



Ernährung und Verdauung

Teil 4 - Vitamine



© 2006-2018 Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Gromer
Schälzigweg 64
D-68723 Schwetzingen
Stephan@Gromer-Online.de · <http://www.gromer-online.de>



**Namensnennung – Nicht kommerziell – Weitergabe unter gleichen Bedingungen
2.0 Deutschland**

Sie dürfen:

- den Inhalt vervielfältigen, verbreiten und öffentlich aufführen
- Bearbeitungen anfertigen

Zu den folgenden Bedingungen:



Namensnennung.

Sie müssen den Namen des Autors/Rechtsinhabers nennen.



Keine kommerzielle Nutzung.

Dieser Inhalt darf nicht für kommerzielle Zwecke verwendet werden.



Weitergabe unter gleichen Bedingungen.

Wenn Sie diesen Inhalt bearbeiten oder in anderer Weise umgestalten, verändern oder als Grundlage für einen anderen Inhalt verwenden, dann dürfen Sie den neu entstandenen Inhalt nur unter Verwendung identischer Lizenzbedingungen weitergeben.

- Im Falle einer Verbreitung müssen Sie anderen die Lizenzbedingungen, unter die dieser Inhalt fällt, mitteilen.
- Jede dieser Bedingungen kann nach schriftlicher Einwilligung des Rechtsinhabers aufgehoben werden.

Die gesetzlichen Schranken des Urheberrechts bleiben hiervon unberührt.

Eine Zusammenfassung des Lizenzvertrages in allgemeinverständlicher Sprache finden Sie hier:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.0/de/legalcode>



Ernährung und Verdauung - Vitamine

Vitamine – *Der Mensch lebt nicht nur vom Brot allein ...*

Energieträger

- Kohlenhydrate
und / oder
- Fette
und / oder
- Aminosäuren
(und / oder)
- (Ethanol)

Struktur und Funktionsbausteine

- Essentielle Aminosäuren
- Essentielle Fettsäuren
- Elektrolyte & Mineralstoffe
- Spurenelemente
- Wasser
- **Vitamine**

2

In den vorangegangenen Teilen dieser Vorlesungsreihe haben wir uns mit den einzelnen Energieträgern, der Energiebilanz, sowie bereits mit einigen Struktur und Funktionsbausteinen beschäftigt.

Im heutigen Teil werden wir uns dem Thema Vitaminen näher widmen. In der Kürze der Zeit können wir uns jedoch nicht mit allen der etwa 20 bekannten Vitamine auseinandersetzen, noch von den zu besprechenden alle Details erwähnen.

Unter <http://de.wikipedia.org/wiki/Vitamine> finden Sie z.T. weiterführende Informationen.

Übrigens, Wikipedia lebt vom mitmachen – auch von Dir!

Trivialname	Chemischer Name	Synonyma	Entdeckt	Tgl. Bedarf ca.
Vitamin A	Retinol	Axerophthol, Retinol	1909	1 mg
Vitamin B₁	Thiamin	Aneurin	1912	1,5 mg
Vitamin B₂	Riboflavin	Lactoflavin, Vitamin G	1920	2 mg
Vitamin B ₃	Niacin (Nicotinsäureamid und Nicotinsäure)	Vitamin PP (von: Anti-Pellagra)	1936	15 mg
Vitamin B ₅	Pantothensäure		1931	10 mg
Vitamin B₆	Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin		1934	2 mg
Vitamin B ₇	Biotin	Vitamin H, I oder Vitamin Bw	1931	0,25 mg
Vitamin B ₉	Folsäure	Vitamin M oder Vitamin Bc	1941	0,25 mg
Vitamin B₁₂	Cobalamin	Erythrocin	1926	3 µg
Vitamin C	Ascorbinsäure		1912	100 mg
Vitamin D	Cholecalciferol		1918	20 µg
Vitamin E	Tocopherole		1922	15 mg
(Vitamin F)	Linolsäure und α-Linolensäure	Essentielle Fettsäuren		2500 mg
Vitamin K	Phyllochinon und Menachinon	(K ₁ Phyllochinon, K ₂ Menachinon)	1929	1 mg



Ernährung und Verdauung - Vitamine

Vitamine im Überblick



Vitamine sind organische Moleküle, die der Körper **nicht** selbst herstellen und auch nicht zur Energiegewinnung verwenden kann, die jedoch essentielle Bestandteile von vielen Enzymen, Coenzymen und einigen anderen Stoffen bilden.

Historisch geht der Begriff der Vitamine von 1913 auf die (falsche) Annahme von *Casimir Funk* (dem Entdecker des Thiamins) zurück, dass alle essentiellen Verbindungen eine Aminogruppe besitzen müssten. Tatsächlich ist nur ein kleiner Teil der Vitamine chemisch betrachtet ein Amin.

Auf Anregung von *McCullum* wurde 1913 die Benennung mit Großbuchstaben durchgeführt. So entstanden Vit. A, B, C, D und E. Später wurde festgestellt, dass einige Vitaminpräparationen tatsächlich aus mehreren Verbindungen bestehen. Da die nachfolgenden Buchstaben bereits vergeben waren wurden Indices eingeführt (i.b. bei den B-Vitaminen). „Fehlende“ Buchstaben ergeben sich dadurch, dass man feststellte, dass nicht alle Vitaminisolate einheitliche Substanzen darstellten. Daneben bestehen einige Trivialnamen und Synonyma.

Man teilt die derzeit bekannten etwa 20 Vitamine grob in zwei Gruppen – die **fettlöslichen** und die **wasserlöslichen** Vitamine – ein.

Die Resorption der **fettlöslichen** Vitamine erfolgt nur zusammen mit den Lipiden über die micellären Strukturen. Es handelt sich um die Vitamine A,D,E und K („EDEKA“)

3

Der Begriff des Vitamins geht auf Casimir Funk, einem polnischen Biochemiker, zurück der den Begriff der „*vital amines*“ prägte. Funk reinigte einen Stoff dem er Anti-Beri-Beri-Aktivität zusprach, der jedoch (zumindest initial) wohl keine Anti-Beri-Beri-Aktivität aufwies. Wahrscheinlich hatte er (<http://de.wikipedia.org/wiki/Beri-Beri>) zunächst das Niacin gereinigt.

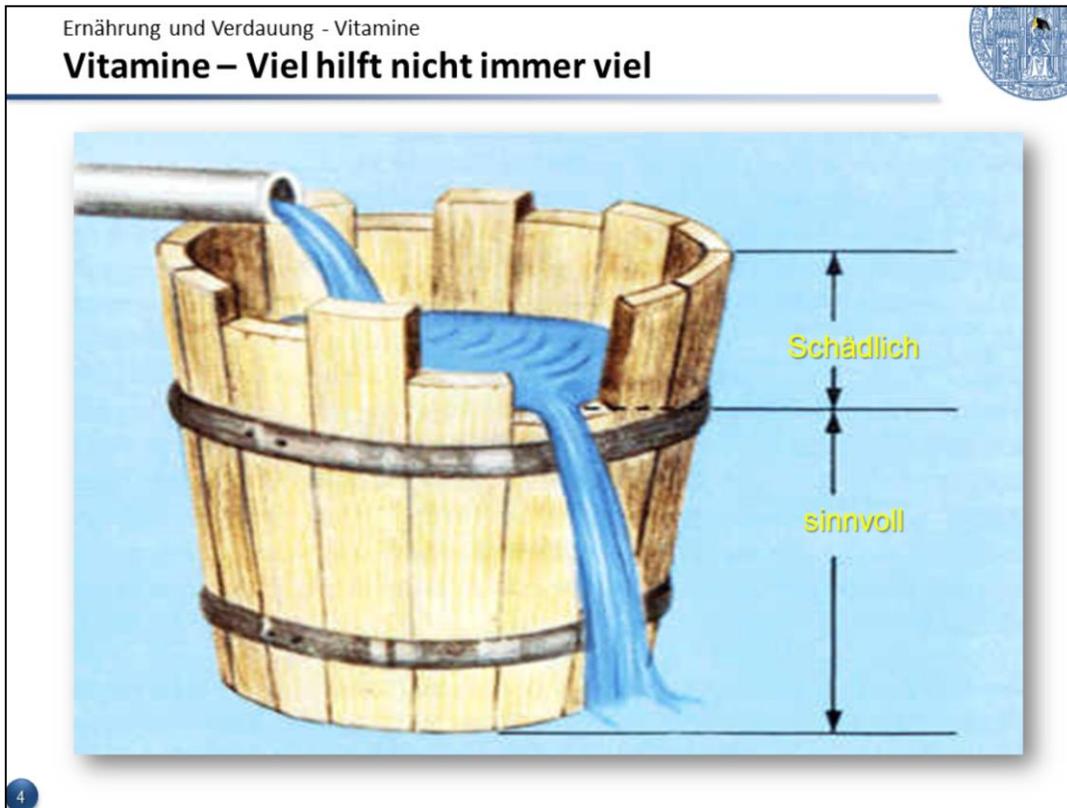
Da viele Vitamine direkt oder als Vorläufer von Coenzymen oder Cosubstraten fungieren, äußert sich ein Mangel typischerweise als Folge des Ausfalls dieser Enzyme oder Systeme. Die Symptome sind initial zumeist unspezifisch und äußern sich insbesondere an Organen mit hoher Stoffwechselaktivität.

Auch im Falle der Vitamin gilt: Ein Protein/Enzyme, das ein Vitamin bzw. Vitaminderivat gebunden haben sollte, dieses jedoch nicht gebunden hat wird als Apoenzym / Apoprotein bezeichnet. Nach der Bindung spricht man vom Holoenzym / Holoprotein

Da die meisten Vitamine untereinander nur geringe chemisch Gemeinsamkeiten zeigen, werden Sie aus praktischen Gründen meist nur in fettlösliche und wasserlösliche unterteilt.

Da **die fettlöslichen Vitamine** immer wieder eine Frage wert sind, merkt man sich „**EDEKA**“ (also nicht HL-Markt, Aldi oder Kaufhof) oder ADEK. Sie werden zusammen mit anderen Lipiden überwiegend im Dünndarm (Vit. K aufgrund der Bildung durch Darmbakterien z.T. auch etwas (Problem Gallensäuremangel) im Dickdarm) resorbiert und meist mit diesen in **Chylomikronen** zur Leber transportiert.

Neben einem Vitaminmangel gibt es auch (rel. selten) Vitaminvergiftungen. Hierzu neigen vor allem die fettlöslichen Vitamine, da sie sich leichter im Organismus anreichern können. Aber auch wasserlösliche Vitamine können Probleme bereiten. So ist bei Neugeborenen eine Intoxikation mit Vit. B₂ möglich, da bei Ihnen die Ausscheidung über die Niere noch nicht in vollem Umfange möglich ist.



Neben einem Vitaminmangel gibt es auch (rel. selten) Vitaminvergiftungen. Hierzu neigen vor allem die fettlöslichen Vitamine, da sie sich leichter im Organismus anreichern können. Aber auch wasserlösliche Vitamine können Probleme bereiten. So ist bei Neugeborenen eine Intoxikation mit Vit. B₂ möglich, da bei Ihnen die Ausscheidung über die Niere noch nicht in vollem Umfange möglich ist.

Speziell bei den antioxidativ wirkenden Vitaminen (Vitamine A, C, E) aber auch bei anderen war (und ist: Ca. 10-20% der Bevölkerung nehmen regelmäßig Nahrungsergänzend Vitaminpräparate zu sich) es lange Mode, diese in Massen in sich hineinzustopfen. Zahlreiche Studien zeigen jedoch inzwischen, das bei den meisten das „Viel hilft viel“ nicht funktioniert, sondern sogar schädlich sein kann. Speziell bei Vitamin A, Betacarotin und Vitamin E scheinen in hoher Dosierung die Sterblichkeit zu erhöhen wie eine Metaanalyse zeigt (JAMA (2007) 297:842-857).

Daher Vorsicht mit ungezielten „Supplements“



Ernährung und Verdauung - Vitamine

Vitamine sind empfindlich

Moleküle können durch Umgebungseinflüsse verändert werden. Hier machen auch die Vitamine keine Ausnahme. Dabei sind insbesondere solche Einflüsse bedeutsam, die bei der **Lagerung** oder **Zubereitung** von Lebensmitteln auf sie einwirken. Eine wichtige Rolle spielen hierbei z.B.:

Licht:

Neben dem allgemein sehr aggressiven UV-Licht ist insbesondere für alle uns farbig erscheinenden Stoffe **auch das sichtbare Licht** potentiell gefährlich. So sind insbesondere viele Vitamine der B-Gruppe – allen voran **Vit. B₁₂** (rot!) und **B₂** (gelb!) – aber auch andere wie **Vit. A** und **C** sind stark **lichtempfindlich**.

Hitze:

Viele Vitamine sind insbesondere bei den beim **Braten, Kochen und Backen** auftretenden hohen Temperaturen nicht lange stabil.

Hohe Hitzeempfindlichkeit zeigen: Vit. A, Vit. B₁, Vit. C, Vit. E, Biotin, Folsäure, Pantothersäure

Relativ hitzestabil sind hingegen: Vit. B₂, Vit. B₆, Vit. B₁₂, Vit. D, Vit. K, Niacin

Oxidantien (inkl. Sauerstoff):

Viele Vitamine sind empfindlich gegenüber der oxidierenden Wirkung insbesondere von Sauerstoff, so dass eine Lagerung zu Verlusten führt.

Relativ oxidationslabil sind z.B.: Vit. C, Vit. D, Vit. E, Folsäure

Relativ stabil sind hingegen z.B.: Vit. K, Niacin

6

Vitamine sind „ganz normale Moleküle“. Wie andere Verbindungen auch können sie durch Umwelteinflüsse wie Hitze, Licht, Oxidantien Veränderungen erfahren (Übrigens mögen auch einige Vitamine übertriebene Kälte nicht). Das spezielle Problem bei Vitaminen ist dabei, das sie dadurch meist ihre Vitaminaktivität verlieren, was aufgrund ihres essentiellen Charakters und der zumeist *per se* nicht optimalen Versorgung zu einem relativen oder absoluten Mangel führen kann. Bei einigen Vitaminen kommen unter Umständen noch toxische Effekte durch die entstehenden Produkte hinzu. So entsteht aus Vitamin B₂ durch Lichteinfluss Lumiflavin. Eine Lumiflavin-haltige Lösung erscheint für das menschliche Auge farblich unverändert gelb. Jedoch ist insbesondere freies Lumiflavin toxisch und kann zudem die Wirkung einiger Medikamente negativ beeinflussen.

Für sehr interessierte:

- Granzow C *et al.* Riboflavin-mediated photosensitization of Vinca alkaloids distorts drug sensitivity assays. *Cancer Res.* (1995) 55:4837-43.
- Kale H *et al.* Assessment of the genotoxic potential of riboflavin and lumiflavin. A. Effect of metabolic enzymes. *Mutat. Res.* (1992) 298:9-16.

Es sei erwähnt, das auch durch enzymatische Aktivität in Nahrungsmitteln während der Lagerung oder aktiviert durch das Kochen, es zum Vitaminverlust kommen kann. Auch werden durch das Kochen mit dem Kochwasser oftmals viele Vitamine herausgelöst und gehen so meist ins Abwasser verloren (nicht ohne Grund gilt die Regel „Das Geheimnis liegt in der Soße“)

Die fettlöslichen Vitamine

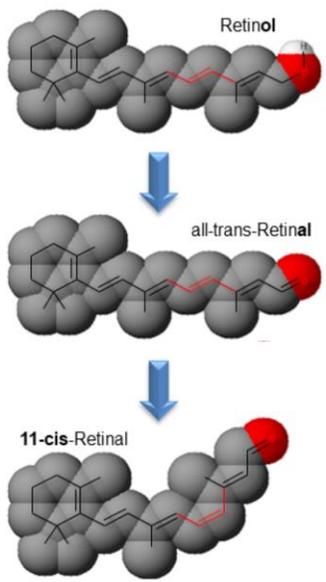
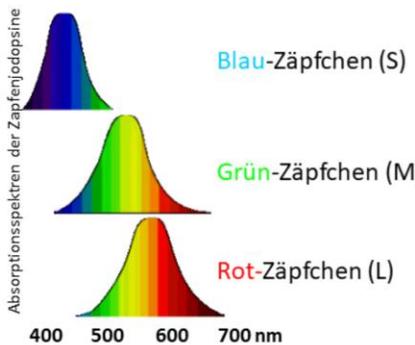
Vitamin A (Retinol)

Speicherort

- Itozellen (Sternzellen) der Leber (Retinolpalmitat)

Bedeutung

- das Sehen (**Rhodopsin = Opsin + 11-cis-Retinal**)
- Funktion insbesondere sekretorischer, epithelialer Zellen
- Hormonwirkung
- Fortpflanzung
- Immunabwehr

Absorptionsspektren der Zapfenjodopsine

Blau-Zäpfchen (S)

Grün-Zäpfchen (M)

Rot-Zäpfchen (L)

400 500 600 700 nm

Vitamin A (Körperpool 300-900 mg):

Es kommt in großen Mengen in tierischen Nahrungsmitteln vor (Leber, Niere, Milch, Eier.) vor. Da es sich dabei um „hochwertige“ (und damit teure) Lebensmittel handelt, nimmt es nicht Wunder, dass ein Vitamin A Mangel die zweithäufigste Mangelernährungserkrankung weltweit darstellt. Vitamin A wird im Körper u.a. auch aus dem in Früchten und Gemüse enthaltenem β -Carotin (Provitamin A) gewonnen. Das aufgenommene oder gebildete **Retinol** wird durch die **Alkoholdehydrogenase (Zn^{2+})** zu **all-trans-Retinal** oxidiert, welches nach Isomerisierung in die **11-cis-Form** in den Stäbchenzellen zusammen mit dem Eiweiß Opsin das **Rhodopsin** bildet. Trifft dieses Molekül Licht (500 nm), so wird aus der **11-cis-Form** die **all-trans-Form**. Es bindet ein **G-Protein** (das **Transducin**). Dessen GTP-beladene α -Untereinheit **aktiviert eine cGMP-Phosphodiesterase**, wodurch die Konzentration an cGMP in der Zelle sinkt. Dies führt zum Verschluss von Kationenkanälen und damit zur Hyperpolarisation. Die normalerweise (im Dunkeln) ständige Neurotransmitterausschüttung wird dadurch unterbunden. Nach Spaltung des GTP in der α -Untereinheit wird Hemmung der cGMP-Phosphodiesterase wieder hergestellt. Es ist daher gut verständlich warum ein Vitamin A-Mangel früh zur Nachtblindheit führt. Die Zapfen funktionieren ähnlich, unterscheiden sich jedoch in ihrem Proteinanteil – dem Iodopsin – und damit im Absorptionsspektrum. Für Detail siehe Lehrbücher der Physiologie und z.B.

http://www.tedmontgomery.com/the_eye/macula.html

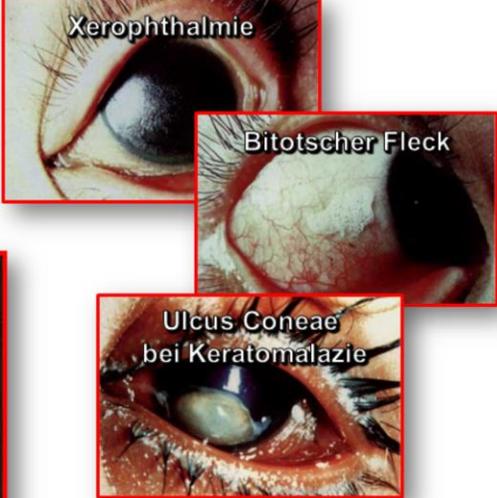
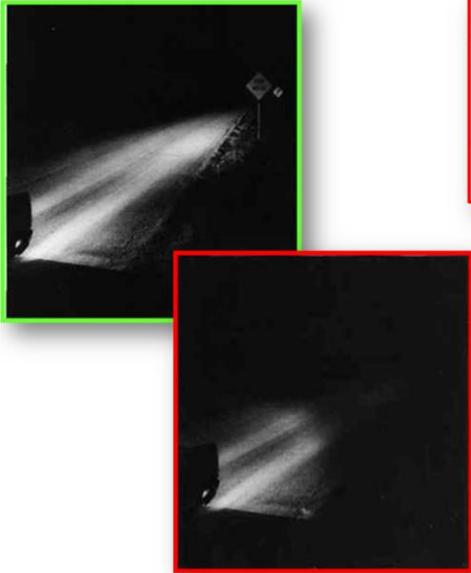
Darüber hinaus ist Vitamin A aber auch notwendig für die **Bildung von Glykoproteinen**, weswegen Schleimbildung u.a. ebenfalls gestört werden. Dies führt ebenfalls am Auge zu den berühmten grauen, trüben **Bitotschen Flecken**, den **Ulcera** und der **Keratomalazie** im Rahmen einer **Xerophthalmie** (=trockenes Auge) die bis zur Blindheit führen kann. (Häufigste Ursache der Erblindung i.B. von Kindern in 3. Weltländern). Derivate des Vitamin A – insbesondere der Retinsäure – übernehmen auch **Hormonwirkungen** und sind u. a. für die Morphogenese und Zelldifferenzierung sehr wichtig. Wie Steroidhormone wirken sie über intrazelluläre Rezeptoren. Daher ist es nicht verwunderlich, dass der Vitamin-A Bedarf in der Schwangerschaft erhöht ist. Jedoch ist eine Überdosierung ebenso gefährlich. **Retinsäurepräparate** (Aknetherapie!) sind **während der Schwangerschaft streng kontraindiziert!** Typische Symptome einer Über- wie Unterdosierung sind z.B. Lippenkieferraumspalte, Fehlbildung an Armen und Beinen, offener Rücken (natürlich können diese alle auch andere Ursachen haben).

Die Differenzierungswirkung insbesondere von Retinsäure spielt jedoch auch beim Erwachsenen eine wichtige Rolle. So führt Retinsäuremangel zur Plattenepithelmetaplasie in den Bronchien.

Die fettlöslichen Vitamine

Vitamin A (Retinol) – Mangelerscheinungen

- (Nacht)blindheit
- Xerophthalmie



- Zellmetaplasie
- Immunschwäche

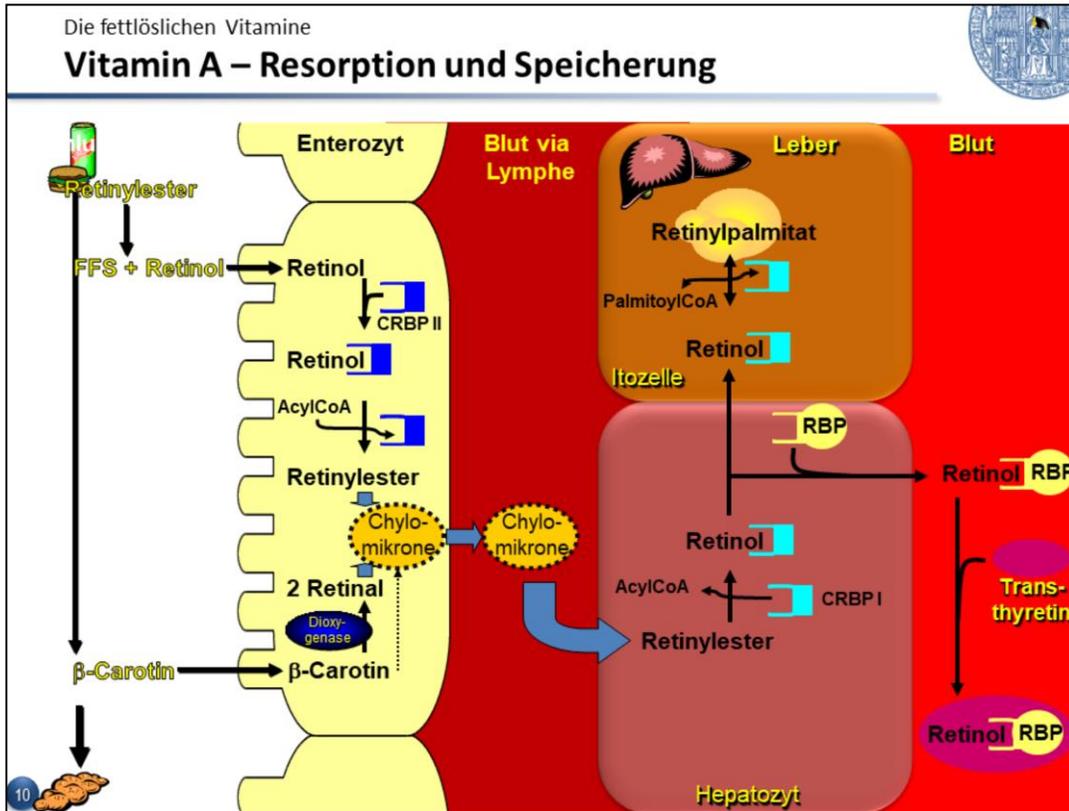
8

Es ist daher gut verständlich warum ein Vitamin A-Mangel früh zur Nachblindheit führt. Die Zapfen funktionieren ähnlich, unterscheiden sich jedoch in ihrem Proteinanteil – dem Iodopsin – und damit im Absorptionsspektrum. Für Detail siehe Lehrbücher der Physiologie und z.B.

http://www.tedmontgomery.com/the_eye/macula.html

Darüber hinaus ist Vitamin A aber auch notwendig für die **Bildung von Glykoproteinen**, weswegen Schleimbildung u.a. ebenfalls gestört werden. Dies führt ebenfalls am Auge zu den berühmten grauen, trüben **Bitotschen Flecken**, den **Ulcera** und der **Keratomalazie** im Rahmen einer **Xerophthalmie** (=trockenes Auge) die bis zur Blindheit führen kann. (Häufigste Ursache der Erblindung i.B. von Kindern in 3. Weltländern). Derivate des Vitamin A – insbesondere der Retinsäure – übernehmen auch **Hormonwirkungen** und sind u. a. für die Morphogenese und Zelldifferenzierung sehr wichtig. Wie Steroidhormone wirken sie über intrazelluläre Rezeptoren. Daher ist es nicht verwunderlich, dass der Vitamin-A Bedarf in der Schwangerschaft erhöht ist. Jedoch ist eine Überdosierung ebenso gefährlich. **Retinsäurepräparate** (Aknetherapie!) sind **während der Schwangerschaft streng kontraindiziert!** Typische Symptome einer Über- wie Unterdosierung sind z.B. Lippenkieferspalte, Fehlbildung an Armen und Beinen, offener Rücken (natürlich können diese alle auch andere Ursachen haben).

Die Differenzierungswirkung insbesondere von Retinsäure spielt jedoch auch beim Erwachsenen eine wichtige Rolle. So führt Retinsäuremangel zur Plattenepithelmetaplasie in den Bronchien.



Vitamin A liegt in tierischer Nahrung meist als Retinylester vor. Carotinoide wie das β -Carotin (Provitamin A) stammen aus pflanzlicher Nahrung (grünes Gemüse, Möhren etc.). β -Carotin wird durch eine Dioxygenase in ein Retinal und ein verkürztes Retinal gespalten. Daher gilt in etwa der Zusammenhang: 1 IE Vitamin A \equiv 0,3 μ g Retinol \equiv 0,64 μ g β -Carotin).

Retinylester werden durch die Pankreaslipase zu Fettsäuren und Retinol gespalten, welches mit den übrigen Lipiden aufgenommen und intrazellulär zunächst an CRBP II (cytosol. Retinol-bindendes Protein 2) gebunden wird. Das so gebundene Retinol wird erneut verestert und in Chylomikronen zur Leber transportiert. β -Carotin wird entweder in Retinal gespalten oder komplett in die Chylomikronen verpackt. β -Carotin reichert sich im Fettgewebe aller Organe aber insbesondere der Leber an. Im Gegensatz zu Retinol und Retinsäure scheint β -Carotin erst in sehr hohen Dosen toxisch und nicht teratogen zu sein und zudem eigene Effekte (Antioxidans) zu vermitteln, so dass es möglicherweise selbst ein Vitamin darstellt.

In der Leber wird der Retinolester erneut gespalten und an CRBP I gebunden. Nun erfolgt entweder der Transport in die **Itozellen** der Leber wo Vitamin A in erheblichem Umfang als Retinylpalmitat gespeichert wird (Diese Zellen spielen wohl eine entscheidende Rolle in der Entstehung der Leberzirrhose, indem sie sich durch Noxen in fibroblastäre Zellen umwandeln). Retinol kann jedoch auch zusammen mit dem **Retinolbindenden Protein (RBP)** ans Plasma abgegeben werden. Dieser Komplex ist jedoch sehr klein und würde renal filtriert werden, weshalb er an Transthyretin gebunden wird. Erst nach Abgabe des Retinols wird RBP renal filtriert (und im Tubulus reabsorbiert und gespalten).

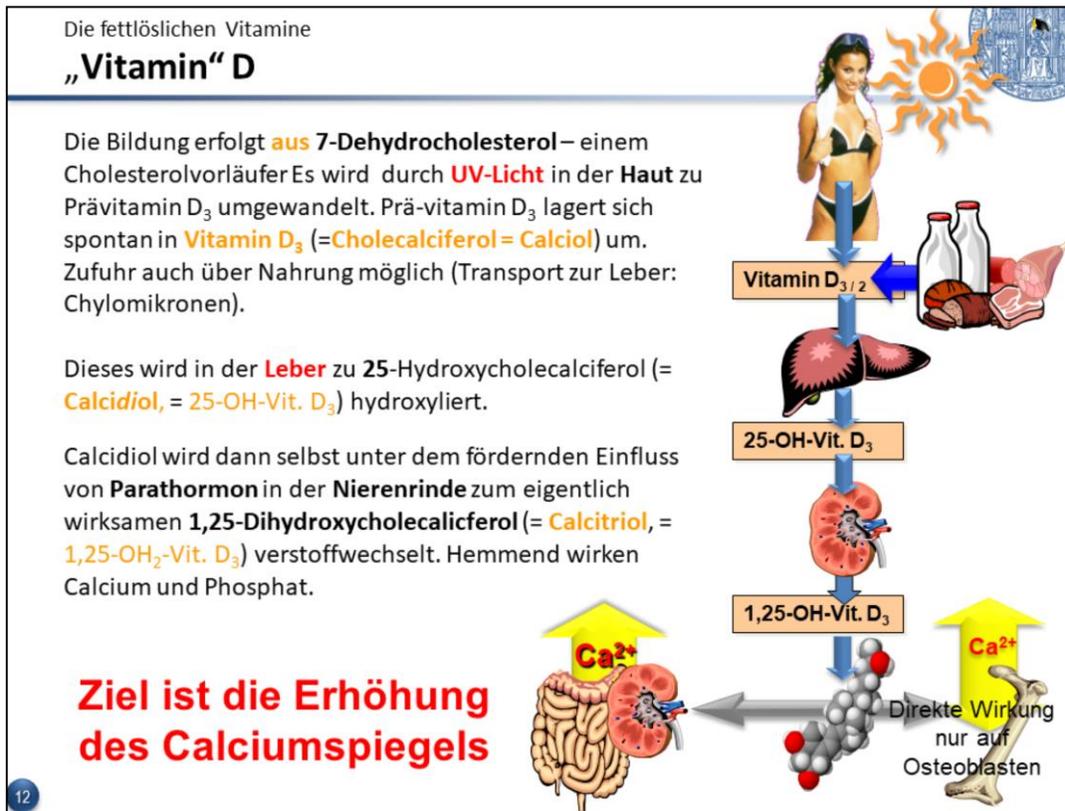
Vitamin A Intoxikationen sind selten. Beschriebene akute tödliche Vergiftungen durch den Genuss großer Mengen von roher Polarbärenleber mit exzessivem Vitamin A Gehalt spielen in der täglichen bundesdeutschen klinischen Praxis seltener eine Rolle. Im Zuge der heute sehr beliebten (meist unkontrollierten) Anwendung von Vitaminpräparaten kann es dennoch einmal zur chronischen Intoxikation kommen (mit insbesondere ossären, cerebralen und gastrointestinalen Symptomen. Teratogen! **Gefahr für Embryo!**).



Die fettlöslichen Vitamine

Vitamin A – Metabolismus





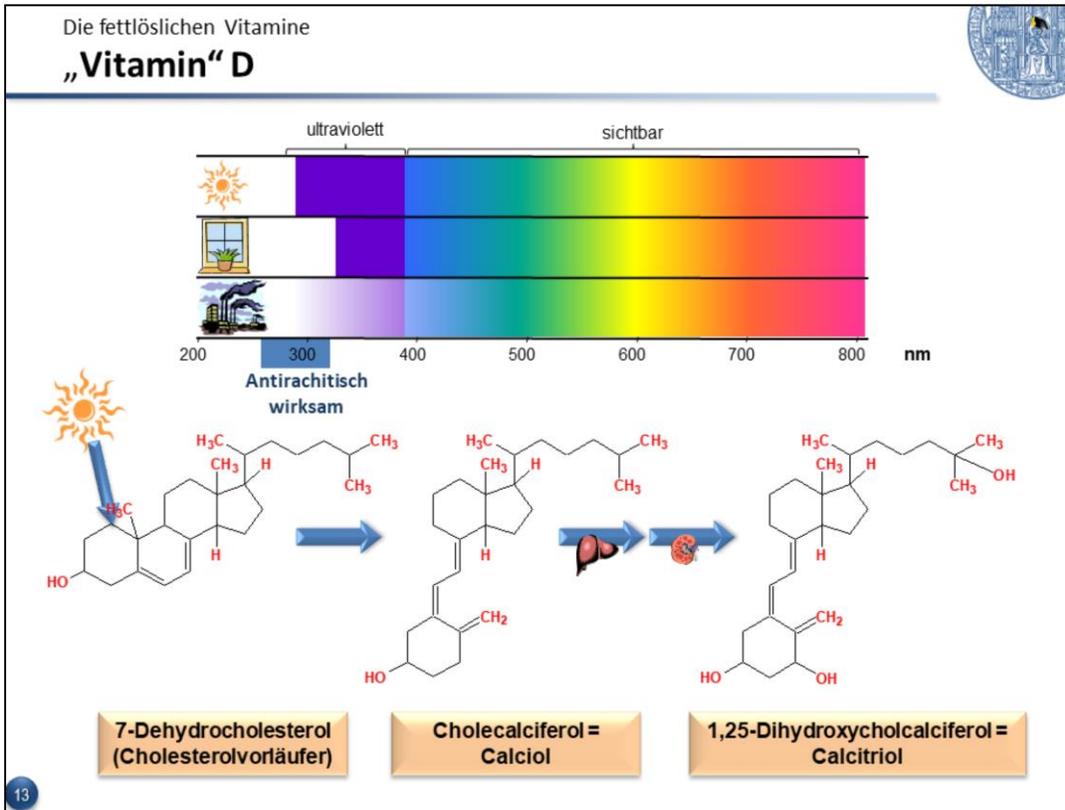
Vitamin D:

Vitamin D ist im strengen Sinne eigentlich kein Vitamin, da es vom Körper aus 7-Dehydrocholesterol selbst gebildet werden kann – vorausgesetzt man bietet ihm genug UV-Licht an (10 min Sonnenlicht tgl. auf das Gesichtsfeld (Wange! Siehe Kapillarlage dort!) reichen wohl). Bei Naturvölkern ist daher ein Vitamin D-Mangel praktisch unbekannt. Vitamin D stammt zum Teil aus der Nahrung. Aus pflanzlicher Nahrung ist dies Ergocalciferol (auch Vitamin D₂ genannt), aus tierischer Nahrung Cholecalciferol (=Vitamin D₃). Die Hauptproblematik liegt mal wieder in der verwirrenden Nomenklatur. Der Körper kann also das Vitamin D entweder selber bilden, oder aber es mit der Nahrung zuführen (der Unterschied zwischen D₂ und D₃ ist wohl vernachlässigbar)

Aus dem Vitamin-D-Pool, welches über das Vitamin-D bindende Protein (DBP, das auch die hydroxylierten Formen bindet) zwischen den Organen transportiert wird, wird dann in der **Leber** relativ unreguliert 25-Hydroxycholecalciferol (=Calcidiol) gebildet. Sehr selten können Leberfunktionsstörungen hier zu einem Problem führen. Das Calcidiol wird dann in den **Nierentubuli** zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol (=Calcitriol) hydroxyliert. Diese Umwandlung wird durch **Parathormon** (PTH) gesteuert, welches die 1 α -Hydroxylase induziert. Calcium und Phosphat hemmen diese Umwandlung ein wenig. Ein Überschuss an 25-OH-Vit.D wird ebenfalls in der Niere durch Bildung des kaum aktiven 24,25-OH-Vit. D₃ reguliert. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend hepatisch über die Galle.

Das so gebildete **Calcitriol bewirkt** nun vor allem **im Gastrointestinaltrakt** durch Induktion entsprechender Proteine **die Steigerung der Calciumresorption**. Auch die **Rückresorption des Calciums in den Nieren wird gesteigert** (synergistisch mit PTH). Die Wirkung auf den Knochen ist komplexer. Calcitriol wirkt nur auf die Osteoblasten führt aber zu einer **Mobilisation von Calcium aus dem Knochen** (wofür die Osteoklasten zuständig sind). Unter normalen Umständen ist aber in Summe durch die Calcitriol-gesteigerte GI-Calcium Resorption die Einlagerung von Calcium (vermittelt u.a. über Calcitonin) in den Knochen größer als die Mobilisation.

z.B. **Niereninsuffizienzen** führen zu einer **Störung der Calcitriolbildung**, da die Umwandlung von 25-Vit. D in 1,25 Vit-D nicht mehr funktioniert. Das Parathormon steigt an. Dann muss man **Calcitriol substituieren** und **nicht** Vitamin D (es fehlt ja die renale Hydroxylierungen an Position 1).



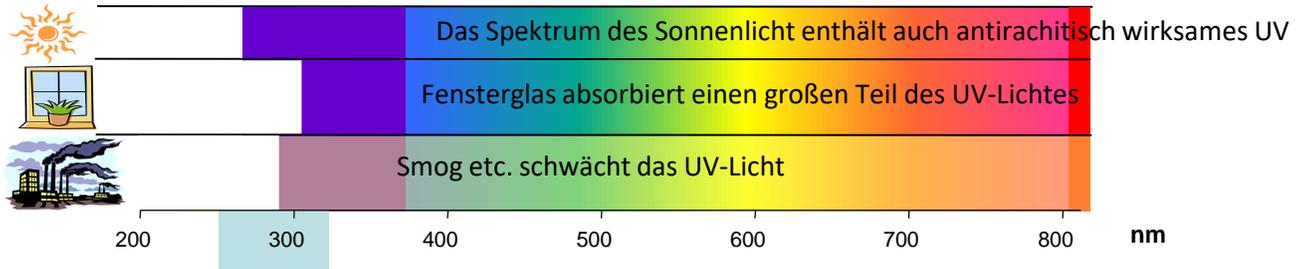
Vitamin D:

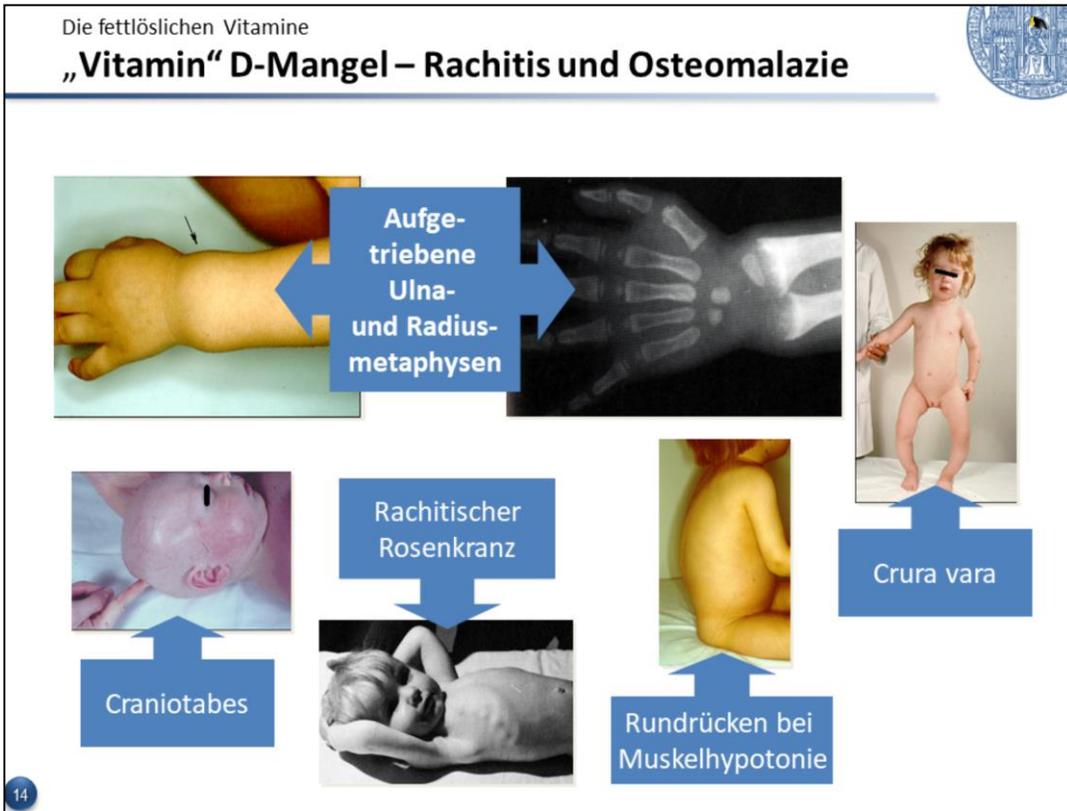
Vitamin D ist im strengen Sinne eigentlich kein Vitamin, da es vom Körper aus 7-Dehydrocholesterol selbst gebildet werden kann – vorausgesetzt man bietet ihm genug UV-Licht an (10 min Sonnenlicht tgl. auf das Gesichtsfeld reichen wohl). Bei Naturvölkern ist daher ein Vitamin D-Mangel praktisch unbekannt. Vitamin D stammt zum Teil aus der Nahrung. Aus pflanzlicher Nahrung ist dies Ergocalciferol (auch Vitamin D₂ genannt), aus tierischer Nahrung Cholecalciferol (=Vitamin D₃). Die Hauptproblematik liegt mal wieder in der verwirrenden Nomenklatur. Der Körper kann also das Vitamin D entweder selber bilden, oder aber es mit der Nahrung zuführen (der Unterschied zwischen D₂ und D₃ ist wohl vernachlässigbar)

Aus dem Vitamin-D-Pool, welches über das Vitamin-D bindende Protein (DBP, das auch die hydroxylierten Formen bindet) zwischen den Organen transportiert wird, wird dann in der **Leber** relativ unreguliert 25-Hydroxycholecalciferol (=Calcidiol) gebildet. Sehr selten können Leberfunktionsstörungen hier zu einem Problem führen. Das Calcidiol wird dann in den **Nierentubuli** zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol (=Calcitriol) hydroxyliert. Diese Umwandlung wird durch **Parathormon** (PTH) gesteuert, welches die 1 α -Hydroxylase induziert. Calcium und Phosphat hemmen diese Umwandlung ein wenig. Ein Überschuss an 25-OH-Vit.D wird ebenfalls in der Niere durch Bildung des kaum aktiven 24,25-OH-Vit. D₃ reguliert. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend hepatisch über die Galle.

Das so gebildete **Calcitriol bewirkt** nun vor allem **im Gastrointestinaltrakt** durch Induktion entsprechender Proteine die **Steigerung der Calciumresorption**. Auch die **Rückresorption des Calciums in den Nieren wird gesteigert** (synergistisch mit PTH). Die Wirkung auf den Knochen ist komplexer. Calcitriol wirkt nur auf die Osteoblasten führt aber zu einer **Mobilisation von Calcium aus dem Knochen** (wofür die Osteoklasten zuständig sind). Unter normalen Umständen ist aber in Summe durch die Calcitriol-gesteigerte GI-Calcium Resorption die Einlagerung von Calcium (vermittelt u.a. über Calcitonin) in den Knochen größer als die Mobilisation.

z.B. **Niereninsuffizienzen** führen zu einer **Störung der Calcitriolbildung**, da die Umwandlung von 25-Vit. D in 1,25 Vit-D nicht mehr funktioniert. Das Parathormon steigt an. Dann muss man **Calcitriol substituieren** und *nicht* Vitamin D (es fehlt ja die renale Hydroxylierungen an Position 1).





Der Mangel an Vitamin D (oder seiner Folgeprodukte) führt vor allem am Skelettsystem zu Störungen. **Beim Kind** mit dem noch nicht abgeschlossenen Knochenwachstum führt der Vitamin D Mangel zur **Rachitis** beim **Erwachsenen** zur **Osteomalazie**. Der **Mineralgehalt sinkt** dabei von normalerweise etwa 55-60% **um etwa 50%** auf 20-30%.

Die Rachitis wurde schon 1650 ausführlich beschrieben, zum Massenphänomen wurde sie jedoch erst während der industriellen Revolution insbesondere in England (Historisch interessant sind die veralteten Rachitis Synonyma: Deutschland: „englische Krankheit“ - in England: „German disease“). Auch Friedrich Engels beschrieb 1844 Lebensumstände unter denen sie sich bildet – Erkenntnisse, die seine politischen Ansichten sicherlich nicht prokapitalistischer werden ließen.

Der aus Fisch gewonnene, wenig wohlschmeckende Lebertran wurde als wirksam erkannt, jedoch blieb das wirksame Agens lange unbekannt. Dies führte dazu, das die rachitischen Kinder reicher Eltern das teure und wohlschmeckende (aber wirkungslose) Mandelöl erhielten

Trotz der Fortschritte litten bei einer Untersuchung in Wien 1917 noch 90% aller Kinder an schwerer Rachitis! Heute ist die Rachitis in westlichen Industrienationen eher ein individuelle Problem geworden.

Von den dargestellten Symptomen findet sich der **rachitische Rosenkranz** nur noch selten. Er wird durch die **Auftreibung der Metaphysen an der Knorpel/Knochengrenze** der Rippen verursacht. Der **Craniotabes** ist dadurch charakterisiert, das sich der Schädel des Kindes wie ein Tischtennisball eindrücken lässt. Im Röntgenbild ist ein **Mindergehalt an röntgendichter Knochensubstanz** typisch (auch bei der Osteomalazie). Typisch beim Kind sind die ballonartig, verwaschen, aufgetriebenen Metaphysen. Statische Folgen sind die **Crura vara**, Rundrücken, oft auch ein Froschbauch (mitbedingt durch eine Muskelhypotonie). Angemerkt sei, das es bei der therapeutischen Gabe von Vitamin D bei Rachitis vorübergehend zu schweren **Hypocalciämien** kommen kann, so dass vorübergehend das Calciumangebot über den Darm durch Calciumgaben gesteigert werden muss (Calcium-Brause etc.).

Vitamin-D Vergiftungen sind selten, da die aktiven Metabolite (Calcitriol) im Feed-Back-Verfahren an den Bedarf angepasst synthetisiert werden. Die unkontrollierte Gabe von Calcitriol hingegen kann zu gefährlichen Hypercalciämien führen.

Darüber hinaus spielt Calcitriol wohl u.a. eine Rolle im Immunsystem. So wird von manchen Autoren vermutet, das die Multiple Sklerose (zumindest bei Frauen) durch einen Vitamin-D-Mangel mit verursacht sein könnte.

Die fettlöslichen Vitamine

Vitamin E

Vitamin E ist ein Sammelbegriff für zahlreiche bioaktive Stereoisomere Tocopherole und Tocotrienole. Diese unterscheiden sich in ihrer biologischen Wirksamkeit zum Teil erheblich. Das mit Abstand wirksamste ist das *RRR*- α -Tocopherol.

Die Aufnahme (ca. 30%) erfolgt im Darm zusammen mit Lipiden. Vit. E wird mit Chylomikronen zur Leber transportiert und insbesondere über VLDL und LDL im Körper verteilt. Besonders viel Vit. E findet sich in der Muskulatur und im Fettgewebe wobei *RRR*- α -Tocopherol bevorzugt wird. Die Ausscheidung erfolgt über die Galle.

Die Funktion des Vit. E liegt in seiner Fähigkeit als **Radikalfänger** (Antioxidants) in **Lipidschichten** zu agieren. Durch die Bildung eines Vitamin-E Radikals aus einem Lipidradikal wird die Lipidphase (insbesondere die ungesättigten Fettsäuren) vor gefährlichen Radikalkettenreaktion geschützt. Hierfür ist jedoch die **Entgiftung des Vitamin E-Radikals** durch z.B. **Vit. C** o. **Glutathion** notwendig. Auch das gebildete Peroxid muss entgiftet werden (GPx u.a.)

ROS-Radikal

Lipidradikal \cdot + Vit. E-OH \rightleftharpoons Vit. E-O \cdot + Lipidperoxid

Radikalaktivität

Lipidradikal \cdot

Vit. E-radikal \cdot

Ascorbatradikal \cdot

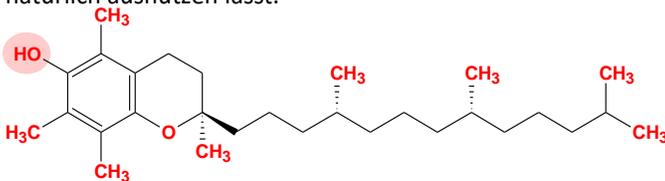
Ascorbat-Radikal \cdot

Ascorbat

Ascorbat-Radikal \cdot

Dehydroascorbat

„Vitamin E“ ist eigentlich eine Bezeichnung für eine kleine Familie von Polyisoprenenderivaten, die sich chemisch hauptsächlich in der Länge ihres Alkylrestes und der sterischen Stellung der Methylgruppen unterscheiden. Das biologisch aktivste ist das *RRR*- α -Tocopherol. Da bei der chemischen Synthese (zumindest in großtechnischen Verfahren) die gezielte Herstellung dieses Stereoisomers nicht praktikabel möglich ist, unterscheiden sich bei diesem Vitamin „künstliche“ und „natürliche“ Vitamin-E-Präparationen – (aus keimendem Weizen z.B.) was sich werbetechnisch natürlich ausnutzen lässt.

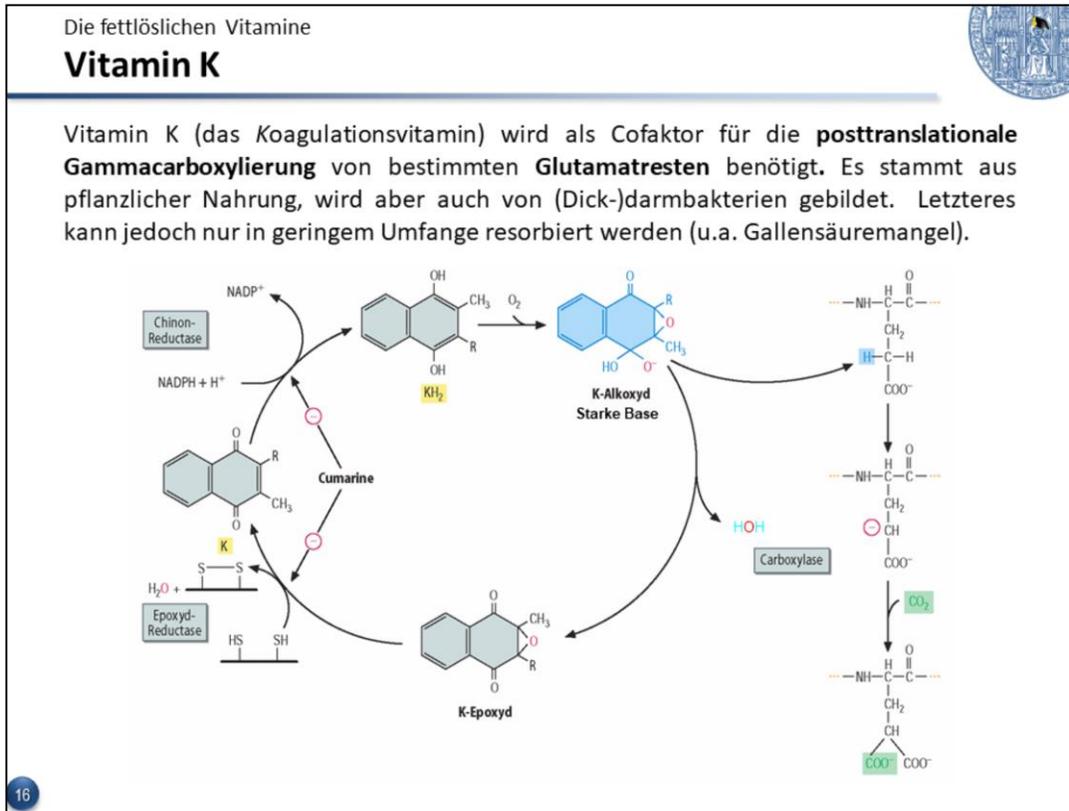


Vitamin E lagert sich in Membranen und Fettdepots ein, wo es mit durch **oxidativen Stress** (z.B. O_2^- , OH^\cdot etc.) gebildeten Lipidradikalen reagiert und diese zu Lipidperoxiden „entgiftet“ (diese müssen also ebenfalls noch durch z.B. eine Peroxidase (z.B. PhGPx) vollständig ungefährlich gemacht werden). Dabei wird das Vit. E selbst zum Radikal. Allerdings ist beim Vit. E-Radikal das freie Elektron (welches ja die Definition eines Radikals ist) mehr delokalisiert. Dadurch ist es weniger aggressiv als das lokalisierte Elektron des Lipid-radikals. Dennoch können Vit. E.-Radikale ebenfalls die Lipidperoxidation fördern. Die Entgiftung des Vit. E Radikals erfolgt nun über einen wasserlöslichen Radikalfänger wie Glutathion (GSH) oder Vit. C (Ascorbat). Das dabei gebildete Ascorbatradikal kann mit einem weiteren Ascorbatradikal reagieren und zu einem Molekül Dehydroascorbat und Ascorbat reagieren. Ohne diese Verschiebung ins wässrige Milieu kann Vit. E auch prooxidativ wirken! Dieser Umstand erklärt die übliche Kombination von Vit. E + C in Vitaminpräparaten.

Echte, reine Vit. E Mangelkrankungen sind sehr selten – wenn überhaupt existent. Die Gabe schützt jedoch teilweise vor typischen Zivilisationsschäden wie Arteriosklerose und damit Herzinfarkten etc. – Aber Vorsicht: Zuviel wirkt offenbar schädlich (und *Cave*: Statinwirkung wird jedoch gehemmt. Siehe New Eng J Med 2001, 345:1583f).

Nebenbei wird Vitamin E käuflicher Margarine und Butter zugesetzt. Abgesehen davon, dass sich das werbetechnisch gut vermarkten lässt, dient dies vor allem dem Schutz des Produktes vor dem „ranzig“ (chemisch: Lipidperoxidation) werden (Euch ist klar, dass das schon mal in Prüfungen gefragt wurde).

Die Effekte von Vitamin E lassen sich durch Selen verstärken, bzw. nachahmen. Den Mechanismus hierfür hat man noch nicht sicher geklärt (Meine Hypothese: Methylselenol + Thioredoxinsystem). Es sei jedoch erwähnt, dass Selen einerseits sehr toxisch ist, andererseits zu niedrige Dosierungen ebenfalls schädlich sind. Man empfiehlt z.Z. 1-3 μ g Se pro kg Körpergewicht und Tag (Siehe auch Teil 3 – Spurenelemente)



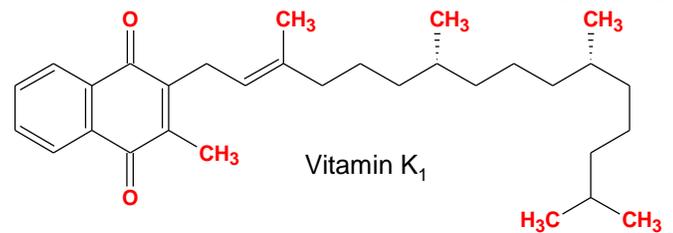
Vitamin K ist eine Sammelbegriff für eine Gruppe von Verbindungen, die sich vom 1,4-Naphtochinon ableiten und sich hauptsächlich in der Länge Ihrer Seitenkette unterscheiden (erkennbar an den Indices hinter K, z.B. Vit K₂). Vit. K ist wichtig für die posttranslationale γ -Carboxylierung bestimmter Glutamatreste. Bis heute sind etwa 12 dieser in ihrer Synthese Vitamin K-abhängigen Proteine bekannt. Klinisch am wichtigsten sind dabei die Proteine der Gerinnungskaskade (Faktoren 2,7,9 und 10) sowie deren Gegenspielern (Protein S + C; Siehe hierzu auch z.B. mein Skript zum Thema Hämostasiologie) aber auch das Osteocalcin des Knochens. Fehlt Vitamin K kommt es auf Dauer zu (flächigen) Blutungen (Gefürchtet: cerebrale Blutungen; häufig: GI und Urogenital). Vollgestillte Säuglinge haben oft einen Vit. K Mangel (Gefahr der Ventrikelblutung!). Daher erfolgt bei uns etwa 1-5 Tage *post partum* eine orale Prophylaxe.

Vitamin K stammt überwiegend aus pflanzlicher Nahrung wie grünem Gemüse (daher der chemische Name Phyllochinone). Auch Bakterien – die sich zum Teil auch im Dickdarm finden – bilden Vitamin K₂ (Menachinone). Deren Bedeutung ist jedoch (wie beim Vitamin B₁₂) sehr umstritten, da die Resorptionsquote wohl eher schlecht ist. Die Situation ist bei anderen Spezies (z.B. Rinder) offenbar nicht ganz identisch, so dass die **Übertragbarkeit der tierexperimentellen Befunde** (nicht nur) hier ein echtes Problem darstellt.

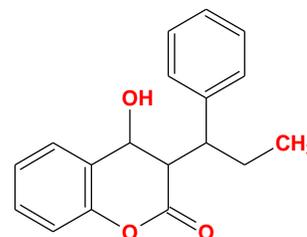
Wichtig ist, das auch die Gegenspieler der Gerinnungskaskade, nämlich insbesondere **Protein S und Protein C Vitamin K abhängig** sind. Da ihre Halbwertszeit kürzer ist, als die der Faktoren 2,7,9,10, kommt es bei Behandlung mit **Marcumar**[®](=Phenprocoumon) bzw. **Warfarin (Vitamin K-Antagonist)** Initial zu einer erhöhten Gerinnungsneigung (Gefahr der *Marcumarnekrose*).

Bis der **Effekt der oralen Antikoagulantien nach einigen Tagen** voll eintritt muss daher mit dem **sofortwirksamen Heparin** behandelt werden (negativ geladenes Glykosaminoglykan welches Antithrombin III aktiviert). Die Nahrung hat wohl weniger Einfluss auf das Vit. K / Marcumar-Verhältnis als bisher angenommen. Marcumar und Co. wirken über eine kompetitive Hemmung der Reduktion des während der Katalyse am Vit. K entstehenden Epoxids.

Da auch das im Knochen wichtige Protein **Osteocalcin** Vitamin K abhängig synthetisiert, wundert es wenig, das die Langzeitgabe von Vitamin K Antagonisten wie Marcumar[®] zu einer Knochenschwächung führen kann (hat auch noch andere Gründe).



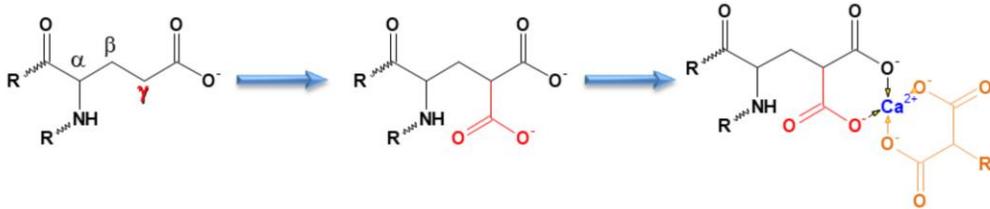
Phenprocoumon (Marcumar[®]), Warfarin (Coumadin[®]) unterscheidet sich chem. nur durch eine Carbonylgruppe in der Propylseitenkette.



Die fettlöslichen Vitamine

Vitamin K

Die Funktion dieser so gebildeten, modifizierten Glutamatreste ist die **Möglichkeit zur Chelatbildung** i.B. mit Calciumionen. Zwei solcher modifizierter Glutamatreste können dann zwei Proteinmoleküle verbinden.



Wichtige Beispiele:

Die **Gerinnungsfaktoren 2, 7, 9, 10**

Die antikoagulatorischen Plasmaeiweiße **Protein S** und **Protein C**

Das calciumbindende Knocheneiweiß **Osteocalcin**

Vitamin K-Mangel bzw. Antagonisten führt somit zu einer gestörten Blutgerinnung und später Knochenschäden

Die wasserlöslichen Vitamine
Vitamin B₂-Komplex

Vitamin B₂ ist ein Sammelbegriff für die Verbindungen **Riboflavin**, **Flavinmononukleotid (FMN)** und **Flavinadenindinukleotid (FAD)** und findet sich in etwa 60 Enzymen überwiegend als prosthetische Gruppe von **Oxidoreduktasen**, oft an entscheidenden Punkten im Stoffwechsel.

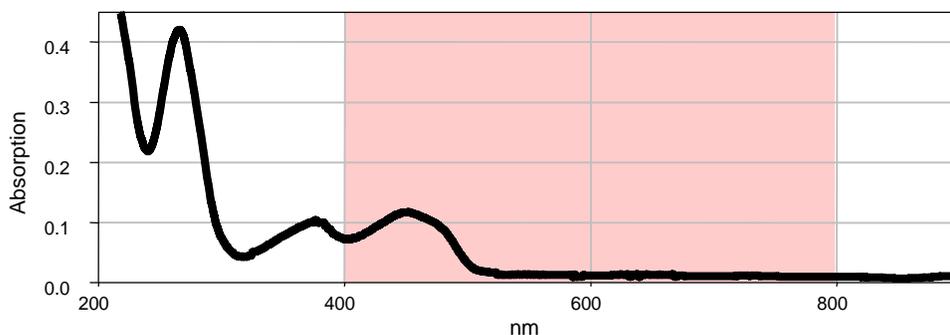
Das gelbe **Vitamin B₂** zwar relativ hitzestabil, jedoch **extrem lichtempfindlich**. Die Photolyse führt zu einem insbesondere mit Medikamenten unter Umständen problematischen Produkt.

18

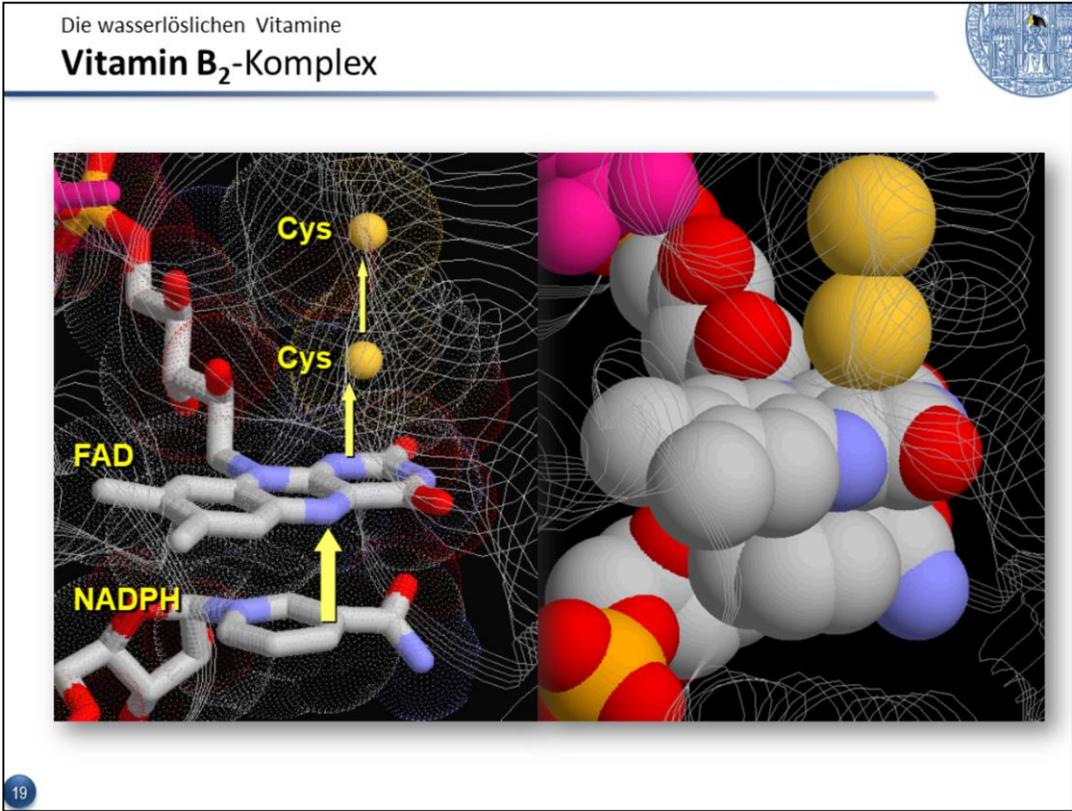
Wie schon eingangs erwähnt, ist Vitamin B₂ stark lichtempfindlich und das dabei gebildete Lumiflavin nicht unproblematisch. Man merke sich:

„Drug, B₂ and light – your treatment can't be right“ (R.H. Schirmer)

So ist es biochemisch unverständlich, warum Milch immer noch überwiegend in durchsichtigen Weißglasflaschen verkauft wird. Bereits nach 3 Stunden sind durch Lichteinwirkung etwa 80% des Vitamin B₂ zerstört. Bei einer braunen Flasche hingegen sind es unter gleichen Bedingungen nur wenige Prozent. Wie man anhand des FAD-Absorptionsspektrums (s.u.) erkennt, ist insbesondere das rel. energiereiche blaue Licht für diese Empfindlichkeit verantwortlich (Die starke Absorption im UV Bereich durch das Adenin spielt keine Rolle, da Glas UV-Licht gut filtert u. der UV-Anteil in geschlossenen Räumen gering ist).

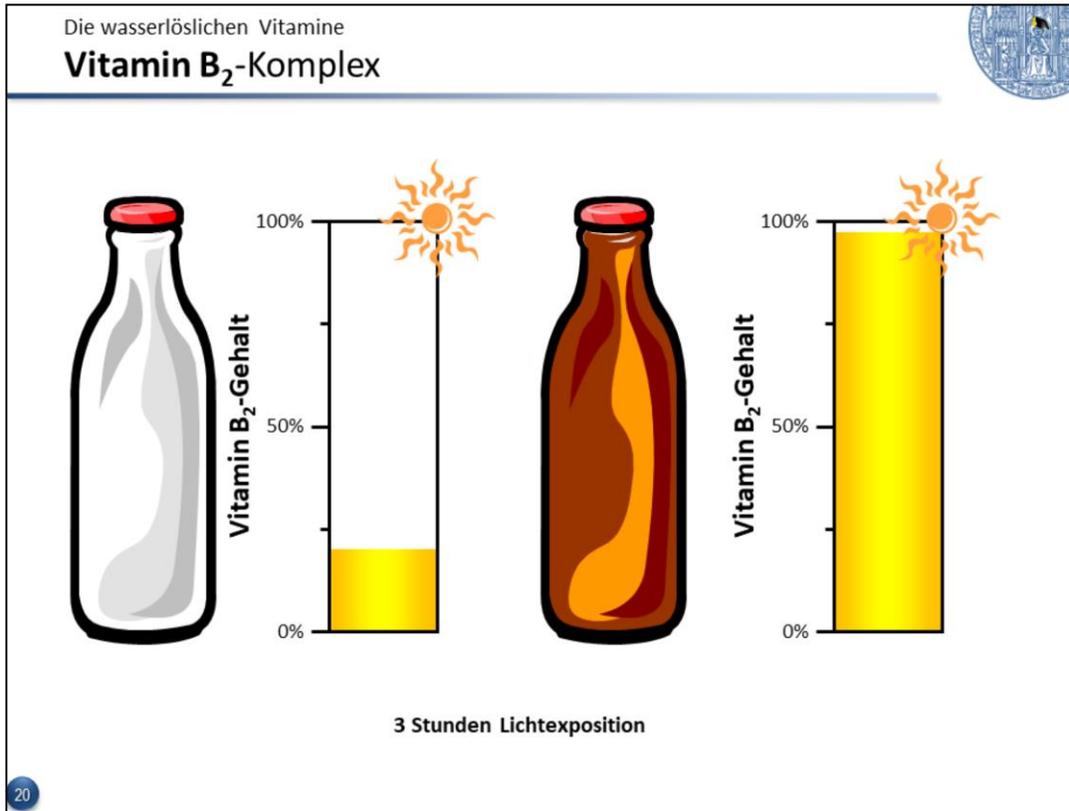


FAD und FMN sind die im Stoffwechsel entscheidenden Derivate des Riboflavins. Sie erlauben insbesondere durch ihr komplexes Isoalloxazingerüst den effektiven enzymatischen Transfer von Elektronen insbesondere von NAD(P)H auf die jeweiligen Substrate.



FAD und FMN sind die im Stoffwechsel entscheidenden Derivate des Riboflavins. Sie erlauben insbesondere durch ihr komplexes Isoalloxazingerüst den effektiven enzymatischen Transfer von Elektronen insbesondere von NAD(P)H auf die jeweiligen Substrate.

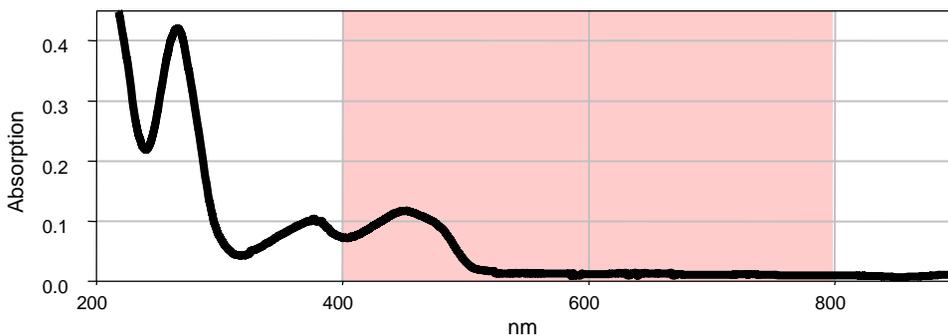
Siehe Abbildungen rechts (Stick-Darstellung links, räumliches-Modell rechts. Letzteres zeigt sehr schön die Überlagerung der sandwichartig benachbarten Ringsysteme von NADPH und FAD, hier in der Glutathionreduktase)

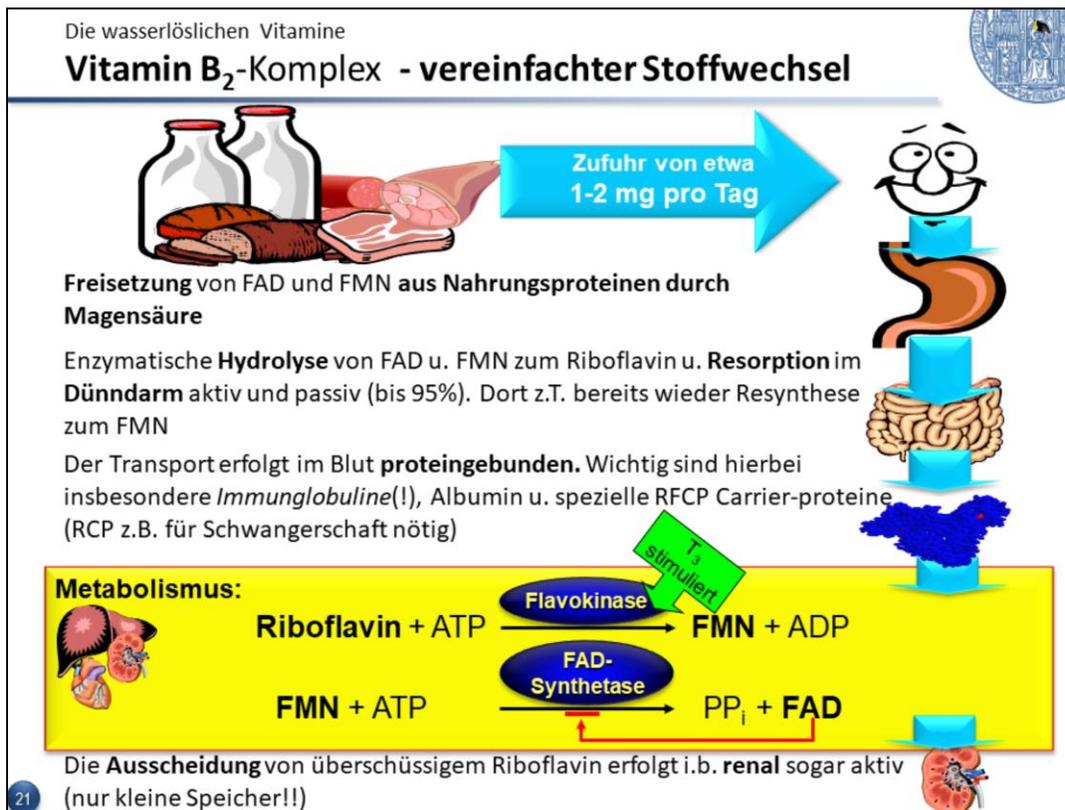


Wie schon eingangs erwähnt, ist Vitamin B₂ stark lichtempfindlich und das dabei gebildete Lumiflavin nicht unproblematisch. Man merke sich:

„Drug, B₂ and light – your treatment can't be right“ (R.H. Schirmer)

So ist es biochemisch unverständlich, warum Milch immer noch überwiegend in durchsichtigen Weißglasflaschen verkauft wird. Bereits nach 3 Stunden sind durch Lichteinwirkung etwa 80% des Vitamin B₂ zerstört. Bei einer braunen Flasche hingegen sind es unter gleichen Bedingungen nur wenige Prozent. Wie man anhand des FAD-Absorptionsspektrums (s.u.) erkennt, ist insbesondere das rel. energiereiche blaue Licht für diese Empfindlichkeit verantwortlich (Die starke Absorption im UV Bereich durch das Adenin spielt keine Rolle, da Glas UV-Licht gut filtert u. der UV-Anteil in geschlossenen Räumen gering ist).





Der Bedarf an Riboflavin ist nicht absolut. So führt zum Beispiel eine erhöhte Fettzufuhr zu einem gesteigerten Vit. B₂-Bedarf.

Der Umstand, das im Darm FAD zu FMN und FMN zu Riboflavin hydrolysiert werden, erklärt, warum man diese drei Verbindungen zum Vit. B₂-Komplex zusammenfasst.

Der Transport gebunden an Immunglobuline wurde lange Zeit als Spielerei der Natur betrachtet. Inzwischen vermutet man jedoch darin eine durchaus gewünschte Funktion.

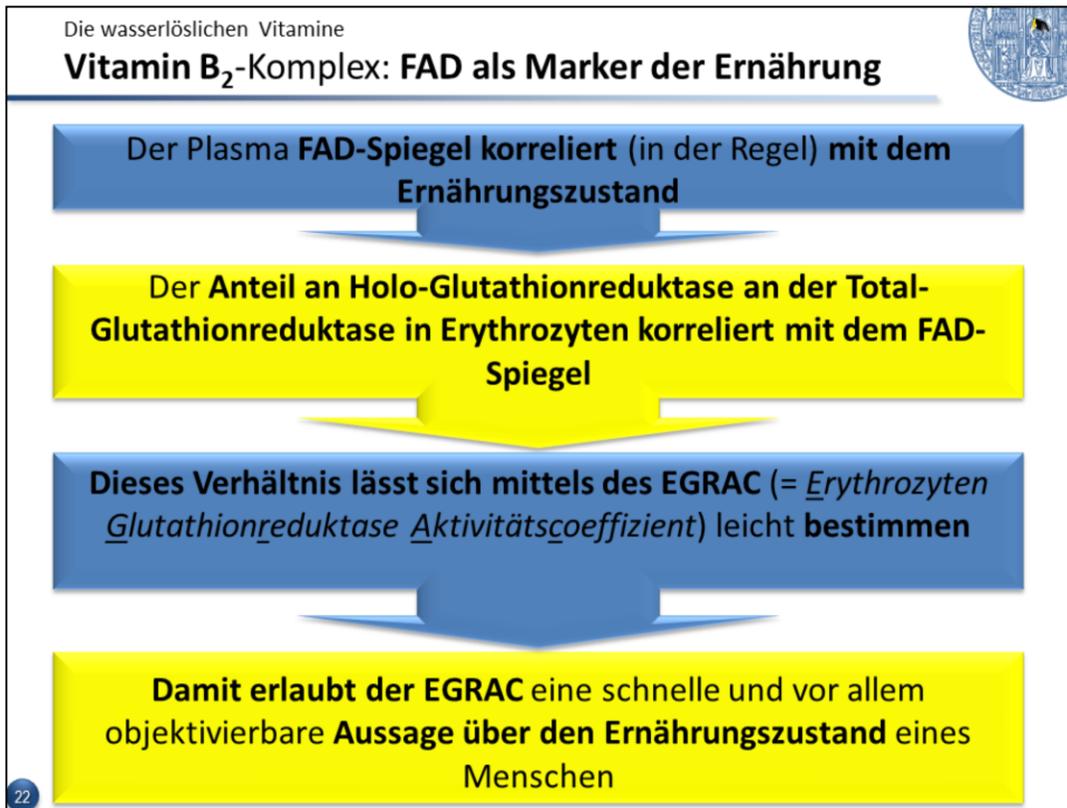
Daneben gibt es jedoch auch spezifische Transporter für Riboflavin. So das RCP, das *Riboflavin Carrier Protein*, ohne das eine Schwangerschaft nicht möglich ist. Die (reversible) Impfung gegen RCP stellt daher eine vergleichsweise nebenwirkungsarme Verhütungsmethode dar, die jedoch beim Menschen weniger aus medizinischen den weltanschaulichen Gründen nicht weiter erforscht wird.

Es sei erwähnt, das wasserlöslich nicht zwingend ungiftig bedeutet. So ist z.B. beim Neugeborenen die Nierenleistung noch eingeschränkt, so dass durchaus die Gefahr der Intoxikation besteht (Hohe Riboflavinkonzentrationen führen bei der Hautpassage u.a. zur Bildung von Lumiflavin).

Wie zu sehen ist die Bildung von FMN abhängig von der induzierenden Wirkung von T₃ auf die Flavokinase. So zieht eine Schilddrüsenerkrankung ebenso wie ein Iod- oder Selenmangel auch Stigmata eines Riboflavinmangels nach sich.

Es sei erwähnt, das auch die die Bildung von Niacin aus Tryptophan ebenso wie die Bildung von aktivem Vit. B₆ FAD/FMN benötigen .

Da sich Flavine leicht nachweisen lassen, und ihre renale Ausscheidung ab einer gewissen Zufuhr relativ linear mit der Zufuhr verläuft, kann man die Messung der renale Ausscheidung zur Compliance-Prüfung bei Therapiestudien verwenden.



Die oben genannten Zusammenhänge kann man sich bei Feld- und Therapiestudien zur Mangelernährung zunutze machen. Dort tritt häufig das Problem auf Mangelernährung zu quantifizieren. Gewicht und Eindruck sind hierfür zu wenig eindeutig und zu subjektiv.

Zum EGRAC: Siehe hierzu auch das frühere Praktikumsskript zum Thema Blut

Vitamin B₂-Mangel:

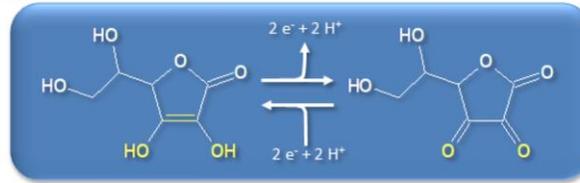
Ein reiner Vitamin B₂-Mangel ist äußerst selten.

Riboflavinmangel äußert sich vorwiegend an den Übergängen von Haut und Schleimhaut. Es treten gehäuft schmerzhafte Mundwinkelrhagaden (*Perlèche*, *Stomatitis angularis*), rissige Lippen (*Cheilosis*), eine Entzündung der Zungenschleimhaut (Glossitis) und eine seborrhoische Dermatitis im Nasolabialbereich, an Augenlidern und am Skrotum auf. Unabhängig davon bedeutet Riboflavinmangel ein hohes Risiko für die Embryogenese.

Die wasserlöslichen Vitamine

Vitamin C

Vitamin C, chemisch *L*-(+)-**Ascorbinsäure** bzw. dessen Anion **Ascorbat**, ist nur für wenige Species – Mensch und andere Primaten sowie Meerschweinchen – ein Vitamin, da ihnen die *L*-Gulonolactonoxidase fehlt.



Vitamin C ist ein **starkes Reduktionsmittel** und wirkt so unter anderem selbst als **Elektronendonator** in verschiedenen Reaktionen, aber auch als **Aktivator** oder **Antioxidans**

Vitamin C ist **stark hitze-, licht- und oxidationslabil** – insbesondere in Gegenwart von Übergangsmetallkationen (z.B. Eisen- oder Kupferionen) und alk. pH-Werten. Zusätzlich entstehen Verluste beim Kochen durch Auswaschung.

Die **Resorption** beginnt bereits im Mundraum, erfolgt jedoch **hauptsächlich** (sekundär aktiv) **im oberen Dünndarm**. Bei physiologischen Mengen werden **ca. 80%** resorbiert. Bei **Megadosen** sinkt dieser Wert auf **etwa 15%** ab. Ein Mangel wird ab etwa 50 mg/d verhindert

Vitamin C wird zu **75% frei im Plasma transportiert**. Nur etwa 25% liegen proteingebunden vor.

Überschüssiges **Vitamin C** wird **entweder direkt renal eliminiert** oder **zuvor zu Oxalsäure abgebaut** (Cave: Calciumoxalat-Nierensteine!)

23

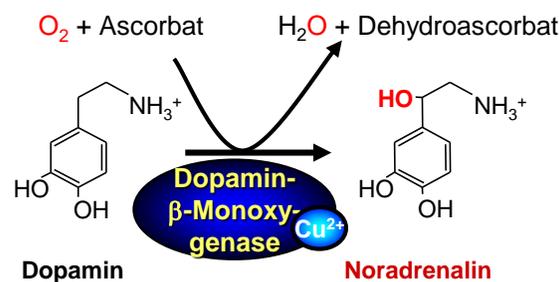
Empfehlenswert: http://de.wikipedia.org/wiki/Vitamin_C

http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=9810&page=95

Mandl J. et al British Journal of Pharmacology (2009)157: 1097-1110
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2743829/pdf/bph0157-1097.pdf>)

Die Aufnahme erfolgt sekundär aktiv im oberen Dünndarm.

Neben einer Funktion als **direktes Reduktionsmittel** wie z.B. bei der Bildung von Noradrenalin aus Dopamin bzw. der Bildung von Serotonin (Ursache der Depressionen bei schwerem Vitamin C Mangel???)



wirkt **Vitamin C** als **Aktivator** bei einer **Vielzahl von Vorgängen** (oft durch Schutz von enzymgebundenem Fe^{2+} vor Oxidation) z.B.

- Hydroxylierungen von Lysin und Prolin im Kollagen
- Bildung von Carnitin
- 4-Hydroxyphenylpyruvatdioxygenase (Phe/Tyr-Abbau)
- Gallensäuresynthese
- Amidierung div. neuroendokriner Hormone
- Aktivierung von Cyt-P-450 Enzymen

Aber auch als **Antioxidans** oder bei der Hemmung der Nitrosaminbildung im Magen
Bereits normalerweise stammen 30-50% des Oxalats im Urin aus Vit.C

In vielen **Pflanzen** gibt es übrigens eine **Ascorbatoxidase** die insbesondere beim Zerkleinern (aber auch erwärmen) aktiv wird. Dies führt bei Rohkost die nicht sofort verzehrt wird zu erheblichen Vitamin C-Verlusten.

Die wasserlöslichen Vitamine

Vitamin C – Wirkungsbeispiele

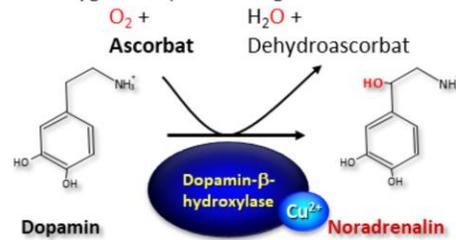
Vitamin C als Antioxidans

- Recycling von oxidiertem Vitamin E (siehe Vitamin E)
- ...

Beim Menschen sind einige Enzyme bekannt, die angewiesen sind auf ...

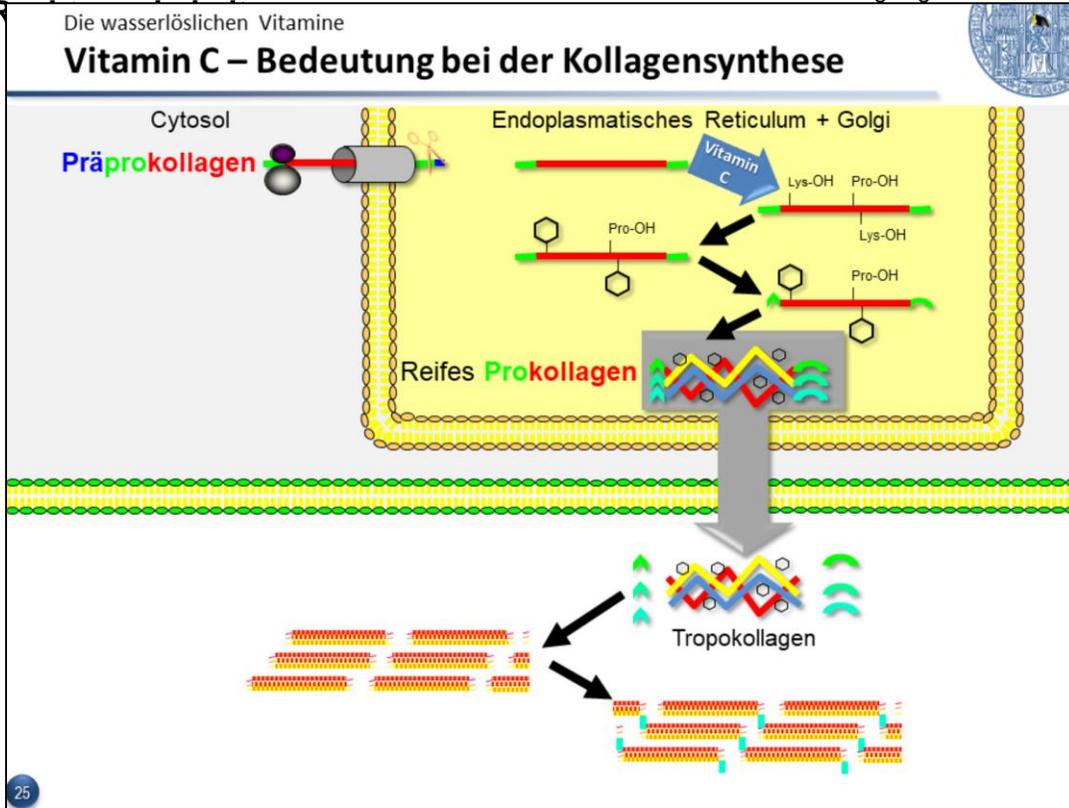
... Vitamin C als Substrat

- Noradrenalinsynthese
- Peptidylglycinmonoxygenase (Amidierung div. neuroendokriner Hormone)
- ...



... Vitamin C ist als Aktivator

- Hydroxylierungen von Lysin und Prolin bei der Kollagensynthese
- 4-Hydroxyphenylpyruvatdioxygenase (Phe/Tyr-Abbau)
- Gallensäuresynthese
- Aktivierung von Cytochrom-P-450 abhängigen Enzymen
- Hemmung der Nitrosaminbildung im Magen
- ...



Bei der Synthese des Präprokollagens erfolgt beim Einfädeln ins ER die Abspaltung des Signalpeptids zum Prokollagen. Dieses wird im Co- bzw. posttranslational Vitamin C abhängig hydroxyliert von 50% des Pro zu 4-OH-Pro bzw. 3-OH-Pro und z.T. Lys zu 5-OH-Lys. An den 5-OH-Lysinen (nicht aber an den Hydroxyprolinen!!!) wird nun Glykosyliert (Gal-Glc) und dann die Cysteine in den Propeptiden (nicht in der Haupthelix, dort gibt es keine Cysteine!) oxidiert. Nun lagern sich die Tripelhelices zum reifen Prokollagen zusammen. Dieses wird exozytiert. Außerhalb der Zelle werden die Propeptide abgespalten wodurch Tropokollagen gebildet wird, das sich zu Mikrofibrillen aggregiert. Die Oxidation von Lysin (Cu-abhng. Lysinoxidase!) und 5-OH-Lys in den Telopeptiden zu Aldehyden (=Allysin) schafft die Voraussetzung für die Quervernetzung über Lysinresten und Allysin der Telopeptide. Das reife Kollagen ist recht gut säurestabil durch Amadori-Umlagerung und z.T. auch Aldol-Crosslinks

Kollagene sind massenanteilmäßig die **häufigsten Proteine des Körpers**.

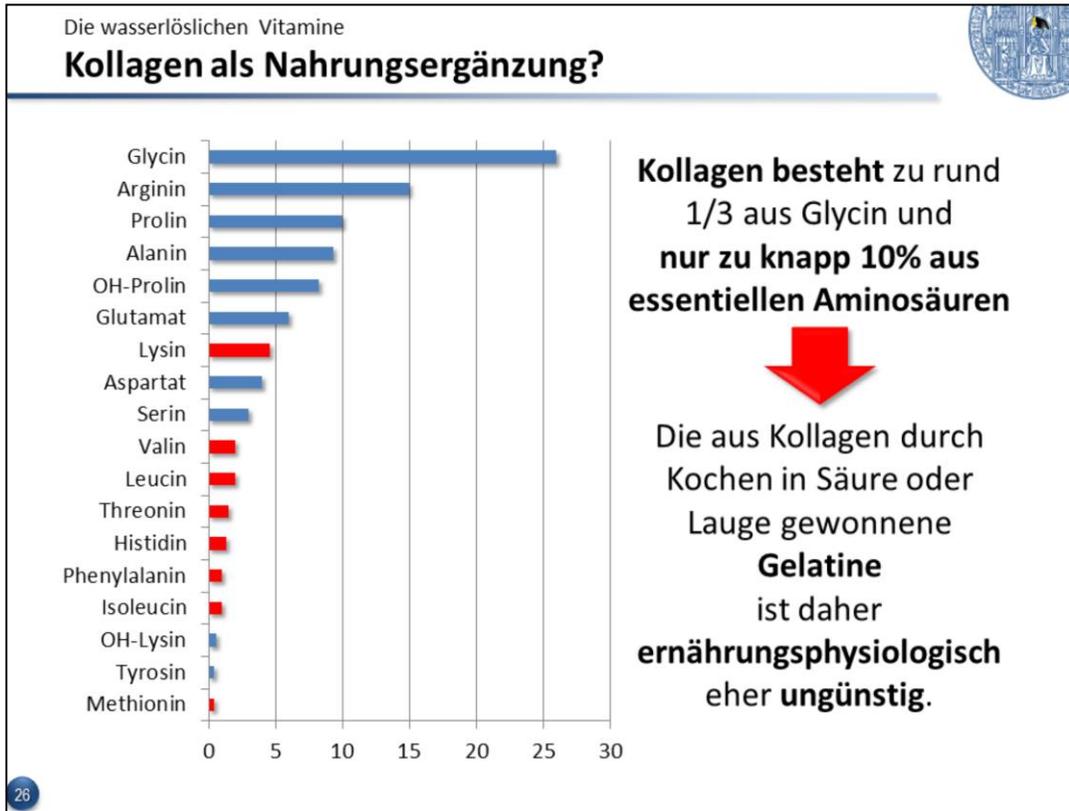
Beachte, dass die **Vitamin-C** (=Ascorbat. Ursache für **Scorbut**) abhängige **Hydroxylierung von Prolin und Lysin erst posttranslational im Protein erfolgt**. OH-Pro und OH-Lys können nicht für die Proteinbiosynthese verwendet werden. Vitamin C ist selbst wohl NICHT der Elektronendonator. Ohne diese Hydroxylierung und nachfolgende Glykosylierung besitzt Kollagen nur eine geringe Stabilität.

Es wird **nur OH-Lysin mit zwei Zuckerresten glykosyliert – nicht das OH-Prolin**. **Reifes Kollagen enthält** (nach Abspaltung der Propeptide) **kein Cystein mehr**. (Im Unterschied zum Keratin: Dort sind die Disulfidbrücken für das Friseurhandwerk eine wichtige Einnahmequelle (Dauerwelle))

Extrazellulär werden die **Kollagentripelhelices quervernetzt**. Dazu dienen die Telopeptidstücke, an denen extrazellulär durch die **Lysinoxidase (Cu²⁺-abhängig!)** Lysinreste unter NH₄⁺ Abspaltung zum Aldehyd oxidiert werden. Diese Allysinreste können dann komplexe Reaktionen (Aldolkondensation, Pyrimidiniumcrosslinks, Amidbindungen eingehen). Die Quervernetzungen werden z.T. mit dem Urin ausgeschieden und dienen als Kollagenumsatzmarker.

Wegen der engen Windung (einzelne Prokollagenhelix ist linksgängig, die Tripelhelix rechtsgängig) **muß Glycin jede 3. Aminosäure im Kollagen stellen**. Genetische Fehler hier führen zu erheblichen Erbkrankheiten.

Da zudem insbesondere die nicht essentiellen Aminosäuren Prolin (ca 25%) und Alanin (ca. 11%) häufig vorkommen ist der ernährungsphysiolog. Nutzen von aus Kollagen gewonnener Gelatine sehr gering. Der Nutzen von Gelatine für Gelenke ist übrigens Aberglaube, genauer Iatromagie (und ebenso hilfreich wie Nashornextrakt für die Potenz) – aber Geld verdienen lässt sich damit sehr gut !



Kollagene sind massenanteilmäßig die **häufigsten Proteine des Körpers**.

Beachte, das die **Vitamin-C** (=Ascorbat. Ursache für **Scorbut**) abhängige **Hydroxylierung von Prolin und Lysin erst posttranslational im Protein erfolgt**. OH-Pro und OH-Lys können nicht für die Proteinbiosynthese verwendet werden. Vitamin C ist selbst wohl NICHT der Elektronendonator. Ohne diese Hydroxylierung und nachfolgende Glykosylierung besitzt Kollagen nur eine geringe Stabilität.

Es wird **nur OH-Lysin mit zwei Zuckerresten glykosyliert – nicht das OH-Prolin. Reifes Kollagen enthält** (nach Abspaltung der Propeptide) **kein Cystein mehr**. (Im Unterschied zum Keratin: Dort sind die Disulfidbrücken für das Friseurhandwerk eine wichtige Einnahmequelle (Dauerwelle))

Extrazellulär werden die **Kollagentripelhelices quervernetzt**. Dazu dienen die Telozeptidstücke, an denen extrazellulär durch die **Lysinoxidase (Cu²⁺-abhängig!)** Lysinreste unter NH₄⁺ Abspaltung zum Aldehyd oxidiert werden. Diese Allylsinreste können dann komplexe Reaktionen (Aldolkondensation, Pyrimidiniumcrosslinks, Amidbindungen eingehen). Die Quervernetzungen werden zT. mit dem Urin ausgeschieden und dienen als Kollagenumsatzmarker.

Wegen der engen Windung (einzelne Prokollagenhelix ist linksgängig, die Tripelhelix rechtsgängig) **muss Glycin jede 3. Aminosäure im Kollagen stellen**. Genetische Fehler hier führen zu erheblichen Erbkrankheiten.

Da zudem insbesondere die nicht essentiellen Aminosäuren Prolin (ca 25%) und Alanin (ca. 11%) häufig vorkommen ist der ernährungsphysiolog. Nutzen von aus Kollagen gewonnener Gelatine sehr gering. Der Nutzen von Gelatine für Gelenke ist übrigens Aberglaube, genauer Iatromagie (und ebenso hilfreich wie Nashornextrakt für die Potenz) – aber Geld verdienen lässt sich damit sehr gut !



Die wasserlöslichen Vitamine

Vitamin C-Mangel – Skorbut



Vitamin C Mangel führt zu Skorbut (engl. Scurvy).

Viele der Symptome – u.a. Zahnfleischbluten, Zahnausfall, Kapillarblutungen, Korkenzieherhäärchen, Wundheilungsstörungen, sowie bei Kindern Wachstumsstörungen und Rachitis-ähnliche Symptome am Skelettsystem – sind auf die

Störung der Kollagenbiosynthese zurückzuführen, da die benötigte Stabilität der Kollagenhelix durch die fehlenden Hydroxylierungen nicht zustande kommt.

Andere Symptome wie z.B. die Depression sind auf andere Vit. C abhängige Stoffwechselschritte wie evtl. die Bildung von Serotonin (?) zurückzuführen.



JD MacLean M.D. | Centro for Tropical Disease

27

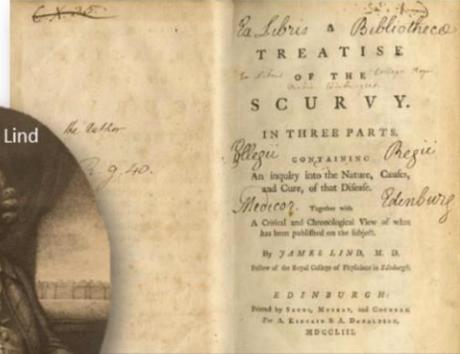
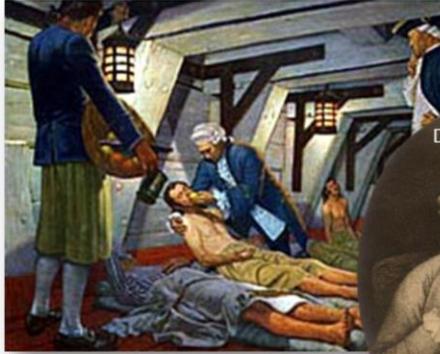
Skorbut war lange Zeit einer *der* limitierenden Faktoren der Seefahrt. Die Zahl der an ihren Folgen verstorbenen Seefahrer und Forscher ist nicht genau bekannt, aber mit Sicherheit beträchtlich.



Die wasserlöslichen Vitamine

Vitamin C-Mangel – Skorbut

Die Prophylaxe und Therapie wurde 1754 vom britischen Arzt **James Lind** entwickelt und bestand in der Gabe von Limonen (Daher der engl. umgangssprachliche Ausdruck *Lime* für Seemann).



Skorbut wird ab etwa 50 mg Vitamin C pro Tag verhindert

28

Skorbut war lange Zeit einer *der* limitierenden Faktoren der Seefahrt. Die Zahl der an ihren Folgen verstorbenen Seefahrer und Forscher ist nicht genau bekannt, aber mit Sicherheit beträchtlich.

Erst der schottische Arzt **James Lind** fand 1754 ("A *Treatise on the Scurvy*") in einem für damalige Verhältnisse sehr fortschrittlichem Studiendesign heraus, dass Südfrüchte – beim ihm konkret Limonen – die Krankheit verhindern bzw. sogar heilen.

<http://www.jameslindlibrary.org>

Leider entschloss sich die Britische Marine aus Kostenüberlegungen seine Studien zu ignorieren und machte erst 50 Jahre später die Limonen zur Pflichtausstattung ihrer Fernfahrerschiffe. Aber wie sagt bereits Schiller:

Gegen die Dummheit kämpfen selbst Götter vergebens!

Übrigens stammt der Slangausdruck „Lime(y)“ für Seefahrer aus dieser Zeit (*Cave*: Hat inzwischen auch einen beleidigenden Charakter erhalten!)

<http://www.pathguy.com/lectures/nutr.htm>

Vit. C hat auch Interaktionen mit dem Folsäurestoffwechsel so dass es im Rahmen des Skorbut auch zu einer megaloblastäre Anämie kommen kann.



Die wasserlöslichen Vitamine

Vitamin C – Quellen und Mengen



Skorbut wird ab etwa 50 mg Vitamin C pro Tag verhindert, ab 100 mg/d beginnt die deutliche renale Ausscheidung. Eine Zufuhr von über 400 mg/d wird fast vollständig ausgeschieden. Ab 1 g/d führt zu einem Anstieg der Oxalat und Urat-Spiegel mit der Gefahr der Nierensteinbildung. Ab etwa 20 g/d besteht evtl. das Risiko einer tödl. Ablagerung von Calciumoxalat im Herzmuskel.

Für die Effektivität der Zufuhr großer (supraphysiologischer) Mengen von Vit. C zur Erkältungsprophylaxe bei der Allgemeinbevölkerung gibt es wissenschaftlich keinen belastbaren Beleg.

Selbst im günstigen Falle ist der Effekt nur sehr gering und steht in krassem Kontrast zur Anwendungshäufigkeit.

29

Vitamin C wurde insbesondere durch den zweifachen Nobelpreisträger Linus Pauling populär, der es zur Prophylaxe von Infektionskrankheiten aber auch Tumorerkrankungen propagierte. Die wissenschaftlichen Beleg für seine These sind gering und basieren u.a. den Daten einer Schulklasse in den Schweizer Alpen, die durch Vitamin C angeblich eine geringe Erkältungsquote hatte. Neueste Studien zeigen das diese Thesen so nicht haltbar sind (aber das stört natürlich niemanden es trotzdem in der Werbung so darzustellen – schließlich stammt die Idee von einen Nobelpreisträger).



Die wasserlöslichen Vitamine
Vitamin B₁₂

Das rötliche **Vitamin B₁₂** ist der einzige bekannte Naturstoff, in dem Kobalt (Co) bisher nachgewiesen werden konnte. Anorganische Kobalt-Verbindungen sind meist giftig.

Natürliche Formen

R= 5-Desoxyadenosylrest

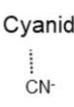


R= Methylrest



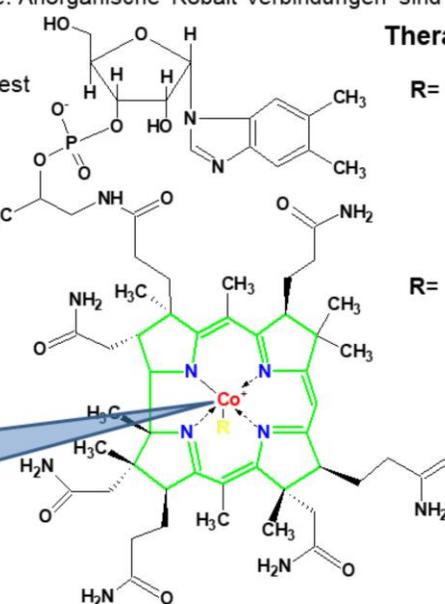
Therapeutische Formen

R= Cyanidion



R= Hydroxidion





Oxidation durch Lachgas (N₂O)

30

http://de.wikipedia.org/wiki/Vitamin_B12

Der Name *Kobalt* leitet sich von *Kobold* ab, weil Kobolde in früherer Vorstellung Erze mit diesem (damals) unbearbeitbarem Mineral verunreinigten. Der Name stammt von den Bergleuten des Mittelalters, die es oft wegen seines silbrigen Aussehens mit Silber verwechselten bzw. Silber in Kobaltvorkommen vermuteten, sich aber stets getäuscht sahen. Während kleine Mengen von Co-Verbindungen für den Menschen nur wenig giftig sind, führen größere Überdosen (ab etwa 25–30 Milligramm pro Tag) zu Haut-, Lungen-, Magenerkrankungen, Leber-, Herz-, Nierenschäden und Krebsgeschwüren. Als man in Kanada früher Biere zur Schaumstabilisierung mit Kobalt anreicherte, stieg die Mortalitätsrate bei starken Biertrinkern auf annähernd 50 % an – bedingt durch Herzmuskelschwäche („kanadisches Biertrinkerherz“). Heute wird dem Bier jedoch kein Kobalt mehr zugesetzt (Immerhin das hat man eingesehen...).



Die wasserlöslichen Vitamine

Vitamin B₁₂

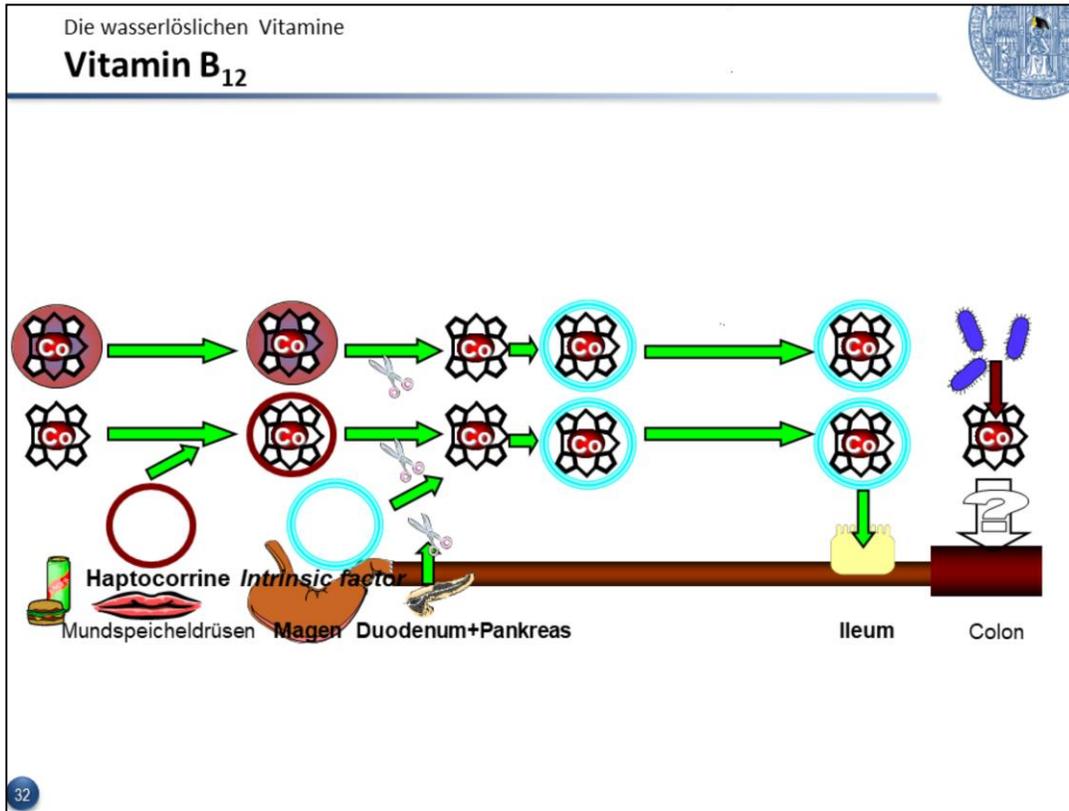
Vitamin B₁₂ ist zwar relativ hitzestabil, jedoch **extrem lichtempfindlich**. Es kann nur von **Mikroorganismen gebildet werden**. Pflanzliche Kost enthält daher nur durch Kontamination Vit. B₁₂, tierische Kost (Fleisch, Leber(!), Eier, Fisch, Käse und Milch) jedoch durch Aufnahme von Vit. B₁₂, z.B. durch bakterielle Produktion im Pansen relativ viel.

Vitamin B₁₂ wird – obwohl zu den wasserlöslichen Vitaminen gehörend – **exzellent in der Leber gespeichert**: Der vorhandene **Vorrat in der Leber** von ca. 2 mg hält für etwa **3 Jahre!** Die tägliche Zufuhr sollte etwa 3-5 µg betragen (Minimum wohl ca. 1 µg/d = 0,001 mg/d).

Mit „normaler“ Kost (selbst bei Vegetariern sofern sie Milch und Eier verzehren) werden etwa 5-6 µg Vit. B₁₂ täglich zugeführt. **Alimentäre Mangelerscheinungen sind daher selten.**

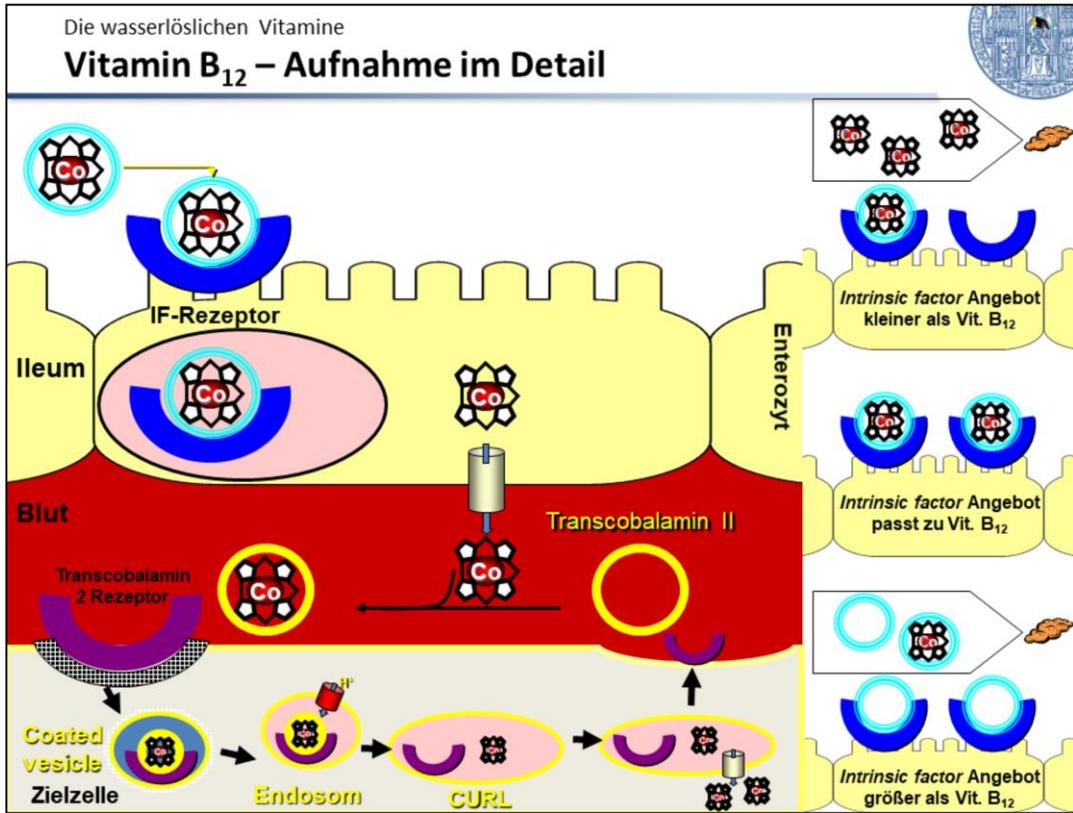
31

Vitamin B₁₂ ist eines der wenigen wasserlöslichen Vitamine mit relevantem Speicher. Seine extreme Lichtempfindlichkeit ist wahrscheinlich der Grund dafür, **das es in Pflanzen nicht genuin vorkommt.**



Anm.: Haptocorrine = Transcobalamin 1

Der Grund für die späte Resorption im terminalen Ileum könnte darin liegen, dass so sichergestellt ist, dass das im Dünndarm evtl. erst verzögert freigelegte Vitamin B₁₂ auch sicher gebunden und dann aufgenommen wird.



Man erkennt rechts, dass die Aufnahme von Vitamin B₁₂ durch eine vermehrte Zufuhr nur bedingt gesteigert werden kann. Erst sehr hohe Dosen führen zu einer geringen Aufnahme unter Umgehung des hier dargestellten Weges über Intrinsic factor.



Die wasserlöslichen Vitamine

Vitamin B₁₂ – Aufnahme im Detail



Merke:

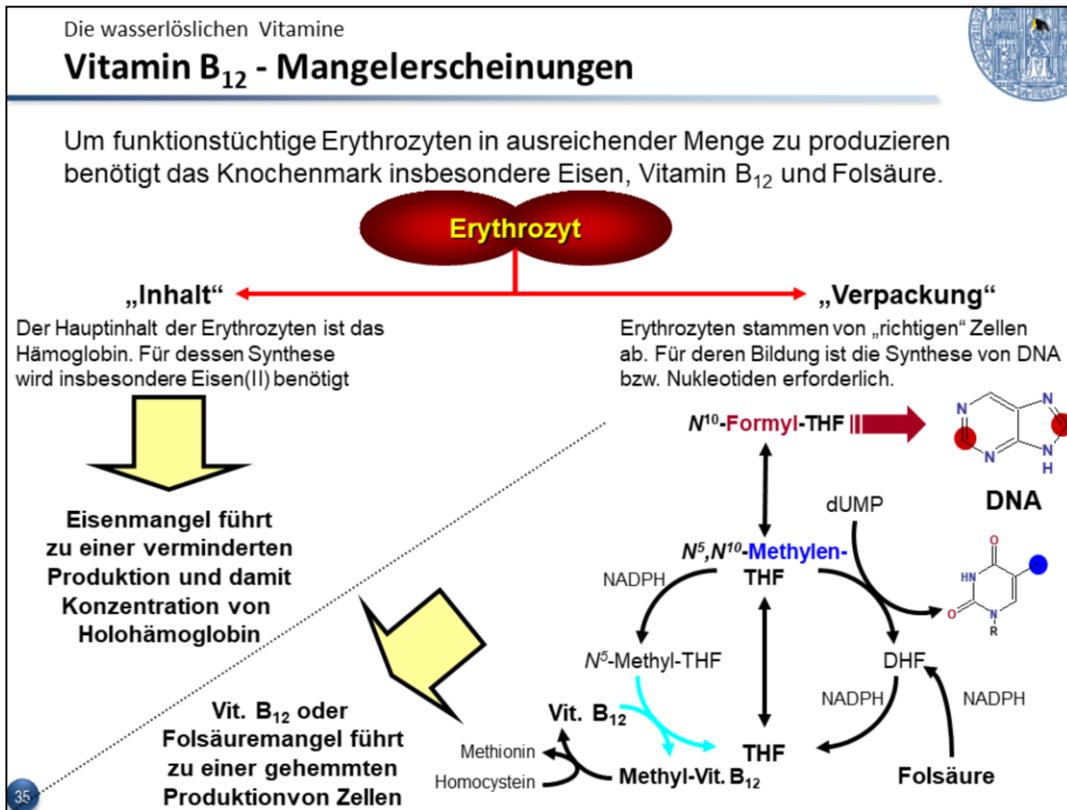
- Die Resorption von Vit. B₁₂ ist normalerweise in physiologischen Grenzen limitiert durch das *Intrinsic factor* Angebot
- Ein *Intrinsic factor* Mangel entsteht typischerweise z.B. durch eine Magenresektion oder einer Autoimmungastritis (gerichtet gegen die Belegzellen)
- Eine Resorptionsstörung kann auch durch einen Rezeptormangel (z.B. M. Crohn) entstehen
- Störungen der nachgeschalteten Systeme scheinen eher selten

34

Eine häufigere Ursache für einen B₁₂-Mangel ist eine gegen die Belegzellen gerichtete Autoimmungastritis. Daneben spielt auch der Morbus Crohn – die *Ileitis terminalis* – eine Rolle.

Insbesondere bei der A-Gastritis aber auch beim ausgeprägten Morbus Crohn bringt die *orale* Gabe von Vit. B₁₂ kaum etwas, da der fehlende *Intrinsic factor* die Resorption massiv einschränkt. Hier ist eine intramuskuläre Applikation gerechtfertigt.

Die gegenwärtig stark beworbenen, meist massiv überbewerteten Vitamin B₁₂-haltigen „Stärkungsmittel“ sind für den Gesunden überflüssig, u.a weil das meiste ungenutzt wieder mit dem Stuhlgang ausgeschieden wird.



Nach heutiger Kenntnis ist Vitamin B₁₂ folgenden Stellen im menschlichen Stoffwechsel beteiligt:

- **N⁵-Methyl-THF Homocystein-S-methyltransferase** = Methionin Synthase (Siehe Abbildung oben)
- **Methylmalonyl-CoA-Mutase** (Einschleusung des C-Skelettes einiger Aminosäuren (Ile, Met, Thr, Val und des C₃-Skelettes ungeradzahlicher Fettsäuren)

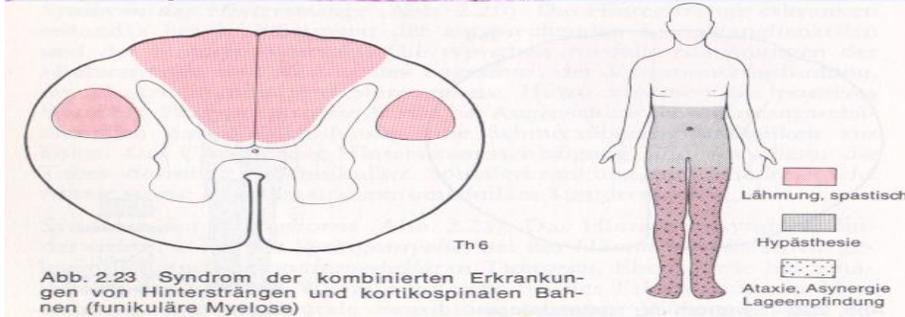
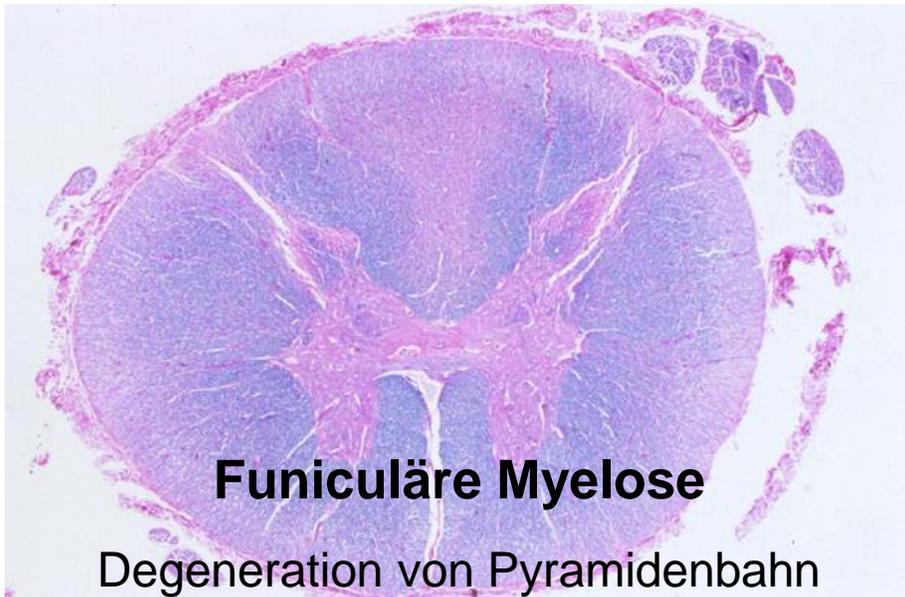
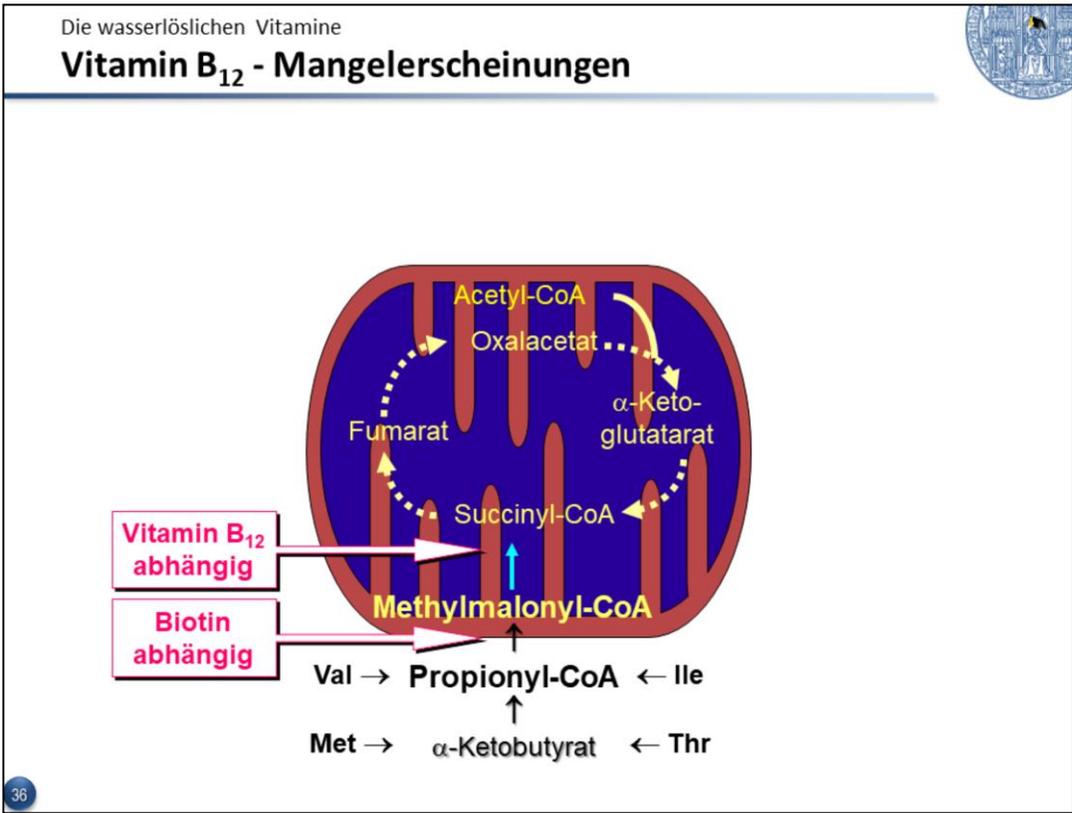
Wie aus der vereinfachten Darstellung des Folsäurestoffwechsel zu erkennen, lässt sich der durch einen Vit. B₁₂-Mangel entstehende Block bei der Umwandlung von N⁵-Methyl-THF zu THF durch die Zufuhr von Folsäure kompensieren. Dadurch wird jedoch nur die MethylmalonylCoA-Mutase nicht wieder aktiv, so dass die hieraus typischerweise bedingte neurologische Symptomatik wie die funikuläre Myelose nicht gestoppt wird. Einen Vitamin-B₁₂-Mangel durch Folsäure zu behandeln behebt zwar die Anämie (und allg. Zellteilungssymptomatik u.a. auch im Darm) ist aber trotzdem ein Kunstfehler.

Als Symptom des B₁₂-Mangel steigt im Plasma und vor allem im Urin das nun nicht umgesetzte MethylmalonylCoA in Form des Methylmalonats stark an.

Typische Abnormalitäten bei einem Vitamin B₁₂-Mangel sind also:

- A) Methylmalonat-Acidurie B) Homocystinurie C) Megaloblastische Anämie D) Hypersegmentierte Leukozyten E) sensorische Neuropathie

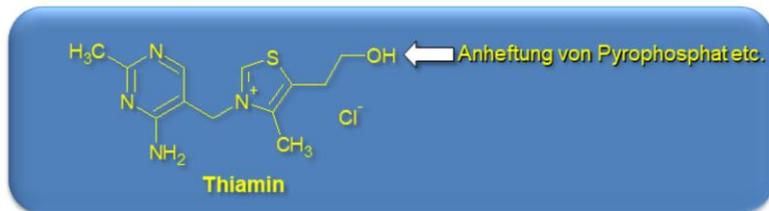
http://www.biology.arizona.edu/biochemistry/problem_sets/b12/b12.html



Die wasserlöslichen Vitamine

Vitamin B₁

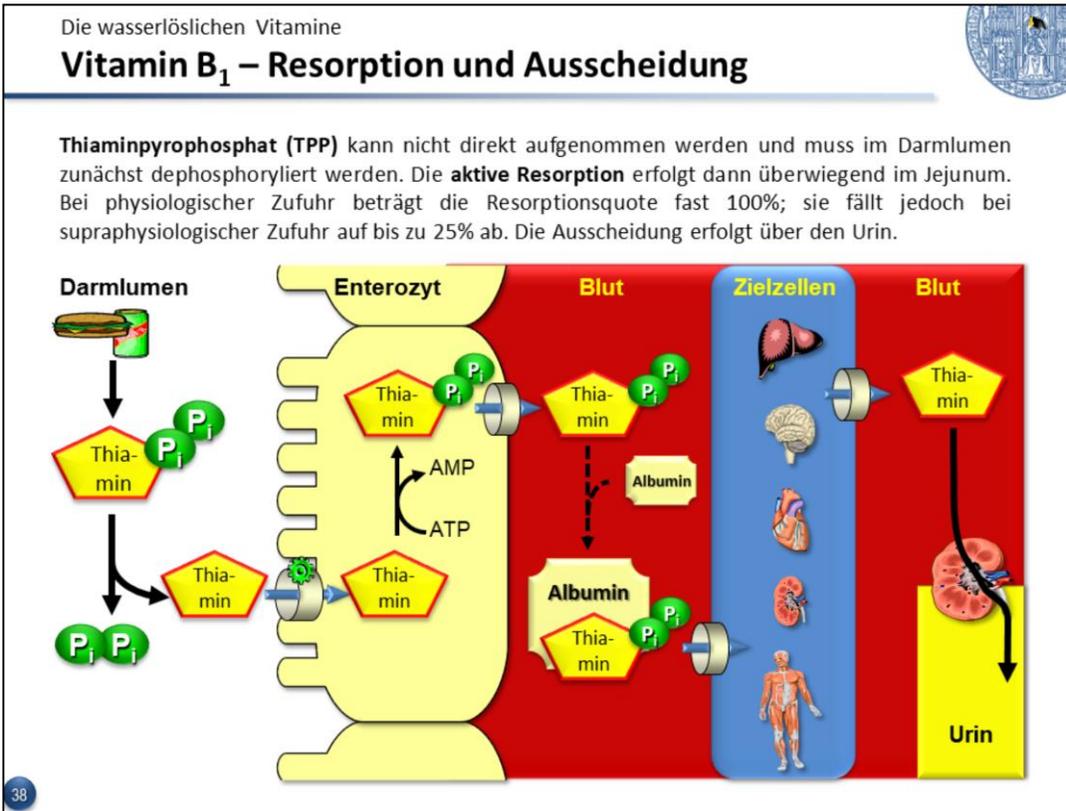
Vitamin B₁ ist der Sammelbegriff für verschiedene Verbindungen mit Thiaminwirkung. Quantitativ am bedeutsamsten ist das **Thiaminpyrophosphat (TPP)**



37

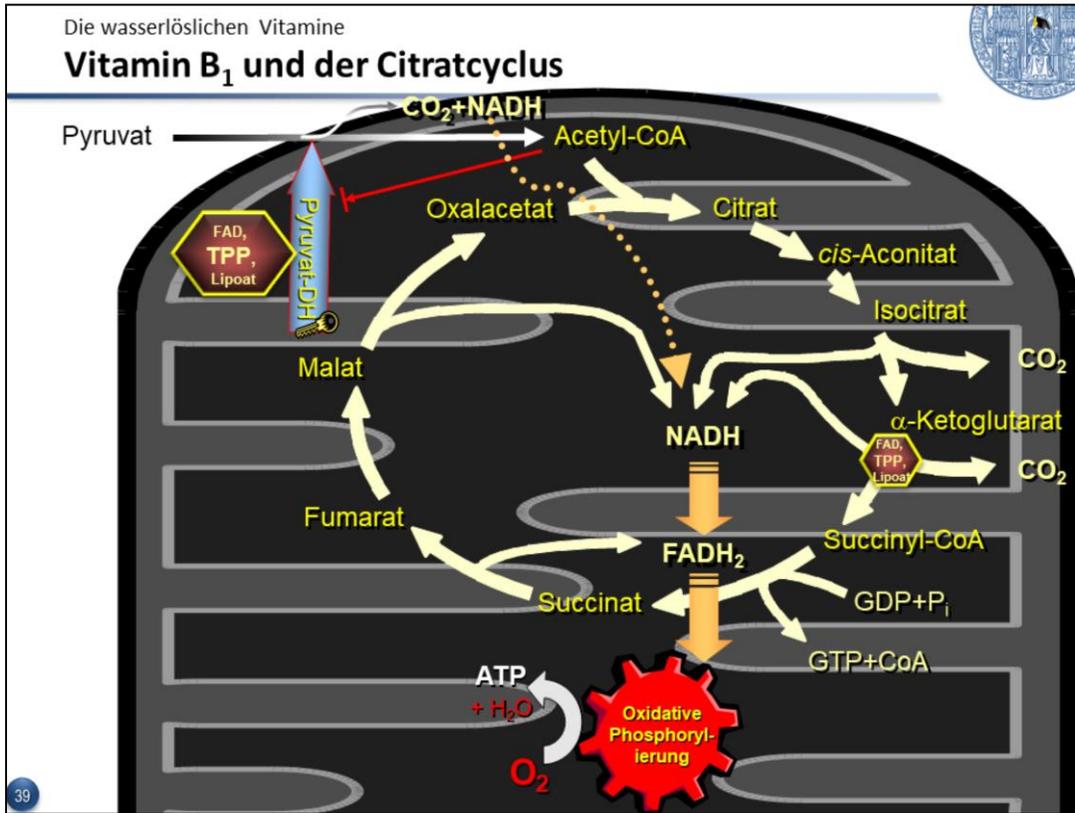
Die Aktivierung des Thiamins zum TPP erfolgt entweder im Enterozyt oder in den Lebermitochondrien. 40% der etwa 30 mg Körperthiamin findet sich in der Muskulatur.

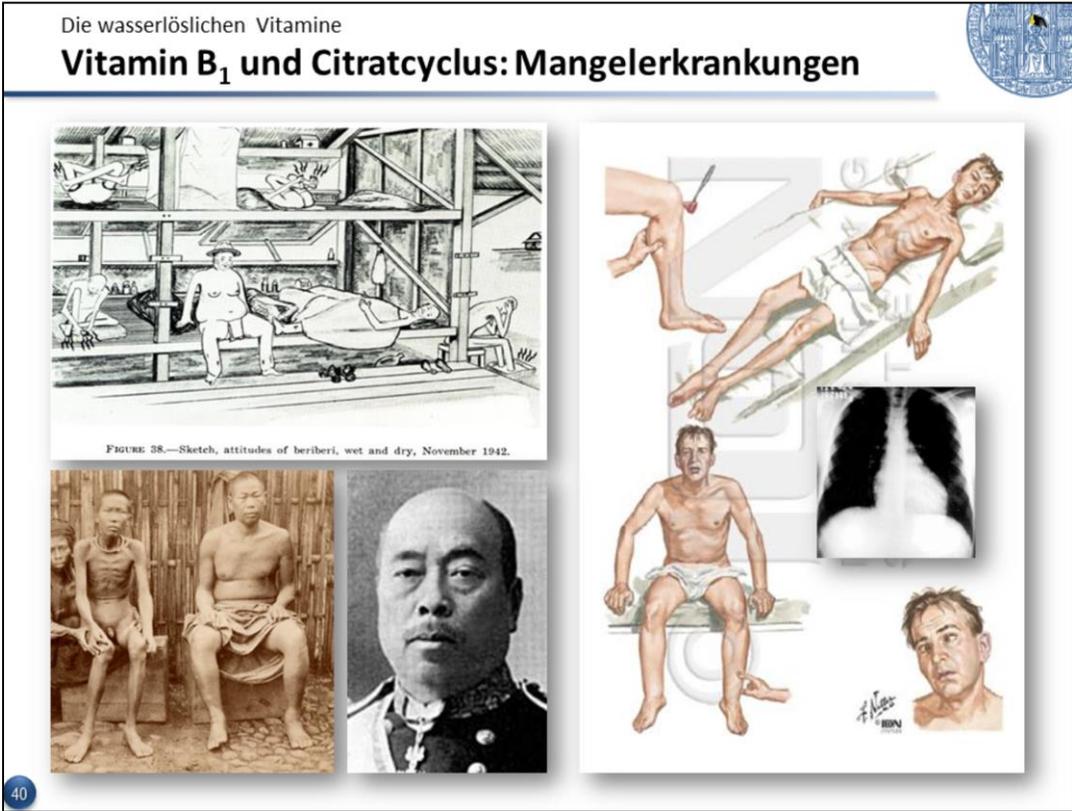
Thiamin wurde als erstes B-Vitamin von Jansen und Donath aus der Hülle des Reiskorns isoliert, und von ihnen als "Aneurin" (für **ant**ineuritisches Vitamin) bezeichnet. Leider übersahen sie dabei das im Molekül vorhandene Schwefelatom und veröffentlichten eine falsche Formel, was jahrelang für Verwirrung sorgte.



Die Aktivierung des Thiamins zum TPP erfolgt entweder im Enterozyt oder in den Lebermitochondrien. 40% der etwa 30 mg Körperthiamin findet sich in der Muskulatur.

Thiamin wurde als erstes B-Vitamin von Jansen und Donath aus der Hülle des Reiskorns isoliert, und von ihnen als "Aneurin" (für **ant**ineuritisches Vitamin) bezeichnet. Leider übersahen sie dabei das im Molekül vorhandene Schwefelatom und veröffentlichten eine falsche Formel, was jahrelang für Verwirrung sorgte.





<http://de.wikipedia.org/wiki/Beriberi>

Bei der Beriberi handelt es sich wohl um die älteste dokumentierte Mangelkrankheit, die - ohne das Wissen um die zugrundeliegende Ursache - schon vor 4600 Jahren in China beschrieben worden ist.

1630 wurde die Erkrankung von Jacobus Bonitus auf Java als eine Krankheit beschrieben, deren Symptome ein wackliger Gang und zitternde Knie waren und die von den Einheimischen "Beri Beri" (zu deutsch: Schafsgang) genannt wurde.

Ähnlich wie im Falle des Vitamin C und des Skorbutus wurde die Beriberi durch den japanischen Arzt Takaki durch eine Studie als alimentäre Mangelerscheinung erkannt. Seine Erkenntnisse stießen bei den wissenschaftlichen Autoritäten nicht überall auf Gegenliebe, da die vorherrschende Meinung zu jener Zeit eine Infektionshypothese war. Im Gegensatz zu Lind und den Limonen in England jedoch war das kaiserliche japanische Militär pragmatischer und setzte die Erkenntnisse relativ rasch in bindende Richtlinien um.

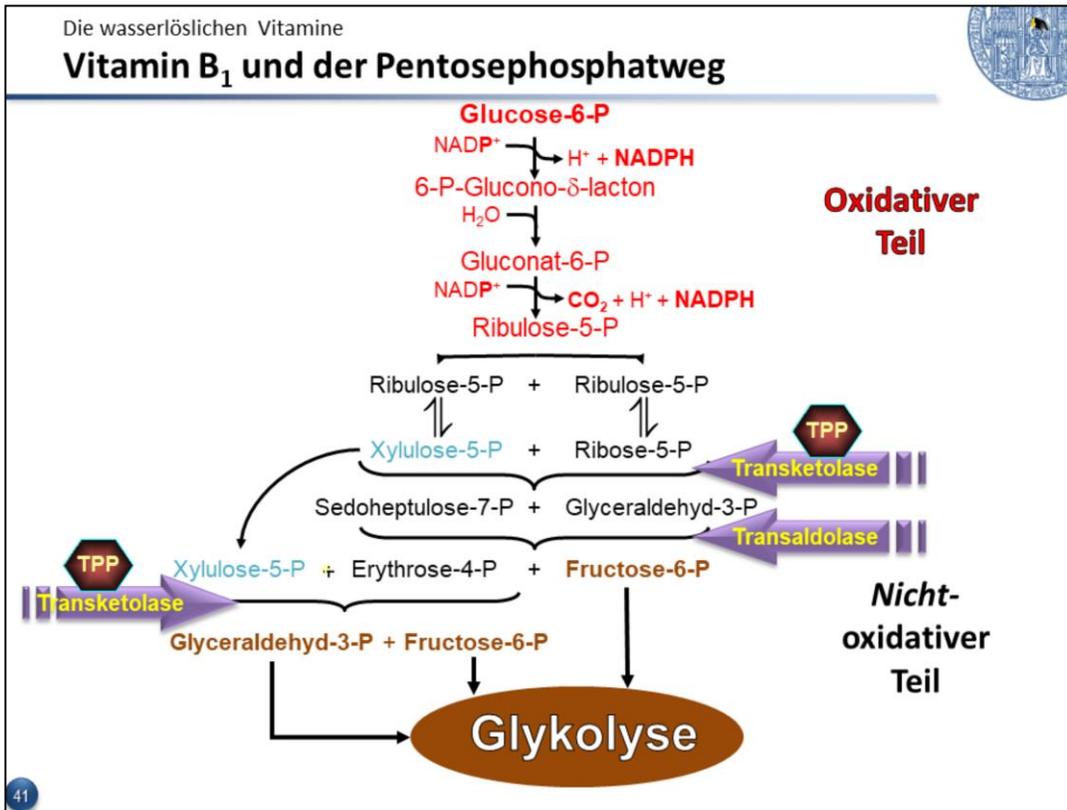
Man unterscheidet klassischerweise eine *feuchte* und eine *trockene* Beriberi, wobei die Trennung in der Praxis schwer fällt.

Trockene Beriberi:

Vor dem Auftreten typischer Beriberi-Symptome kommt es als Folge des Thiamin-Mangels zu Teilnahmslosigkeit (Apathie), Nervenlähmungen (Polyneuropathie), Zittern bei gleichzeitig erhöhter Reizbarkeit und Appetitmangel sowie in dessen Folge zu einem Teufelskreis mit weiterem Thiaminmangel.

Feuchte Beriberi:

Die feuchte Form äußert sich zusätzlich in Störungen des Herz-Kreislaufsystems, die sich zu Beginn in starkem Herzklopfen bzw. einer Pulsbeschleunigung äußert. Wenn der Thiaminmangel weiter besteht, kommt es nach drei Monaten durch einen beeinträchtigten Energiestoffwechsel des Herzmuskels zu einer Kardiomyopathie mit Herzvergrößerung, später zu einer Herzinsuffizienz mit entsprechender Ausbildung von Ödemen und einer Laktatazidose.



Der Pentosephosphatweg dient auch im ZNS insbesondere der Produktion von Reduktionsequivalenten in Form von NADPH, die für die Lipidsynthese benötigt werden (Beachte: Ein Oligodendrozyt kann tgl. das 3fache seines Eigengewichtes an Lipid produzieren!). Daneben wird Ribose für die Nukleotidsynthese gebildet. Auch können durch die Reaktionen im nichtoxidativen Teil verschiedene Zucker in den Stoffwechsel eingeschleust und ausgetauscht werden (C3/C4/C5/C6/C7 Interkonversion). Beachte, dass am formalen Ende dieses Stoffwechselwegs nur Intermediate der Glykolyse stehen, die allesamt wieder in Glucose überführt werden können. **Dadurch kann 1 Molekül Glucose 12 Moleküle NADPH liefern** (+6 CO₂. Die Leber produziert auf dem Pentosephosphatweg 25% ihres CO₂ Ausstoßes)!

Anm.: Im oxidativen Teil wird Gluconsäure (6-P-Gluconat) gebildet. Bitte Unterscheide Gluconat von Glucuronat. Die oxidierten C-Atome unterscheiden sich: -onate am C1 („oben“) und -uronate am C6 („unten“ oder am „Ursprung“).

Die Transketolase des nichtoxidativen Teils ist Vitamin B₁ (Thiamin) abhängig.

Die wasserlöslichen Vitamine

Vitamin B₁ -Mangel u. Wernicke-Korsakow-Syndrom

42

Die Transketolase des nichtoxidativen Teils des Pentosephosphatweg ist Vitamin B₁ (Thiamin) abhängig. Neben einem echten Mangel, der dann auch zu Beri-Beri führt, gibt es einen relativen Mangel, der zum Tragen kommt, wenn die Thiaminpyrophosphatbindungsaffinität dieses Enzyms reduziert ist. So können scheinbar noch normale Werte zu einem Funktionsmangel führen. Die Folgen können verheerend sein. Es beginnt mit dem Bewußtseinstörungen und Nystagmus und Augenlähmungen, Gedächtnisstörungen die später irreversiblen Schäden oder gar dem Tod.

Das **Wernicke-Korsakow-Syndrom** tritt häufiger bei Alkoholikern auf (Fehlernährung), aber auch bei Vit. B₁-verbrauchenden Medikamenten, bei „Nulldiät“ oder ständigem Erbrechen (Schwangere!). Siehe z.B.

<http://de.wikipedia.org/wiki/Wernicke-Korsakow-Syndrom>

Anm.: **Korsakow-Syndrom** ist eine zuerst bei Alkoholikern beschriebene Form der Amnesie (Gedächtnisstörung). Eine erste detaillierte Beschreibung wurde 1880 vom russischen Neurologen Sergei Korsakow (1854–1900) veröffentlicht. Wesentliches Symptom des nach ihm benannten Syndroms ist die anterograde Amnesie. Dabei sind Betroffene nicht in der Lage, neue Inhalte zu speichern oder wiederzugeben.

Eine **Wernicke-Enzephalopathie** findet sich bei etwa 15% der verstorbenen Alkoholiker. Seltener Ursachen sind ein Magenkarzinom, eine Magenresektion oder eine lang andauernde parenterale Ernährung ohne Zugabe von Vitamin B₁ (Thiamin).

Alkoholembyopathie: Erst seit ca. 25 Jahren bekannt. Neben der Trisomie-21 (Down-Syndrom) häufigste angeborene Schädigung, Häufigkeit: 1 : 750 (0,5 – 4,7 ‰), in Deutschland 2000 – 2500 geschädigte Kinder; 30 – 45 % aller von alkoholkranken Müttern geborene Kinder. Klinik / Symptomatik: unspezifisch (Schädigungsbild tritt auch bei anderen genetischen Störungen auf)