden (◆ rot markiert in Abb. 1a). Dieses System bewirkt auch die Farbigkeit chinoider Substanzen.

Durch Elektronenaufnahme und -abgabe sind sie an vielen Re-

duktionen/Oxidationen (Redox-Reaktionen) im Stoffwechsel beteiligt.

Chiralität = „Händigkeit“, tritt auf bei Molekülen, in den z. B. ein Kohlenstoffatom 4 unterschiedliche Bindungspartner (Substituenten) hat. Die Moleküle (sog. Enantiomere) haben unterschiedliche physikalische (optische Aktivität) und teilweise auch chemi-

sche (Umsetzungsrate in enzymatischen Reaktionen) Eigenschaften und werden als R- bzw. S-Enantiomere, bei Zuckern auch als D- oder L-Enantiomere klassifiziert.

Isoprenoide Seitenkette = vgl. Glossar zu Basiswissen in Heft 9/2010 S. 482

ist es leicht löslich in organischen Lösungsmitteln wie z. B. Aceton und fetten Ölen. Da Vitamin E einen niedrigen Schmelzpunkt hat, ist es bei Zimmertemperatur flüssig-viskos. Die Farbe wird als bernsteinfarben beschrieben [5, 7].

Als Supplemente und zur Anreicherung von Lebensmitteln werden vor allem veresterte Formen (z. B. all-rac- α -Tocopherylacetat) verwendet. Auch in Lebensmitteln liegt Vitamin E verestert (weitgehend als Fettsäureester) vor. Im Gegensatz zu freien Verbindungen sind die Ester chemisch stabiler und oxidieren weniger leicht durch Sauerstoff und Licht [2].

Funktionen

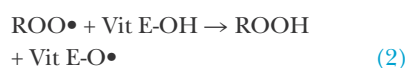
Antioxidatives Potenzial

Vitamin E ist bei In-vitro-Experimenten ein potentes Antioxidationsmittel. Dabei haben die verschiedenen Vitamin-E-Formen eine ähnliche antioxidative Aktivität. Gemeinhin wird die antioxidative Funktion in der eines Peroxidradikalfängers gesehen, der Kettenreaktionen bei der Oxidation mehrfach ungesättigter Fettsäuren beendet. Durch Vitamin E werden demnach insbesondere mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA) in Phospholipiden von Membranen und in Plasma-Lipoproteinen geschützt [2]. Dadurch lassen sich Veränderungen und die Destabilisierung der Membranstrukturen sowie die Schädigung bzw. Freisetzung von Enzymen verhindern, die andernfalls zu morphologischen Veränderungen und funktionellen Störungen führen können [2]. Folgende Reaktionsfolge wird angenommen:

Am Anfang steht die Abspaltung eines Wasserstoffradikals von einer ungesättigten Fettsäure, gefördert durch chemische Einflüsse (z. B. Eisen- oder Kupfer-Ion, anderes Radikal) oder physikalische Einwirkungen (Licht, Hitze, ionisierende Strahlung) [2, 8]. Die nachfolgende Reaktion mit Sauerstoff führt zur Entstehung von Lipid-Peroxidradikalen ($\text{ROO}\bullet$). Dieser Reaktionsschritt kann zur Entstehung freier Fettsäureradikale ($\text{R}\bullet$) und damit zur Autooxidation der PUFAs (RH) führen:



In der Gegenwart von Vitamin E wird die weitere Autooxidation verhindert, da Lipid-Peroxidradikale ($\text{ROO}\bullet$) etwa 1 000-mal schneller mit Vitamin E (Vit E-OH) reagieren als mit PUFA (RH) [5]. Es kommt zu folgender Reaktion:



Dabei reagiert die Hydroxylgruppe am Chromanring mit einem Lipid-Peroxidradikal ($\text{ROO}\bullet$), ein Wasserstoffatom wird an das Lipid-Peroxidradikal abgegeben und es entstehen ein Lipid-Hydroperoxid (ROOH) und ein Chromanoxyl-Radikal (Vit E-O \bullet) [4]. Dieses resonanzstabilisierte Semichinonradikal ist sehr reaktionsträge und geht entweder in Tocopheryl-Chinon über oder wird regeneriert.

Die Regenerierung besteht darin, dass Vit E-O \bullet durch ein Reduktionsmittel (AH) reduziert wird [2]:



Als biologisch wichtige Antioxidanzien, die Chromanol aus Chromanoxyl-Radikalen regenerieren, gelten Ascorbat (Vitamin C), Thiole (insbesondere Glutathion) und Ubichinol [2]. Belege in vivo sind dafür aber bislang nur begrenzt vorhanden [9].

Die Bevorzugung der Reaktion 2 gegenüber Reaktion 1 setzt voraus, dass Fettsäuren und Vitamin E in ähnlicher Konzentration vorliegen. Die Konzentration in Membranen beträgt jedoch nur etwa ein Molekül α -Tocopherol pro 100–1 000 Lipidmoleküle. Die beiden Reaktionen laufen daher in vivo höchstens gleich schnell ab.

Die Situation stellt sich nur dann anders dar, wenn Vitamin E in bestimmten Bereichen in höherer Konzentration vorliegt (z. B. in Lysosomen). Auch die Reaktion von $\text{R}\bullet$ mit Vit E-OH ist möglich, aber biologisch nicht relevant, da die Reaktion mit Sauerstoff (O_2) bevorzugt abläuft [9].

Bei Betrachtung der Reaktion 2 stellt sich die Frage, welchen Vorteil diese mit sich bringt, abgesehen vom Potenzial, die Kettenreaktion 1 zu verhindern. Immerhin zählt das entstehende

Lipid-Hydroperoxid (ROOH) zu den reaktiven Sauerstoffspezies, und kann durch homolytische Spaltung zu zwei reaktiven Radikalen werden:



Diese Radikale führen zu einer weiteren radikalischen Kettenreaktion, wenn sie nicht eliminiert werden.

Vitamin E als Teil einer Signalkette?

Neuere Überlegungen gehen dahin, Lipid-Hydroperoxid nicht nur als gefährlich zu betrachten, sondern dem Stoff eine andere zentrale Bedeutung zuzuweisen. Es gibt Hinweise dafür, dass Lipid-Hydroperoxid oder daraus abgeleitete Stoffe Signalmoleküle sind und Signalkaskaden verändern können. Zudem haben sie aufgrund der hydrophilen OOH-Gruppe das Potenzial zur Reorganisation von Lipiden in Membranen, wodurch Membran-assoziierte Enzyme beeinflusst werden können. Bislang sind die Erkenntnisse zu den Vorgängen im Einzelnen nur fragmentarisch. Es deutet sich jedoch an, dass die vorwiegende Funktion von Vitamin E nicht (nur) in der direkten und unspezifischen Verhinderung von oxidativ bedingten Membranveränderungen liegt. Stattdessen könnte Vitamin E über die Produktion von modulierenden Lipid-Mediatoren ein Auslöser für zelluläre Antworten auf oxidative Membranveränderungen sein [8]. Seit rund 20 Jahren läuft die Suche nach nicht antioxidativen Funktionen von Vitamin E. Inzwischen hat sich ein breites Spektrum möglicher biochemischer Funktionen offenbart, wobei die komplexen Mechanismen im Detail häufig noch ungeklärt sind. Der inhibierende oder aktivierende Einfluss von Vitamin E auf diverse Enzyme (z. B. Proteinkinase C, Phospholipase A₂, Cyclooxygenase-2, Proteinphosphatase 2A, Diacylglycerolkinase, HMG-CoA-Reduktase) konnte bislang nicht auf direkten Einfluss von α -Tocopherol zurückgeführt werden. Möglicherweise spielen neben bestimmten Rahmenbedingungen auch andere Vitamin-E-Formen (wie z. B. γ -Tocopherol im Zusammenhang mit Cyclooxyge-

nase-2) oder die Dosierung (wie z. B. bei HMG-CoA-Reduktase) eine Rolle.

Vitamin E und Genregulation

Auch die Funktion von Vitamin E als Regulator von Genaktivitäten stellt sich kompliziert dar. Es wurde eine Vielzahl von Genen identifiziert, die durch α -Tocopherol beeinflusst werden. Sie kodieren für Enzyme mit ganz unterschiedlichen Funktionen wie beispielsweise Apoptose, Zelladhäsion, Zellwachstum, Inflammation, Lipoproteinrezeptoren, Transkriptionskontrolle und Vitamin-E-Metabolismus und -Exkretion. Ein spezifischer nukleärer Rezeptor für Vitamin E, wie er z. B. für Vitamin A bekannt ist, wurde noch nicht entdeckt [8].

Digestion und Absorption

Die Absorption von Vitamin E aus dem intestinalen Lumen ist abhängig von Prozessen, die für die Fettverdauung und Aufnahme in die Enterozyten notwendig sind. Esterasen aus der Bauchspeicheldrüse werden benötigt, um aus den Triglyzeriden der Nahrung freie Fettsäuren freizusetzen. Die Esterasen werden auch benötigt, um Tocopherylester hydrolytisch zu spalten. Unerlässlich ist auch eine ausreichende Verfügbarkeit von Gallensäuren. Mit ihrer Hilfe werden in der Dünndarmmukosa die freien Tocopherole und Tocotrienole gemeinsam mit Triglyzeriden, freiem und verestertem Cholesterollipid, Phospholipiden, Proteinen und Apolipoproteinen sowie anderen fettlöslichen Vitaminen und Carotinoiden in Chylomikronen eingebaut. Diese gemischten Mizellen dienen als Transportvehikel. Bei fehlender Gallensäuresekretion und Sekretion aus der Bauchspeicheldrüse werden nur geringe Mengen Vitamin E absorbiert [5].

Als Absorptionsmechanismen werden eine nicht sättigbare Diffusion [5, 6] sowie Vermittlung durch den Rezeptor SR-B1 bzw. den Transporter NPC1L1 vermutet [8]. Der Transport von Vitamin E in der absorbierenden Zelle ist noch nicht gut verstanden. Ein intestinales Transportprotein wurde noch nicht beschrieben [5].

Alle Vitamin-E-Formen aus der Nahrung werden unabhängig von der chemischen Konfiguration und dem Mengenverhältnis absorbiert, in Chylomikronen eingelagert und zu 90 % in die Lymphe [5, 6] abgegeben. Eine weitere Möglichkeit der Abgabe aus den Enterozyten besteht über den ATP-abhängigen Transporter ABCA1 in die Portalvene (zu 10 % [6]), wo sie von HDL aufgenommen werden [8].

Die Bioverfügbarkeit von Vitamin E (insbesondere aus Supplementen) scheint abhängig vom Fettgehalt der Mahlzeit zu sein [5]. Auch die Zusammensetzung des Nahrungsfettes spielt eine Rolle. Während mittelkettige gesättigte Fettsäuren die Absorption begünstigen, wird sie durch langkettige mehrfach ungesättigte n-3- und n-6-Fettsäuren gehemmt [6]. In Gegenwart von mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind nicht nur Mizellengröße und -struktur sowie die Affinität zur Epithelzelle verändert, auch die Synthese von VLDL und LDL wird beeinträchtigt [6]. Auch bei gesunden Individuen ist die Effizienz der Vitamin-E-Absorption relativ niedrig (< 50 %) [5]. In der Praxis wird mit durchschnittlich 30 % gerechnet [6].

Stoffwechsel, Retention und Elimination

Über die Lymphbahnen gelangen die Chylomikronen in den Blutkreislauf. Die Abgabe von Vitamin E an die Gewebe wird durch die Mechanismen des Lipoproteinmetabolismus bestimmt. Es gibt mindestens drei Wege, über die Gewebe Vitamin E erhalten: über einen durch die Lipoproteinlipase vermittelten Lipoprotein-Katabolismus, über Lipoprotein-Rezeptoren (insbesondere LDL-Rezeptor) und über einen Lipid-Transporter in der Membran [5].

Die Lipoproteinlipase ist entlang des Endothels der Gefäßwände lokalisiert. Das Enzym setzt in Abhängigkeit vom Energiebedarf der nichthepatischen Gewebe Fettsäuren aus den Triglyzeriden der Chylomikronen frei. Während des Chylomikronen-Katabolismus durch Lipoproteinlipasen wird ein Teil des neu absorbierten Vitamin E zu HDL

transferiert und ein Teil bleibt in den Chylomikronen-Remnants. Da HDL Vitamin E leicht auf andere Lipoproteine überträgt, wird neu absorbiertes Vitamin E zu allen zirkulierenden Lipoproteinen transferiert. Dieser Vorgang kann spontan ablaufen, es kann aber auch das Phospholipid-Transferprotein (PLTP) beteiligt sein. PLTP katalysiert den Vitamin-E-Austausch zwischen Lipoproteinen, der etwa 10 % des Vitamingehalts im Plasma pro Stunde beträgt [5].

Durch die Übertragung auf zirkulierende Lipoproteine gelangt Vitamin E auch auf den Rezeptor-vermittelten Weg, der mit der Aufnahme der Chylomikronen-Remnants in die Parenchymzellen der Leber beginnt [5]. In HDL gebundenes Vitamin E gelangt über den Rezeptor SR-B1 in die Leberzellen. Beide Rezeptoren werden durch Endozytose aufgenommen und zu Endosomen bzw. Lysosomen transportiert [8].

Die Vitamin-E-Konzentration im Plasma hängt von der α -Tocopherol-Sekretion der Leber ab, die ebenfalls nur bruchstückhaft aufgeklärt ist [5]. Obwohl α -Tocopherol an der gesamten Vitamin-E-Zufuhr (insbesondere im Vergleich zu γ -Tocopherol) nur einen geringen Anteil ausmacht, ist es die im Plasma vorherrschende Vitamin-E-Form [4]. Entscheidend scheint hier das α -Tocopherol-Transferprotein (α -TTP) zu sein. Dies ist ein zytosolisches Protein in den Hepatozyten und wurde in der Leber diverser Spezies und auch beim Menschen nachgewiesen. Außerdem kommt α -TTP in der menschlichen Plazenta vor [5]. Die Plazentation ist abhängig vom α -TTP-vermittelten Transport von α -Tocopherol [8]. Das Gen für α -TTP befindet sich auf Chromosom 8. Die α -TTP messenger-RNA (mRNA) wurde unter anderem im menschlichen Gehirn nachgewiesen [5], das ebenfalls auf die Bereitstellung von α -Tocopherol angewiesen ist [8].

α -TTP transportiert vorzugsweise α -Tocopherol. Dies liegt darin begründet, dass das Protein eine Tasche besitzt, die spezifisch α -Tocopherol bindet. Entscheidend ist die gebogene Phytolseitenkette, die in diese Tasche passt

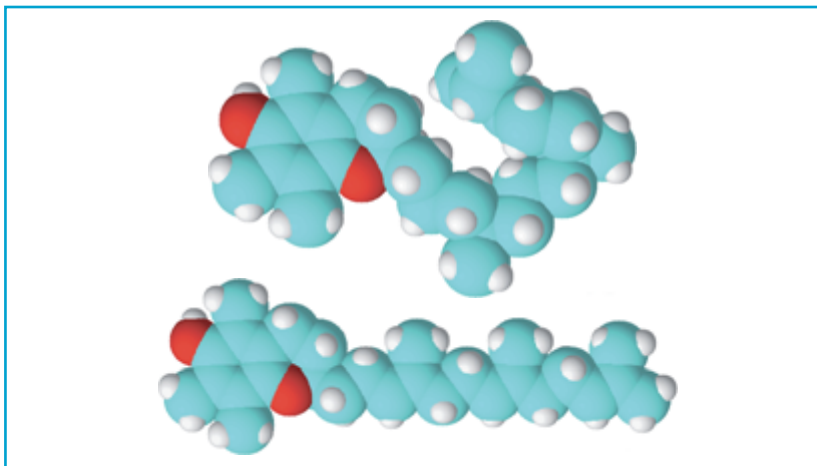


Abb. 2: Kallottenmodelle von RRR- α -Tocopherol (o.) und α -Tocotrienol. Die unterschiedliche räumliche Struktur bewirkt unterschiedliche Umsetzungsraten durch das α -Tocopherol-Transferprotein α -TTP

[5]. Dafür muss die R-stereochemische Konfiguration am Chiralitätszentrum 2 (C2-Position) vorliegen. Zudem gibt es weitere Bindungsstellen, die spezifisch auf die volle Methylierung und die freie Hydroxylgruppe in Position 6 des intakten Chromanrings ansprechen und es dadurch bevorzugt RRR- α -Tocopherol erlauben, zu binden [2]. Während die Affinität zu natürlich vorkommendem RRR- α -Tocopherol 100 % beträgt, ist sie bei SRR- α -Tocopherol mit 11 % und α -Tocotrienol mit 12 % deutlich geringer (◆ Abbildung 2). Die Affinität zu anderen Tocopherolen ist ebenfalls gering (38 % bei β -Tocopherol, 9 % bei γ -Tocopherol und 2 % bei δ -Tocopherol) [4]. Die nicht von α -TTP transportierten Homologen und Stereoisomere werden dadurch abgetrennt. Dasselbe geschieht mit α -Tocopherol, das die Transportkapazität mengenmäßig überfordert. Dies ist der Hauptgrund für die relativ geringe Vitamin-E-Toxizität [5]. Die Aufnahme von RRR- α -Tocopherol ins Plasma ist sättigbar (ca. 80 $\mu\text{mol/l}$) [2].

Bisher wird davon ausgegangen, dass bei der Bereitstellung von RRR- α -Tocopherol zur Aufnahme in VLDL und damit zur Resekretion das α -TTP eine wichtige Rolle spielt [5]. Derzeit wird die Bedeutung von α -TTP für die VLDL-Synthese jedoch in Frage gestellt [8] und stattdessen die wichtigste α -TTP-Funktion in der Verteilung von α -Tocopherol im Organismus gesehen.

Zudem verhindert die Bindung von α -Tocopherol an α -TTP seinen Abbau [8]. Während die Halbwertszeit von RRR- α -Tocopherol im Plasma etwa 48 Stunden beträgt, liegt sie z. B. bei SRR- α -Tocopherol und γ -Tocopherol lediglich bei 15 Stunden [4]. Das ist einer der Gründe für die hohe biologische Wirksamkeit von α -Tocopherol [8].

α -Tocopherol wird überwiegend von LDL, VLDL und HDL aufgenommen [6]. Die Abgabe von Vitamin E aus Lipoproteinen wird wahrscheinlich vermittelt durch Lipoprotein-Lipase. Dieser Mechanismus ist vermutlich besonders wichtig für Gewebe wie Fettgewebe, Muskel und Gehirn, die Lipoprotein-Lipase exprimieren [5]. Auch die α -Tocopherol-Aufnahme in periphere Gewebe mittels Rezeptor SR-B1 ist möglich [9].

Insgesamt stellen sich nach derzeitigem Kenntnisstand die Vorgänge beim Transport und der Verteilung von Vitamin E im Organismus zunehmend komplexer dar und deuten auf ein in hohem Maße reguliertes System hin.

Da Vitamin E im Körper nicht akkumuliert wird, sind auch Metabolisierung und Exkretion bedeutsame Regulationsschritte. Vitamin E scheint dabei ähnlich wie Xenobiotika verstoffwechselt zu werden. Der überwiegende Teil wird metabolisiert durch Abbau der Seitenkette. Der erste Schritt dabei ist die ω -Hydroxylation durch Cytochrom-P450-Enzyme im En-

doplasmatischen Retikulum, gefolgt von fünf β -Oxidationsschritten. Die Endprodukte sind Carboxyl-Ethyl-Hydroxychromane (CEHC), die über die Niere ausgeschieden werden [8]. Hierbei gibt es wahrscheinlich eine Interaktion mit dem Vitamin-K-Stoffwechsel, da auch die Phyllochinon- bzw. Menachinon-Seitenketten ω -hydroxyliert und β -oxidiert werden [10]. Nur ein geringer Anteil der Metabolite weist eine geöffnete, d. h. oxidierte, Chroman-Struktur auf [9]. Das vorrangige Oxidationsprodukt von α -Tocopherol ist α -Tocopheryl-Chinon, das nach der Reduktion zu Hydrochinon konjugiert werden kann. Die Glucuronide können über die Gallenflüssigkeit ausgeschieden oder in den Nieren weiter degradiert werden zu α -Tocopheronsäure oder -laktone, die mit dem Urin ausgeschieden werden. Daneben kommen weitere Oxidationsprodukte vor. Der überwiegende Anteil des nicht resorbierten Vitamin E sowie der Eliminationsprodukte wird mit den Fäzes ausgeschieden [5].

Beurteilung der Vitamin-E-Versorgung

Die Beurteilung des Versorgungsstatus ist schwierig, da eindeutig auf Vitamin E zurückzuführende Mangelerscheinungen beim Menschen nur sehr selten auftreten und bislang geeignete Marker (z. B. für die Lipidperoxidation) fehlen.

Tocopherolkonzentrationen im Plasma von 12–46 $\mu\text{mol/l}$ (0,5–2 mg/100 ml) gelten als Normalwerte. Da bei Erwachsenen Plasmakonzentrationen von weniger als 12 μmol α -Tocopherol/l mit einem erhöhten Hämolyserisiko (Zerfall der Zellmembran der roten Blutkörperchen) im Zusammenhang stehen, werden entsprechende Konzentrationen als Mangelsituation betrachtet. Dieser Wert ist aber nur bedingt aussagekräftig, da der Gehalt an Plasmalipiden berücksichtigt werden muss, wenn dieser niedrig oder hoch ist (bei Hypo- oder Hyperlipidämie) [5]. Besser geeignet ist daher die Angabe von Plasma- α -Tocopherol in Relation zu den Gesamtplasmalipiden oder zur Summe aus Cholesterol und

Triglyzeriden [2]. Es wird angenommen, dass Vitamin E defizitär ist, wenn weniger als 0,8 mg α -Tocopherol pro g Gesamtlipid im Plasma enthalten ist. Unter präventiven Gesichtspunkten werden Plasmakonzentrationen von mindestens 30 μ mol/l als wünschenswert betrachtet [6]. Zur Verdopplung der Plasmakonzentration ist im allgemeinen eine zehnfache Erhöhung der Tocopherolzufuhr nötig [2].

Es gibt kein spezielles Speicherorgan, das Vitamin E gezielt freisetzt. Über 90 % des Körperspeichers von α -Tocopherol befindet sich im Fettgewebe. Es wird geschätzt, dass mehr als zwei Jahre benötigt werden, um einen neuen Gleichgewichtszustand nach Änderung der Zufuhr durch die Kost zu erreichen. Die Untersuchung des α -Tocopherolgehalts im Fettgewebe ermöglicht eine Schätzung der langfristigen Vitamin-E-Zufuhr [5].

Mangelsymptomatik

Ein klinisch relevanter Vitamin-E-Mangel tritt beim Menschen nur selten auf und ist fast nie auf nahrungsbedingte Mangelversorgung zurückzuführen (abgesehen von fehlerhafter parenteraler Ernährung). Klinisch manifeste Mangelzustände treten lediglich als Folge schwerer und anhaltender Beeinträchtigungen der Absorption und des Transports von Vitamin E auf. Mögliche Ursachen für Vitamin-E-Mangel sind genetische Anomalien und Fett-Absorptionsstörungen [5].

Ein Beispiel für Ersteres ist ein genetischer Defekt im α -TTP, durch den es zu einer progressiven peripheren Neuropathie (Nervenschädigung im Bereich der Extremitäten) und damit zur Ataxie (Störung der Bewegungskoordination) kommt. Durch orale α -Tocopherol-Supplemente in einer Dosierung von 800–1 200 mg pro Tag kann bei diesen Patienten die weitere Nervenschädigung gestoppt werden [5]. Besonders ausgeprägt sind die sich einstellenden neuropathologischen, myo- und retinopathischen Mangelsymptome (beispielsweise Areflexie, Ataxie, Gesichtsausfälle, Empfindungsverlust in Armen und Beinen) bei einer A- β -Lipoproteinämie. Hierbei handelt es

sich um das genetisch bedingte Fehlen der zur Chylomikronen-, VLDL und LDL-Bildung unerlässlichen Apoprotein-B-Fractionen. Durch hochdosierte Vitamin-E-Supplemente (etwa 5–7 g RRR- α -Tocopherol pro Tag) lässt sich die Neuropathie bei den Betroffenen verhindern [5].

Die häufigsten Ursachen sind jedoch Erkrankungen, von denen Darm, Pankreas, Gallenblase und Leber betroffen sind und die zur Malabsorption von Fett und fettlöslichen Nahrungsbestandteilen führen. Beispiele hierfür sind z. B. Gastrektomie, Zöliakie, Mukoviszidose, chronische Pankreatitis, chronische Hepatitis, biliäre Zirrhose oder chronische Cholestase. Ursächlich für eine Unterversorgung mit Vitamin E können folglich Malabsorptionen jeglicher Genese sein [2, 5]. Besonders gefährdet sind Kinder, die z. B. eine chronische Lebererkrankung mit gestörter Gallensäuresekretion haben. Wenn der Vitamin-E-Mangel bei ihnen nicht behoben wird, können bereits im zweiten Lebensjahr irreversible neurologische Schäden auftreten. Auch Kinder mit zystischer Fibrose haben aufgrund der gestörten Enzymsekretion ein erhöhtes Risiko. Selbst bei Einnahme oraler pankreatischer Enzyme kann eine Vitamin-E-Malabsorption vorliegen [5]. Frühgeborenen drohen wegen der geringen Plazentapermeabilität, sehr niedriger LDL-Spiegel und fehlender Speicherung mangels Fettgewebe beim Verzehr von Säuglingsnahrung mit sehr hohem Anteil ungesättigter Fettsäuren eine retrolentale Fibroplasie (Vernarbung der Netzhaut hinter der Augenlinse, die zur Erblindung führt) und hämolytische Anämie [2].

Bis zum Auftreten neurologischer Symptome dauert es bei gefährdeten Erwachsenen viele Jahre bis Jahrzehnte, da in den Geweben gespeichertes Vitamin E nur sehr langsam freigesetzt wird. Die frühesten erkennbaren Mangelsymptome sind herabgesetzte Reflexbereitschaft (Hyporeflexie) bzw. vollständiges Fehlen von Reflexen (Areflexie). Das Vorschreiten neurologischer Schäden bei Vitamin-E-Mangel scheint abhängig vom Ausmaß des oxidativen Stresses zu sein

[5]. Besonders betroffen bei Vitamin-E-Mangel sind die peripheren sensorischen Nerven. Hier degenerieren die Axone, wodurch die Amplitude des Aktivierungspotenzials verringert wird. Neben weiteren Nervenschädigungen wurde auch die Demyelierung (Abbau der isolierenden Myelinhülle) der motorischen Nerven beobachtet. Dies führt zur Verringerung der Übertragungsgeschwindigkeit des Signals [5]. Neben Ausfallerscheinungen bei Nerven und Muskeln kann es aufgrund von Lipidperoxidation und der Anhäufung von Radikalen zur Beeinträchtigung von Membranfunktionen kommen [6].

Hohe Aufnahme und Überdosierungserscheinungen

Zahlreiche experimentelle, klinische und epidemiologische Studienergebnisse haben große Erwartungen an den Nutzen hoher Vitamin-E-Zufuhren geweckt. Beispielhaft seien genannt die Verminderung des Risikos

Lebensmittel	Vitamin E [mg TÄ/100 g]
Weizenkeimöl	174
Sonnenblumenöl	62
Maiskeimöl	34
Mandel	26
Haselnuss	26
Weizenkeime	25
Rapsöl	23
Erdnussöl	16
Olivenöl	12
Erdnuss	11
Leinöl	6
Walnuss	6
Kokosfett	2
Butter	2
Weizenvollkornmehl	2
Hühnerrei	2
Lachs	2
Cashewnuss	0,8
Goudakäse	0,7
Schweinefleisch, mager	0,4
Weizenmehl, Type 550	0,3
Kuhmilch 3,5 % Fett	0,1

Tab. 2: Vitamin-E-Gehalte (TÄ) in Lebensmitteln [14]

für chronische Erkrankungen (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs, Katarakt) und Erkrankungen des Zentralnervensystems (z. B. Parkinson, Alzheimer). Da Vitamin E vermutlich in vielfältiger Weise Einfluss auf Stoffwechselfvorgänge nimmt und generell als untoxisch in hoher Dosierung angesehen wird, sind Vermutungen zu positiven Auswirkungen einer Vitamin-E-Supplementierung naheliegend [5]. In prospektiven, randomisiert kontrollierten Studien konnte bislang jedoch kein Nutzen von Supplementen bei der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse und Krebserkrankungen gezeigt werden. Eine Ursache dafür, dass sich vielversprechende epidemiologische Studienergebnisse in klinischen Studien nicht bestätigt haben, kann in der Art der Supplementierung liegen. Es wurden überwiegend α -Tocopherol-Präparate verwendet statt Mischungen der verschiedenen Vitamin-E-Formen, wie sie natürlicherweise durch die Kost zugeführt werden. Die Diskussion um den Nutzen langfristiger Supplementation mit Vitamin E hält an. Zunehmend geraten aber auch schädliche Wirkungen in den Fokus, die in Risikogruppen wie z. B. bei Rauchern beobachtet wurden [2].

Vitamin-E-Kurzsteckbrief

Allgemein: Vitamin E ist die Bezeichnung für die Gruppe fettlöslicher Tocol- und Tocotrienolderivate, die aber unterschiedliche biologische Aktivitäten aufweisen.

Funktion: Vitamin E schützt aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaften u. a. oxidationsempfindliche ungesättigte Fettsäuren, sowohl in Lebensmitteln als auch im Organismus. Darüber hinaus sind inzwischen auch nicht antioxidative Funktionen bekannt geworden.

Vorkommen: Vitamin E kommt als fettlösliches Vitamin besonders – jedoch in sehr unterschiedlichen Mengen – in Ölen, Fetten und Nüssen vor. Vollkorngetreide sind ebenfalls gute Quellen, während unverarbeitetes Obst und Gemüse sowie Kartoffeln eher schlechte Quellen sind.

Versorgung: Bei gesunden Menschen mit normalen Verdauungs- und Stoffwechselfunktionen kommt ein Vitamin-E-Mangel nur höchst selten vor. Eine präventive Gesundheitswirkung hoher Vitamin-E-Gaben ist wissenschaftlich nicht belegt.

Die akute Toxizität (LD_{50}) von all-rac- α -Tocopherolacetat beträgt bei der Ratte über 10 g/kg. Orale Prüfungen am Tier ergaben überwiegend keinen Hinweis auf erbgutverändernde Wirkung und keine Hinweise für Fruchtbarkeitsbeeinträchtigende und fruchtschädigende Wirkungen [7]. Hypervitaminosen nach langjähriger Einnahme hoher Dosen Vitamin E sind nicht beschrieben. Es kann jedoch zu negativen Auswirkungen bei der Aufnahme von Medikamenten (z. B. Statinen) und fettlöslichen Vitaminen kommen [2]. Aufgrund der Wechselwirkung mit dem Vitamin-K-Stoffwechsel ist eine erhöhte Blutungsneigung möglich [10].

Der in den Dietary Reference Intakes (DRI) angegebene obere Grenzwert für α -Tocopherol beträgt 1 000 mg/Tag bei Erwachsenen [11]. Von der EFSA wird der obere Grenzwert mit 300 mg/Tag angegeben [6].

Vorkommen und Gehalt in Lebensmitteln

Zur Biosynthese von Vitamin E sind ausschließlich Pflanzen befähigt. Über die Nahrungskette gelangt Vitamin E auch in tierische Lebensmittel, deren Vitamin-E-Gehalt jedoch niedrig ist. Die reichhaltigste Vitamin-E-Quelle sind pflanzliche Fette und Öle (◆ Tabelle 2). Vitamin E stellt in diesen Lebensmitteln ein na-

türliches Antioxidationsmittel dar, das mit dem Gehalt ungesättigter Fettsäuren korreliert. Der α -Tocopherol-Gehalt ist besonders hoch in Weizenkeim-, Maiskeim-, Sonnenblumen- und Rapsöl. Beispiele für andere Tocopherole sind β -Tocopherol in Weizenkeimöl, γ -Tocopherol in Maiskeimöl und Sojaöl sowie δ -Tocopherol in Sojaöl [6]. Palmöl enthält neben α -Tocopherol und γ -Tocopherol auch α -Tocotrienol und γ -Tocotrienol [5]. In wiedererhitzten Bratfetten ist Vitamin E jedoch weitgehend zerstört [6]. Daneben kommt Vitamin E in nennenswerten Mengen auch in Nüssen und Vollkorngetreiden vor. In Kartoffeln, Obst und Gemüse ist Vitamin E nur in relativ geringen Konzentrationen enthalten, die in Abhängigkeit von Jahreszeit und Reifezustand schwanken [2].

Ob ein Lebensmittel eine gute Vitamin-E-Quelle ist, hängt aber nicht nur von der darin enthaltenen Vitamin-E-Menge ab. Entscheidend ist, wie viel Vitamin E für den Organismus zur Verfügung steht, nachdem die Menge, die zum Schutz der im Lebensmittel enthaltenen Fettsäuren benötigt wird, abgezogen wurde. Diese Kennzahl wird als „Netto-Vitamin-E“ bezeichnet. Nüsse sind demnach unterschiedlich gute Vitamin-E-Lieferanten. Während Mandeln und Haselnüsse einen positiven Netto-Vitamin-E-Gehalt (d. h. Vita-

Altersgruppe	Vitamin E [mg TÄ/Tag]	
	m	w
0 bis unter 4 Monate	3	
4 bis unter 12 Monate	4	
Kinder	6	5
1 bis unter 4 Jahre	8	8
4 bis unter 7 Jahre	10	9
7 bis unter 10 Jahre	13	11
10 bis unter 13 Jahre	14	12
13 bis unter 15 Jahre		
Jugendliche und Erwachsene		
15 bis unter 19 Jahre	15	12
19 bis unter 25 Jahre	15	12
25 bis unter 51 Jahre	14	12
51 bis unter 65 Jahre	13	12
65 Jahre und älter	12	11
Schwangere		13
Stillende		17

Tab. 3: Schätzwerte für eine angemessene Vitamin-E-Zufuhr [6]

min-E-Überschuss) haben, ist der Wert bei Walnüssen negativ. Auch Fischöle weisen negative Netto-Vitamin-E-Gehalte auf und benötigen daher zum Schutz ihrer Fettsäuren vor Oxidation mehr Vitamin E als sie enthalten [2].

Die Zubereitungsverluste liegen bei üblicher Ernährung und schonender Zubereitung bei ca. 10 %. Vergleichsweise hohe Verluste entstehen beim Braten, Rösten und Schmoren [6].

D-A-CH-Referenzwerte für die tägliche Zufuhr

Trotz jahrzehntelanger Forschung besteht kein Konsens über den Bedarf an Vitamin E. Dies liegt unter anderem daran, dass der Zusammenhang zwischen üblichen Vitamin-E-Zufuhrmengen (ohne Supplemente) und normaler Plasmakonzentration nicht eindeutig belegt ist [11]. Bei den Referenzwerten für die Vitamin-E-Zufuhr handelt es sich daher um Schätzwerte (◆ Tabelle 3).

Diese Schätzwerte enthalten einen Grund- oder Mindestbedarf, der den Bestand der Zell- und Organellenmembranen an ungesättigten Fettsäuren schützt. Dieser liegt bei etwa 4 mg TÄ/Tag. Der darüber hinausgehende Vitamin-E-Bedarf hängt wegen der Radikalfänger-Funktion vom Verzehr ungesättigter Fettsäuren ab. Als Berechnungsgrundlage wird angenommen, dass 0,4 mg TÄ für den Schutz von 1 g Linolsäure (Dien-säure, Fettsäure mit 2 Doppelbindungen) notwendig ist. Für Fettsäuren mit nur einer Doppelbindung (Monoensäuren) werden 0,06 mg TÄ als adäquat betrachtet. Für Fettsäuren mit mehr Doppelbindungen werden größere Mengen Vitamin E benötigt (0,6, 0,8, 1,0 bzw. 1,2 mg TÄ pro g Fettsäure bei 3, 4, 5 bzw. 6 Doppelbindungen).

Bei den Schätzwerten ist neben dem Grundbedarf die Menge an Vitamin E berücksichtigt, die zum Schutz der Fettsäuren mit 1–3 Doppelbindungen benötigt wird, wenn die Zufuhr den Richtwerten für die Fettzufuhr in Menge und Fettsäurenzusam-

ensetzung entspricht. Für Männer betragen die Schätzwerte daher 12–15 mg TÄ/Tag, für Frauen 11–12 mg TÄ/Tag. Die Schätzwerte für Schwangere und Stillende sind aufgrund des höheren Energiebedarfs und der damit einhergehenden größeren Zufuhr ungesättigter Fettsäuren entsprechend höher. Ebenfalls erhöht ist der Bedarf bei Menschen mit Verdauungs- und Absorptionsstörungen. Säuglinge erhalten Vitamin E über Frauenmilch und industriell hergestellte Säuglingsmilch in ausreichender Menge. Die Referenzwerte für Kinder wurden interpoliert [6].

Vitamin-E-Versorgung

Grundsätzlich ist eine ausreichende Vitamin-E-Zufuhr über Lebensmittel möglich. Die Nationale Verzehrsstudie II zeigte eine tägliche Vitamin-E-Zufuhr (Median) von 13,7 mg TÄ/Tag bei Männern und 12,0 mg TÄ/Tag bei Frauen (14–80 Jahre alt). Die medianen Zufuhrmengen entsprachen damit bei Männern und Frauen in etwa dem Referenzwert für Vitamin E [12]. Für Kinder wurde in der EsKiMo-Studie ermittelt, dass die Vitamin-E-Zufuhr im Median etwas unterhalb der Referenzwerte lag. Bei Jugendlichen wurden mediane Mengen oberhalb der Referenzwerte erhoben. Während sich die Zufuhrmengen im Kindesalter zwischen den Geschlechtern nicht unterschieden, waren sie im Jugendalter bei Jungen höher als bei Mädchen [13]. Als Hauptquellen für Vitamin E wurden in Deutschland Fett, Gemüsegerichte, alkoholfreie Getränke, Obst (Produkte) und Brot ermittelt [12].

Aktuelle Forschungsgebiete

Was bisher über Vitamin E bekannt ist, bietet viel Raum für Hypothesen und Forschungsaktivitäten. Wünschenswert wäre die Herausarbeitung der konkreten Funktionen des Vitamins und seiner verschiedenen Formen sowie der Regulationsmechanismen, um den Bedarf an Tocopherolen und Tocotrienolen zuverlässig abschätzen zu können.

Literatur

1. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1975) *Nomenclature of Quinones with Isoprenoid Side-Chains*. www.chem.qmul.ac.uk/iupac/misc/quinone.html [Zugriff 27.07.2010]
2. Pietrzik K, Golly I, Loew D. *Vitamin E in: Handbuch Vitamine*. Urban & Fischer Verlag, München (2008)
3. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1982) *Nomenclature of tocopherols and related compounds*. *Pure Appl. Chem.* 54(8): 1507–1510
4. Traber MG (2007) *Vitamin E Regulatory Mechanisms*. *Annual Review of Nutrition* 27(1): 347–362
5. Traber MG. *Vitamin E*, in J. Zempleni, et al. (Hg) *Handbook of Vitamins*. CRC Press, Boca Raton (2007)
6. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, et al. *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr*. Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt (2008)
7. Caelo (2010) *Sicherheitsdatenblätter all-rac- α -Tocopherolacetat und D-alpha-Tocopherol*. http://www.caelo.de/apotheken_downloads.html [Zugriff 27.08.2010]
8. Brigelius-Flohé R (2009) *Vitamin E: The shrew waiting to be tamed*. *Free Radical Biology and Medicine* 46(5): 543–554
9. Brigelius-Flohé R, Galli F (2010) *Vitamin E: A vitamin still awaiting the detection of its biological function*. *Molecular Nutrition & Food Research* 54(5): 583–587
10. Traber MG (2010) *Regulation of xenobiotic metabolism, the only signaling function of α -tocopherol?* *Molecular Nutrition & Food Research* 54(5): 661–668
11. Institute of Medicine (2000) *Vitamin E, Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. National Academy Press, Washington, D. C.: 186–283
12. Max Rubner-Institut (2008) *Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht Teil 2*. www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVSH_Abschlussbericht_Teil_2.pdf [Zugriff 01.11.2009]
13. Mensink GBM, Heseke H, Stahl A, et al. (2007) *Die aktuelle Nährstoffversorgung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Ergebnisse aus EsKiMo*. *Ernährungs Umschau* 11(07): 636–646
14. Heseke B, Heseke H. *Nährstoffe in Lebensmitteln*. Umschau Zeitschriftenverlag, Sulzbach, 3. Aufl. (2007)