

Schlauere Babys durch Cholin?



POSITIVE EFFEKTE EINES VERNACHLÄSSIGTEN MIKRONÄHRSTOFFS

Bei normalem Verlauf dauert die Schwangerschaft von der Befruchtung der Eizelle bis zur Geburt durchschnittlich 38 Wochen. Die Entwicklung von Gehirn und Nervensystem beginnt beim werdenden Kind mit der dritten Schwangerschaftswoche. Bis zum Ende der achten Woche sind Gehirn und Rückenmark fast vollständig angelegt. In den folgenden Wochen und Monaten werden unzählige Nervenzellen durch Zellteilung gebildet. Bereits im Mutterleib nimmt das Gehirn des Ungeborenen Informationen auf. Man nimmt an, dass das Erlernen der Muttersprache durch das Wahrnehmen der Sprache der Eltern bereits vor der Geburt beginnt. Für die Entwicklung des Kindes spielt die Ernährung während der Schwangerschaft und Stillzeit eine wichtige Rolle. Wegen des erhöhten Bedarfs an Mikronährstoffen werden besondere Zufuhrempfehlungen für Schwangere und Stillende angegeben.

Der Methylstoffwechsel

Mit der Nahrung werden täglich etwa 50 mmol „labile“ Methylgruppen aufgenommen. Dies sind $-CH_3$ -Einheiten, die im Stoffwechsel auf andere Verbindungen übertragen werden können. Methylgruppen können aus bestimmten Aminosäuren wie Methionin bereitgestellt werden. Die

überwiegende Quelle (ca. 60%) bildet jedoch Cholin, das in Form des Phospholipids Phosphatidylcholin in den Zellmembranen pflanzlicher und tierischer Zellen enthalten ist. Methylgruppen werden benötigt, um Homocystein zu Methionin zu „remethylieren“. Durch Reaktion mit Adenosintriphosphat (ATP) wird Methionin zu S-Adenosylmethionin, das den universellen Methylgruppendonator des Stoffwechsels darstellt. In den Methylstoffwechsel sind verschiedene Vitamine involviert. Vitamin B3 ist erforderlich, um die synthetische Folsäure in Tetrahydrofolsäure zu überführen. Über das Vitamin B2-abhängige Enzym Methyltetrahydrofolatreduktase (MTHFR) wird daraus die Wirkform 5,10-Methyltetrahydrofolsäure gebildet, die eine Methylgruppe über die Vitamin B12-abhängige Methioninsynthase auf Homocystein übertragen kann. Einen alternativen Weg für das Recycling des Homocysteins bietet das Vitamin B6-abhängige Enzym Betain-Homocysteinmethyltransferase, das Methylgruppen aus Betain als Substrat verwendet. Betain kann aus Cholin durch irreversible Oxidation in den Mitochondrien, den Kraftwerken der Zelle erhalten werden. Freies Cholin kann durch Phospholipasen und Diesterasen aus dem mit der Nahrung zugeführten Phosphatidylcholin gewonnen werden.

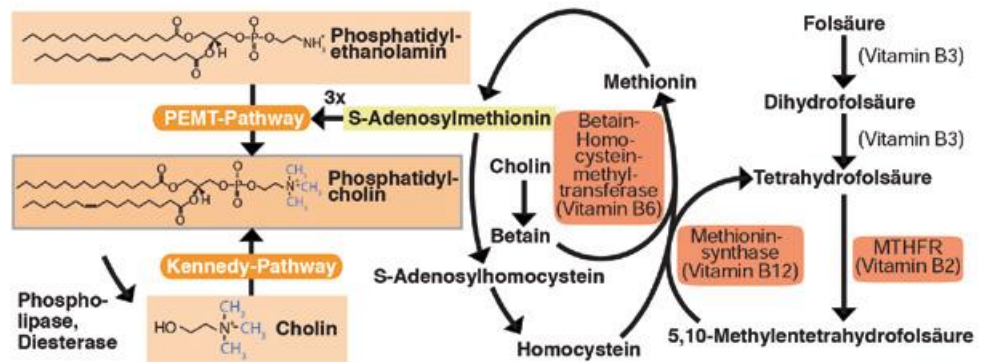


Abb. 1: Neben Folsäure sind die Vitamine B2, B3, B6 und B12 von essentieller Bedeutung für die Synthese des S-Adenosylmethionins, das Methylgruppen übertragen kann, die für die Herstellung der Nukleinbase Thymin, die Erzeugung bestimmter Methylierungsmuster der DNS sowie für die Bildung des Membranphospholipids Phosphatidylcholin benötigt werden. In Form des Phosphatidylcholins kann Cholin endogen synthetisiert werden, indem drei Methylgruppen auf Phosphatidylethanolamin übertragen werden („PEMT-Pathway“). Alternativ kann Phosphatidylcholin über den sog. Kennedy-Pathway gebildet werden, der jedoch Cholin als Substrat erfordert. Mit der Nahrung aufgenommenes Phosphatidylcholin wird durch Phospholipasen und Diesterasen in freies Cholin umgewandelt, das für die Stoffwechselprozesse zur Verfügung steht.

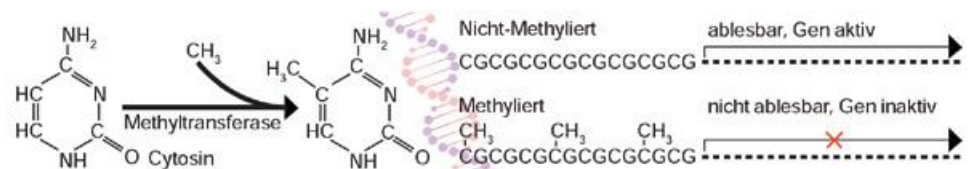


Abb. 2: Über Methyltransferasen werden CH₃-Gruppen von S-Adenosylmethionin auf Cytosin übertragen. Gene, die an bestimmten Stellen die methylierte Form 5-Methylcytosin enthalten sind inaktiv, sie werden nicht abgelesen.

Über bestimmte Enzyme, sog. Methyltransferasen können die CH₃-Einheiten von S-Adenosylmethionin auf Phosphatidylethanolamin übertragen werden. Das Enzym Phosphatidylethanolamin-Methyltransferase (PEMT) katalysiert dabei die Bildung des mengenmäßig relevantesten Zellmembran-Phospholipids Phosphatidylcholin. Alternativ kann Phosphatidylcholin über den sog. Kennedy-Pfad gebildet werden, der jedoch Cholin als Substrat erfordert (Abb. 1). Da Phosphatidylcholin für den Aufbau von Zellmembranen benötigt wird, spielt es eine entscheidende Rolle für das Wachstum und die Entwicklung des Kindes. Der Methylstoffwechsel hat zudem weitere wichtige Funktionen. Für die Zellteilung sind Methylierungsreaktionen erforderlich, um die Nukleinbase Thymin (5-Methyluracil) synthetisieren zu können. Daneben steuern bestimmte Methylierungsmuster der DNS die Funktion der Gene.

Methylierung der DNS

Methylierungsreaktionen spielen während der Embryogenese eine entscheidende Rolle bei der Programmierung der Funktion der Gene. Bestimmte Nukleinbasen der DNS werden durch Übertragung von Methylgruppen von S-Adenosylmethionin methyliert. Die methylierten Gene werden

für Transkriptionsprozesse inaktiviert, da sie in dieser Form nicht abgelesen werden können (Abb. 2). Es wird angenommen, dass eine verminderte Methylierungskapazität, die in Folge eines Folatmangels entstehen kann, über fehlerhafte Methylierungsmuster mit einem erhöhten Risiko für Neuralrohrdefekte verbunden ist.^[1]

Folsäure

Folsäure ist die synthetische Vorstufe des Coenzym Tetrahydrofolsäure, das im Stoffwechsel Methylgruppen liefern kann. Natürliche Formen des Vitamins werden Folate genannt. Aufgrund der Beteiligung an der DNS-Synthese äußert sich ein gravierender Folatmangel in einer abnormen Reifung sich schnell teilender Zellen. Neben einer Atrophie der Schleimhaut der Zunge (Glossitis, „Lackzunge“) und Schäden der gastrointestinalen Mucosa können deshalb abnorm vergrößerte Blutzellen („Megaloblasten“) auftreten. In Deutschland ist eine Unterversorgung weit verbreitet. Laut Daten der Nationale Verzehrsstudie II erreichten bis zu 90% der Bevölkerung die damals empfohlenen täglichen Zufuhrmengen von 200 µg nicht (Abb. 3). Im Sommer 2013 hat die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) die Referenzwerte für die Zufuhr von Folat

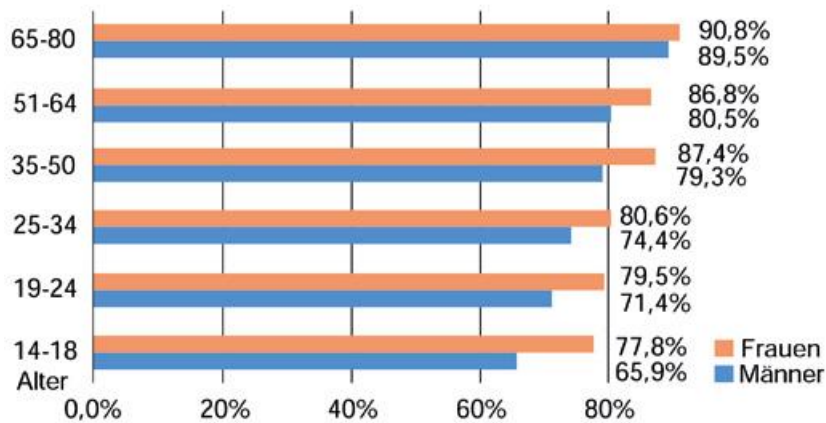


Abb. 3: Prozent in verschiedenen Altersgruppen, die die damals empfohlene tägliche Zufuhr von Folat nicht erreichten (Daten aus der Nationale Verzehrsstudie II, Max-Rubner-Institut. (2008)).

für Jugendliche und Erwachsene auf täglich 300 µg erhöht. Wegen eines erhöhten Bedarfs liegen die Zufuhrempfehlungen für Schwangere und Stillende bei 550 µg bzw. 450 µg täglich. Ein besonderes Risiko für eine unzureichende Versorgung besteht bei der Einnahme oraler Kontrazeptiva. Demnach geht die Einnahme der Pille mit einer verminderten Aufnahme sowie mit einer erhöhten Verstoffwechslung des Vitamins einher, sodass der Bedarf bei oraler Kontrazeption ansteigt.^[2] Aufgrund der allgemein schlechten Versorgungssituation und der offensichtlichen Verbindung zwischen Folatmangel und Neuralrohrdefekten wird die Wichtigkeit einer Folsäuresubstitution vor und während einer Schwangerschaft immer wieder betont. Da der Aufbau eines ausreichenden Folatpiegels einige Wochen dauern kann und grundlegende Zellteilungsprozesse bereits in den ersten Schwangerschaftswochen stattfinden wird eine zusätzliche Zufuhr mindestens vier Wochen vor einer geplanten Schwangerschaft empfohlen.

Vitamin B12

Als Coenzym des Enzyms Methioninsynthase spielt auch Vitamin B12 (Cobalamin) eine essentielle Rolle im Methylstoffwechsel. Cobalamin wird von Mikroorganismen synthetisiert und ist hauptsächlich in Lebensmitteln tierischen Ursprungs enthalten. Aufgrund der Beteiligung an der DNS-Synthese führt ein Vitamin B12-Mangel gleichermaßen zum Krankheitsbild der megaloblastären Anämie. In Deutschland ist auch eine Unterversorgung mit Vitamin B12 weit verbreitet. Laut Daten der Nationale Verzehrsstudie II erreichten bis zu 33% der Bevölkerung die empfohlenen Zufuhrmengen nicht, wobei eine schlechte Versorgungslage vor allem bei Frauen im gebärfähigen Alter vorlag. Die täglichen Zufuhrempfehlungen liegen bei Erwachsenen bei 4 µg bzw. bei Schwangeren und Stillenden bei 4,5 und 5,5 µg. Möglicherweise kann eine zusätzliche Zufuhr die Entwicklung des Kindes in positiver Weise beeinflussen. Eine klinische Untersuchung mit 218 Kindern konnte ein verbessertes sprachliches Ausdrucksvermögen im Alter von 30 Monaten aufzeigen, wenn die Mütter während der Schwangerschaft und sechs Wochen nach der Geburt Vitamin B12 supplementierten.^[3]

Cholin

Lebensmittel	Cholin mg/ 100 g
Eier	251,00
Hühnchen	78,74
Rindfleisch	78,15
Lachs	65,45
Erdnüsse	52,47
Milchschokolade	46,11
Erbsen	27,51
Käse	18,42
Joghurt	15,20
Vollmilch	14,29
Weißbrot	12,17
Zwiebel	9,92
Nudeln	6,66
Äpfel	3,44
Reis	2,08

Tab. 1: Cholingehalt ausgewählter Lebensmittel in mg/100 g [nach 4]. In der Nahrung ist Cholin überwiegend in Form des Phospholipids Phosphatidylcholin enthalten.

Da Cholin in Form des Phospholipids Phosphatidylcholin endogen synthetisiert werden kann, stellt der Mikronährstoff kein Vitamin per Definition dar. Genetische Variationen, sog. Einzelnukleotid-Polymorphismen des Gens der Phosphatidylethanolamin-Methyltransferase, die diese endogene Synthese katalysiert, sind jedoch weit verbreitet. Sie führen zu einer verminderten Aktivität des Enzyms und schränken die Kapazität der körpereigenen Cholinsynthese ein. Über den Kennedy-Pathway kann Phosphatidylcholin alternativ synthetisiert werden (Abb. 1). Da diese Synthese jedoch Cholin als Substrat erfordert, ist eine ausreichende Aufnahme mit der Nahrung eine Voraussetzung für eine adäquate Bildung des Phospholipids. Bei den meisten Menschen scheint eine zusätzliche Zufuhr von Cholin mit der Nahrung, auch bei normaler Funktion der Phosphatidylethanolamin-Methyltransferase erforderlich zu sein. Da der Nährstoff in Form des Phosphatidylcholins in den Membranen pflanzlicher und tierischer Zellen enthalten ist, ist dies grundsätzlich gegeben. Jedoch ist die Aufnahme meist gering und eine unzureichende Zufuhr insbesondere durch das Meiden cholesterin- und fettreicher Speisen möglich, da gerade diese Lebensmittel relevante Mengen enthalten (Tab. 1). Die Europäische

Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) weist auf die Relevanz einer ausreichenden Cholinaufnahme hin und hat deshalb angemessene tägliche Aufnahmemengen von 400 mg für Erwachsene festgelegt. Aufgrund des erhöhten Bedarfs werden für Schwangere und Stillende 480 mg bzw. 520 mg Cholin empfohlen.^[5] Wie aus Daten der EFSA berechnet wurde, beträgt die durchschnittliche tägliche Cholinaufnahme jedoch nur zwischen 291 und 468 mg.^[6]

Neben seiner Rolle als wichtigstes Phospholipid in Zellmembranen ist Phosphatidylcholin an der Signalübertragung in bestimmten Synapsen beteiligt. In den Zellmembranen von Neuronen, die Acetylcholin als Neurotransmitter verwenden, dient es als Substrat für dessen Synthese. Da eine erhöhte Cholinaufnahme während der Schwangerschaft mit günstigen Effekten auf psychische Gesundheit des Kindes im späteren Leben in Verbindung gebracht wird, bietet sich eine zusätzliche Zufuhr an, um die Versorgung sicherzustellen.^[7] Eine neuere Untersuchung (2018) konnte die positiven Effekte einer erhöhten Cholinzufuhr während der Schwangerschaft auf die Entwicklung des Kindes bestätigen. Dabei nahmen werdende Mütter ab dem dritten Trimester entweder eine, als „normal“ bewertete Menge von 450 mg Cholin auf oder eine



Autor

Dipl. Ing. Philipp Gebhardt

Dipl.-Ing. Chemie (FH), Lebensmittel- und Pharmaanalytik

Herr Dipl. Ing. Philipp Gebhardt arbeitet als Ingenieur in der Lebensmittel- und Pharmaindustrie. Berufsstationen im Bereich der Produktentwicklung von Nahrungsergänzungsmitteln und im Produktmanagement

von Nutraceuticals weckten sein Interesse für den präventiven und therapeutischen Einsatz natürlicher Stoffe. Als freier Wissenschaftsjournalist schreibt er für Fachzeitschriften wie Akom, Co. med, Naturheilpraxis, OM & Ernährung, Vitalstoffe, Wellness Foods and Supplements und Nutrition-Press

angereicherte Nahrung mit insgesamt 930 mg Cholin pro Tag. Die erhöhte Cholinaufnahme führte bei den Kindern zu einer deutlich schnelleren Reaktionsgeschwindigkeit, gemessen als Reaktion der Augen auf bewegte Bilder, die noch im Alter von vierzehn Monaten nachweisbar war (Abb. 4).^[8] Angesichts dieser Zusammenhänge ist es unverstänlich, dass die DGE den Mikronährstoff Cholin in ihren Empfehlungen ignoriert. «

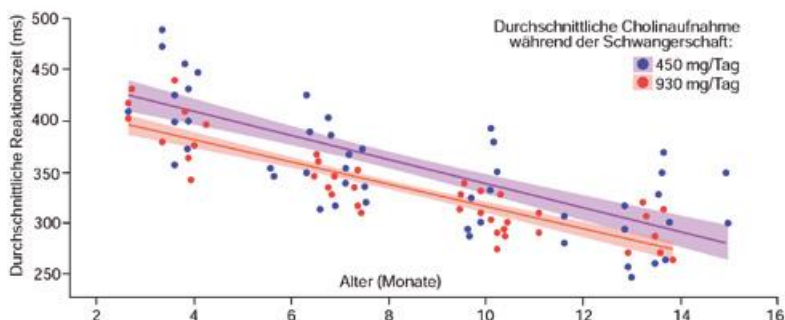


Abb. 4: Eine höhere Cholinaufnahme während der Schwangerschaft ist bei den Kindern mit einer verbesserten Reaktionsgeschwindigkeit (Reaktion der Augen auf bewegte Bilder) assoziiert, die noch im Alter von 14 Monaten messbar ist.^[8]

Literatur

- [1] McKay, J. A., Williams, E. A., & Mathers, J. C. (2004). Folate and DNA methylation during in utero development and aging. *Biochemical Society Transactions*, 32(6), 1006-7.
- [2] Palmery, M., Saraceno, A., Vaiarelli, A., & Carlomagno, G. (2013). Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(13), 1804-13.
- [3] Thomas, S., Thomas, T., Bosch, R. J., Ramthal, A., Bellinger, D. C., Kurpad, A. V., ... & Srinivasan, K. (2019). Effect of maternal vitamin b12 supplementation on cognitive outcomes in south indian children: a randomized controlled clinical trial. *Maternal and child health journal*, 23(2), 155-163.
- [4] Zeisel, S. H., Mar, M. H., Howe, J. C., & Holden, J. M. (2003). Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. *The Journal of nutrition*, 133(5), 1302-1307.
- [5] EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientific opinion on Dietary Reference Values for choline. *EFSA Journal* 2016;14(8):4484, 70 pp.
- [6] Vennemann, F. B., Ioannidou, S., Valsta, L. M., Dumas, C., Ocké, M. C., Mensink, G. B., ... & Mattison, I. (2015). Dietary intake and food sources of choline in European populations. *British journal of nutrition*, 114(12), 2046-2055.
- [7] Ross, R. G., Hunter, S. K., McCarthy, L., Beuler, J., Hutchison, A. K., Wagner, B. D., ... & Freedman, R. (2013). Perinatal choline effects on neonatal pathophysiology related to later schizophrenia risk. *American Journal of Psychiatry*, 170(3), 290-298.
- [8] Caudill, M. A., Strupp, B. J., Muscalu, L., Nevins, J. E., & Canfield, R. L. (2018). Maternal choline supplementation during the third trimester of pregnancy improves infant information processing speed: a randomized, double-blind, controlled feeding study. *The FASEB Journal*, 32(4), 2172-2180.

Gekürztes Literaturverzeichnis

- [1] McKay, J. A., Williams, E. A., et al., *Biochemical Society Transactions*, 32(6), 1006-7 (2004)
- [2] Palmery, M., Saraceno, A., et al., *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(13), 1804-13 (2013)
- [3] Thomas, S., Thomas, T., et al., *Maternal and child health journal*, 23(2), 155-163 (2019)
- [4] Zeisel, S. H., Mar, M. H., et al., *The Journal of nutrition*, 133(5), 1302-1307 (2003)
- [5] EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), *EFSA Journal* 2016;14(8):4484, 70 pp. (2016)
- [6] Vennemann, F. B., Ioannidou, S., et al., *British journal of nutrition*, 114(12), 2046-2055 (2015)
- [7] Ross, R. G., Hunter, S. K., et al., *American Journal of Psychiatry*, 170(3), 290-298 (2013)
- [8] Caudill, M. A., Strupp, B. J., et al., *The FASEB Journal*, 32(4), 2172-2180 (2018)