Vitamin A in der Schwangerschaft

Die Ernährung ist während der Schwangerschaft besonders wichtig, da der heranwachsende Fetus möglichst optimal versorgt werden sollte, zumal immer mehr Arbeiten die Barker-Hypothese des fetalen Ursprungs chronischer Krankheiten unterstützen (1). Vitamin A ist insofern kritisch, da sowohl ein Mangel als auch ein Exzess zu Geburtsschäden führen können. Es ist für die Entwicklung von Geweben, Zelldifferenzierung und das Immunsystem essenziell, doch sehr hohe Dosen können im ersten Trimester der Schwangerschaft zu Geburtsschäden führen. Die in den letzten Jahren herausgegebenen Empfehlungen beinhalten denn auch obere Grenzwerte, die nicht dauernd überschritten werden sollten. Retinol kommt nur in tierischen Produkten vor, und hier reichlich in der Leber als dessen Speicherorgan. Die pflanzliche Vorstufe β-Carotin wird wahrscheinlich weniger effizient in Retinol umgewandelt, als bisher angenommen wurde. Vermeidet man Retinol-haltige Lebensmittel wie Leber oder fetthaltige Milchprodukte, kann es zu einer Unterversorgung kommen.

Ulrich Moser

Nachtblindheit ist wohl die älteste überlieferte Folge einer Mangelernährung; trotzdem ist der Zusammenhang zwischen Gesundheit und Vitamin A erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts erkannt worden. Schon die Ägypter hatten 1500 vor Christus empfohlen, die Krankheit mit dem Saft einer gekochten Leber, topisch angewendet, zu heilen (2). Die Griechen hatten das Rezept übernommen und insofern erweitert, als sie auch den Verzehr von gekochter Leber empfahlen; damit hatten sie auch ein Mittel gegen die Xerophthalmie.

Erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts beobachteten Forscher, dass Versuchstiere, die eine experimentelle Diät erhielten, an Gewicht verloren oder sogar starben. Leider wurden die Experimente nicht immer richtig interpretiert, sodass bahnbrechende Erkenntnisse vorerst ausblieben. In Basel, im Labor von Prof. G. von Bunge, experimentierte N. Lunin mit Mäusen. Er gab ihnen entweder Milch oder die Fraktionen Eiweiss, Fett, Kohlenhydrate und Salze daraus. Die Tiere, die lediglich die Milchbestandteile zu fressen erhielten, überlebten nicht. 1881 beschrieb Lunin seine Beobachtungen wie folgt: Ein natürliches Lebensmittel wie Milch muss, neben den bekannten Bestandteilen Eiweiss, Fett, Kohlenhydrate und Salze, kleine Mengen von unbekannten Substanzen enthalten, die für das Leben essenziell sein müssen (3). Leider interessierte sich Bunge lediglich für Salze und verfolgte diese Hinweise nicht weiter. Er war fest davon überzeugt, dass organische Phosphatverbindungen für die Resorption der Nahrungskomponenten notwendig seien, die bei der Fraktionierung zerstört wurden. Somit blieb die bedeutende Bemerkung unbeachtet, und die unbekannten Substanzen wurden erst einige Jahrzehnte später entdeckt. Auch die von Prof. H. Pekelharing 1905 gemachten Beobachtungen, dass die unbekannten Substanzen in allen möglichen Nahrungsmitteln, sowohl tierischer wie auch pflanzlicher Herkunft, vorkommen, blieben ohne Folge.

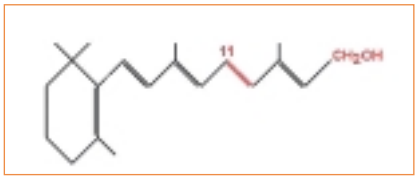

Abbildung 1: Chemische Struktur von Vitamin A

Es blieb dem Scharfsinn und der Hartnäckigkeit von E.V. McCollum vorbehalten, der zusammen mit Marguerite Davis in Wisconsin 1915 die wachstumsstimulierende Wirkung von Butter oder Eigelb einer einzelnen Substanz zuschrieb, die er «fettlöslich A» nannte (4). Dank seinen Sprachkenntnissen konnte er die zwischen 1870 und 1907 in Deutsch abgefassten Publikationen über die misslungenen Versuche, Kleintiere mit einer künstlich zusammengesetzten Diät zu ernähren, studieren und darauf basierend eigene Versuche durchführen. Zur selben Zeit beschrieben auch Osborne und Mendel, dass Fischlebertran oder Butter für das Wachstum von Ratten essenziell sei. Somit läutete das Jahr 1915 den Beginn der Vitamin-A-Forschung ein.

Ebenfalls in Wisconsin postulierte H. Steenbock 1919, dass ein fettlösliches Pflanzenpigment zu Vitamin A umgewandelt werden könne, was später T. Moore in England als β-Carotin identifizierte.

1909 brachte P. Knapp, ein Schweizer Ophthalmologe, Humanbeobachtungen in Zusammenhang mit Augenläsionen in Ratten, die eine künstliche Diät erhielten. Damit stellte er den direkten Bezug einer Krankheit zu einer fehlenden Nahrungskomponente her. Während des Ersten Weltkriegs konnte C. Bloch in Dänemark in einem Kinderheim Xerophthalmie mit Lebertran heilen.

Der Schweizer Chemiker P. Karrer fand 1930 mit seinen Kollegen die Struktur von Vitamin A und von β-Carotin, und Otto Isler, ebenfalls ein Schweizer, beschrieb in den Vierzigerjahren eine elegante, preiswerte Synthese von all-trans-Retinol, das bis dahin durch ein sehr teures Verfahren aus Fischlebertran gewonnen wurde. Der Preis fiel daraufhin auf einen Zehntel, was erst die allgemeine An-

wendung für Lebensmittelanreicherung ermöglichte (5).

Physiologische Wirkung

Vitamin A ist ein Überbegriff für verschiedene Retinol-Derivate, die im Organismus sehr unterschiedliche funktionelle Wirkungen ausüben (6).

- Retinol *(Abbildung 1)* ist die Transportform von Vitamin A. Das Molekül ist an ein Protein gebunden, das Retinol-bindende Protein (RBP). Wegen der Doppelbindungen ist das Molekül sehr lichtempfindlich und leicht oxidierbar. Retinol kann reversibel in Retinal und irreversibel in Retinsäure umgewandelt werden. Es kommt nur in tierischen Produkten vor.
- 11-cis- und all-trans-Retinal ist im Rhodopsin, dem sogenannten Sehpurpur, im Auge gebunden und ermöglicht den Sehvorgang.
- Retinsäure reguliert die Expression mehrerer Gene, die für Strukturproteine (z.B. Keratin), Enzyme (z.B. Alkoholdehydrogenase), extrazelluläre Matrixproteine (z.B. Laminin) sowie für RBP und Rezeptoren kodieren. Die Bildung ist streng kontrolliert und erfolgt in kleinsten Mengen. Sie kommt in der Nahrung nicht vor.
- Retinylester stellen die Speicherform des Vitamins dar, vor allem in der Leber, aber auch in funktionell abhängigen Organen wie Retina, Lunge, Hoden und anderen. Vorwiegend findet man das Retinylpalmitat, aber auch Retinylstearat und Retinyloleat.
- Glukuronierte Verbindungen von Retinol und Retinsäure sind Ausscheidungsprodukte.

Sehvorgang

Die Lichtrezeptoren der Retina enthalten Sehpigmente, die aus einem Protein und daran gebundenem 11-cis-Retinal bestehen *(Abbildung 2)*.

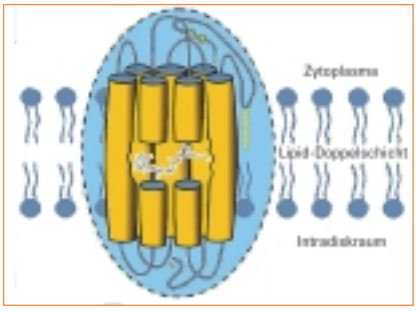

Abbildung 2: Rhodopsin (7)

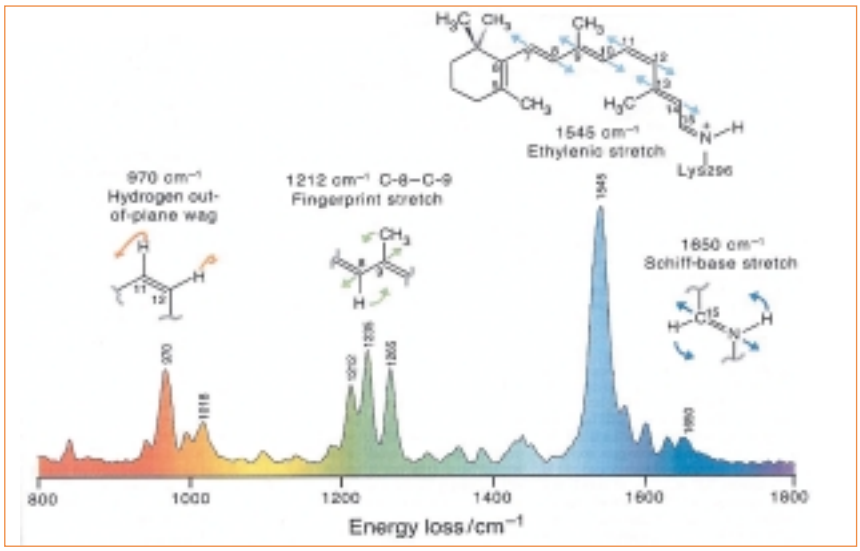

Abbildung 3: Aktivierung von Retinal im Auge

Die Stäbchen, verantwortlich für das Dämmerungssehen, enthalten Rhodopsin und die Zapfen, die das Farbensehen ermöglichen, Jodopsin. Fällt ein Lichtstrahl auf die Stäbchen, findet innerhalb weniger Picosekunden ein Isomerisierungszyklus statt, wobei unter anderem aus 11-cis-Retinal all-trans-Retinal gebildet wird. Ein Photon genügt, um einen Nervenimpuls auszulösen, da das lichtaktivierte Rhodopsin die Schliessung von Hunderten von Na-Kanälen katalysiert. Die dadurch induzierte Hyperpolarisation der Zelle verursacht die Transmitterausschüttung an der Synapse, wo der Nervenimpuls entsteht. In den Zapfen wird das Retinal je nach Wellenlänge an verschiedenen Stellen aktiviert, was das Erkennen der Farben ermöglicht (8) *(Abbildung 3)*.

Proliferation und Zelldifferenzierung

Im Zellkern gibt es verschiedene Retinsäure-bindende Rezeptoren, die Zellwachstum und -differenzierung regulieren. Vor allem Studien mit normalen und neoplastischen Zelllinien belegen, dass – je nach eingesetztem Vitamin-A-Derivat – Wachstum und Differenzierung gefördert oder gehemmt werden können. So differenzieren beispielsweise die Leukämiezelllinie HL60 oder die embryonale Karzinomzelllinie EC nach Inkubation mit Retinsäure wieder zum normalen Phänotypus. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Vitamin A die Differenzierung der Respirationsschleimhaut und der Haut regelt. Bei Vitamin-A-Mangel kommt es zu metaplastischen Veränderungen der Respirationsschleimhaut.

Retinsäure spielt auch eine Rolle bei der Entwicklung der Glieder, des Herzens, der Augen und der Ohren (9).

Immunsystem

Vitamin A beeinflusst sowohl das zelluläre als auch das humorale Immunsystem, da die Retinsäure die Zellproliferation und -differenzierung nach einer Immunstimulation reguliert. Zudem erhöht es die Produktion einiger Zytokine, die als Mediatoren die Immunreaktion steuern. So findet man beim Vitamin-A-Mangel eine verminderte Antikörperbildung, was die Anfälligkeit für Sekundärinfektionen erhöht. Ausserdem ist die Zahl der natürlichen Killerzellen, der Granulozyten und B-Lymphozyten reduziert. Somit ist die Fähigkeit, Infektionen zu bekämpfen, eingeschränkt. In einer Studie in Ghana konnte zum Beispiel die Immunantwort bei Vitamin-A-defizitären schwangeren Frauen durch Vitamin-A-Supplemente verbessert werden (10).

Bedarf

Um 2000 hat das amerikanische Food and Nutrition Board (FNB) mithilfe mehrerer Expertengruppen den Bedarf von Vitaminen und Mineralien neu definiert und erarbeitet. Anhand von Humanstudien aus der Literatur sollten Dosis-Wirkungs-Abhängigkeiten aufgezeigt und daraus der Bedarf (Recommended Dietary Allowance, RDA) einzelner Altergruppen und Geschlechter abgeleitet werden. In einem ersten Schritt wurde der mittlere Bedarf (Estimated Average Requirement, EAR) für Vitamin A nach folgender Formel errechnet:

A x B x C x D x E x F

Dabei bedeuten:

A: tägliche Abnahme des Vitamin-A-Speichers bei Vitamin-A-freier Diät in Prozent

B: kleinste akzeptierbare Vitamin-A-Reserve in der Leber

C: Verhältnis Lebergewicht zu Körpergewicht

D: Referenzgewicht für eine bestimmte Altersgruppe und Geschlecht

E: Verhältnis der Körper- zur Leber-Vitamin-A-Reserve

F: Effizienz der Speicherung des aufgenommenen Vitamin A.

Aufgrund von Experimenten mit radioaktivem Vitamin A kann der tägliche Verlust des Vitamins auf 0,5 Prozent geschätzt werden.

Aufgrund folgender vier Kriterien wurde die kleinste akzeptierbare Leberreserve auf 20 µg/g geschätzt:

1. Bei dieser Konzentration werden keine klinischen Mängel beobachtet.
2. Es wird eine genügende Plasmakonzentration aufrechterhalten.
3. Vitamin A wird durch die Galle ausgeschieden.
4. Mit dieser Reserve ist man etwa vier Monate gegen einen Mangel geschützt, selbst wenn man sich Vitamin-A-arm ernährt.

Das Verhältnis Leber- zu Körpergewicht ist 0,03 (1:33), und das Referenzgewicht für Frauen und Männer beträgt 61 kg beziehungsweise 76 kg. Das Verhältnis der Körper- zur Leber-Vitamin-A-Reserve ist 1,1 (10:9), berechnet anhand genügend versorgter Individuen.

Die Effizienz der Speicherung wird mittels der Isotopenverdünnungsmethode durch Verabreichung von radioaktiven oder stabilen Isotopen an gut versorgten Probanden ermittelt. Neuere Studien lassen erkennen, dass die Speichereffizienz eher bei 40 Prozent liegt als bei den früher vermuteten 50 Prozent.

Mit diesen Angaben lässt sich der EAR ermitteln – er liegt bei 627 µg für Männer und 503 µg für Frauen.

Der Bedarf (RDA) ist definiert als EAR x 2 x Variationskoeffizient (VK). Der VK kann nur geschätzt werden, da der experimentelle Fehler nicht genau bekannt ist. Bei einer Annahme von 20 Prozent für den VK erhält man eine RDA von 900 µg für Männer und 700 µg für Frauen (Alter > 19 Jahre).

Leider fehlen Studien, um den Bedarf während der Schwangerschaft zu bestimmen. Der Vitamin-A-Speicher in der Leber eines Feten zwischen der 37. und der 40. Schwangerschaftswoche beträgt zirka 1800 µg, was einer totalen Vitamin-A-Menge von 3600 µg pro Fetus entspricht. Das heisst, der Vitamin-A-Bedarf erhöht sich um etwa 50 µg pro Tag während des letzten Trimesters der Schwangerschaft. Da jedoch nur ein Teil des Vitamin A gespeichert wird und ein Teil in der Plazenta verbleibt, geht man von einem gegenüber nicht schwangeren Frauen um 50 µg erhöhten EAR während der gesamten Schwangerschaft aus (550 µg/Tag). Somit ergibt sich ein RDA von 770 µg/Tag (Alter: > 19 Jahre).

In den ersten sechs Monaten braucht der Säugling etwa 400 µg Vitamin A pro Tag. Deshalb ist der EAR für eine stillende Frau um diesen Betrag höher, also 900 µg pro Tag und der RDA entsprechend 1300 µg pro Tag. Weil die Umwandlung von β-Carotin, das in der Milch enthalten ist, in Vitamin A beim Säugling nicht bekannt ist, wird bei der Beurteilung des Bedarfs lediglich das präformierte Retinol berücksichtigt.

Die Schweiz hat zusammen mit Deutschland und Österreich ebenfalls Bedarfswerte definiert (DACH-Werte) – deren Ableitung ist allerdings nicht so ausführlich dokumentiert, wie die des FNB (11). Für Erwachsene geht man von einem durchschnittlichen Tagesbedarf von 600 µg aus und schätzt den Variationskoeffizienten zur Abdeckung der Breite physiologischer Schwankungen auf 30 Prozent. Da die Plasmaspiegel bei Frauen niedriger sind als bei Männern, ist der Bedarf für Frauen um 10 bis 20 Prozent niedriger angesetzt worden. Auch hier berücksichtigt man den Mehrbedarf während der Schwangerschaft, vor allem für die Lungenentwicklung und -reifung im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel. Frauen, die länger als vier Monate stillen, sollten berücksichtigen, dass der Vitamin-A-Gehalt der Milch mit der Zeit ab-, der Bedarf des Säuglings mit dem Wachstum allerdings zunimmt. In *Tabelle 1* sind die Bedarfszahlen zusammengefasst.

Tabelle 1: RDA von Vitamin A in verschiedenen Bevölkerungsgruppen

	FNB	DACH
Männer (> 19 Jahre)	900 µg	1000 µg
Frauen (> 19 Jahre)	700 µg	800 µg
Schwangere	770 µg	1100 µg
Stillende	1300 µg	1500 µg

Vorkommen von Vitamin A in Lebensmitteln

Retinol kommt in der Nahrung ausschliesslich in tierischen Produkten vor, wobei die Leber als Speicherorgan die höchsten Werte aufweist. Pflanzen synthetisieren β-Carotin und andere Carotinoide, die in verschiedenen Geweben zu Retinol gespalten werden können. Im Prinzip besteht β-Carotin aus zwei kondensierten Retinol-Molekülen. Die Effizienz der Spaltung ist abhängig von der Vitamin-A-Versorgung und so reguliert, dass keine zu hohen Retinol-Konzentrationen auftreten können. Für 1 µg Retinol braucht es 6 µg β-Carotin oder 12 µg andere Pro-Vitamin-A-Carotinoide. Dieser Umwandlungssatz ist nicht unbestritten, da die Verfügbarkeit der Carotinoide von verschiedenen Faktoren abhängt und deshalb grossen Schwankungen unterliegt. So ist beispielsweise β-Carotin aus rohen Karotten kaum bis gar nicht verfügbar.

In den *Tabellen 2, 3* und *4* sind einige Lebensmittel aus der kürzlich veröffentlichten schweizerischen Nährwerttabelle zusammengestellt, die nur Retinol oder nur β-Carotin sowie beide Formen enthalten (12): Die höchsten Werte findet man in der Eisbärenleber, die wegen der hohen Werte von 720 000 bis 1 050 000 µg/100 g für den Menschen toxisch sein kann (13).

Aus den *Tabellen* ist klar ersichtlich, dass Vegetarier, die auch keine Milchprodukte verzehren, den Bedarf nur schwer decken können. Deshalb ist der klinisch manifeste Vitamin-A-Mangel in Ländern, wo tierische oder angereicherte Produkte nicht ohne Weiteres erhältlich sind, noch weit verbreitet.

Tabelle 2: Vitamin-A-Gehalt einiger ausgewählter Lebensmittel

Lebensmittel	Vitamin-A-Gehalt (µg/100 g essbarer Anteil)
Leber Schwein roh	36000
Leberwurst	5223
Wildfleischterrine	4336
Thunfisch roh	450
Niere Kalb roh	210
Vollmilch	46

Tabelle 3: Vitamin-A- und β-Carotin-Gehalt einiger ausgewählter Lebensmittel

Lebensmittel	Vitamin-A-Gehalt (µg/100 g essbarer Anteil)	β-Carotin-Gehalt (µg/100 g essbarer Anteil)
Leber Kalb roh	21900	100
Leber Rind roh	15300	1540
Vorzugsbutter	812	440
Freiburger Vacherin	500	160
Tête de Moine	467	200
Vollrahm	356	157
Camembert, Rahm	324	186
Mascarpone	310	258
Greyerzer	290	200
Frischkäse, Doppelrahm	287	149
Emmentaler	280	200
Frischkäse, Rahm	264	114
Hühnerei	200	40

Im 5. Schweizerischen Ernährungsbericht ist der angenäherte Verzehr von Vitamin A anhand des durchschnittlichen Verbrauchs von Nahrungsmitteln berechnet worden (14). Mit durchschnittlich 1194 µg pro Tag und Kopf scheint die Versorgung der Schweizer Bevölkerung ausreichend zu sein, für eine genauere Analyse fehlen aber entsprechende Studien. In einer europäischen Studie (EPIC, European Investigation into Cancer and Nutrition) sind die Verzehrswerte der Vitamine und Mineralien in mehreren Kohorten erhoben worden. In Deutschland haben die Städte Heidelberg und Potsdam daran teilgenommen. Wie die Vitamin-A-Aufnahme bei Frauen im Alter von 35 bis 64 Jahren aussieht, zeigt *Tabelle 5* (15):

Aus diesen Werten geht eindeutig hervor, dass mehr als die Hälfte der Frauen weniger als die empfohlenen 800 µg/Tag aufgenommen haben. In der Oxford-Kohorte der EPIC-Studie wurde die Ernährung von 43 582 Frauen untersucht, wovon 22 962 Fleischessende, 6931 Fischessende, 12 347 Vegetarierinnen und 1342 Veganerinnen. Deren Vitamin-A-Aufnahme ist in *Tabelle 6* zusammengefasst (16).

Hier kommt klar zum Ausdruck, dass Fleisch die Hauptquelle für Vitamin A ist und sich ohne Fleisch die empfohlene tägliche Dosis nicht erreichen lässt.

Nebeneffekte

Vitamin A gehört zu den fettlöslichen Vitaminen, die, in zu grossen Mengen aufgenommen, zu Nebeneffekten führen können. Für Vitamin A gibt es aus epidemiologischen Studien und Tierexperimenten Hinweise auf deren Teratogenität und dass es als Verursacher von verminderter Knochendichte und Leberanomalien in Frage kommen könnte.

Vor allem die 13-cis-Retinsäure hat sich in Tierversuchen als teratogen herausgestellt – allerdings kommt sie in dieser Form nicht in Nahrungsmitteln vor. Verabreicht man aber sehr hohe Dosen Retinol an Javaneraffen, findet man auch Retinsäure im Plasma. So wurden zum Beispiel 2, 10 und 50 mg Retinol pro kg Körpergewicht (= 150- bis 3750-mal die RDA) entweder in Aceton/Sojaöl 1:9 oder Aceton/Tween20 (Emulgator)/Wasser 1:5:4 gelöst, verabreicht und daraufhin erhöhte Retinsäure-Werte festgestellt. Polare Retinolderivate waren vor allem bei der Emulgatorformulierung zu beobachten (17). Die kritische Periode ist das erste Trimester der Schwangerschaft, wo eine massive Überdosierung von Vitamin A Geburtsfehler verursachen kann, die auf einer Schädigung der Neuralleistenzellen beruhen und zu Schädel- und Gesichtsmissbildungen sowie zu Anomalien des Zentralnervensystems, des Thymus oder des Herzens führen. In einer grossen Beobachtungsstudie mit 22 748 schwangeren Frauen hatten diejenigen, die mehr als 4500 µg Vitamin A/Tag eingenommen hatten, ein grösseres Risiko, missgebildete Kinder zu bekommen, als Frauen, die weniger als 1500 µg/Tag eingenommen hatten (18). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass sowohl die Bestimmung der Einnahme von Vitamin A als auch die Diagnose der Ursachen der Fehlbildungen mit grossen Fehlern behaftet sein können. Hingegen hat die Studie bestätigt, dass die Einnahme hoher Dosen vor allem im ersten Trimester, also zu Beginn der Schwangerschaft, kritisch ist und dass einzig Retinol dafür verantwortlich ist, nicht aber die Vorstufe β-Carotin. Dem haben Supplementhersteller bereits Rechnung getragen und die Dosierungen entsprechend den Empfehlungen reduziert. Fallstudien weisen auf ein erhöhtes Risiko von Fehlbildungen bei einer Einnahme von 7800 µg pro Tag und mehr hin.

Nicht nur die Umwandlung von Retinol zu Retinsäure ist strikt reguliert, auch der Retinol-Transfer von der Mutter über die Plazenta zum Fetus unterliegt einer metabolischen Kontrolle. In eine Studie hat man nicht schwangeren Frauen Dosen bis zu 9000 µg Retinol (11-mal die RDA) während dreier Wochen verabreicht und Serumspiegel von Retinol-Metaboliten gefunden, wie sie auch bei Frauen während des ersten Trimesters der Schwangerschaft auftreten (19). In *Tabelle 7* sind Geburtschäden aufgelistet, die sowohl bei einem Vitamin-A-Mangel als auch bei einem Exzess auftreten können.

In Tierversuchen und epidemiologischen Studien wird auf einen Zusammenhang zwischen hohen Vitamin-A-Einnahmen und dem Risiko von Hüftfrakturen hingewiesen. In einer Studie in Schweden mit 175 Frauen

Tabelle 4: β-Carotin-Gehalt einiger ausgewählter Lebensmittel

Lebensmittel	β-Carotin-Gehalt (µg/100 g essbarer Anteil)
Karotte roh	8115
Mangold roh	4815
Nüsslisalat roh	4250
Spinat roh	4045
Petersilie	4040
Basilikum	3950
Peperoni rot	3480
Mango	3130
Schnittlauch	3000
Kresse roh	2900
Honigmelone	1750
Endivie roh	1700
Aprikose frisch	1500
Kaki	1420
Rucola roh	1400
Eierschwamm roh	1300
Riesenkürbis rot	1200
Kopfsalat roh	1100

Tabelle 5: Vitamin-A-Einnahme der Frauen in den EPIC-Kohorten von Deutschland

	Heidelberg (n = 1013)	Potsdam (n = 898)
Mittelwert (µg/Tag)	800	700
Standardabweichung (µg/Tag)	2300	1100
10. Perzentile (µg/Tag)	200	200
25. Perzentile (µg/Tag)	300	300
50. Perzentile (µg/Tag)	400	500
75. Perzentile (µg/Tag)	600	700
90. Perzentile (µg/Tag)	1100	1300

Tabelle 6: Vitamin-A-Einnahme der Frauen in der EPIC-Kohorte von Oxford

	Mittelwert	Standardabweichung
Fleischessende (µg/Tag)	654	617
Fischessende (µg/Tag)	308	253
Vegetarierinnen (µg/Tag)	277	180
Veganerinnen (µg/Tag)	77	93

Tabelle 7: Geburtsschäden bei Vitamin-A-Mangel und -Exzess (20)

Defekt	Vitamin-A-Mangel	Vitamin-A-Exzess
Wachstum	Gehemmt	
Neuralleistenzellen		Anomalie der Stirn, Mikrognathie, mandibuläre und maxilläre Hyperplasie
Auge	Anophthalmie, Augenmissbildung	Augenmissbildung
Ohr		Missgebildeter Gehörgang
Zentrales Nervensystem	Mikrozephalie	Mikrozephalie
Gehirn	Neuralrohrdefekt, Entwicklungsverzögerung	
Herz	Septumdefekte	Septumdefekte, Herzfehler

war beispielsweise die chronische Einnahme von 1500 µg/Tag mit dem Auftreten von Osteoporose korreliert (21). Die Datenlage ist aber noch zu widersprüchlich, um daraus Empfehlungen ableiten zu können. Sehr gut möglich sind hier Interaktionen mit anderen Nahrungskomponenten wie beispielsweise Vitamin D oder auch Alkohol.

Zudem gibt es Human- und Tierstudien, die belegen, dass eine exzessive Vitamin-A-Einnahme zu Leberschäden führen kann, und zwar sowohl zu reversiblen erhöhten Enzymwerten als auch zu irreversibler Zirrhose.

Als Kriterium für die Festlegung der oberen unbedenklichen Zufuhrmenge (tolerable upper intake levels, UL) hat das FNB die Teratogenität im Falle der schwangeren Frauen und Leberschäden für alle anderen Fälle herangezogen. Die Schlussfolgerung war für beide Kriterien die gleiche; ein NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) von 4500 µg pro Tag wurde für die Teratogenität abgeleitet und durch den Unsicherheitsfaktor von 1,5 dividiert, was einen UL von 3000 µg/Tag ergibt. Für Leberschäden konnte ein LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) von 14 000 µg/Tag aus der Literatur abgeleitet werden. Ein Unsicherheitsfaktor von 5 wurde hier verwendet, da vom LOAEL ausgegangen wurde. Gerundet ergibt sich auch hier ein UL von 3000 µg/Tag. In den DACH-Empfehlungen wird die gleiche obere unbedenkliche Zufuhrmenge angegeben.

Schlussfolgerung

Vitamin A ist in der Schwangerschaft sowohl ein essenzieller Wachstums- als auch ein Risikofaktor. Im ersten Trimester der Schwangerschaft ist der Fetus empfindlich auf zu hohe Dosen, und Geburtschäden können die Folge sein. Es wäre aber sicher falsch, alle Quellen für Vitamin A zu meiden, da dadurch eine Unterversorgung eintreten könnte, was wiederum auch Geburtsschäden bewirken könnte. Der Bedarf und die Risiken sind in den letzten Jahren sehr sorgfältig evaluiert worden; es gibt wohl kaum Nahrungskomponenten, die so genau begutachtet wurden wie die Vitamine und Mineralien. Die RDA sollte deshalb das Ziel einer ausgewogenen Ernährung sein. Weltweit leiden Millionen von Frauen und Kindern an einer Hypovitaminose A – hingegen wurden in den letzten 30 Jahren weniger als 20 Fälle einer Hypervitaminose berichtet (22). Man muss davon ausgehen, dass es auch in industrialisierten Ländern und somit auch in der Schweiz Frauen mit einer Unterversorgung von Vitamin A gibt, die eine diesbezügliche Ernährungsberatung bräuchten. Die regulatorischen Auflagen für die Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitamin A und die Dosierungsvorschriften für Supplemente sind jedoch so ausgelegt, dass es nur durch eine äusserst einseitige Ernährung (häufiger Verzehr von Leber und ihren Produkten) oder aber durch missbräuchliche Verwendung von Monopräparaten (die für therapeutische Zwecke angeboten werden) zu einer Hypervitaminose A kommen kann. ■

Korrespondenzadresse:
Dr. Ulrich Moser
Holbeinstrasse 85
4051 Basel
E-Mail: ulrichkmoser@bluewin.ch

Literatur:

1. Barker D-J-P: Fetal and infant origins of adult disease. Monatsschrift für Kinderheilkunde 2001; 149/SUPPL. 1: S2–S6.
2. Wolf G: A historical note on the mode of administration of vitamin A for the cure of night blindness. Am J Clin Nutr 1978; 31: 290–292.
3. Sir Hopkins F: The earlier history of vitamin research. http://nobelprize.org/nobel-prizes/medicine/laureates/1929/hopkins-lecture.html
4. Carpenter KJ: A short history of nutritional science: part 3 (1912–1944). J Nutr 2003; 133: 3023–3032.
5. Olson JA: Vitamin A. In: Handbook of Vitamins (Machlin LJ ed.). 1991: 1–57.
6. Biesalski HK: Vitamin A und Retinoide. In: Vitamine (Biesalski KH, Schrezenmeir J, Weber, P, und Weiss H eds.). 1997: 3–19.
7. www.physiology.de/photor/phore03.htm
8. Kochendoerfer GG, Lin SW, Sakmar TP and Mathies RA: How color visual pigments are tuned. TIBS 1999; 24: 300–305.
9. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper,

Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academic Press, Washington, DC 2001; 82–161.
10. Cox SE, Arthur P, Kirkwood BR, Yeboah-Antwi K, Riley EM: Vitamin A supplementation increases ratios of proinflammatory to anti-inflammatory cytokine responses in pregnancy and lactation. Clinical & Experimental Immunology 2006; 144: 392.
11. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Umschau Braus GmbH, Vertragsgesellschaft, Frankfurt am Main. 2000; 69–77.
12. Infanger E: Schweizer Nährwerttabelle. Herausgeber: Schweizerische Gesellschaft für Ernährung SGE, Bern, Bundesamt für Gesundheit BAG, Bern, und Eidgenössische Technische Hochschule ETH, Zürich 2004.
13. http://prof_anil_aggrawal.tripod.com/poiso032.html
14. Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer PE, Beer M, Darioli R, Hasler K, Lüthy J, Moser U, Sieber R, Trabichet C, (eds.): Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2005.
15. Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H: Macronutrient, Vitamin, and Mineral Intakes in the EPIC-Germany Cohorts. Ann Nutr Metab 2001; 45: 181–189.
16. Davey GK, Spencer EA, Appleby PN, Allen NE, Knox KH, Key TJ: EPIC-Oxford: lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33 883 meat-eaters and 31 546 non meat-eaters in the UK. Public Health Nutrition 2003; 6: 259–268.
17. Eckhoff Ch, Bailey JR, Michael D, Collins MD, Slikker W, Jr., Heinz Nau H: Influence of dose and pharmaceutical formulation of vitamin A on plasma levels of retinyl esters and retinol and metabolic generation of retinoic acid compounds and β-glucuronides in the cynomolgus monkey Toxicol Appl Pharmacol 1991; 111: 116–127.
18. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S, Milunsky A: Teratogenicity of high vitamin A intake. N Engl J Med. 1995; 333: 1369–73.
19. Wiegand UW, Hartmann S, Hummler H: Safety of vitamin A: recent results. Int J Vitam Nutr Res 1998; 68: 411–6.
20. Dibley MJ and Jeacocke DA: Safety and toxicity of vitamin A supplements in pregnancy. Food Nutr Bulletin 2001; 22: 248–266.
21. Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, Bergstrom R, Holmberg L, Mallmin H, Wolk A, Ljunghall S: Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. Ann Intern Med. 1998; 129: 770–778.
22. Azaïs-Braesco V and Pascal G: Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. Am J Clin Nutr 2000; 71 (suppl): 1325S–33S.