

Philipp Gebhardt

## Der Methylstoffwechsel während der Schwangerschaft – Mikronährstoffe, die die Entwicklung des Kindes fördern

Die Schwangerschaft bezeichnet den Zeitraum von der Befruchtung der Eizelle bis zur Geburt des Kindes. Die Zeit, in der das Ungeborene im Körper der werdenden Mutter zu einem Kind heranreift, geht mit einem erhöhten Energie- und Nährstoffbedarf einher, sodass für schwangere Frauen besondere Zufuhrempfehlungen gegeben werden. Aufgrund ihrer Schlüsselrolle im Methylstoffwechsel, der von essentieller Bedeutung für Zellteilungsprozesse ist, wird eine ausreichende Zufuhr von Folsäure dabei besonders betont. In den Methylstoffwechsel sind zudem weitere Mikronährstoffe involviert, die die Entwicklung des Kindes auch nach der Geburt in positiver Weise beeinflussen können.

Bei normalem Verlauf dauert der Zeitraum von der Befruchtung der Eizelle bis zur Geburt durchschnittlich 38 Wochen. Während der ersten Monate der Schwangerschaft entwickelt sich das Embryo besonders rasch. Ab der neunten Entwicklungswoche sind die inneren Organe ausgebildet und für das heranreifende Kind wird die Bezeichnung Fötus verwendet. Das Gewicht des Ungeborenen beträgt zu dieser Zeit nur etwa 2 Gramm, bei einer Größe von etwa 2,3 cm. Bis zur Geburt wird es auf ca. 3,4 kg anwachsen, die Größe wird im Bereich von 51 cm liegen. Die Ernährung spielt in der Schwangerschaft eine wichtige Rolle, da sie die Basis für die gesunde Entwicklung des neuen Erdenbürgers bildet. Für das Wachstum haben Methylierungsprozesse eine besondere Bedeutung, da Methylgruppen (-CH<sub>3</sub>) für die Herstellung der Nukleinbase Thymin (5-Methyluracil) erforderlich sind, die für die Synthese der DNS vor der Zellteilung benötigt wird. Die Methylierung der DNS steuert darüber hinaus die Funktion der Gene. Durch die Übertragung von Methylgruppen auf bestimmte Nukleinbasen

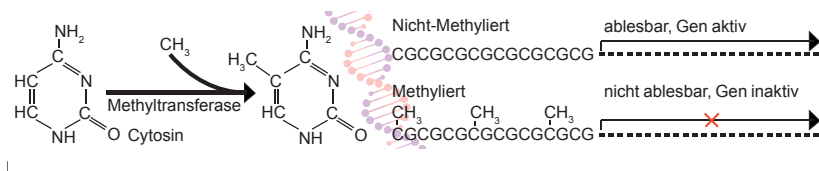


Abb. 1: Über Methyltransferasen werden CH<sub>3</sub>-Gruppen auf Cytosin übertragen. Gene, die an bestimmten Stellen die methylierte Form 5-Methylcytosin enthalten, sind inaktiv, sie werden nicht abgelesen.

werden diese für Transkriptionsprozesse inaktiviert, die Methylierung verhindert, dass die entsprechenden Gene abgelesen werden können (Abb. 1). Im Methylgruppenstoffwechsel ist Folsäure (Folat) von zentraler Bedeutung. Man nimmt an, dass ein Folat-Mangel während der Schwangerschaft über eine verminderte Methylierung bestimmter Gene mit einem erhöhten Risiko für Neuralrohrdefekte verbunden ist (1).

### Folsäure

Folat ist die Bezeichnung verschiedener natürlicher Formen des wasserlöslichen Vitamin B<sub>9</sub>, dessen stabilere, synthetische Form Folsäure genannt wird. Hülsenfrüchte wie Erbsen und

Linsen sind mit einem Gehalt von etwa 150 µg/100 g besonders reich an Folat. Gemüse wie Tomaten, Möhren und Paprika enthalten etwa 50 µg/100 g. Dagegen weisen Rindfleisch, aber auch Obst wie Äpfel, Birnen und Bananen mit etwa 10 – 15 µg/100 g lediglich einen geringen Folatgehalt auf. In Deutschland kommt eine Unterversorgung mit Folat häufig vor. Nach Daten der Nationalen Verzehrsstudie II (Max-Rubner-Institut, 2008) erreichten durchschnittlich 86% der Frauen die damals empfohlene tägliche Zufuhrmenge von 200 µg nicht (Abb. 2). Im Sommer 2013 wurden die Referenzwerte für die Folatzufuhr von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) für Jugendliche und Erwachsene auf

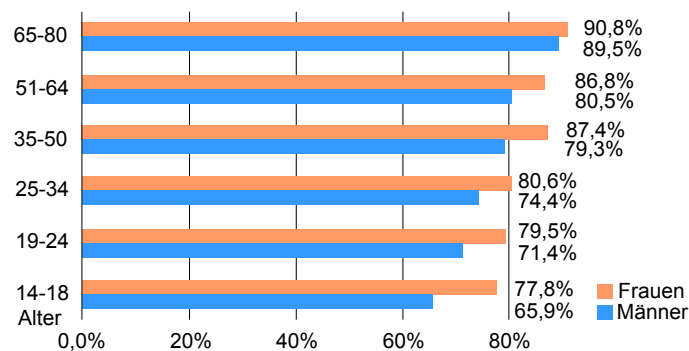


Abb. 2: Prozent in verschiedenen Altersgruppen, die die damals empfohlene tägliche Zufuhr von Folat nicht erreichten (Daten aus der Nationalen Verzehrsstudie II, Max-Rubner-Institut. (2008)).

täglich 300 µg erhöht. Für Schwangere und Stillende liegen die Zufuhrempfehlungen wegen des erhöhten Bedarfs bei 550 µg bzw. 450 µg täglich. Ein Risiko für eine unzureichende Folsäureversorgung besteht neben regelmäßigem Alkoholkonsum und Darmerkrankungen ebenfalls bei der Einnahme oraler Kontrazeptiva. Es wird angenommen, dass die Einnahme der Pille mit einer verminderten Aufnahme sowie einer erhöhten Verstoffwechslung des Vitamins verbunden ist, als Folge einer Aktivierung bestimmter Folat-abhängiger Enzyme (2). Eine Supplementation wird deshalb begleitend zur oralen Kontrazeption befürwortet.

Folat ist für Zellteilungs- und Wachstumsprozessen vor allem deshalb wichtig, da es in Form des Coenzym 5,10-Methylen tetrahydrofolsäure die Methylgruppen für die Remethylierung des Stoffwechselintermediats Homocystein zu Methionin liefert. Methionin kann mit Adenosin triphosphat (ATP) zu S-Adenosylmethionin reagieren, das den universellen Methylgruppendonor des Stoffwechsels darstellt. Für die Funktion des Methylstoffwechsels sind jedoch auch die Vitamine B2, B3, B6 und B12 in ausreichenden Konzentrationen erforderlich. Vitamin B3 wird benötigt, um Folsäure in Tetrahydrofolsäure zu überführen, die über das Vitamin-B2-abhängige Enzym Methylen tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) in ihre Wirkform gebracht wird. Homocystein kann durch Übertragung einer Methylgruppe durch das Vitamin-B12-abhängige Enzym Methioninsynthase zu Methionin recycelt werden. Einen alternativen Remethylierungsweg bietet das Vitamin-B6-abhängige Enzym Betain-Homocystein-Methyltransferase, das Methylgruppen aus Cholin bzw. seinem Oxidationsprodukt Betain auf Homocystein übertragen kann.

Neben der Bildung bestimmter Nukleobasen und der Methylierung der DNS werden CH<sub>3</sub>-Einheiten ebenfalls für die Herstellung des Phospholipids Phosphatidylcholin benötigt. Phosphatidylcholin kann endogen synthetisiert werden, indem drei Methylgruppen von S-Adenosylmethionin durch das Enzym Phosphatidylethanolamin-Methyltransferase

(PEMT) auf das Phospholipid Phosphatidylethanolamin übertragen werden (Abb. 3).

Sowohl Phosphatidylethanolamin als auch Phosphatidylcholin bilden Phospholipide, aus denen die charakteristischen Doppelschichten der Zellmembranen aufgebaut sind. In Form von Monolayern können sie Fetttropfen umhüllen und bilden essentielle Faktoren, die den Transport von Fetten in Form von Lipoproteinen im Blut ermöglichen.

Sowohl in der Hülle der Lipoproteine als auch in den Membranen gesunder Zellen ist Phosphatidylcholin, im Vergleich zu Phosphatidylethanolamin, in etwa dreimal höherer Konzentration enthalten. In den Synapsen von Acetylcholin-abhängigen Nervenzellen dient Phosphatidylcholin als Ausgangsstoff für die Bildung des Neurotransmitters. Eine ausreichende Verfügbarkeit von Phosphatidylcholin ist deshalb von entscheidender Bedeutung für das Wachstum und die

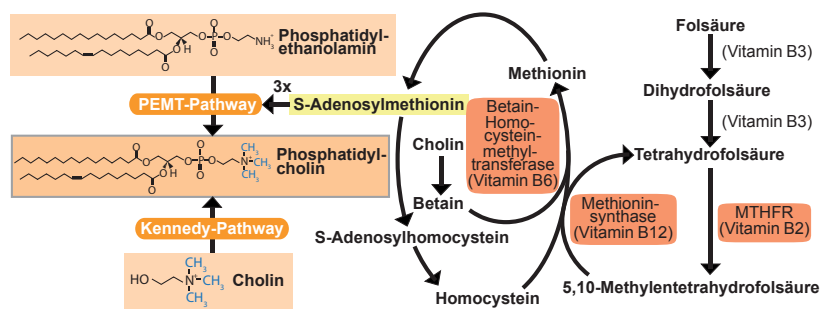


Abb. 3: Neben Folsäure sind die Vitamine B2, B3, B6 und B12 von essentieller Bedeutung für die Synthese des S-Adenosylmethionins, das Methylgruppen übertragen kann, die für die Herstellung der Nukleobase Thymin, die Erzeugung bestimmter Methylierungsmuster der DNS sowie für die Bildung des Membranphospholipids 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.

Entwicklung des Kindes.

## Vitamin B12

Vitamin B12 (Cobalamin) bildet das Coenzym des Enzyms Methioninsynthase, das Homocystein zu Methionin

remethylieren kann. Cobalamin wird von Mikroorganismen synthetisiert und ist hauptsächlich in Lebensmitteln

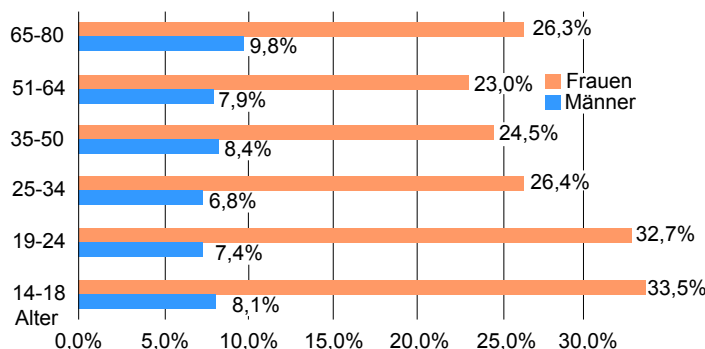


Abb. 4: Prozent in verschiedenen Altersgruppen, die die damals empfohlene tägliche Zufuhr von Vitamin B12 nicht erreichten (Daten aus der Nationalen Verzehrsstudie II, Max-Rubner-Institut. (2008)).

tierischen Ursprungs enthalten. Ein mittelgroßes Ei (60 g) enthält etwa 1 µg Cobalamin. Der Gehalt in 100 g Muskelfleisch beträgt zwischen 0,4 (Hühnchen) und 2 µg (Rindfleisch). Nach Daten der Nationalen Verzehrsstudie II (Max-Rubner-Institut, 2008) erreichten bis zu 33% der Frauen in Deutschland nicht die empfohlene tägliche Zufuhrmenge von 4 µg Vitamin B12 (Abb. 4). Wegen eines erhöhten Bedarfs liegen die Zufuhrempfehlungen für Schwangere und Stillende bei 4,5 µg bzw. 5,5 µg täglich. Cobalamin ist in pflanzlichen Lebensmitteln kaum enthalten, sodass eine Supplementation besonders bei veganer bzw. vegetarischer Ernährung erforderlich werden kann.

Da Vitamin B12 nach der Geburt über die Muttermilch aufgenommen wird, korreliert die Cobalaminversorgung des Kindes bei stillenden Frauen auch nach der Geburt mit der Versorgung der Mutter. Positive Wirkungen einer erhöhten Cobalaminzufuhr auf die Entwicklung des Kindes konnten in einer Untersuchung mit 218 Kindern im klinischen Umfeld herausgestellt werden. Gegenüber einer un-supplementierten Kontrollgruppe konnte dabei ein signifikant verbessertes sprachliches Ausdrucksvermögen im Alter von 30 Monaten aufgezeigt werden, wenn die Mütter während der Schwangerschaft und sechs Wochen nach der Geburt Vitamin B12 supplementierten (3).

## Cholin

Cholin stellt kein Vitamin per Definition dar, da der Mikronährstoff in Form des Phospholipids Phosphatidylcholin endogen synthetisiert werden kann. Bei den meisten Menschen reicht die Kapazität der körpereigenen Synthese jedoch nicht aus, um den Bedarf zu decken, sodass eine zusätzliche Zufuhr mit der Nahrung erforderlich ist. Das involvierte Enzym Phosphatidylethanolamin-Methyltransferase (PEMT) ist zudem häufig von genetisch bedingten Variationen betroffen, die eine verminderte Aktivität zur Folge haben und die Kapazität der körpereigenen Cholinsynthese einschränken. Sogenannte Einzelnukleotid-Polymorphismen des PEMT-Gens sind demnach weit

verbreitet und führen dazu, dass eine höhere Zufuhr an Cholin mit der Nahrung nötig ist, um ausreichende Mengen Phosphatidylcholin synthetisieren zu können. Neben dem PEMT-Pathway bildet der Kennedy-Pathway einen weiteren Syntheseweg des Phospholipids, der jedoch von der Vorstufe Cholin abhängig ist (Abb. 3). Polymorphismen des PEMT-Gens der Mutter wurden mit negativen Effekten auf die psychische Gesundheit des Kindes in Verbindung gebracht. Eine erhöhte Aufnahme von Cholin während der Schwangerschaft kann die kognitive Entwicklung des Kindes in positiver Weise beeinflussen. In Form des Phospholipids Phosphatidylcholin ist Cholin in der Nahrung in den Zellmembranen pflanzlicher und tierischer Zellen enthalten. Phosphatidylcholin wird besonders deshalb empfohlen, da durch die Zufuhr in Form der natürlichen Cholinquelle keine negativen Gesundheitseffekte zu erwarten sind (4).

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

angereicherte Nahrung mit insgesamt 930 mg Cholin pro Tag. Im Vergleich führte die erhöhte Cholinaufnahme 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. 5) (5). Cholin kommt in den Lebensmitteln in unterschiedlichen Mengen vor (Tab. 1), wobei Phosphatidylcholin (Lecithin) die wichtigste natürliche Quelle darstellt. Die Zufuhr mit der Nahrung kann vor allem dann vermindert sein, wenn Lebensmittel mit einem erhöhten Fett- und Cholesteringehalt gemieden werden, da vor allem diese Lebensmittel oft auch relevante Mengen an Cholin enthalten. Aufgrund eines erhöhten Bedarfs werden von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) während der Schwangerschaft und Stillzeit angemessene tägliche Aufnahmemengen von 480 mg bzw. 520 mg Cholin angeraten. Die entsprechende Empfehlung für Erwachsene wurde auf täglich 400 mg festgelegt (6). Wie aus Daten der EFSA berechnet wurde, beträgt die durchschnittliche tägliche Cholinaufnahme jedoch nur zwischen 291 und 468 mg (7). Vor dem Hintergrund einer begrenzten körpereigenen Synthesekapazität und

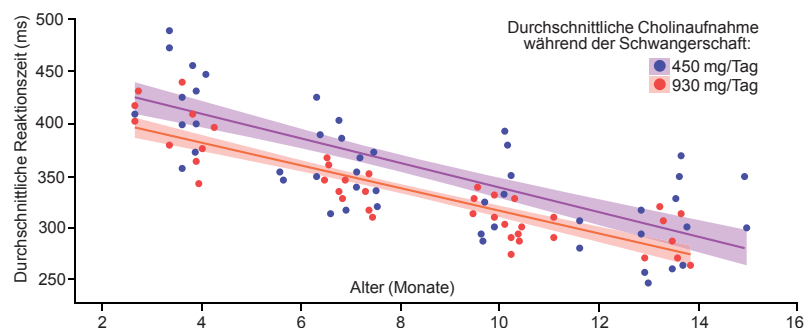


Abb. 5: Im Vergleich zur Aufnahme von täglich 450 mg Cholin ist eine Zufuhr von täglich 930 mg während der Schwangerschaft bei den Kindern mit einer verbesserten Reaktionsgeschwindigkeit (Reaktion der Augen auf bewegte Bilder) assoziiert, die noch im Alter von 14 Monaten messbar ist (5).

Lebensmittel	Cholin mg/100 g
Eier	251,00
Hühnchen	78,74
Rindfleisch	78,15
Lachs	65,45
Erdnüsse	52,47
Milkschokolade	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 8). In der Nahrung ist Cholin überwiegend in Form des Phospholipids Phosphatidylcholin enthalten.

einer oft unzureichenden Zufuhr mit der Nahrung bietet sich eine zusätzliche Einnahme an, um die Versorgung während der Schwangerschaft sicherzustellen.

## Fazit

Da das Wachstum des Kindes im Körper der werdenden Mutter mit einem erhöhten Nährstoffbedarf einhergeht, werden für Schwangere besondere Zufuhrempfehlungen gegeben, die dies berücksichtigen. Folat hat dabei eine große Bedeutung, da es eine wichtige Rolle bei Zellteilungsprozessen spielt und die Versorgung in Deutschland häufig unzureichend ist. Es ist in Methylierungsprozesse involviert, die für die Bildung der Nukleinbase Thymin, die Erzeugung bestimmter Methylierungsmuster der DNS sowie die Synthese des Membranphospholipids Phosphatidylcholin benötigt werden. Für die Funktion des

Methylstoffwechsels sind weitere Mikronährstoffe erforderlich. Aufgrund der Versorgungslage sind dabei Vitamin B12 und Cholin besonders hervorzuheben. Eine erhöhte Zufuhr kann die Entwicklung des Kindes in günstiger Weise beeinflussen. Eine Supplementation des Phospholipids Phosphatidylcholin (Lecithin) bietet sich an, da diese Form die relevanteste natürliche Cholinquelle bildet. Der Bedarf der Nährstoffe steigt bereits in der Frühschwangerschaft an. Es wird deshalb empfohlen, die Zufuhr bereits bei Kinderwunsch bzw. mindestens vier Wochen vor der geplanten Schwangerschaft zu erhöhen.

## 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) 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.
- (5) 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.

(6) 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.

(7) 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.

(8) 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.



## Autoren:

Philipp Gebhardt berät Heilpraktiker, Ärzte und Apotheker im Bereich der komplementären und alternativmedizinischen Anwendung von Nahrungsergänzungsmitteln. Als freier Autor schreibt er Fachbeiträge zu den Themen Ernährung und Gesundheit.

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