



Cholin – Ein Nährstoff mit Vitamincharakter?

DR. ALEXANDER STRÖHLE • DR. ANDREAS HAHN

Die Geschichte der Ernährungsforschung war in ihrem Kern immer auch eine Geschichte der „essenziellen“ Nährstoffe. Essenziell oder nicht essenziell – das war und ist immer noch die Frage. Allerdings existiert eine Reihe von Lebensmittelbestandteilen, die sich nicht so leicht in das binäre Schema von Essenzialität und Nichtessenzialität einfügen lassen. Ein Beispiel dafür ist Cholin, das in letzter Zeit wieder vermehrt das Interesse der Forschung geweckt hat.

Cholin ist kein Unbekannter in der Ernährungswissenschaft. Im Jahr 1862 von dem deutschen Chemiker Adolph Strecker (1822–1871) identifiziert und wegen seines Vorkommens in der Schweinegalle (von altgriech. *Χολή*; *cholḗ*) „Cholin“ genannt (Strecker 1862),

wurde dem Naturstoff bereits in den 1940er-Jahren seitens der Tierphysiologie Vitamincharakter zugesprochen (Sure, Beach 1940; Handler, Bernheim 1949; Fairbanks, Kindler 1945). Die Frage, ob Cholin auch für den Menschen essenziell ist, wird bis heute je-

doch kontrovers diskutiert (Silver et al. 2015; Buchman 2009; Fischer et al. 2010, 2007; Zeisel, da Costa 2009; da Costa et al. 2006a, b). Grund hierfür dürfte sein, dass der menschliche Organismus Cholin aus Vorstufen bilden kann. Das trifft allerdings auch auf andere Vitamine wie Niacin oder Vitamin D zu.

Charakterisierung und Funktionen

Cholin ist ein Aminoalkohol und Bestandteil pflanzlicher und tierischer Gewebe. In ihnen liegt der Großteil in Form von Cholinestern vor. Abhängig von ihrem Löslichkeitsverhalten lassen sich zwei Gruppen unterscheiden:

- Wasserlösliche Cholinester wie Phospho- und Glycerophosphocholin sowie das Nucleosidderivat Cytidin-5-disphosphocholin. Letzteres, auch als CDP-Cholin oder Citicolin bezeichnet, ist seit 2013 in der Europäischen Union als neuartige Lebensmittelzutat in Nahrungsergänzungsmitteln und Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke mit einer maximalen täglichen Verzehrmenge von 500 und 1.000 Milligramm pro Tag zugelassen.
- Lipidlösliche Cholinester, darunter die Membranbausteine Phosphatidyl- und Lyso-Phosphatidylcholin sowie das Ceramidderivat Sphingomyelin.

Lecithin ist nicht gleich Lecithin! (Belitz, Grosch 1992; Feldheim 1994a, b)

Reines Lecithin ist chemisch betrachtet identisch mit Phosphatidylcholin. Abweichend davon versteht man in der Lebensmittelchemie unter „Lecithin“ üblicherweise ein komplex zusammengesetztes Lipidgemisch, „Rohlecithin“ genannt.

Rohlecithin enthält allerdings nur etwa 20 bis 27 Gewichtsprozent an Phosphatidylcholin. Aus diesem Grund lässt sich vom Lecithingehalt eines Lebensmittels nicht ohne Weiteres auf seinen Gehalt an Phosphatidylcholin oder reinem Cholin schließen.

Die voneinander abweichenden Angaben in Tabellenwerken zum Cholingehalt von Lebensmitteln oder zur Aufnahme von Cholin mit der Nahrung dürften – neben analytischen Gründen – darauf zurückzuführen sein.

Aufgrund ihrer physiko-chemischen Heterogenität erfüllen cholinhaltige Biomoleküle vielfältige Aufgaben im menschlichen Organismus. Die wichtigsten Funktionsbereiche umfassen die strukturelle Integrität der Körperzellen, den Lipidstoffwechsel, die Neurotransmission und Osmoregulation sowie die Signaltransduktion (**Tab. 1**).

Nahrungsquellen

In Lebensmitteln liegt der Großteil des Cholins (95 %) als Phosphatidylcholin – umgangssprachlich als Lecithin bezeichnet – vor. Für Verwirrung sorgt mitunter der Umstand, dass der Begriff „Lecithin“ in der Biochemie anders ver-

wendet wird als in Lebensmittelchemie und -technologie, so dass gilt: Lecithin ist nicht gleich Lecithin (*Belitz, Grosch 1992; Feldheim 1994a, b*).

Im Gegensatz zu Muttermilch, die mit etwa 120 bis 160 Milligramm pro Liter vergleichsweise reich an Cholin ist (*Zeisel et al. 1986; EFSA 2016*), enthalten nur wenige Lebensmittel hohe Mengen dieses Nährstoffs. Zu den „Top-Lieferanten“ zählen Eigelb mit rund 700 Milligramm pro 100 Gramm und Hühnerei (Vollerei) mit einem Gehalt von 250 Milligramm Cholin pro 100 Gramm, gefolgt von Innereien wie Leber und Herz, Fleisch und Fisch sowie Vollkornprodukten, Nüssen und Gemüse. Milch- und Milchprodukte sowie Speiseöle

enthalten mit fünf bis 25 Milligramm pro 100 Gramm vergleichsweise geringe Mengen an Cholin (**Abb. 1**, S. 136).

Stoffwechsel

Die Absorption von Cholin aus der Nahrung erfolgt im gesamten Dünndarm; der Mechanismus variiert in Abhängigkeit der Bindungsart (*Kamath et al. 2003; Caudill et al. 2013*):

- Freies Cholin gelangt mit Hilfe eines Carrierproteins (CTL-1; Choline transport-like protein 1; Synonym: Slc44A1) ins Darmepithel und von dort über die Pfortader zur Leber. Der Absorptionsprozess ist sättigbar, natriumunabhängig und substratspezifisch.

Tabelle 1: Funktionsbereiche von Cholin (erstellt auf Basis von *Ueland 2001; Noga et al. 2002; Ferguson, Blakely 2004; Zeisel 2006; Caudill et al. 2013; Fagone, Jackowski 2013; Tayebati, Amenta 2013*)

Funktionsbereich	Biochemische Funktion	Physiologische Bedeutung
Universelle Membranfunktion	In Form von Phosphatidylcholin ist Cholin der quantitativ wichtigste Bestandteil von Zellmembranen und aufgrund seiner amphiphilen Eigenschaft essenziell für den Doppelschichtaufbau und die Fluidität der Plasmamembran.	Erhalt der strukturellen Integrität und Funktionsfähigkeit aller Körperzellen; Kontrollierter Stofftransport und damit Konstanthaltung der Stoffkonzentration sowie des internen Milieus („zelluläre Homöostase“); Verankerung des Cytoskeletts; Erhalt der Gestalt von Zellen und Organellen als Voraussetzung von Bewegungsvorgängen; Abgrenzung von Zellen sowie Kompartimentierung in unterschiedliche Reaktionsräume innerhalb der Zelle
Myelinisierung von Nervenzellen	Als Bestandteil von Sphingomyelinen (syn.: Sphingophospholipide) ist Cholin Bestandteil von Myelin, das als spiralförmige Biomembran die Axone der Nervenzellen ummantelt und abdichtet.	Schnelle saltatorische Erregungsleitung durch Absenkung von Membrankapazität und Membranleitwert; Effektive Weiterleitung von neuronalen Signalen
Neurotransmission	Vorstufe des Neurotransmitters Acetylcholin. Der Essigsäureester wird im Cytoplasma des präsynaptischen Axons von cholinergen Neuronen enzymatisch aus Cholin und Acetyl-CoA gebildet (verantwortliches Enzym: Cholin-Acetyltransferase), in Vesikeln gespeichert und bei Bedarf in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Da die Nervenzellen Cholin selbst nicht bilden können, müssen sie den Nährstoff aus dem Extrazellulärraum mit Hilfe eines Carriersystems importieren.	Übertragung von Signalen vom Nerv auf den Muskel (neuromuskuläre Erregung), damit essenziell für die Koordination von Bewegungsabläufen Neurotransmission im autonomen Nervensystem (Sympathikus und Parasympathikus) Zentraler erregender Transmitter im ZNS; essenziell für höhere Hirnfunktionen wie Gedächtnis und Lernen
Absorption von Neutralfetten	Phosphatidylcholin ist mit einem Anteil von 95 Prozent das dominierende Phospholipid des Gallensekrets. Zusammen mit den Gallensäuren überführt es die fettlöslichen Spaltprodukte der Fettverdauung (freie Fettsäuren; 2-Monoglyceride) in eine wasserlösliche Form (sog. Solubilisierung).	Bildung von mikroskopisch kleinen Mizellen in der luminalen Phase der Fettverdauung; essenziell für die Absorption der Lipide in das Dünndarmepithel
Lipoproteinstoffwechsel	In Form von Phosphatidylcholin ist Cholin grenzflächenbildender Bestandteil des Very Low Density Lipoproteins (VLDL-Cholesterols).	Transport von Neutralfetten und anderen Lipiden aus der Leber in die peripheren Zielgewebe
Gasaustausch	Cholin ist in Form von Phosphatidylcholin das quantitativ dominierende Phospholipid einer als „Surfactant“ bezeichneten grenzflächenaktiven Substanz. Es wird in spezialisierten Lungenzellen (Pneumozyten Typ II) gebildet und in die Alveolen (Lungenbläschen) eingelagert.	Als grenzflächenaktive Substanz reduziert Surfactant die Oberflächenspannung der Alveolen. Auf diese Weise wird verhindert, dass die Alveolen bei der Ausatemphase (Expiration) kollabieren. Auch die Atemarbeit bei der Einatmung (Inspiration) wird mit Hilfe des Surfactants vermindert (Geregelter Austausch von O ₂ und CO ₂ in der Lunge).
Osmoregulation	Durch Oxidation von Cholin (verantwortliche Enzyme: Cholin- und Betainaldehyd-Dehydrogenase) entsteht das dreifach methylierte Betain, eine osmotisch aktive Substanz.	Regulation des Zellvolumens, insbesondere in der Niere
Blutgerinnung und Blutdruck	Cholin ist Vorläufermolekül des Plättchenaktivierenden Faktors (PAF).	Regulation der Thrombozytenaggregation (Fließeigenschaft des Blutes) und des Blutdrucks
Signaltransduktion	Das in den Membranen befindliche Phosphatidylcholin dient als Vorstufe von Second-Messenger-Molekülen („zweite Botenstoffe“), die nach Aktivierung mittels Hydrolyse freigesetzt werden. Ein wichtiger Second-Messenger ist das lipophile Diacylglycerol (DAG). Es aktiviert eine Vielzahl von Proteinkinasen vom Typ C und leitet so Hormonsignale ins Zellinnere.	Vermittlung der zellulären Wirkung von Hormonen
Methylgruppen-transfer	Der Cholinabkömmling Betain ist ein wichtiger Spender von Methylgruppen und an der Remethylierung von Homocystein zu Methionin beteiligt.	„Entgiftung“ des zelltoxischen Homocysteins; Bereitstellung von Methionin für die Synthese des universellen Methylgruppendonators S-Adenosylmethionin (SAM)

- Phosphatidylcholin, wie es überwiegend in der Nahrung vorliegt, wird nach Emulgierung mit Gallensäuren von Phospholipasen des Pankreassekrets zu freien Fettsäuren und Lyso-Phosphatidylcholin gespalten. Zusammen mit anderen lipophilen Substanzen werden die Spaltprodukte in gemischte Mizellen eingebaut und so von den absorbierenden Epithelzellen des Dünndarms aufgenommen. In der Mukozelle wird Lyso-Phosphatidylcholin zum größten Teil wieder zu Phosphatidylcholin reverestert, zusammen mit anderen Lipiden in Chylomikronen verpackt und via Lymphbahn ins Blut und von dort weiter zur Leber transportiert. Ein anderer Teil des von der Darmmukosa aufgenommenen Lyso-Phosphatidylcholins wird von Phosphodiesterasen vollständig zu Cholin, Glycerophosphat und Fettsäuren aufgespalten. Das freigesetzte Cholin erreicht über die Pfortader die Leber.

Wenngleich der Großteil des Cholins im Blutplasma (ca. 1,7 mmol/l) in Form von Lipoproteinen vorliegt und das freie Cholin mit einer Konzentration von sechs bis 13 Mikromol pro Liter (im Mittel ca. 9 µmol/l) nur einen Bruchteil dessen ausmacht, ist das freie Cholin für die Versorgung der Gewebe wesentlich: Im Gegensatz zu den cholinhaltigen Phospholipiden bildet das freie Cholin einen leicht verfügbaren „Cholin-Pool“ und kann über Transportsysteme in die Gewebe aufgenommen werden (*Ishidate 1989; Holm et al. 2007; Caudill et al. 2013*).

In den Zielgeweben wird Cholin entweder in Form von membrangebundenen Phospholipiden oder als intrazelluläres Phosphatidylcholin oder Glycerophosphocholin gespeichert. In den Körperzellen liegen etwa 95 Prozent des Cholins als Phosphatidylcholin und fünf Prozent als Phosphocholin, Glycerophosphocholin und anderen cholinhaltigen Verbindungen vor (*Li, Vance 2008*).

Hohe Gehalte an Cholin befinden sich in der Skelettmuskulatur (700–1.350 mg/kg), in der weißen Substanz (*Substantia alba*) des Gehirns (180 mg/l) sowie in der Leber (> 900 mg/kg) (*Ouwerkerk et al. 2012; Fayad et al. 2010; Mazzeti et al. 2013*).

Die Leber nimmt im Cholinstoffwechsel eine Schlüsselstellung ein. Als multifunktionaler Zelltyp können Hepatozyten nahezu alle Stoffwechselwege des Cholins beschreiten (Ausnahme: Bildung von Acetylcholin). Einige Stoffwechselwege, wie die Synthese von Gallenflüssigkeit und die der cholinhaltigen VLDL-Partikel, finden ausschließlich in der Leber statt. Auch die Biosynthese von Cholin ist nahezu vollständig im Lebergewebe lokalisiert (**Abb. 2**; *Caudill et al. 2013; Li, Vance 2008*).

Biosynthese

Neben der Nahrung leistet die körpereigene Synthese einen wichtigen Beitrag zur Versorgung mit Cholin. Für die *de-novo*-Synthese aus Vorläufermolekülen steht beim Menschen nur ein Stoffwechselweg, der PEMT-Weg, zur Verfügung. Ausgangsstoff ist Phos-

phatidylethanolamin, das durch dreifache Methylierung in Phosphatidylcholin umgewandelt wird. Die Methylgruppen stammen von S-Adenosylmethionin, einem Metaboliten des Methionin- und Betainstoffwechsels (*Ueland 2011; Li, Vance 2008*). Während die Aminosäure Methionin hauptsächlich über Lebensmittel tierischen Ursprungs in den Körper gelangt, ist Betain (lat. *beta*: Rübe) in vielen pflanzlichen Erzeugnissen in teils hoher Konzentration zu finden.

Zwischen Cholin-, Methionin- und Betainstoffwechsel sowie den daran beteiligten Cofaktoren (Folsäure und Vitamin B₁₂) besteht eine enge Verzahnung (**Abb. 2**). Das erklärt, warum der Beitrag der Eigensynthese von Cholin zur Bedarfsdeckung maßgeblich von der Zufuhr der genannten Nahrungsfaktoren abhängt. Deshalb besitzen Methionin und Folsäure „cholinsparende“ Eigenschaften. Eine cholinarme Nahrung lässt sich daher durch eine ausreichende Versorgung mit Methionin und Folsäure in gewissen Grenzen kompensieren. Umgekehrt scheint Nahrungscholin „folsäure- und methioninsparend“ zu wirken (*Caudill et al. 2013; Jacob et al. 1999; Abbatte et al. 2008; Zeisel 1981*).

Essenzieller Nahrungsfaktor des Menschen?

Wenngleich der menschliche Organismus in der Lage ist, Cholin aus anderen Nahrungsfaktoren zu bilden, reicht die Eigensynthese offenbar allein nicht aus, um eine ausreichende Versorgung sicherzustellen. So beobachteten *Sheard et al. (1986)* bereits vor über 30 Jahren, dass der Cholinpiegel von vollständig parental ernährten Personen in nur wenigen Tagen um etwa die Hälfte abfällt, wenn die Nährlösung kein Cholin enthält. Parallel dazu kommt es zu einem Anstieg der Leber-Enzyme (Transaminasen) im Blut als Zeichen einer Leberschädigung (*Buchman et al. 1993*). Umgekehrt lassen sich Störungen der Leberfunktion vermeiden, indem Cholin zur parenteralen Ernährung zugesetzt wird. Auch die kognitive Leistungsfähigkeit von parenteral versorgten Patienten verbessert sich durch Ergänzung von Cholin (*Buchman et al. 2001a, b*). Dass es auch bei Gesunden unter einer cholinarmen Nahrung zu Störungen der Körperfunktion kommen kann, zeigen

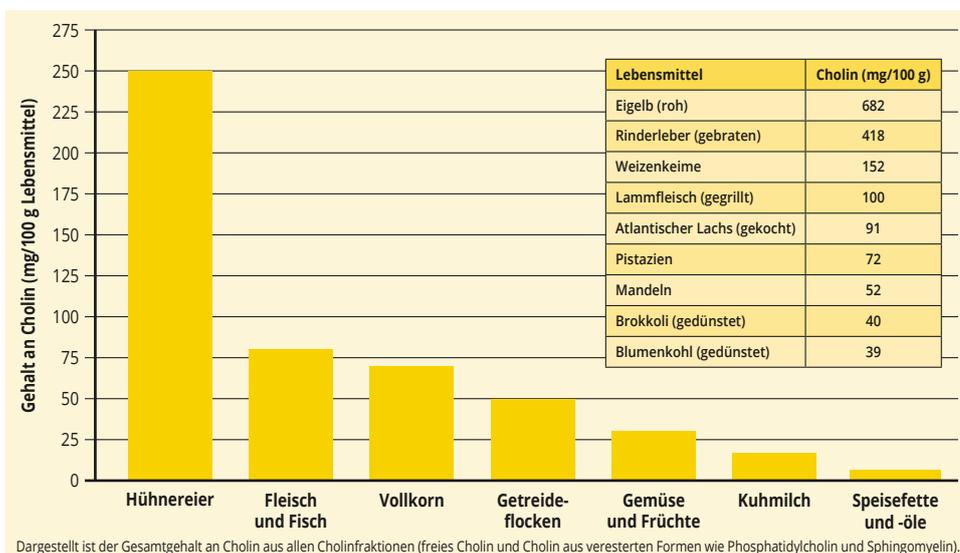


Abbildung 1: Gehalt an Cholin in ausgewählten Lebensmitteln und Lebensmittelgruppen (*Patterson et al. 2008*)

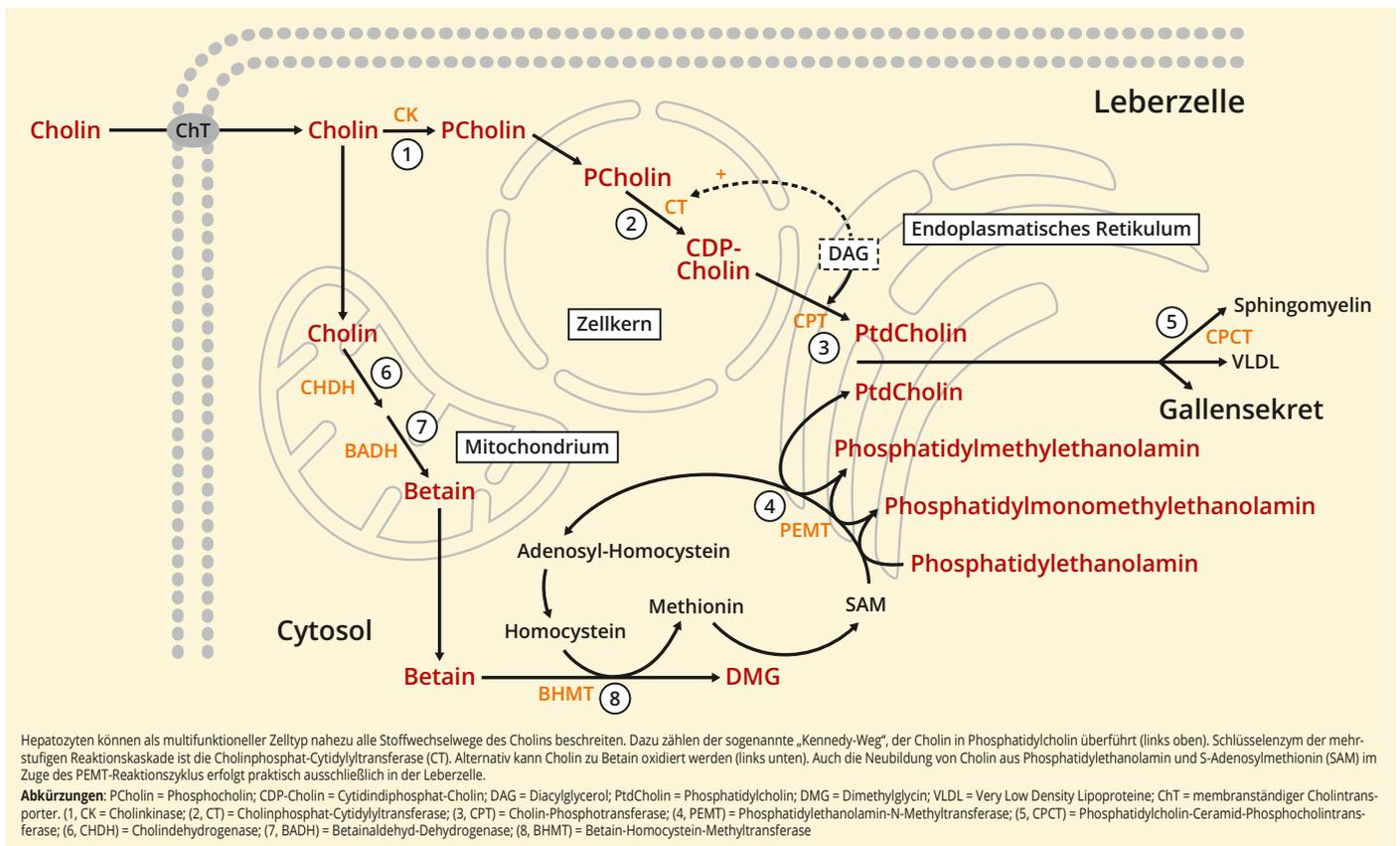


Abbildung 2: Die Leber als Drehscheibe des Cholinstoffwechsels (nach Caudill et al. 2013)

die Arbeiten des US-amerikanischen „Cholin-Papstes“ Steven Zeisel von der Universität von North Carolina. Zeisel und Mitarbeiter führten etwa ein Dutzend Depletions-Studien mit ähnlichem Design durch. Die Untersuchungsteilnehmer (Frauen und/oder Männer) erhielten jeweils über fünf bis sieben Tage eine normale Kost mit 550 Milligramm Cholin und 50 Milligramm Betain pro Tag. An diese Vorperiode schloss sich die eigentliche Testphase an, in der die Probanden eine cholinarme (< 50 mg/d) und isokalorische Nahrung mit ausreichenden Mengen an allen essenziellen Nährstoffen erhielten. Die Depletionsphase dauerte – je nach Studie und Endpunkt – bis zu 42 Tage (Übersicht zu den Einzelstudien bei EFSA 2016).

Die Folgen des nutritiv induzierten Cholinmangels reichten von einem Absinken des Cholinpiegels im Plasma um 30 Prozent über DNA-Schäden, einen Anstieg des Homocysteinspiegels und Zeichen der Leber- und Muskelschädigung bis hin zur Fettleber (Zeisel et al. 1991; Kohlmeier et al. 2005; da Costa et al. 2005; da Costa et al. 2006a; Fischer et al. 2007; Fischer et al. 2010; Sha et al. 2010). Vor diesem Hintergrund verwundert es nicht, dass das US-amerikanische Ins-

titute of Medicine (IOM) bereits im Jahr 1998 Cholin in die Liste der essenziellen Nährstoffe aufgenommen hat. Frauen und Männer, so die Empfehlung der Behörde, sollten mindestens 425/550 Milligramm Cholin pro Tag zuführen (IOM 1998).

In Europa sollte es bis zum Jahr 2016 dauern, ehe die Bedeutung des Nahrungscholins gewürdigt und entsprechende Empfehlungen für eine angemessene Zufuhr formuliert wurden. Die dafür zuständige Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) rät seitdem zu einer täglichen Zufuhr von 400 Milligramm für Frauen und Männer (EFSA 2016; Tab. 2). Allerdings dürfte dieser Referenzwert sehr konservativ und für einen nicht unerheblichen Teil der Bevölkerung zu gering bemessen sein.

So konnten Fischer et al. (2007) in einer Dosis-Findungsstudie mit 57 Teilnehmern zeigen, dass bei einer täglichen Zufuhr von 412,5 Milligramm Cholin nur etwa 70 Prozent der Probanden ausreichend mit Cholin versorgt waren, während 30 Prozent mindestens 550 Milligramm benötigten, um Mangelsymptome zu verhüten. Zehn Prozent der Studienteilnehmer brauchten sogar etwa 850 Milligramm Cholin pro Tag.

Diese Daten zeigen, dass der Cholinbedarf sehr individuell ist. Besonders vulnerabel für ein Cholindefizit sind Menschen mit bestimmten Genvarianten (Polymorphismen) im Methionin-, Folsäure- und Cholinstoffwechsel sowie Frauen nach der Menopause (da Costa et al. 2004, 2005; Fischer et al. 2007; Fischer et al. 2010; Kohlmeier et al. 2005; Costa et al. 2006b; Niculescu et al. 2007). Dagegen verfügen Frauen im gebärfähigen Alter über einen natürlichen Schutz vor Cholinmangel. Grund hierfür ist das Geschlechtshormon Östrogen, das sich als potenter Induktor des PEMT-Gens (Abb. 2) erwiesen hat und auf diese Weise die körpereigene Cholinsynthese „ankurbelt“ (Resseguie et al. 2007).

Kritischer Nährstoff?

Je nach Lebensmittelauswahl variiert die Zufuhr von Cholin mit der Nahrung üblicherweise zwischen 150 und 600 Milligramm pro Tag (Literatur bei Zeisel et al. 2018) oder 6,7 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht für Frauen und 8,4 Milligramm für Männer (Fischer et al. 2005).

Für Deutschland wurde die tägliche Aufnahme an Cholin für Jugendliche zwi-

schen zehn und 18 Jahren auf durchschnittlich 295 bis 316 Milligramm geschätzt (Vennemann et al. 2015), für die Gruppe der Erwachsenen liegen keine aktuellen repräsentativen Daten vor. Feldheim (1994a) quantifizierte die Cholinzufuhr 1994 für Frauen auf 290 Milligramm pro Tag und für Männer auf 360 Milligramm pro Tag. Basis waren die Daten zum durchschnittlichen Lebensmittelverzehr in Deutschland zu Beginn der 1990er-Jahre.

Aktuelle Schätzungen aus anderen EU-Ländern wie den Niederlanden, Frankreich und Italien für die Altersgruppe der über 18-Jährigen liegen im Mittel zwischen 270 und 470 Milligramm pro Tag (Vennemann et al. 2015). Ähnliche Zufuhren in Höhe von 270 bis 412 Milligramm pro Tag wurden für über 19-jährige US-AmerikanerInnen ermittelt (Moshfegh 2018).

Der Referenzwert in Höhe von 400 Milligramm Cholin pro Tag wird damit von einem Großteil der in westlichen Ländern lebenden Erwachsenen nicht erreicht (Tab. 2). Berechnungen aus den USA beziffern den Anteil der nicht bedarfsgerecht versorgten Personen auf rund 90 Prozent (Wallace et al. 2018).

Diese Daten sind umso kritischer zu bewerten, als eine cholinarme Nahrung Trigger für die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist. Ursache ist ein Mangel an Phosphatidylcholin, ein wichtiger Faktor für die Bildung von VLDL-Cholesterin. Mangelt es an Cholin, kann überschüssiges Neutralfett nicht in VLDL verpackt und aus der Leber ins Blut abgegeben werden. Dadurch staut sich das Fett in der Leber an und lagert sich zunächst zentrolobulär (ausgehend von der Mitte der Leberläppchen), spä-

ter dann gleichmäßig über das gesamte Lebergewebe verteilt ab (Sherriff et al. 2016).

Cholin-TMAO-Atherosklerose-Hypothese

Cholin ist auch bei einer Zufuhr von mehreren Gramm pro Tag in der Regel sehr gut verträglich. Mega-Dosen (7,5 bis 20 g/d) wirken leicht blutdrucksenkend und können zu Durchfall, Übelkeit, vermehrtem Schwitzen und einem fischartigen Körpergeruch führen (Literatur bei EFSA 2016). Basierend auf einer Untersuchung von Boyd et al. (1977) legte das IOM (1998) für Cholin eine Dosis von 7,5 Gramm pro Tag als niedrigste Zufuhr fest, bei der es zu unerwünschten Effekten kam. Ausgehend von diesem LOAEL-Wert (Lowest Observed Adverse Effect Level) und unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors leitete es für Erwachsene eine langfristig sichere Höchstmenge von 3,5 Gramm Cholin pro Tag ab. Dieser UL-Wert (Upper Limit of Safe Intake) liegt rund neunfach höher als die Empfehlung für eine angemessene Zufuhr. Cholin zählt damit zu den Nährstoffen mit einem günstigen Sicherheitsprofil. Eine Reihe von Studienergebnissen sorgte allerdings jüngst für negative Schlagzeilen und weckte Zweifel an der Sicherheit von Cholin. Angestoßen wurde die Kontroverse von einer im Wissenschaftsmagazin *Nature* veröffentlichte tierexperimentelle Studie. Stanley Hazen und Mitarbeiter von der Cleveland Clinic in Ohio (USA) hatten nachgewiesen, dass Bakterien der Darmflora einen Teil des Nahrungscholins in das gasförmige Trimethylamin (TMA) zersetzen. Das streng und fischig riechende TMA gelangt dann in die Leber, wo es enzymatisch zu Trimethylaminoxid (TMAO) umgewandelt und als solches in den Blutkreislauf abgegeben wird. Dort fördert TMAO im Tiermodell die Bildung von Schaumzellen (Wang et al. 2011), das Entzündungsgeschehen in der Gefäßwand (Seldin et al. 2016) sowie die Aggregationsneigung der Thrombozyten (Zhu et al. 2016). Gleichzeitig wird der Rücktransport von Cholesterin aus der Gefäßwand zur Leber gehemmt (Koeth et al. 2013). Insgesamt, so fürchteten die Cleveland-Forscher, könnte TMAO auf diese Weise die Atherogenese triggern.

Für großes Medienecho sorgten schließlich die Ergebnisse einer am Menschen durchgeführten Pilotstudie: Eine „Cholin-Challenge“ mit zwei hartgekochten Eiern (etwa 500 mg Cholin) und 250 Milligramm Isotopen-markiertem Cholin reichte aus, die TMAO-Konzentration im Blut nach der Testmahlzeit für ein bis zwei Stunden zu verdoppeln, um dann rasch wieder auf den Ausgangspiegel abzufallen. Parallel dazu bestimmten Tang et al. (2013) den Nüchtern-Plasmaspiegel von TMAO bei rund 4.000 Patienten, die sich in der Vergangenheit in der Cleveland-Clinic wegen einer Herzkatheteruntersuchung in Behandlung befunden hatten. Für die Patienten mit der höchsten TMAO-Konzentration (> 6,18 µmol/l) errechneten die Cleveland-Forscher nach Berücksichtigung etablierter Risikofaktoren ein 1,43-fach erhöhtes Risiko, in den Folgejahren an einem Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erkranken oder zu versterben. Auch war ein klarer Dosis-Wirkungs-Zusammenhang im TMAO-Bereich von über 2,43 Mikromol pro Liter bis unter 6,18 Mikromol pro Liter nachweisbar (Tang et al. 2013). Eine von Kardiologen und Biostatistikern veröffentlichte Auswertung von sieben Beobachtungsstudien legte kürzlich nach und ergab für einen Anstieg des TMAO-Spiegels um zehn Mikromol pro Liter ein um 7,6 Prozent erhöhtes Sterblichkeitsrisiko (Schiattarella et al. 2017).

Macht der Verzehr von cholinreichen Lebensmitteln also (herz)krank? Tatsächlich wird die „Cholin-TMAO-Atherosklerose-Story“ in Fachkreisen bis heute kontrovers diskutiert (Valeur et al. 2016; Landfald et al. 2017; Cho, Caudill 2016; Nowinski et al. 2018; Zeisel, Warriar 2017).

Zwei Aspekte sind hier von besonderem Interesse:

- **Nahrungscholin und kardiovaskuläres Risiko.** Ein erster auffälliger „Schönheitsfehler“ der Cholin-Hypothese besteht darin, dass zwischen der Cholinzufuhr über die Nahrung und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen kein Zusammenhang besteht, wie eine aktuelle Metaanalyse von sechs Beobachtungsstudien mit über 184.000 Teilnehmern nachweisen konnte (Meyer, Shea 2017). Das gilt in gleicher Wei-

Tabelle 2: Referenzwerte für die Zufuhr von Cholin (EFSA 2016)

Personengruppe	Angemessene Zufuhr (mg/d)
Säuglinge 7-11 Monate	160
Kinder und Jugendliche 1-3 Jahre 4-6 Jahre 7-10 Jahre 11-14 Jahre 15-17 Jahre	140 170 250 340 400
Erwachsene ≥ 18 Jahre	400
Schwangere	480
Stillende	520

se für den Verzehr von Hühnerei, einem der cholinreichsten Lebensmittel überhaupt. Ob Gesunde viele oder wenige der kleinen „Cholinbomben“ verzehren, ändert nichts an ihrem Risiko für Herz- und Hirninfarkt (Alexander et al. 2016; Rong et al. 2013).

- **Nahrungscholin und TMAO.** Eine weitere Schwachstelle der Cholin-Hypothese liegt in der Beobachtung, dass die Höhe des TMAO-Spiegels im Nüchternplasma nur in sehr geringem Maß von der Ernährung im Allgemeinen (Rohrman et al. 2015; Krüger et al. 2017; Obeid et al. 2017) und der Zufuhr von Nahrungscholin im Besonderen (Leal-Witt et al. 2018; Wang et al. 2019; Pignatelli et al. 2018) abhängt: Nur zehn bis 15 Prozent der TMAO-Konzentration im Blut, so das Ergebnis einer am Max Rubner-Institut in Karlsruhe durchgeführten Untersuchung, gehen auf das Konto von Lebensmitteln (Abb. 3). Bemerkenswert dabei: Die stärksten TMAO-Trigger der Nahrung sind Fische und Meeresfrüchte (Krüger et al. 2017; Cheung et al. 2017; Schmedes et al. 2016, 2018, 2019) – ausgerechnet jene Lebensmittelgruppe, die sich in früheren Untersuchungen als besonders gefäß- und herzscheidend erwiesen hat (Alhassan et al. 2017; Micha et al. 2017; Bechthold et al. 2017).

Tatsächlich belegen kontrollierte Provokationstests eindrucksvoll: Der Verzehr von Fisch treibt den Spiegel von TMAO in Blut und Urin temporär merklich in die Höhe (Abb. 4). Grund ist der mitunter hohe Gehalt an präformiertem TMAO, wie er in den Geweben von Fisch und Meeresfrüchten zum Zweck des Zellschutzes eingelagert wird (Seibel et al. 2002). Im Gegensatz dazu setzen Eier, Fleisch und Käse akut nicht mehr TMAO frei als manche Lebensmittel pflanzlicher Herkunft (Zhang et al. 1999). Auch die Nüchternspiegel an TMAO im Blut ändern sich unter einer mehrwöchigen „Cholin-Ei-Challenge“ nicht (West et al. 2014; Lemos et al. 2018).

Fazit

Cholin ist ein facettenreicher Naturstoff mit vielfältigen Funktionen im menschlichen Organismus. Aus biochemischer Sicht handelt es sich zweifellos um eine „wesentliche“ und daher essenzielle Substanz (lat. *essentia*: Wesen). Strittig ist hingegen, ob Cholin beim Menschen

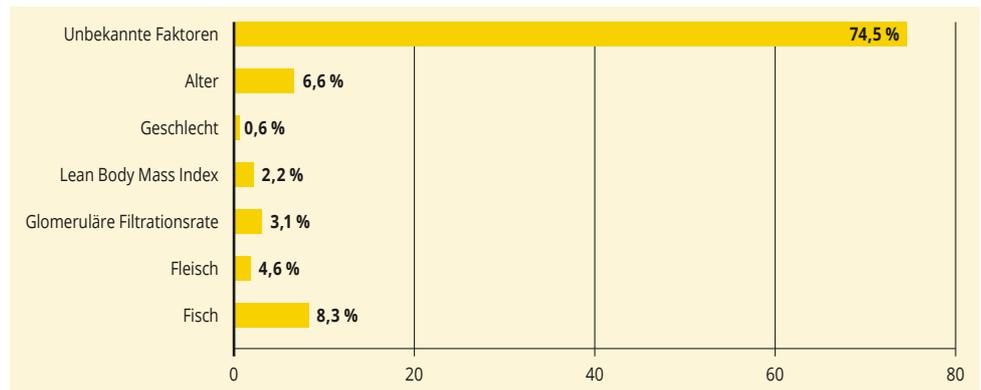


Abbildung 3: Geschätzter Beitrag von exogenen und endogenen Einflussgrößen auf die Konzentration von Trimethylaminooxid (TMAO) im Blutplasma von Gesunden (Krüger et al. 2017)

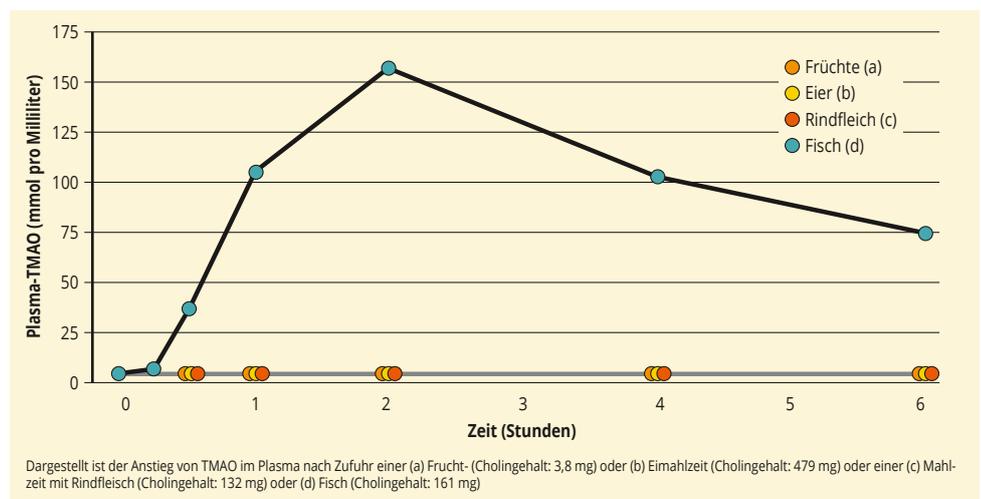


Abbildung 4: Abhängigkeit der Konzentration von Trimethylaminooxid (TMAO) im Blutplasma nach Zufuhr von Lebensmitteln mit unterschiedlichem Cholingehalt (Cho et al. 2017)

einen (zufuhr)essenziellen Nahrungsbestandteil darstellt. Als zufuhressenziell, so die Definition im Codex alimentarius, gilt ein „normalerweise als Bestandteil der Nahrung verzehrter Stoff, der für Wachstum, Entwicklung und Erhalt gesunden Lebens notwendig ist und nicht in angemessenen Mengen vom Körper synthetisiert werden kann.“

Legt man diese Konzeption zugrunde, wird deutlich, dass es sich bei Cholin tatsächlich um einen essenziellen Nährstoff für den Menschen handelt (Zeise, da Costa 2009; Wallace et al. 2018). Denn wengleich sich der Cholinbedarf des Menschen zum Teil über Eigensynthese decken lässt, reicht diese nicht aus, ein nutritives Cholindefizit vollständig zu kompensieren.

Während das US-amerikanische Institute of Medicine (IOM) bereits im Jahr 1998 Cholin in die Liste der essenziellen Nahrungsbestandteile aufgenommen hat, wurde der Nährstoff in Europa bis vor Kurzem wenig beachtet. Die für Deutschland, Österreich und die

Schweiz zuständigen Fachgesellschaften für Ernährung haben Cholin bislang nicht als essenziellen Nährstoff anerkannt; Empfehlungen für eine wünschenswerte Zufuhr stehen bis dato aus. Man(n) darf gespannt sein, ob sich das in naher Zukunft ändern wird. ■

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



FÜR DAS AUTORENTEAM

Dr. rer. nat. Alexander Ströhle ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung der Leibniz Universität Hannover. Sein wissenschaftliches Interesse gilt unter anderem evolutionsmedizinischen und präventivmedizinischen Themen mit ernährungswissenschaftlichem Bezug.

Dr. Alexander Ströhle
Leibniz Universität Hannover
Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung
Am Kleinen Felde 30, D 30167 Hannover
stroehle@nutrition.uni-hannover.de