



Vitamin-K-Aufnahme und Gesundheit

DR. ALEXANDRA SCHEK

Die Versorgung der Bevölkerung mit dem fettlöslichen Vitamin K scheint gewährleistet zu sein (Weißborn et al. 2018). Allerdings basieren die Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr (DGE et al. 2015) auf der Beteiligung des „Koagulations-Vitamins“ an der Blutgerinnung. In jüngerer Zeit mehren sich jedoch die Befunde, dass Vitamin K noch weitere Funktionen erfüllt, unter anderem soll es die Calcifizierung weicher Gewebe (v. a. Blutgefäße) verhindern und die Mineralisierung der Knochen fördern.

Vitamere und Vorkommen

Bei Vitamin K handelt es sich nicht um eine einzelne Verbindung, sondern um eine „Familie“ verschiedener Stoffe mit ähnlicher chemischer Struktur und ähnlichen Eigenschaften, die Vitamere (Schenk 2017a, Abb. 1).

Diese leiten sich vom Vitamin K_3 (Menadiol), einem methylierten Naphthochinon, ab, das aus 2-Methylnaphthalin chemisch hergestellt werden kann und darüber hinaus eine Zwischenstufe der im Körper von Mensch und Tier stattfindenden Umwandlung von Phyllochinon in Menachinon-4 (MK-4) darstellt. Deshalb kommt letzteres in größeren Mengen in tierischen Produkten vor, vor allem in Eigelb, Butter, Fleisch, Wurst und Sahne (Übersicht 1).

Phyllochinon

Vitamin K_1 (Phyllochinon) ist am C-Atom 3 mit einer aliphatischen Seitenkette substituiert. Diese besteht aus vier Iso-

prenoidresten (je 5 C-Atome), von denen drei saturiert sind (Phytylreste). Es wird in den Chloroplasten höherer Pflanzen synthetisiert. Eine gute Quelle sind daher grüne Gemüse und Kohlsorten, allen voran Grünkohl, Spinat und Brokkoli (Übersicht 1). Auch Sojaöl (193 $\mu\text{g}/100\text{ g}$) und Rapsöl (127 $\mu\text{g}/100\text{ g}$) tragen zur Versorgung bei (Booth 2002).

Menachinon

Vitamin K_2 (Menachinon, MK-n) weist ebenfalls eine aliphatische Seitenkette an C-Atom 3 auf. Sie besteht aus vier bis 13 Isoprenyleinheiten. n steht für ihre Anzahl. MK-n werden überwiegend von optional oder obligat anaeroben Bakterien gebildet, wie sie auch im Darm vorkommen (Beulens et al. 2013): Das menschliche Mikrobiom synthetisiert überwiegend MK-8 (*Enterobacteriaceae*) sowie MK-10 und MK-11 (*Bacteroides*), die im Colon mangels Lipasen und Gallensalzen jedoch kaum absorbiert wer-

den können (Beulens et al. 2013). Bakterien, die Lebensmitteln zur Fermentation zugesetzt werden, bilden hauptsächlich MK-8 (*Lactobacilli*) und MK-9 (*Propionibacteria*). Deshalb tragen Hartkäse, Weichkäse und Quark wesentlich zur Versorgung bei. Nattō, ein traditionelles japanisches Lebensmittel aus fermentiertem Soja (*Bacillus subtilis natto*), ist das Vitamin- K_2 -reichste Lebensmittel mit 1.100 Mikrogramm MK-n (1.000 μg MK-7) in 100 g (Übersicht 1).

In Ländern, wo der Verzehr von Nattō unüblich ist, stammen bis zu 78 Prozent des Phyllochinons aus Gemüse, während Menachinon vor allem in Form von Käse (bis zu 53 %), anderen Milchprodukten (bis 19 %) und Fleisch (17 %) aufgenommen wird (Beulens et al. 2010; Nimptsch et al. 2008). Vermutlich beträgt der Anteil des Menachinons an der gesamten Vitamin-K-Zufuhr mit der Nahrung nur zwölf bis 25 Prozent (Schurgers, Vermeer 2000; Beulens et al. 2013). Da Menachinon in Anwesenheit von Fett jedoch zu rund 80 Prozent absorbiert wird, tragen tierische Lebensmittel dennoch wesentlich zur Vitamin-K-Zufuhr bei. Die Bioverfügbarkeit von Phyllochinon aus pflanzlicher Nahrung beträgt aufgrund der Bindung an Chloroplasten nur fünf bis 15 Prozent (Garber et al. 1999; Schurgers, Vermeer 2000).

Referenzwerte und Verzehr

Der D-A-CH-Referenzwert für die Vitamin-K-Zufuhr beträgt 70 Mikrogramm pro Tag für Männer und 60 Mikrogramm pro Tag für Frauen (DGE et al. 2015). Der erst kürzlich von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) festgelegte Dietary Reference Value für Personen über 18 Jahre ist 70 Mikrogramm pro Tag, wobei Phyllochinon gemeint ist (EFSA 2017b). Somit wurde der vom Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der Europäischen Union im Jahr 1993 für Phyllochinon veröffentlichte Adequate Intake von 1,0 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht und Tag (SCF 1993, S. 148) unter Berücksichtigung inzwischen neu hinzugekommener Studien beibehalten (EFSA 2017a).

Daten zum Vitamin-K-Verzehr werden nicht routinemäßig erhoben. In epidemiologischen Studien nutzt man zur Schätzung der Vitamin-K₁- und -K₂-Zufuhr oft Fragebögen zur Verzehrshäufigkeit von Lebensmitteln (food frequency questionnaires, FFQ) und leitet daraus mit Hilfe von Nährwerttabellen die Verzehrsmengen ab. Dabei stellen food frequency questionnaires hohe Anforderungen an die Erinnerungsfähigkeit und Aufrichtigkeit der Probanden (Problem: under-/overreporting). Die Angaben sind besonders im Fall von Phyllochinon vorsichtig zu interpretieren (Shea, Booth 2016), weil Zufuhren über 200 Mikrogramm pro Tag keinen linearen Zusammenhang zwischen Aufnahme und Plasmakonzentration mehr erkennen lassen (McKeown et al. 2002). Ebenfalls problematisch ist, dass der berechnete Verzehr von der Güte der verwendeten Nährwerttabellen abhängt. Diese sind oft unvollständig, besonders in Bezug auf Menachinon. Ältere Tabellen wie die der Niederländer (Schurgers, Vermeer 2000) weisen im Speziellen für tierische Produkte höhere Vitamin-K-Werte aus als solche, die auf neueren Datensätzen, etwa aus den USA (USDA Food Composition Databases, FCDB) oder Deutschland (Bundeslebensmittelschlüssel 3.02), fußen. Letztere berücksichtigen in der Regel nur den Gehalt an Vitamin K₁, nicht jedoch den an Vitamin K₂ (vgl. **Übersicht 1**). Das erschwert Vergleiche zwischen verschiedenen Studien erheblich.

In einer älteren Studie aus den Niederlanden wurde der Vitamin-K-Verzehr mit Hilfe von Verzehrshäufigkeiten und den von Schurgers und Vermeer (2000) erhobenen Werten (vgl. **Übersicht 1**) berechnet (Geleijnse et al. 2004): Die an der Rotterdam-Studie teilnehmenden Männer (> 55 Jahre) nahmen täglich median 288 Mikrogramm Vitamin K auf, davon 31 Mikrogramm MK-n (davon 7,7 µg MK-4), die Frauen 271 Mikrogramm Vitamin K, davon 27 Mikrogramm MK-n (davon 6,3 µg MK-4). Für Deutschland existieren vergleichbare Werte, die an 15- bis 17-jährigen Jugendlichen mit Hilfe von Ernährungsinterviews ermittelt wurden (Mensink et al. 2007): Die Vitamin-K-Aufnahme der an der EsKiMo-Studie teilnehmenden Jungen betrug 374 Mikrogramm pro Tag, die der Mädchen 304 Mikrogramm pro Tag. Der Dutch National Survey (RIVM 2016) und die Nationale Verzehrstudie II (DGE 2012) nutzten neuere

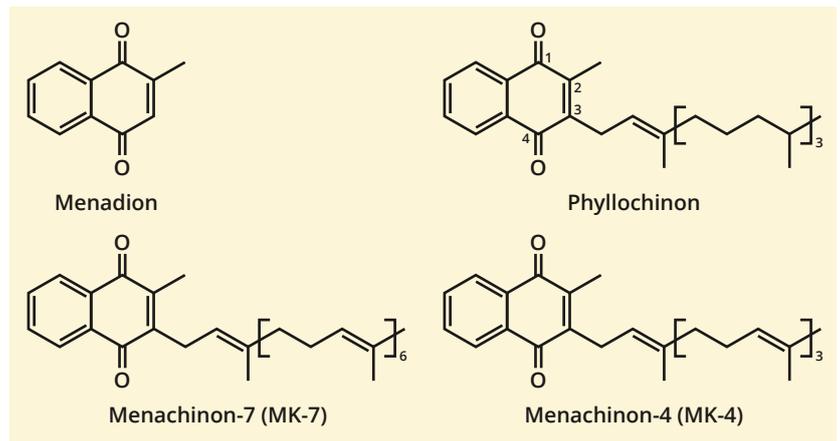


Abbildung 1: Strukturformeln der K-Vitamer

Übersicht 1: Vitamin-K-Gehalte pflanzlicher und tierischer Lebensmittel, gegliedert nach Vitameren (Mikrogramm je 100 g essbarer Anteil, verschiedene Quellen)

Hervorgehoben sind die Vitamere, die am meisten zur Gesamt-Vitamin-K-Zufuhr beitragen. Bundeslebensmittelschlüssel (BLS) und Food Composition Databases (FCDB) weisen unter Vitamin K nur die Werte für Phyllochinon aus. Bei den tierischen Produkten wird der Vitamin-K-Gehalt daher maßgeblich unterschätzt.

Quelle	Schurgers, Vermeer 2000				BLS 3.02 2018	FCDB* 2018
	Vitamin K (= K ₂ + K ₁)	K ₂ : MK-5 bis MK-9	K ₂ : MK-4	K ₁	Vitamin K (= K ₁)	Vitamin K (= K ₁)
Nattö	1138	1103[‡]	–	35	35	23
Grünkohl	817	–	–	817	713	817
Spinat	387	–	–	387	421	498
Brokkoli	156	–	–	156	176	141
Margarine	93	–	–	93	43	106
Hartkäse	87	71,6	4,7	10,4	–	2,7
Weichkäse	59	52,8	3,7	2,6	–	2,0
Olivenöl	54	–	–	54	55	60
Eigelb	34	0,7	31,4	2,1	2	0,7
Sauerkraut	30	4,4	0,4	25,1	25	13
Salami	11,3	–	9,0	2,3	2	2,3
Schlagsahne	10,5	–	5,4	5,1	–	3,2
Hackfleisch	9,1	–	6,7	2,4	–	–
Hühnerbrust	8,9	–	8,9	–	–	–
Schokolade	8,1	–	1,5	6,6	2	k. A.
Buchweizenbrot	4,1	1,1	–	3,0	3	k. A.
Schweinesteak	4,0	1,6	2,1	0,3	–	–
Apfel	3,0	–	–	3,0	6	2,2
Makrele	2,6	–	0,4	2,2	2	5,0
Buttermilch	2,5	2,3	0,2	–	–	0,3
Scholle	2,2	2,0	0,2	–	–	k. A.
Weizenbrot	1,1	–	–	1,1	2	4,9
Eiweiß	0,9	–	0,9	–	–	–
Vollmilch	0,8	–	0,8	–	1	0,3
Roggenbrot	0,7	–	–	0,7	3	1,2
Lachs	0,6	–	0,5	0,1	–	k. A.
Banane	0,3	–	–	0,3	–	0,5
Schwarztee	0,3	–	–	0,3	–	0,0

*Food Composition Databases des U. S. Department of Agriculture (USDA); ‡ zu 90 % MK-7, k. A. = keine Angabe

Nährwertdatenbanken. Der tägliche Vitamin-K-Verzehr der Niederländer betrug danach 128 Mikrogramm (Männer) und 111 Mikrogramm (Frauen), der der Deutschen 75 Mikrogramm (Männer) und 70 Mikrogramm (Frauen). Gemeinhin gilt der Vitamin-K-Verzehr als ausreichend, da der Adequate Intake für Phyllochinon von 1,0 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht und Tag unter Voraussetzung der Referenz-Körpergewichte ziemlich genau im Bereich des in der Nationalen Verzehrstudie II ermittelten Vitamin-K-Verzehrs Erwachsener liegt (EFSA 2017a; Weißenborn 2018).

Stoffwechsel und Körperspeicher

Absorption

Die Absorption der K-Vitamer erfordert die Anwesenheit von Pankreaslipasen und Gallensäuren und erfolgt im proximalen Ileum in Anwesenheit von Fett (Olson et al. 1984). Bei fünf bis 25 Prozent der zugeführten Mengen an Phyllo- und Menachinon kommt es dabei zu einer Abspaltung der aliphatischen Seitenketten. Dadurch entsteht Menadion, das sowohl in der Leber als auch in extrahepatischen Geweben zu MK-4 (re-)prenyliert wird (Thijssen et al. 2006).

Transport

Der Transport der K-Vitamer vom Dünndarm aus erfolgt – wie bei Vitamin E – in Chylomikronen, die über das Lymphsystem in den Blutkreislauf und weiter zum Fettgewebe gelangen. Von dort aus geht es in Chylomikronen-Remnants weiter zur Leber. Sie stellt das Zielgewebe für Phyllochinon dar (Schurgers, Vermeer 2002; Vermeer 2012). Phyllochinon wird zu 75 bis 90 Prozent in den triglyceridreichen Lipoproteinen transportiert, MK-4 größtenteils in LDL und HDL, MK-7 und MK-9 überwiegend in LDL. Phyllochinon ist das dominierende Vitamin im Blut, es sei denn, Menachinon wird supplementiert oder in Form von Nattö verzehrt (EFSA 2017a).

Serumkonzentrationen

Die höchsten Serumkonzentrationen werden vier bis sechs Stunden nach oraler Aufnahme erreicht (EFSA 2017a; Sato et al. 2012a; Shea, Booth 2016). MK-4 flutet am schnellsten an, gefolgt von Phyllochinon und MK-7 (etwa gleichzeitig). Zuletzt folgt MK-9 (Schurgers, Vermeer 2002; Schurgers et al. 2007). Während MK-4, Phyllochinon und MK-9 nach acht Stunden schon größtenteils aus dem Serum eliminiert sind, ist MK-7 noch nach drei bis vier Tagen nachweisbar (biphasische Kinetik) (Schurgers, Vermeer 2000; Schurgers et al. 2007) – bei europäischen

Essgewohnheiten allerdings in so geringen Mengen, dass diese meist unter der Nachweisgrenze (HPLC) in standardmäßig ausgerüsteten Laboren liegen (Beulens et al. 2013; Sato et al. 2012b, Shea, Booth 2016). Die Serumkonzentration von Phyllochinon beträgt bei einer Vitamin-K-Zufuhr in Höhe des Dietary Reference Intake (120 µg/d für Frauen, 90 µg/d für Männer; Institute of Medicine 2015) rund 1,0 Nanomol pro Liter (Booth et al. 2003b).

Ausscheidung

Die Ausscheidung erfolgt – wie bei Vitamin E – nach Verkürzung der Seitenketten und Glucuronidierung in der Leber zu gleichen Teilen über die Gallenflüssigkeit und im Urin (5C-/7C-Metabolite) (Olson et al. 2007).

Speicherkapazität

Bedingt durch den hohen Turnover ist die Speicherkapazität des Körpers auf etwa 1,5 Mikrogramm je Kilogramm Körpergewicht begrenzt (EFSA 2006). Deshalb ist eine regelmäßige Zufuhr mit der Nahrung unabdingbar. Reserven liegen mehrheitlich in der Leber (2,5–74 % Phyllochinon) sowie in Pankreas, Nieren, Gehirn, Fettgewebe und reproduktiven Organen (v. a. MK-4) vor (EFSA 2017a).

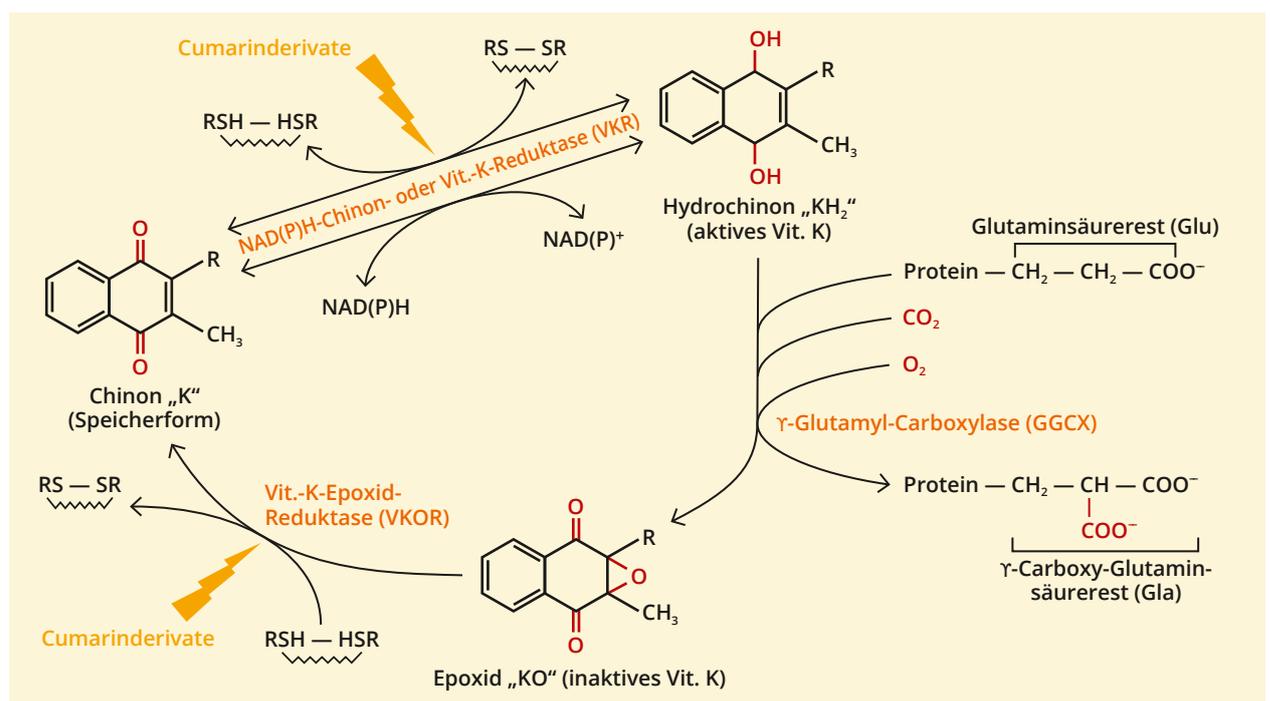


Abbildung 2: Vitamin-K-Zyklus (eigene Darstellung)

R = aliphatische Seitenkette

Mangel

Da Neugeborene keine Vitamin-K-Reserven haben und die Muttermilch arm an Vitamin K ist, rät die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ 2013) zur Verhinderung von fatalen Hirn-, Haut- und Darmblutungen zu einer flächendeckenden Vitamin-K-Prophylaxe. Im späteren Lebensalter kann es durch eine inadäquate Ernährungsweise, etwa in Folge einer dreiwöchigen Fastenkur, oder durch die regelmäßige Anwendung oraler Antikoagulantien vom Cumarintyp zu einer Entleerung der Körperspeicher an Vitamin K kommen. Als weitere Ursachen für die Entstehung eines Vitamin-K-Mangels gelten Malabsorptionssyndrome, wie sie im Rahmen entzündlicher Darmerkrankungen (z. B. M. Crohn; *Nakajima et al. 2011; Schoon et al. 2001*) auftreten, eine längerfristige hochdosierte Vitamin-E-Supplementation (z. B. 1000 I. E. RRR- α -Tocopherol über 12 Wochen; *Booth et al. 2004b*) oder Dialysepflicht (*Westenfeld et al. 2012*). Kurzfristig kommt es dadurch zu einer Verlängerung der Blutgerinnungszeit und einer Neigung zu Hämorrhagien. Auf lange Sicht scheint eine Assoziation zwischen suboptimalem Vitamin-K-Status und atherosklerotischen/osteoporotischen Prozessen zu bestehen.

Wirkmechanismus und Funktionen Vitamin-K-abhängiger Proteine

Biologisch aktives Vitamin K liegt in reduzierter Form als Hydrochinon (= Chinol; KH_2) vor und fungiert als Cofaktor der gamma-Glutamyl-Carboxylase (GG-CX). Im Verlauf der von diesem Enzym katalysierten posttranslationalen Carboxylierung von proteingebundenen Glutaminsäureresten (Glu) zu gamma-Carboxy-Glutaminsäureresten (Gla) entsteht aus dem Vitamin-K-Hydrochinon das biologisch inaktive Vitamin-K-2,3-Epoxid (KO), das unter Einfluss der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (VKOR) in die Speicherform, das Vitamin-K-Chinon (K), übergeht. Dieses kann mit Hilfe entweder der Vitamin-K-Reduktase (VKR) oder einer NAD(P)H-abhängigen Chinon-Reduktase wieder in das biologisch aktive Hydrochinon umgewandelt werden. Dieses steht anschließend für einen weiteren Reaktionszyklus zur Verfügung

(Vitamin-K-Zyklus, **Abb. 2**) (*Dowd et al. 1991; Olson 1984*).

Das Enzym gamma-Glutamyl-Carboxylase katalysiert bei 19 bislang identifizierten Proteinen mit sehr geringer Masse (5–10 kDa) die Vitamin-K-abhängige Umwandlung von Glu in Gla, das heißt die Bindung von Carboxylgruppen an die endständigen C-Atome von Glutaminsäureresten. Das gleichzeitige Vorliegen von je zwei $-\text{COO}^-$ -Gruppen an den gamma-C-Atomen von Gla-Molekülen verleiht den Proteinen ihre biologische Wirksamkeit. Dadurch werden Chelatbindungen mit Calciumionen (Ca^{2+}) ermöglicht. Einige der Vitamin-K-abhängigen Proteine (VKDP) oder Gla-Proteine werden in der Leber carboxyliert, andere extrahepatisch. Zu ersteren gehören sowohl die gerinnungsfördernden Faktoren II (Prothrombin), VII (Prokonvertin), IX (Christmasfaktor) und X (Stuartfaktor) als auch die gerinnungshemmenden Proteine C, S und Z, zu letzteren matrix gla protein (MGP), Osteocalcin (Oc oder bone gla protein, BGP), gla-rich protein (GRP), growth-arrest-specific protein 6 (Gas-6), Periostin, Nephrocalcin-A/B u. a. (*Chatrou et al. 2011; Vermeer 2012*).

Von den extrahepatischen Vitamin-K-abhängigen Proteinen sind MGP und Osteocalcin am besten untersucht (*Theuwissen et al. 2012b; Viegas & Simes 2016*):

- **MGP** (84 Aminosäuren, 4–5 Gla-Reste) wirkt der ektopischen Calcifizierung weicher Gewebe, etwa der Intima und Media der Arterienwände, entgegen. Es hemmt sowohl die Entwicklung der entzündlichen Atherosklerose mit fokaler Plaques-Bildung (geht mit Gefäßverengung und Thromboserisiko einher) als auch der generalisierten Arteriosklerose (Mönckeberg-Sklerose, durch Elastizitätsverlust der Gefäßwände gekennzeichnet).
- **Osteocalcin** (46–50 Aminosäuren, 3 Gla-Reste) fördert die Mineralisierung der Knochenmatrix und erhöht damit die Knochenfestigkeit. Das Frakturrisiko sinkt.

Eine langfristige Einnahme oraler Antikoagulantien vom Cumarintyp wie Marcoumar® oder Coumadin®, auch Vitamin-K-Antagonisten genannt, bewirkt durch Inhibierung der sulfhydrylabhängigen Enzyme Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und Vitamin-K-Reduktase (*Tie et al. 2011*) und die daraus resultieren-

de Störung des „Recyclings“ von KH_2 (**Abb. 2**) eine Verarmung des Organismus an aktivem Vitamin K. In der Folge entwickelt sich eine Unter-carboxylierung aller Vitamin-K-abhängigen Proteine (*Theuwissen et al. 2013; Viegas & Simes 2016*). Fall-Kontrollstudien belegen, dass sowohl atherosklerotische (*Chatrou et al. 2012; Rennenberg et al. 2010; Schurgers et al. 2012*) als auch osteoporotische Prozesse (*Barnes et al. 2005; Rezaieyazdi et al. 2009*) signifikant beschleunigt werden. Durch den „normalen“ Verzehr Vitamin-K-haltiger Lebensmittel lässt sich KH_2 unter Katalyse der NAD(P)H-abhängigen Chinon-Reduktase in einem gewissen Ausmaß nachliefern (*Violi et al. 2016*). Eine zusätzliche Supplementation mit Vitamin-K-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln sollte jedoch nur nach Rücksprache mit dem Arzt erfolgen. Denn sie könnte den Behandlungserfolg der Blutverdünner gefährden (*Weißborn 2018*). Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) schlägt eine Höchstmenge von 80 Mikrogramm Vitamin K_1 in Nahrungsergänzungsmitteln vor (*Weißborn 2018*).

Bestimmung des Vitamin-K-Status

Während die in der Leber gebildeten Koagulationsfaktoren in der Regel vollständig carboxyliert sind (*Theuwissen et al. 2012a*), trifft das nur für 60 bis 90 Prozent der im Blut nachweisbaren extrahepatischen Vitamin-K-abhängigen Proteine wie MGP und Osteocalcin – bei älteren Menschen für 50 bis 60 Prozent dieser Proteine – zu (*Booth et al. 2008; Cranenburg et al. 2010; Gundberg et al. 2012; McCann, Ames 2009; McKeown et al. 2002; Theuwissen et al. 2012a; Vermeer 2012*). Da untercarboxylierte Vitamin-K-abhängige Proteine die Funktionen der carboxylierten Gla-Proteine nicht erfüllen, stellen einige Autoren einen Zusammenhang zwischen dem Carboxylierungsgrad der extrahepatischen Vitamin-K-abhängigen Proteine und einem suboptimalen Vitamin-K-Status her (*Cranenburg et al. 2010; McCann, Ames 2009; Theuwissen et al. 2014; Vermeer 2012*). Dabei ist jedoch zu beachten, dass es keinen wissenschaftlichen Nachweis dafür gibt, dass eine 100-prozentige Carboxylierung der extrahepatischen Gla-Proteine, wie sie gemäß Vermeer (2012) durch eine tägliche Supplementation

Übersicht 2: Epidemiologische Studien zu Vitamin-K-Verzehr und Herz-Kreislaufgesundheit

Autoren	Probanden	Verzehr*	Signifikante Ergebnisse
Vitamin K₁			
Geleijnse et al. 2004	n = 4.807 62 % Frauen > 55 Jahre	Md: 236 µg/d T1: < 200 µg/d T3: > 278 µg/d	10 Jahre follow-up: keine kardiovaskulär protektive Wirkung
Villines et al. 2005	n = 807 100 % Männer 39–45 Jahre	Md: 115 µg/d Q1: < 69 µg/d Q4: > 143 µg/d	1,5 Jahre follow-up: keine Assoziation zwischen K ₁ -Verzehr und vorzeitiger Calcifizierung der Koronararterien
Erkikilä et al. 2005	n = 72.874 100 % Frauen 38–65 Jahre	Md: 163 µg/d Q1: < 109 µg/d Q5: > 242 µg/d	16 Jahre follow-up: keine Korrelation zwischen K ₁ -Verzehr und Risiko für KHK oder Schlaganfall
Erkikilä et al. 2007	n = 40.087 100 % Männer 48–83 Jahre	Md: 165 µg/d Q1: < 107 µg/d Q5: > 249 µg/d	14 Jahre follow-up: keine Korrelation zwischen K ₁ -Verzehr und Risiko für KHK oder Schlaganfall
Beulens et al. 2009	n = 564 100 % Frauen 49–70 Jahre	MW: 217 µg/d	Querschnittstudie: kein Zusammenhang zwischen K ₁ -Verzehr und Inzidenz calcifizierter Koronararterien
Gast et al. 2009	n = 16.057 100 % Frauen 49–70 Jahre	MW: 212 µg/d	8 Jahre follow-up: keine Korrelation zwischen K ₁ -Verzehr und KHK-Risiko
Vissers et al. 2016	n = 36.629 74 % Frauen 49 ± 12 Jahre	MW: 200 µg/d Q1: 97 µg/d Q4: 333 µg/d	12 Jahre follow-up: keine Korrelation zwischen K ₁ -Verzehr und Risiko für periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Schlaganfall
Vitamin K₂ (MK-4 bis MK-10)			
Geleijnse et al. 2004	n = 4.807 62 % Frauen > 55 Jahre	Md: 26,9 g/d T1: < 21,6 µg/d T3: > 32,7 µg/d	10 Jahre follow-up: in der oberen im Vergleich zur unteren Verzehrtertile Reduktionen der relativen Risiken für starke Aortenverkalkung (Reduktion um 52 %), KHK-Inzidenz (um 41 %), Tod durch KHK (um 57 %) und Gesamt mortalität (um 26 %); kein Einfluss auf nichttödliche Herzinfarkte
Beulens et al. 2009	n = 564 100 % Frauen 49–70 Jahre	MW: 31,6 µg/d Q1: 18,0 µg/d Q4: 48,5 µg/d	Querschnittstudie: in der obersten im Vergleich zur untersten Verzehrquartile 20 % geringeres Koronarsklerose-Risiko
Gast et al. 2009	n = 16.057 100 % Frauen 49–70 Jahre	MW: 28 µg/d Q1: < 20 µg/d Q4: > 36 µg/d	8 Jahre follow-up: je 10 µg/d Zunahme des MK-n-Verzehrs Abnahme des KHK-Risikos um 9 % (MK-7, MK-8 und MK-9 trugen am meisten zu diesem Effekt bei)
Vissers et al. 2016	n = 36.639 74 % Frauen 49 ± 12 Jahre	MW: 30,7 µg/d Q1: 15,6 µg/d Q4: 49,3 µg/d	12 Jahre follow-up: in der obersten im Vergleich zur untersten Verzehrquartile 29 % geringeres Risiko für periphere arterielle Verschlusskrankheit (Hypertoniker 41 %, Diabetiker 44 %); keine Assoziation zwischen K ₂ -Verzehr und Schlaganfall

* Zur Erfassung des Vitamin-K-Verzehrs wurde in der Regel ein Verzehrhäufigkeiten-Fragebogen (food frequency questionnaire, FFQ) eingesetzt, der methodische Limitationen aufweist.
Md = Median, MW = Mittelwert, T = Tertile, Q = Quartile/Quintile, KHK = koronare Herzkrankheit

mit 1,0 Milligramm Phyllochinon oder 200 Mikrogramm MK-7 zu erreichen wäre, wünschenswert ist.

Es ist nicht bekannt, welcher Carboxylierungsgrad extrahepatischer Vitamin-K-abhängiger Proteine „optimal“ für deren Funktion und damit für die Gesundheit ist (EFSA 2017a).

Zur Bestimmung des Vitamin-K-Status gibt es keinen Goldstandard. Deshalb ist eine Kombination aus mehreren Biomarkern oder aus Food-Frequency-Befragungen und Biomarker(n) empfehlenswert (Schek 2017b). Da ein Urinest auf 5C-/7C-Metabolite sehr aufwendig, die Serumkonzentration an Menachinon

kaum messbar und untercarboxyliertes Prothrombin (PIVKA-II) zu wenig sensitiv ist, werden in der Praxis neben der Serumkonzentration an Phyllochinon (dient vor allem der Erfassung von Rangfolgen des Vitamin-K-Status in größeren Populationen) dephosphoryliert- untercarboxyliertes Matrix-Gla-Protein (dp-ucMGP; Cranenburg et al. 2010; Gundberg et al. 2012; Schurgers et al. 2013; Shea, Booth 2016; Westenfeld et al. 2012) sowie das Verhältnis von untercarboxyliertem zu carboxyliertem Osteocalcin (ucOC/cOC; Shea, Booth 2016) bestimmt. Zum jetzigen Zeitpunkt können Messungen von dp-ucMGP und ucOC/cOC im Blut gesunder Erwachsener allerdings nur einen Hinweis darauf geben, ob der Vitamin-K-Status suboptimal ist, nicht je-

doch in welchem Ausmaß. Denn es fehlen allgemein anerkannte Grenzwerte, die geeignet wären, um einen (sub)klinischen Vitamin-K-Mangel festzustellen. Solche „cut-off“-Werte sind zur frühzeitigen Identifizierung von Risikopersonen notwendig. Sie werden daher von der EFSA (2017a) gefordert.

Ob ein Zusammenhang zwischen dp-ucMGP und Herz-Kreislaufgesundheit sowie zwischen ucOC/cOC und Knochengesundheit besteht, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Während epidemiologische Studien widersprüchliche Ergebnisse liefern (Übersichten bei Gundberg et al. 2012; Shea, Booth 2016), lässt sich aus Fall-Kontroll- oder Interventionsstudien (Übersicht bei Schek 2017b) Folgendes ableiten:

- Menschen, die unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Osteoporose leiden oder ein erhöhtes Risiko für diese Krankheiten aufweisen (z. B. Dialysepatienten, Diabetiker), zeigen signifikant höhere Konzentrationen an dp-ucMGP und ucOC/cOC als gesunde Personen. Dabei stellen diese Konzentrationserhöhungen (= suboptimaler Vitamin-K-Status) vermutlich eher eine Folge der Krankheitsprozesse als deren Ursache zum Beispiel im Sinn einer unzureichenden Vitamin-K-Zufuhr dar.
- Eine tägliche Supplementation mit 45 bis 450 Mikrogramm MK-7 (im Vergleich zu Placebo) bewirkt sowohl bei Gesunden als auch bei Dialysepatienten eine signifikante dosisabhängige Erhöhung des Carboxylierungsgrades beider Biomarker, wie auch andere Autoren konstatieren (Beulens et al. 2013; Theuwissen et al. 2012a). Das rechtfertigt jedoch noch keinen routinemäßigen therapeutischen oder prophylaktischen Einsatz von Vitamin-K-Supplementen, solange der Nachweis fehlt, dass eine Reduktion der Konzentrationen an dp-ucMGP und ucOC/cOC auch das Krankheitsgeschehen positiv beeinflusst.

Arterienwänden entgegenwirkt, das Risiko für eine generalisierte Atherosklerose zu reduzieren (Brandenburg et al. 2015). Vermutlich bindet MGP Calciumionen und umgibt sie mit einer Art Hülle. So verhindert das Protein die Entwicklung von Hydroxylapatitkristallen und damit die Verknöcherung der betroffenen weichen Gewebe (Chatrou et al. 2011; Persy, D'Haese 2009). Ob ein hoher Carboxylierungsgrad von MGP vor atherosklerotischen Mikrocalcifizierungen und damit vor Plaquerupturen schützt, muss die weitere Forschung klären.

Sowohl epidemiologische als auch Interventionsstudien (Übersicht bei van Gorp, Schurgers 2015) gingen dem Zusammenhang zwischen der Zufuhr von Vitamin K₁/K₂ und der kardiovaskulären Gesundheit nach (Übersichten 2 und 3). Zusammenfassend legen die beschriebenen Studien nahe, dass

- keine Korrelation zwischen dem Vitamin-K₁-Verzehr und dem Risiko für koronare Herzkrankheit und Schlaganfall besteht,
- eine Vitamin-K₂-Zufuhr über die Nahrung in Höhe von über 45 Mikrogramm pro Tag im Gegensatz zu einem Verzehr von unter 20 Mikrogramm pro Tag über einen Zeitraum von acht bis zwölf Jahren bei über 49-Jährigen signifikant das Risiko für koronare Herzkrankheit und periphere arterielle Verschlusskrankheit reduziert (auf die Schlaganfall-Inzidenz war kein Einfluss nachweisbar),
- eine tägliche Supplementation mit über 180 Mikrogramm MK-7 über

zwei bis drei Jahre bei postmenopausalen Frauen und bei Personen mit beginnender Koronarsklerose zu einer signifikanten Abnahme des dp-ucMGP-Spiegels und der vaskulären Calcifikation führt.

Knochengesundheit

Vitamin K scheint einem übermäßigen Knochenschwund und damit einem erhöhten Frakturrisiko, wie es beispielsweise mit zunehmendem Alter, in der Menopause (sinkender Östrogenspiegel) oder bei zehrenden Erkrankungen auftritt, entgegenzuwirken. Offenbar beeinflusst es sowohl den Aufbau von Knochensubstanz (direkt) als auch die Mineralisierung der Knochenmatrix (indirekt) (Schek 2017c). In-vitro-Untersuchungen lassen vermuten, dass Vitamin K die Transkription der Gene von knochenbauenden Zellen (Osteoblastogenese) fördert und die Transkription der Gene knochenabbauender Zellen (Osteoklastogenese) hemmt (Knapen et al. 2007; Yamaguchi, Weitzmann 2011). Außerdem ist es an der Carboxylierung von Osteocalcin beteiligt, das über drei Bindungsstellen Calcium an die Oberfläche von Kollagenfibrillen anheftet. Das unterstützt den Aufbau des dem Knochen seine Härte verleihenden Hydroxylapatits (Chen et al. 2015; Florencio-Silva et al. 2015).

Der Zusammenhang zwischen der Zufuhr von Vitamin K₁/K₂ und der Knochengesundheit war sowohl in epidemiologischen als auch in Interventionsstudien Thema (Übersichten 4 und 5).

Vitamin-K-Verzehr und Gesundheit

Herz-Kreislaufgesundheit

Eine angemessene Zufuhr an Menachinon scheint durch Aktivierung von MGP, das der Ablagerung von Calcium in den

Übersicht 3: Interventionsstudien (RCT) zu Vitamin-K-Zufuhr und Herz-Kreislaufgesundheit

Autoren	Probanden	Supplemente	Signifikante Ergebnisse
Vitamin K₁			
Shea et al. 2009	n = 200 59 % Frauen 68 ± 6 Jahre	500 µg/d oder Placebo über 6 Jahre	bei Personen mit bereits bestehender mäßiger bis mittlerer Koronarsklerose (n = 81) 6 % geringeres Fortschreiten der Gefäßveränderung unter Phyllochinon-Supplementation
Vitamin K₂ (MK-7)			
Knapen et al. 2015	n = 244 100 % Frauen 55–65 Jahre	180 µg/d oder Placebo über 3 Jahre	geringere Konzentration an dp-ucMGP und geringerer Verhärtungsgrad der Arteria-carotis-Wand in der Verumgruppe; bei Frauen mit Stiffness-Index von > 10,8 zu Studienbeginn positive Korrelation zwischen der MK-7-Aufnahme und elastischen Eigenschaften der A. carotis (z. B. Pulswellengeschwindigkeit)
Vossen et al. 2015	n = 180 > 18 Jahre	360 µg/d oder Placebo über 2 Jahre	Ergebnisse liegen noch nicht vor: Ziel der Studie ist zu klären, ob MK-7-Supplemente Biomarker wie dp-ucMGP, die Morphologie bestehender atherosklerotischer Plaques, die Inzidenz neuer Plaques, die Arterienstruktur/-funktion und die Progression koronarsklerotischer Veränderungen beeinflussen können

RCT = randomized controlled trial

Die beschriebenen Studien legen nahe, dass

- die Höhe des Vitamin-K₁-Verzehrs widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die Knochendichte liefert, während der Einfluss auf das Frakturrisiko mehrheitlich positiv ausfällt (auch *Cheung et al. 2008*),
- ein K₂-Verzehr von über 200 Mikrogramm pro Tag in Form von Nattö (MK-7) im Verlauf von drei Jahren bei über 65-jährigen Männern und Frauen eine signifikant geringere Abnahme der Knochendichte des Oberschenkelhalses, nicht jedoch der Hüfte bewirkt,
- eine tägliche Supplementation mit 180 Mikrogramm MK-7 über drei Jahre bei 60-jährigen postmenopausalen Frauen die altersabhängige Ab-

nahme der Knochendichte von Oberschenkelhals und Lendenwirbelsäure, nicht jedoch der Hüfte, signifikant verringert, während sich eine 12-monatige Supplementation gleichaltiger Frauen mit 360 Mikrogramm MK-7 pro Tag nicht signifikant auf die Knochendichte auswirkt.

In Japan werden pharmakologische Dosen an MK-4 (10–90 mg/d) standardmäßig zur Behandlung von Osteoporose eingesetzt. Meta-Analysen ausschließlich japanischer Studien lassen den Schluss zu, dass hochdosiertes MK-4, über ein bis drei Jahre eingenommen, einen positiven Effekt auf die Erhaltung der Knochendichte und auf das Frakturrisiko ausübt, allerdings nur bei postmenopausalen Frauen mit beginn-

der oder bereits bestehender Osteoporose (*Cockayne et al. 2006; Huang 2015*). Interventionsstudien, die in den Niederlanden (*Knapen et al. 2007*) und den USA (*Binkley et al. 2009*) durchgeführt wurden, hatten ein negatives Outcome (**Übersicht 5**).

Andere Erkrankungen

Aus epidemiologischen Studien lässt sich ein Zusammenhang zwischen Vitamin-K₂-Verzehr und Arthrose (*Misra et al. 2013; Neogi et al. 2006; Oka et al. 2009*), Typ-2-Diabetes mellitus (*Beulens et al. 2010*), Metabolischem Syndrom (*Dam et al. 2015*) sowie (Prostata-)Krebs (*Nimptsch 2008, 2010*) ableiten. Aus diesen Studien (*Schek 2017c*) lässt sich jedoch nicht schließen, dass Menachi-

Übersicht 4: Epidemiologische Studien zu Vitamin-K-Verzehr und Knochengesundheit

Autoren	Probanden	Verzehr*	Signifikante Ergebnisse
Vitamin K₁			
Booth et al. 2000	n = 888 62 % Frauen 75 ± 5 Jahre	Mittelwert ± SD: ♀: 163 ± 115 µg/d ♂: 143 ± 97 µg/d	7 Jahre follow-up: 65 % geringeres Risiko für Hüftfrakturen in der obersten (254 µg/d) im Vergleich zur untersten Verzehrquartile (56 µg/d); keine Assoziation zwischen K ₁ -Verzehr und Knochendichte
Booth et al. 2003a	n = 2.591 57 % Frauen 59 ± 9 Jahre	Mittelwert ± SD: ♀: 171 ± 103 µg/d ♂: 153 ± 115 µg/d	Querschnittstudie: bei den Frauen geringere Knochendichten in der untersten (70 µg/d) im Vergleich zur obersten Verzehrquartile (309 µg/d); bei den Männern kein Zusammenhang
Rejnmark et al. 2006	n = 1.869 100 % Frauen 43–68 Jahre	Median (Range): 67 (45–105) µg/d	5 Jahre follow-up (n = 1.139): kein Einfluss von K ₁ -Verzehr auf Knochendichte von Oberschenkelhals und Lendenwirbelsäule
Macdonald et al. 2008	n = 3.199 100 % Frauen 49–54 Jahre	Beginn (n = 898): 100 ± 39 µg/d Ende (n = 2.301): 109 ± 55 µg/d	7 Jahre follow-up: höhere Knochendichte im Oberschenkelhals in der dritten (116 µg/d), nicht jedoch der vierten Verzehrquartile (162 µg/d) im Vergleich zur ersten (59 µg/d) und zweiten Quartile (91 µg/d)
Apalset et al. 2011	n = 2.807 56 % Frauen 71–75 Jahre	61,6 % der Probanden > 1 µg/kg/d	10 Jahre follow-up: jeder um 10 µg/d höhere Vitamin-K ₁ -Verzehr war mit einem um 3 % geringeren Hüftfraktur-Risiko assoziiert; 57 % höheres Risiko für Hüftfraktur in unterster (♀ < 42, ♂ < 53 µg/d) im Vergleich zu oberster Quartile (♀ > 109, ♂ > 114 µg/d)
Bulló et al. 2011	n = 362 55 % Frauen 55–80 Jahre	Mittelwert ± SD: ♀: 230 ± 12 µg/d ♂: 334 ± 17 µg/d	Querschnittstudie; 2 Jahre follow-up (n = 200): jeder um 100 µg/d höhere Vitamin-K ₁ -Verzehr war im adjustierten Modell mit einer um 0,006 g/cm ² höheren Knochendichte im Fersenbein assoziiert
Chan et al. 2012	n = 2.944 55 % Männer > 65 Jahre	Median: ♀: 239 µg/d ♂: 242 µg/d	7 Jahre follow-up: keine Korrelation zwischen Vitamin-K ₁ -Verzehr und Frakturrisiko von Hüfte, Arm, Hand, Bein, Fuß, Rippen, Schulter, Gesicht u. a.
Vitamin K₂ (MK-4 bis MK-10 bzw. MK-7 aus Nattö)			
Ikeda et al. 2006	n = 944 100 % Frauen 20–79 Jahre	< 200 µg MK-7 pro Woche bis > 200 µg MK-7 pro Tag in Form von Nattö (pro 40-g-Packung Nattö 350 µg MK-7)	Querschnittstudie: bei postmenopausalen Frauen (n = 550, 64 ± 8 Jahre) positive Assoziation zwischen Knochendichte der Hüfte und Nattöverzehr von > 4 Packungen/Woche; 3 Jahre follow-up: postmenopausal mit steigender MK-7-Zufuhr geringerer Rückgang der Knochendichte der Hüfte; perimenopausal (n = 394; 34 ± 7 Jahre) kein Zusammenhang zwischen Knochendichte und MK-7-Zufuhr
Apalset et al. 2011	n = 2.807 56 % Frauen 71–75 Jahre	61,6 % der Probanden > 1 µg/kg/d MK-n	10 Jahre follow-up: keine Korrelation zwischen K ₂ -Verzehr und Risiko für Frakturen der Hüfte
Fujita et al. 2012	n = 1.662 100 % Männer > 65 Jahre	< 380 µg MK-7 pro Woche bis > 380 µg MK-7 pro Tag in Form von Nattö (pro 40-g-Packung Nattö 380 µg MK-7)	Querschnittstudie: inverser Zusammenhang zwischen Höhe des Nattöverzehrs und uOC im Serum; höhere Knochendichte in Hüfte und Oberschenkelhals nach Verzehr mehrerer Packungen Nattö pro Tag oder Woche

* Zur Erfassung des Vitamin-K-Verzehrs wurde in den meisten Fällen ein Verzehrhäufigkeiten-Fragebogen (FFQ) eingesetzt, der methodische Limitationen aufweist. SD = Standardabweichung

Übersicht 5: Interventionsstudien (RCT) zu Vitamin-K-Zufuhr und Knochengesundheit

Autoren	Probanden	Supplemente	Signifikante Ergebnisse
Vitamin K₁			
Volpe et al. 2008	n = 14 100 % Frauen 25–50 Jahre	600 µg/d oder Placebo über 6 Monate	kein Einfluss auf die Knochendichte gesunder pre- und perimenopausaler Frauen (Anmerkung: sehr kurze Studiendauer)
Binkley et al. 2009	n = 381 100 % Frauen 62 Jahre	1.000 µg/d oder Placebo über 12 Monate	kein Einfluss auf die Knochendichte von Lendenwirbelsäule und Oberschenkelknochen (Anmerkung: kurze Studiendauer)
Vitamin K₂ (MK-7)			
Emaus et al. 2010	n = 334 100 % Frauen 50–60 Jahre	360 µg/d (Nattölkapseln) oder Placebo (Olivenölkapseln) über 12 Monate	Abnahme von ucOC/cOC in der Verumgruppe; keine Unterschiede in den Knochendichteverlusten von Hüfte, Oberschenkelhals, Lendenwirbelsäule und gesamtem Körper (Anmerkung: kurze Studiendauer)
Knapen et al. 2013	n = 224 100 % Frauen 60 ± 3 Jahre	180 µg/d oder Placebo über 3 Jahre	Abnahme von ucOC/cOC in der Verumgruppe; geringerer altersbedingter Rückgang der Knochendichte/-festigkeit in Lendenwirbel und Oberschenkelhals im Vergleich zur Kontrollgruppe; kein Unterschied im Verlust an Knochendichte und -mineralgehalt in der Hüfte
Vitamin K₂ (MK-4, pharmakologische Dosierungen)			
Knapen et al. 2007	n = 325 100 % Frauen 55–75 Jahre	45 mg/d oder Placebo über 3 Jahre	Erhöhung des Knochenmineralgehalts und der Breite des Oberschenkelhalses, jedoch kein Einfluss auf dessen Knochendichte oder auf den Knochenmineralgehalt von Hüfte und Lendenwirbelsäule
Binkley et al. 2009	n = 381 100 % Frauen 62 Jahre	45 mg/d oder Placebo über 12 Monate	kein Einfluss auf die Knochendichte von Lendenwirbelsäule und Oberschenkelknochen (Anmerkung: kurze Studiendauer)

RCT = randomized controlled trial

non-Supplemente zur Prävention beitragen können. Wenn auch vielversprechend, müssen die Ergebnisse durch Interventionsstudien gestützt werden. Solche existieren bislang nicht.

Schlussfolgerungen

Es liegen zahlreiche Hinweise dafür vor, dass Vitamin K wichtige Funktionen im Körper erfüllt, die über die klassische Rolle der Aktivierung mehrerer Blutgerinnungsfaktoren hinausgehen. Vor allem MK-7, MK-8 und MK-9 scheinen anti-atherosklerotische und anti-osteoporotische Eigenschaften aufzuweisen. Die Studienlage reicht für Empfehlungen im Sinn einer prophylaktischen Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln jedoch noch nicht aus (Brandenburg et al. 2015). Dennoch wäre zu überlegen, ob für bestimmte Patientengruppen und Erwachsene über 49 Jahre als Alternative zu Nattö(kapseln) eine ärztlich verordnete therapeutische oder prophylaktische Supplementation mit Menachinon (MK-7) angezeigt wäre. Möglicherweise ließen sich dadurch atherosklerotische und/oder osteoporotische Prozesse verlangsamen (Villa et al. 2017). Eine Erhöhung des Carboxylierungsgrades der extrahepatischen Vitamin-K-abhängigen

Proteine ist mit einer MK-7-Aufnahme von 50 bis 150 Mikrogramm pro Tag (Sato 2012a) oder 0,5 bis 1,0 Mikrogramm je Kilogramm Körpergewicht und Tag (Gröber et al. 2014) zu erreichen. Bei bereits bestehender Osteoporose wären 180 bis 200 Mikrogramm pro Tag (Knapen et al. 2013) oder 2,0 bis 4,0 Mikrogramm je Kilogramm Körpergewicht und Tag (Gröber et al. 2014) erforderlich. Eine entsprechende Erhöhung der Menachinon-Zufuhr über hierzulande üblicherweise verzehrte Lebensmittel ist weder möglich noch erstrebenswert, da relevante Mengen ausschließlich in tierischen Produkten vorkommen (**Übersicht 1**).

Nebenwirkungen sind bei einer Vitamin-K-Substitution nicht zu erwarten: Ein erhöhtes Thromboserisiko dürfte auszuschließen sein, da die Anzahl der Glutaminsäurereste in den gerinnungsfördernden Vitamin-K-abhängigen Proteinen begrenzt ist (Beulens et al. 2013). Die EFSA setzte kein Tolerable Upper Intake Level (UL) fest, da das Risiko unerwünschter Wirkungen als gering gilt (EFSA 2006, S. 257). Selbst pharmakologische Dosierungen von 45 Milligramm MK-4 am Tag über drei Jahre haben sich als sicher erwiesen (Cockayne et al. 2006). Auch ist kein Fall einer akuten Vitamin-K-Intoxikation dokumentiert (National Research Council 2000). Allerdings

ist Vorsicht geboten, wenn Vitamin-K-Antagonisten wie Marcoumar® oder Coumadin® zur Blutverdünnung eingesetzt werden. Bereits 10,0 Mikrogramm MK-7 pro Tag, als Nahrungsergänzung verabreicht, können die gerinnungshemmende Therapie negativ beeinflussen (Theuwissen et al. 2013). ■

>> Die Literaturliste finden Sie im Internet unter „Literaturverzeichnisse“ als kostenfreie pdf-Datei. <<



DIE AUTORIN

Dr. oec. troph. Alexandra Schek studierte in Gießen Ernährungswissenschaften. Sie ist Mitglied der Arbeitsgruppe Sporternährung der DGE und arbeitet als Redakteurin der Fachzeitschrift „Leistungssport“. Parallel betreibt sie eine Naturheilpraxis mit Schwerpunkt Traditionelle Chinesische Medizin.

Dr. Alexandra Schek
Naturheilpraxis für TCM
Kleine Mühlgasse 2, 35390 Gießen
kontakt@praxis-schek.de