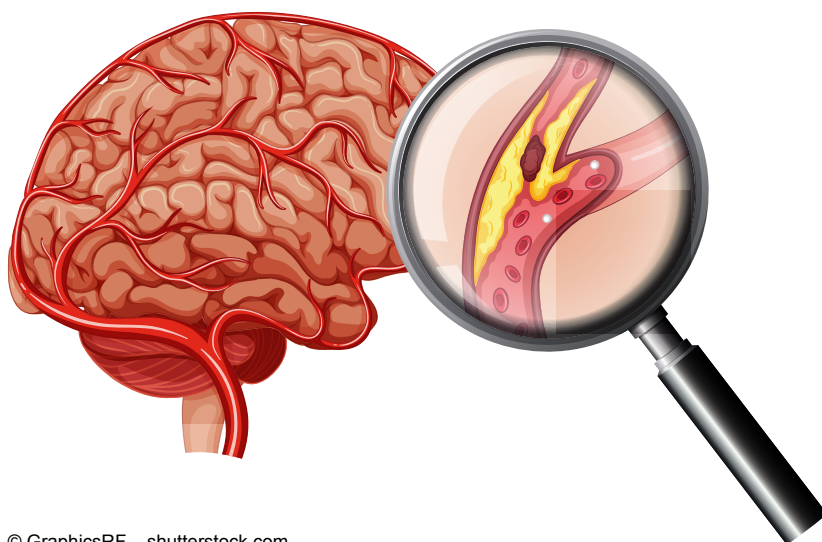


Philipp Gebhardt

Der Methylstoffwechsel – Grundlage für Gefäßgesundheit und kognitive Leistungsfähigkeit



© GraphicsRF – shutterstock.com

Atherosklerose bezeichnet die krankhafte Einlagerung von Cholesterin und Fett in die innere Wandschicht arterieller Blutgefäße, die bevorzugt an den Herzkranzgefäßen, den großen Beinarterien und der Halsschlagader auftritt. Auf dem Boden zerebraler Durchblutungsstörungen kann sich in der Folge eine vaskuläre Demenz entwickeln. Aber auch bei der Alzheimer-Krankheit, die mit einem Anteil von ca. 60% die häufigste Form der Demenzerkrankungen ausmacht, finden sich Gemeinsamkeiten hinsichtlich der Pathomechanismen zur Atherosklerose. Von besonderer Bedeutung ist dabei der Methylstoffwechsel, der die Grundlage für die Funktion verschiedener Stoffwechselprozesse bildet.

Der Methylstoffwechsel

Mit der Nahrung werden täglich etwa 50 mmol „labile“ Methylgruppen aufgenommen. Dabei handelt es sich um $-CH_3$ -Einheiten, die im Stoffwechsel auf andere Verbindungen übertragen werden können. Methylgruppen sind in der Nahrung in Form von Aminosäuren wie Serin und Methionin enthalten. Die

überwiegende Quelle (ca. 60%) ist jedoch Cholin, das in Form des Phospholipids Phosphatidylcholin einen strukturbildenden Bestandteil der Membranen tierischer und pflanzlicher Zellen bildet. Die Methylgruppen werden benötigt, um Homocystein zu Methionin zu „remethylieren“ und S-Adenosylmethionin (SAMe) zu synthetisieren. SAMe stellt den universellen Methylgruppendonor des Stoffwechsels dar. Durch bestimmte Enzyme, sog. Methyltransferasen, werden Methylgruppen für die Synthese von Membranphospholipiden und Neurotransmittern benötigt. Die Methylierung des sog. „basischen Myelinproteins“ ist von essentieller Bedeutung für den Aufbau der Myelinscheiden, die die Axone bestimmter Nervenzellen elektrisch isolieren.

Über die Methylierung der DNA wird ebenfalls die Funktion der Gene gesteuert. Neben Folsäure sind auch die Vitamine B6 und B12 in den Methylstoffwechsel involviert. Methionin kann aus Homocystein über das Folsäure- und Vitamin-B12-abhängige Enzym Methioninsynthase hergestellt werden bzw. aus Cholin über das Vitamin B6-abhängige

Enzym Betain-Homocystein-Methyltransferase (Abb. 1). Die Störung des Stoffwechsels einer dieser beiden Pfade kann durch den jeweils anderen Pfad teilweise kompensiert werden. Polymorphismen der Gene beteiligter Enzyme sind jedoch verbreitet und können die Funktion des betreffenden Stoffwechselwegs einschränken. Ein Mangel der erforderlichen Vitamine sowie eine unzureichende Zufuhr von Methylgruppen über die Nahrung können eine verminderte Methylierungskapazität zur Folge haben und Störungen der Reizweiterleitung, des Neurotransmitterstoffwechsels und des Zellmembranaufbaus nach sich ziehen. Ein Anstieg des Homocystein spiegels fördert die Entstehung verschiedener Erkrankungen.

Homocystein

Homocystein entsteht durch Demethylierung der Aminosäure Methionin, als Zwischenprodukt des Methylstoffwechsels. Eine verminderte Kapazität, Homocystein zu Methionin zu remethylieren, führt zum Anstieg der Konzentrationen. Erhöhte Homocysteinspiegel werden mit dem vermehrten Auftreten von Gefäßschäden und neurologischen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Homocystein kann mit körpereigenen Proteinen reagieren, die dadurch in ihrer Funktion beeinträchtigt werden (1). Im Vergleich zu einem Homocysteinspiegel von $< 10,8 \mu\text{mol/l}$ konnte bei einem Spiegel von $> 14,0 \mu\text{mol/l}$ ein fast dreifach erhöhtes Risiko aufgezeigt werden, im Alter an einer Demenz zu erkranken (2). Erhöhtes Homocystein wird als unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfall, Myokardinfarkt und andere vaskuläre Ereignisse betrachtet. Neben einer direkten Schädigung der Endothelzellen der Blutgefäße oxidiert Homocystein Lipoproteine, die in den Arterienwänden von Makrophagen aufgenommen und gespeichert werden.

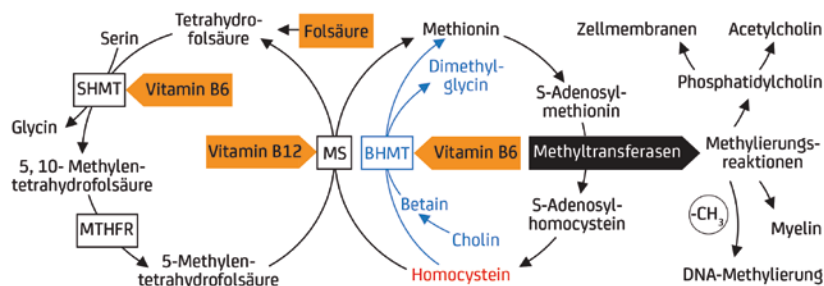


Abb. 1: Folsäure, Vitamin B6, B12 und Cholin sind von essentieller Bedeutung für den Methylstoffwechsel. Über das Vitamin B6-abhängige Enzym Serin-Hydroxymethyltransferase (SHMT) kann Tetrahydrofolsäure mit einer Methylengruppe aus der Aminosäure Serin beladen werden. Das Enzym Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) reduziert die entstandene 5,10-Methylen-tetrahydrofolsäure. Über die Vitamin-B12-abhängige Methionin-Synthase (MS) können Methylgruppen auf Homocystein übertragen werden, das dadurch zu Methionin „remethyliert“ wird. Alternativ kann Homocystein durch das Vitamin-B6-abhängige Enzym Betain-Homocystein-Methyl-Transferase

(BHMT) remethyliert werden (blau). Die erforderlichen Methylgruppen stammen dabei überwiegend aus Cholin. Methionin kann mit Adenosin-triphosphat (ATP) zu S-Adenosylmethionin (SAMe) umgesetzt werden, das den zentralen Methylgruppenspendor des Stoffwechsels darstellt. SAMe ist von entscheidender Bedeutung für die Bildung des Membranphospholipids Phosphatidylcholin, das in sog. cholinergen Nervenzellen für die Synthese des Neurotransmitters Acetylcholin herangezogen wird. Methylgruppen werden auch für den Aufbau des Myelins benötigt, das die Axone bestimmter Nervenzellen elektrisch isoliert. Über die Methylierung der DNA wird ebenfalls die Funktion der Gene gesteuert.

Die Fettüberladung der Makrophagen führt zur Bildung von Schaumzellen, was als ursächlicher Faktor für die Entstehung der Arteriosklerose angesehen wird (Abb. 2).

Folsäure

Folsäure ist die Vorstufe des Coenzym Tetrahydrofolsäure, das im Stoffwechsel Methylgruppen liefern kann. Aufgrund der Beteiligung an der DNA-Synthese kann sich ein Mangel an Folsäure oder Vitamin B12 im Krankheitsbild der megaloblastären Anämie äußern. Eine Einschränkung der DNA-Synthese führt dabei zu einer Hemmung der Bildung von Blutzellen und zu vergrößerten Erythrozyten (Megaloblasten). Eine unzureichende Folsäureversorgung kann jedoch auch bei ansonsten unauffälligem Blutbild mit neurologischen Störungen und Depressionen assoziiert sein (3). In einer neueren Untersuchung mit fast 4.000 Teilnehmern korrelierte das Risiko für Demenzerkrankungen deutlich invers mit dem Folsäurestatus (4). Das Enzym Methylentetrahydrofolat-Reduktase katalysiert die Umwandlung von 5,10-Methylen-tetrahydrofolsäure in die Wirkform 5-Methyl-tetrahydrofolsäure (5-MTHF). Genetische Polymorphismen des MTHFR-Gens sind weit verbreitet und werden mit erhöhten Homocysteinspiegeln in Verbindung gebracht. Eine Folsäuresupplementation kann zur Normalisierung der Homocysteinspiegel beitragen (5). Im Vergleich zu Folsäure führt die Wirkform 5-MTHF nach oraler Aufnahme zu einem ausgeprägteren Anstieg der Folatspiegel (6).

Vitamin B6

Vitamin B6 bildet einen essentiellen Co-faktor für mehr als 140 enzymatische Reaktionen. Es ist involviert in den Stoffwechsel von Aminosäuren, Kohlenhydraten, Fetten und Neurotransmittern. Vitamin B6 ist ebenfalls notwendig für einen zweiten Abbaueg des Homocysteins. Bei der sog. Transsulfurierung wird das Stoffwechselintermediat über die Vitamin-B6-abhängige Cystationin-β-Synthase zu Cystathionin abgebaut, das zur Taurin- und Glutathionsynthese

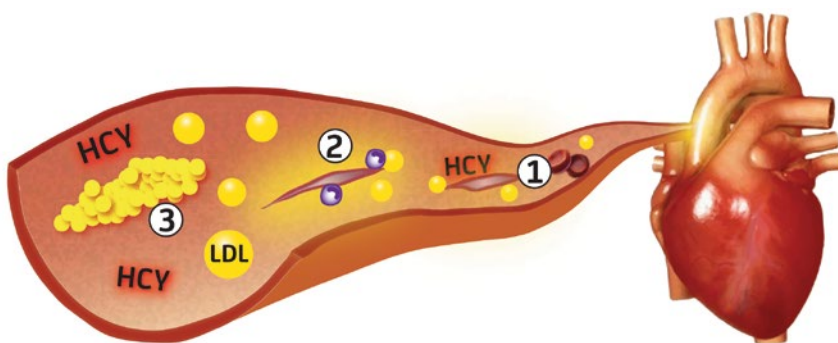


Abb. 2: Erhöhte Homocysteinspiegel fördern die Entstehung von Herz-Kreislaufkrankungen. Homocystein (HCY) führt in den Blutgefäßen zu Endothelverletzungen und zur Oxidation von

Low-Density-Lipoprotein (LDL) (1). Die Aktivierung von Makrophagen im Bereich der Läsionen löst die Bildung von Entzündungsherden aus (2). Die Makrophagen nehmen oxidierte LDL-Partikel auf und entwickeln Schaumzellen (3).

herangezogen werden kann. Dieser Stoffwechselweg ist jedoch beschränkt auf bestimmte Organe wie Leber, Niere, Pankreas und das Gehirn.

In einer Untersuchung mit 155 Teilnehmern im Alter zwischen 60 und 88 Jahren wurden der Vitamin-B6-Status sowie die Aufnahme des Vitamins ermittelt. Bei der Auswertung kognitiver Funktionstests zu Studienbeginn und nach vier Jahren zeigte sich, dass eine niedrige Vitamin-B6-Zufuhr ($\leq 1,4$ mg/Tag) mit einem 3,5-fach erhöhten Risiko assoziiert war, einen beschleunigten Abbau kognitiver Funktionen zu erleiden (7). Eine höhere Vitamin-B6-Aufnahme im jungen Erwachsenenalter scheint zudem mit einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit im mittleren Lebensalter zu korrelieren (8).

Vitamin B12

Im Gegensatz zu anderen B-Vitaminen ist Vitamin B12 kaum in pflanzlichen Lebensmitteln enthalten. Es ist von essentieller Bedeutung für die Funktion der Methylmalonyl-CoA-Mutase, die Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA umsetzt. Succinyl-CoA ist ein wichtiges Intermediat des Energiestoffwechsels. Als Coenzym der Methionin-Synthase

ist Vitamin B12 am Methylgruppenstoffwechsel beteiligt. Klinische Untersuchungen konnten eine inverse Korrelation zwischen den Vitamin-B12- und Homocystein-Blutkonzentrationen aufzeigen (5). Das Vitamin spielt eine bedeutende Rolle für die Funktion des zentralen Nervensystems. Untersuchungen deuten darauf hin, dass höhere Vitamin-B12-Blutspiegel im Vergleich zu einem als „normal“ bewerteten Status mit verbesserten kognitiven Funktionen im Alter einhergehen (9).

Sogenannte sekundäre Demenzen bezeichnen neurologischen Störungen, die durch Vitaminmangel, Alkoholabusus oder neurotoxische Wirkungen bestimmter Medikamente verursacht werden können. Im Gegensatz zur primären Demenz ist die sekundäre Demenz seltener, kann jedoch mitunter vollständig geheilt werden, wenn die auslösende Ursache früh genug erkannt und beseitigt wird.

Eine sekundäre Demenz kann in Folge eines Mangels an Vitamin B12 und/oder Folsäure entstehen. Über den Methylstoffwechsel sind die Vitamine in den Aufbau des Myelins involviert. Neben anderen neurologischen Symptomen äußert sich eine Störung der Myelinsynthese in Missempfindungen in den Extremitäten (Polyneuropathie). Die Behandlung

eines Vitamin-B12-Defizits mit Folsäure bzw. die Behandlung eines Folsäuredefizits mit Vitamin B12 kann die entstehenden neurologischen Schäden verstärken. Hämatologische Marker, die einen Mangel der Vitamine anzeigen, können in der Folge verfälscht werden. Vitamin B12 sollte deshalb zusammen mit Folsäure supplementiert werden (10).

Im Alter tritt vor allem eine Unterversorgung mit Vitamin B12 häufig auf. Cobalamin wird im sauren Milieu des Magens an den sog. Intrinsic-Faktor gebunden. Die Resorption des Cobalamin-Intrinsic-Faktor-Komplexes erfolgt im terminalen Ileum. Die Einnahme von Protonenpumpen-Hemmern führt zur verminderten Produktion von Magensäure. Dadurch kann ebenfalls die Bindung von Cobalamin an den Intrinsic-Faktor gehemmt werden. Dagegen scheint das Antidiabetikum Metformin mit der Resorption von Cobalamin im unteren Dünndarm zu interferieren. Beide Medikationen können ein Cobalamin-Defizit begünstigen. Es wurde berichtet, dass etwa 15% der Über-60-Jährigen einen unzureichenden Vitamin-B12-Status aufweisen. Dies wird bei etwa 45% der Betroffenen mit Polyneuropathie bzw. bei etwa 23% der Betroffenen mit anderen neurologischen Symptomen in Verbindung gebracht (11).

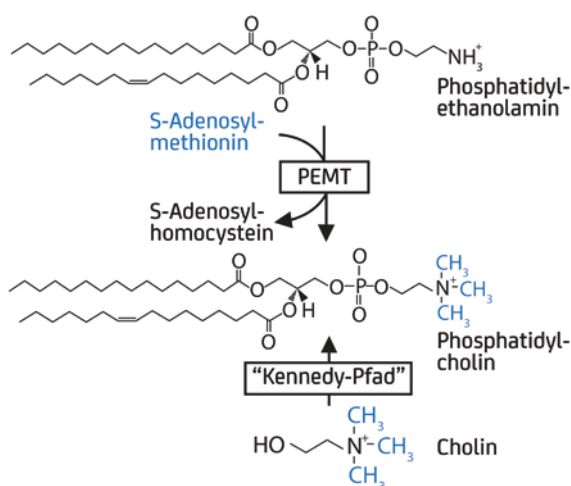


Abb. 3: Phosphatidylcholin, das mengenmäßig prominenteste Phospholipid in Zellmembranen, kann endogen synthetisiert werden, indem Methylgruppen (blau) von S-Adenosylmethionin auf Phosphatidylethanolamin übertragen werden. Nach dem involvierten Enzym Phosphatidylethanolamin-Methyltransferase (PEMT) wird dieser Syntheseweg „PEMT-Pfad“ genannt. Über den sog. „Kennedy-Pfad“, der von mehreren Enzymen abhängig ist, kann Phosphatidylcholin ebenfalls, ausgehend von Cholin, synthetisiert werden. Die beiden Synthesewege können sich gegenseitig teilweise kompensieren.

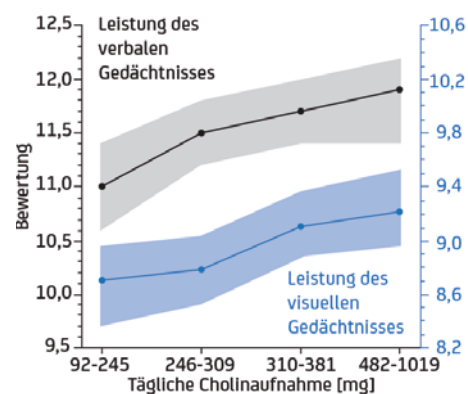


Abb. 4: Die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der durchschnittlichen täglichen Cholinaufnahme und der Leistung des verbalen und visuellen Gedächtnisses zeigt eine positive Korrelation (nach 15).

Cholin

In Form des Phospholipids Phosphatidylcholin kann Cholin endogen synthetisiert werden, indem drei Methylgruppen durch das SAMe-abhängige Enzym Phosphatidylethanolamin-Methyltransferase (PEMT) auf Phosphatidylethanolamin übertragen werden. Eine alternative Syntheseroute des Phosphatidylcholins besteht im Kennedy-Pfad, der jedoch Cholin erfordert (Abb. 3). Es wurden verbreitete Mutationen des PEMT-Gens nachgewiesen, die die Funktion des codierten Enzyms einschränken. Eine verminderte Phosphatidylcholin-Synthese über den PEMT-Pfad kann über den Kennedy-Pfad kompensiert werden, erfordert jedoch die Verfügbarkeit von Cholin. Für Träger entsprechender genetischer Polymorphismen ist eine ausreichende Cholinzufuhr deshalb von besonderer Relevanz (12).

Phosphatidylcholin ist von essentieller Bedeutung für den Fettstoffwechsel und die Leberfunktion. In der Leber werden Fette in sog. Lipoproteine „verpackt“ ins Blut abgegeben. Die Hülle der Lipoproteine besteht zu einem großen Teil aus Phosphatidylcholin. Eine unzureichende Zufuhr von Cholin mit der Nahrung ist mit einer Verfettung der Leber assoziiert, da Fette zunehmend in der Leber akkumulieren. Vor diesem Hintergrund wurden von der EFSA angemessene tägliche Zufuhrmengen von 400 mg Cholin für Erwachsene befürwortet. Entsprechende Empfehlungen für Schwangere und Stillende liegen bei 480 mg bzw. 550 mg. Untersuchungen zeigen jedoch, dass die angeratenen Aufnahmemengen häufig nicht erreicht werden (13).

Ausreichende Mengen an Phosphatidylcholin sind eine Voraussetzung für die Funktion von Nervenzellen, die Acetylcholin als Neurotransmitter verwenden. In cholinergen Neuronen dient das Phospholipid als Reservoir für Cholin, das für die Synthese des Acetylcholins benötigt wird (14). Eine positive Korrelation der kognitiven Leistungsfähigkeit mit der Cholinversorgung konnte in klinischen Studien nachgewiesen werden (Abb. 4) (15). In einer Untersuchung mit mehr als 2.000 Teilnehmern zwischen 70 und 74 Jahren waren kognitive Einbußen

besonders dann mit niedrigen Cholin-Spiegeln assoziiert, wenn gleichzeitig niedrige Vitamin-B12-Spiegel gemessen wurden (16).

Eine höhere Cholinaufnahme begünstigt ebenfalls eine Senkung der Homocysteinspiegel. Eine inverse Beziehung zwischen der Zufuhr und den Werten des Homocysteins konnte in wissenschaftlichen Untersuchungen herausgestellt werden (17).

Literatur:

- (1) Jakubowski, H., *Physiological reviews*, 99(1), 555-604 (2018)
- (2) Whalley, L. J., Duthie, S. J., et al., *European journal of nutrition*, 53(1), 277-285 (2014)
- (3) Young, S. N., *Journal of psychiatry & neuroscience*, 32(2), 80 (2007)
- (4) Jang, S., Han, J. W., et al., *Psychiatry Investigation*, 16(7), 532-538 (2019)
- (5) Dos Santos, E. F., Busanello, E. N. B., et al., *Metabolic brain disease*, 24(2), 257-269 (2009)
- (6) Prinz-Langenohl, R., Brämswig, S., et al., *British journal of pharmacology*, 158(8), 2014-2021 (2009)
- (7) Hughes, C., Ward, M., et al., *Nutrients*, 9(1), 53 (2017)
- (8) Fortune, N. C., Harville, E. W., et al., *The American journal of clinical nutrition*, 109(6), 1656-1663 (2019)
- (9) Köbe, T., Witte, A. V., et al., *The American journal of clinical nutrition*, 103(4), 1045-1054 (2016)
- (10) Martin, D. C., *Clinics in geriatric medicine*, 4(4), 841-852 (1988)
- (11) Andrès, E., Affenberger, S., et al., *The American journal of medicine*, 118(10), 1154-1159 (2005)
- (12) Fischer, L. M., da Costa, K. A., et al., *The American journal of clinical nutrition*, 92(5), 1113-1119 (2010)
- (13) Vennemann, F. B., Ioannidou, S., et al., *British journal of nutrition*, 114(12), 2046-2055 (2015)

(14) Blusztajn, J. K., Liscovitch, M., et al., *Journal of neural transmission. Supplementum*, 24, 247-259 (1987)

(15) Blusztajn, J., Slack, B., et al., *Nutrients*, 9(8), 815 (2017)

(16) Nurk, E., Refsum, H., et al., *British Journal of Nutrition*, 109(3), 511-519 (2013)

(17) Cho, E., Zeisel, S. H., et al., *The American journal of clinical nutrition*, 83(4), 905-911. (2006)

Grafiken: vom Autor



Autor:

Philipp Gebhardt ist als Ingenieur und Produktentwickler in der Lebensmittelindustrie tätig. Als freier Autor schreibt er Fachbeiträge zu den Themen Ernährung und Gesundheit.

Philipp Gebhardt
M.Sc. Lebensmitteltechnologie
Dipl.-Chemieingenieur (FH)
p.gebhardt@mitotherapie.de
www.mitotherapie.de