

aus dem Bereich

Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin sowie Pädiatrische Kardiologie
unter Betreuung von Prof. Rima Obeid und Prof. Hashim Abdul-Khaliq

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Die Assoziation zwischen den Cholin- und Betain-Konzentrationen und dem
Schweregrad von angeborenen Herzfehlern – eine Beobachtungsstudie an Kindern
und deren Eltern**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2022

vorgelegt von: Annabelle Wagner

geb. am: 09.03.1991 in Heppenheim

Tag der Promotion: 07.12.2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Menger

Berichterstatter: Prof. Rima Obeid

Prof. Hans-Joachim Schäfers

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Zusammenfassung – Deutsch und Englisch..... | 4 |
| 2. Verzeichnis der Abkürzungen | 10 |
| 3. Verzeichnis der Tabellen | 12 |
| 4. Verzeichnis der Abbildungen..... | 14 |
| 5. Einleitung..... | 15 |
| Symptome angeborener Herzfehler..... | 18 |
| Embryologie..... | 19 |
| Risikofaktoren & Ätiologie | 21 |
| Fragestellungen | 29 |
| 6. Methoden | 30 |
| Einschlusskriterien..... | 31 |
| Ausschlusskriterien | 31 |
| Durchführung..... | 31 |
| Erfassung möglicher Risikofaktoren mittels eines Fragebogens..... | 32 |
| Erfassung von Informationen über den Gesundheitszustand | 32 |
| Biochemische Analysen der Blut- und Urinproben | 32 |
| Statistik..... | 33 |
| Votum der Ethikkommission | 34 |
| 7. Ergebnisse | 35 |
| Beschreibung der Kohorte | 35 |
| Risikofaktoren | 38 |
| Konzentration von Cholin und Betain | 43 |
| Unterschiede der Konzentrationen bei Kindern | 48 |
| Unterschiede der Konzentrationen bei den Eltern..... | 49 |
| Verhältnisse der Konzentrationen beim Kind | 50 |
| 8. Diskussion..... | 60 |

| | |
|--|----|
| Abhängigkeit der Schweregrade und des Vorliegens eines konotrunkalen Herzfehlers von der Konzentration der Biomarker. | 60 |
| Intrafamiliäre Korrelation der Konzentrationen von Cholin..... | 64 |
| Konsequenz der Ergebnisse..... | 64 |
| Cholin und angeborene Herzfehler in der Literatur | 66 |
| Limitationen | 69 |
| 9. Zusammenfassung | 70 |
| 10. Literaturverzeichnis..... | 72 |
| 11. Anhang | 82 |
| 12. Dank..... | 90 |

1. Zusammenfassung – Deutsch und Englisch

Die Assoziation zwischen den Cholin- und Betain-Konzentrationen und dem Schweregrad von angeborenen Herzfehlern – eine Beobachtungsstudie an Kindern und deren Eltern.

Einleitung

Angeborene Herzfehler sind die häufigsten angeborenen Fehlbildungen mit einer Prävalenz von 1,1% in Deutschland. Je nach Schweregrad gehen sie mit einer hohen Krankheitslast einher. Bisher ist nicht genug über ihre Ätiologie und damit mögliche Präventionsmaßnahmen bekannt. Einen vielversprechenden Ansatz stellen Cholin und seine Metaboliten dar. Einige Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen einem Mangel an Cholin und der Entstehung von angeborenen Herzfehlern hin. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie die Assoziation zwischen den Cholin- und Betain-Konzentrationen und dem Schweregrad von angeborenen Herzfehlern und dem Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers untersucht, um eine Dosisabhängigkeit bei der Entstehung von schweren angeborenen Herzfehlern und konotrunkalen Herzfehlern zu beweisen. Hier vorgestellt sind die Ergebnisse einer Interimsanalyse dieser Studie.

Material und Methoden

Die vorliegende Studie wurde von Januar 2020 bis Mai 2021 durchgeführt. Eingeschlossen wurden Kinder im Alter von 0 – 10 Jahren mit angeborenem Herzfehler sowie ihre Eltern. Zur Erfassung von weiteren Risikofaktoren sowie von diätetischen Informationen wurde ein Fragebogen von den Eltern ausgefüllt. Bioproben (Urin und Blut) wurden bei Kindern im Rahmen von Routineuntersuchungen entnommen, bei Eltern mittels einer venösen Einmalpunktion. Durch UPLC-MS/MS-HILIC wurden die Konzentrationen von freiem Cholin und Betain bestimmt. Statistische Analysen wurden mittels SPSS durchgeführt, P-Werte $\leq 0,05$ waren signifikant. Die Studie mit der Kenn-Nr. 54/20 wurde der Ethikkommission vorgelegt und geprüft.

Ergebnisse

69 Patienten im Alter von wenigen Tagen bis zu einem Alter von acht Jahren und ihre Eltern wurden bisher eingeschlossen. Davon hatten abhängig von der Klassifikation 38% bzw. 62% einen schweren angeborenen Herzfehler und 41% bzw. 48% einen konotrunkalen Herzfehler. Die Diagnose wurde in 35% der Fälle pränatal gestellt. Während der Schwangerschaft nahmen 77% der Mütter Vitaminpräparate ein, vor der

Schwangerschaft nur 25% der Mütter. War die Schwangerschaft geplant, nahmen 31% der Mütter vor der Schwangerschaft bereits Vitaminpräparate ein. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung nahmen 24% der Mütter und 11% der Väter Vitaminpräparate ein. Abhängig von den Schweregraden bzw. dem Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers zeigte sich, dass Mütter von Kindern mit schweren und konotrunkalen Herzfehlern seltener während der Schwangerschaft Vitamine einnahmen ($p = 0,037$ nach EUROCAT; nicht signifikant für die übrigen Gruppen).

Bei Kindern mit angeborenem Herzfehler wurde keine Abhängigkeit des Schweregrades des angeborenen Herzfehlers von der Cholin- oder Betain-Konzentration im Plasma beobachtet (für Cholin im Plasma $p = 0,067$; $p = 0,238$; $p = 0,638$ und $p = 0,529$ und für Betain im Plasma $p = 0,477$; $p = 0,737$; $p = 0,692$ und $p = 0,121$ für die Klassifikation nach PAN-Studie, nach EUROCAT und konotrunkale Herzfehler ohne und mit dysplastischen Klappen).

Bei den Urin-Konzentrationen zeigte sich bei Kindern nur für die Urin-Konzentration von Betain und ausschließlich nach der Klassifikation nach der PAN-Studie ein signifikanter Unterschied. Die mittlere Konzentration war hier bei leichten angeborenen Herzfehlern am niedrigsten mit im Mittel $5,9 \mu\text{mol/mol}$ Kreatinin im Vergleich zu $111,2 \mu\text{mol/mol}$ Kreatinin bei moderaten und $59,4 \mu\text{mol/mol}$ Kreatinin bei schweren angeborenen Herzfehlern ($p = 0,008$).

Jedoch konnte bei den Eltern von Kindern mit schweren angeborenen Herzfehlern eine signifikant niedrigere Cholin-Konzentration nachgewiesen werden. Sie war bei der Klassifikation nach EUROCAT bei Müttern um $2,3 \mu\text{mol/l}$ ($p = 0,039$) und bei Vätern um $3 \mu\text{mol/l}$ ($p = 0,018$) niedriger als bei Eltern von Kindern mit leichten angeborenen Herzfehlern. Auch nach der Klassifikation nach der PAN-Studie zeigte sich dieser Unterschied, allerdings nicht signifikant ($p = 0,163$ bei der Mutter und $p = 0,113$ beim Vater). Bei konotrunkalen zeigte sich ein Unterschied nur mit Einschluss von dysplastischen Klappen, allerdings auch hier nicht signifikant ($p = 0,052$ bei der Mutter und $p = 0,873$ beim Vater). Für die Konzentration von Betain konnte bei den Eltern kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (bei der Mutter $p = 0,913$; $p = 0,972$; $p = 0,849$; $p = 0,968$ und beim Vater $p = 0,873$; $p = 0,602$; $p = 0,757$; $p = 0,144$ bei der Klassifikation nach der PAN-Studie, nach EUROCAT und konotrunkalen ohne und mit dysplastischen Klappen).

Die Verhältnisse der Konzentrationen von Cholin und Betain ergeben, dass bei Kindern mit schweren und konotrunkalen Herzfehlern und deren Eltern im Verhältnis weniger Cholin vorliegt als bei Kindern mit leichten und nicht konotrunkalen Herzfehlern und ihren Eltern. Signifikant war dies für das Verhältnis von Plasma Betain zu Cholin nach der Klassifikation der PAN-Studie (5,7 bei schweren vs. 4,6 bei leichten und 3,5 bei moderaten angeborenen Herzfehlern; $p = 0,035$) und für das Verhältnis von Urin Betain zu Urin Cholin nach der PAN-Studie (11,3 bei leichten; 53 bei moderaten und 44 bei schweren angeborenen Herzfehlern; $p = 0,015$ und $p = 0,028$). Auch für das Verhältnis von Betain im Plasma zu dem im Urin ließen sich signifikante Unterschiede nachweisen. Hier war das Verhältnis bei den leichten und nicht konotrunkalen angeborenen Herzfehlern am höchsten ($p = 0,021$ nach PAN-Studie; $p = 0,022$ nach EUROCAT; $p = 0,004$ bei konotrunkalen ohne und $p = 0,007$ mit dysplastischen Klappen). Bei den Eltern war dies nur bei Vätern nach der EUROCAT-Klassifikation signifikant (5,9 vs. 3,7; $p = 0,005$).

Schlussfolgerung

Einige Studien deuten bereits auf einen Zusammenhang zwischen einem Mangel an Cholin und der Entstehung von angeborenen Herzfehlern hin. In der hier vorliegenden Studie konnte zwar keine Dosisabhängigkeit bei Kindern mit angeborenem Herzfehler festgestellt werden, allerdings bei deren Eltern. Darüber hinaus zeigte sich nach Analyse der Verhältnisse der Konzentrationen der Biomarker zueinander ein relativer Cholinmangel bei Kindern mit schweren und konotrunkalen Herzfehlern und ihren Eltern. Nach unserem Wissen ist dies die erste Studie, die Väter von Kindern mit angeborenem Herzfehler in die Analysen einschließt. Während die Folatprophylaxe zur Reduktion des Risikos eines Neuralrohrdefektes nur für Mütter empfohlen wird, weist diese Studie auf eine mögliche Rolle der Prophylaxe auch bei Vätern hin, um kongenitale Anomalien beim Neugeborenen zu verhindern. Limitationen sind das Fehlen einer Kontrollgruppe von gesunden Kindern und ihren Eltern. Zukünftige Studien sollten evaluieren, ob eine Supplementierung von Cholin durch beide Elternteile bereits vor der Schwangerschaft und durch die Mutter während des ersten Trimenons das Risiko für die Entstehung von angeborenen Herzfehlern reduziert.

The association of choline and betaine concentrations and the severity of congenital heart defects – an observational study of children and their parents.

Introduction

Congenital heart defects are some of the most common congenital malformations with a prevalence of 1,1% in Germany. Depending on the severity they are associated with a high disease burden. Not enough is known about the etiology and possible methods for prevention. A promising approach to this are choline and its metabolites. Several studies point towards an association between a choline deficit and the occurrence of congenital heart defects. Therefore, in the present study the association between the concentrations of choline and betaine with the severity of congenital heart defects or the presence of a conotruncal heart defect was studied to prove a dose dependency in the occurrence of severe congenital heart defects or the presence of a conotruncal heart defect. These are the results of an interim analysis of this study.

Materials and Methods

The present study was conducted from January 2020 until May 2021. Included are children from the ages of 0 - 10 with congenital heart defects and their parents. To assess for other risk factors and dietetic information parents were asked to fill out a questionnaire. Bio samples (urine and blood) of children were taken during routine examinations, those of their parents in a one-time venipuncture. Concentrations of free choline and betaine in urine and blood were analyzed via UPLC-MS/MS-HILIC. Statistical analysis was done by SPSS, p-values of $\leq 0,05$ were significant. The study with the number 54/20 was reviewed and approved by the local ethics committee.

Results

69 patients from the ages of a few days until eight years of age and their parents were included. Depending on the classification system 38 or 62% had severe congenital heart defects and 41% or 48% had a conotruncal heart defect. 35% of congenital heart defects were diagnosed before birth. During pregnancy 77% of mothers took a vitamin supplement, before pregnancy only 25% of mothers took a vitamin supplement. Pregnancy was planned in 75% of cases and in those cases 31% of mothers took prenatal vitamins before pregnancy. At the time of data collection 24% of mothers and 11% of fathers took a vitamin supplement. Depending on the severity or the presence of a conotruncal heart defect, it could be shown that mothers of children with severe or conotruncal heart defects were less likely to take a vitamin supplement during pregnancy than mothers of children with mild or

non-conotruncal heart defects ($p = 0,037$ according to EUROCAT classification; not significant in other groups).

In children with a congenital heart defect there was no significant association between the severity of the congenital heart defect or the presence of a conotruncal heart defect and concentrations of choline or betaine (for plasma choline $p = 0,067$; $p = 0,238$; $p = 0,638$ and $p = 0,529$ and for plasma betaine $p = 0,477$; $p = 0,737$; $p = 0,692$ and $p = 0,121$ for classification according to the PAN-study, to EUROCAT and for conotruncal heart defects without and with dysplastic valves).

For urine concentrations in children, a significant difference was observed only in the urine concentration of betaine and only according to the PAN-study. It was lowest in mild congenital heart defects with a mean concentration of $5,9 \mu\text{mol/mol creatinine}$ compared to $111,2 \mu\text{mol/mol creatinine}$ in moderate and $59,4 \mu\text{mol/mol creatinine}$ in severe congenital heart defects ($p = 0,008$).

However, in parents of children with severe congenital heart defects concentrations of choline were lower than in parents of children with mild congenital heart defects. According to EUROCAT classification, mean concentrations of choline of mothers and fathers of children with severe congenital heart defects were $2,3 \mu\text{mol/l}$ ($p = 0,039$) and $3 \mu\text{mol/l}$ ($p = 0,018$) lower than mean concentrations in parents of children with mild congenital heart defects. The same was apparent for concentrations according to the PAN-study classification, however significance was not reached ($p = 0,163$ for mothers and $0,0113$ for fathers). In conotruncal heart defects a difference was only observed with inclusion of dysplastic valves, also not significant ($p = 0,052$ for mothers and $0,873$ for fathers). No significant difference was observed for the concentration of betaine in parents (in mothers $p = 0,913$; $p = 0,972$; $p = 0,849$; $p = 0,968$ and in fathers $p = 0,873$; $p = 0,602$; $p = 0,757$; $p = 0,144$ according to the classification of the PAN-study, to EUROCAT and in conotruncal heart defects without and with dysplastic valves).

Ratios of choline and betaine show that children with severe and conotruncal heart defects and their parents have relatively lower choline than children with mild and non-conotruncal heart defects. This was significant for the ratio of plasma betaine to choline according to the classification of the PAN-study ($5,7$ in severe vs. $4,6$ in mild and $3,5$ in moderate congenital heart disease, $p = 0,035$) and for the ratio of urine betaine to urine choline according to the PAN-study ($11,3$ in mild; 53 in moderate and 44 in severe congenital heart disease; $p = 0,015$ and $p = 0,028$). The ratio of plasma betaine to urine betaine was highest

in mild and non-conotruncal heart defects ($p = 0,021$ according to the PAN-study classification; $p = 0,022$ according to EUROCAT classification; $p = 0,004$ in conotruncal without and $p = 0,007$ with dysplastic valves). In parents, significance was only reached for fathers according to the EUROCAT-classification (5,9 vs. 3,7; $p = 0,005$).

Discussion

Several past studies point towards an association of a choline deficit and the occurrence of congenital heart defects. In this study an association between concentrations of choline and betaine in children could not be shown. However, in parents of children with severe congenital heart disease choline concentrations were lower than in parents of children with mild congenital heart disease. Furthermore, analysis of the ratios of betaine and choline showed a relative choline deficit in children with severe and conotruncal heart defects and their parents. To the best of our knowledge this is the first study to assess concentrations of choline in fathers of children with congenital heart disease. While supplementing folate to prevent neural tube defects is recommended only for mothers, this study shows a possible role for fathers in the prevention of congenital anomalies. Limitations are the lack of a healthy control group. Future studies should assess whether supplementation of choline prior to conception in both parents and throughout the first trimester of pregnancy for mothers could lower the risk for congenital heart defects.

2. Verzeichnis der Abkürzungen

| | |
|------------------------|--|
| APROACH-IS | Assessment of Patterns of Patient Reported Outcome in Adults with Congenital Heart Disease – International Study |
| AS | Aortenklappenstenose |
| ASD | Vorhofseptumdefekt |
| ASO | Arterielle Switch Operation |
| AV-Einstrom | atrioventrikulärer Einstrom |
| AVSD | Atrioventrikulärer Septumdefekt |
| BHMT | Betain-Homocystein S-methyltransferase |
| CDC | Centers for Disease Control |
| CDP | Cytosindiphosphat |
| CHARGE | Akronym für Syndrom mit Kolobomen, Herzfehlern, Choanalatresie oder -stenose, Hirnnervendysfunktion, Ohranomalien, Wachstums- und Entwicklungsretardierung |
| CHD | Congenital Heart Disease, Angeborene strukturelle Herzerkrankung |
| DMAE | Dimethylethanolamin |
| DMG | Dimethylglycin |
| DH | Dehydrogenase |
| DILV | Double Inlet Left Ventricle |
| DORV | Double Outlet Right Ventricle |
| d-TGA | Transposition der großen Arterien |
| ET-18-OCH ³ | 1-O-Octadecyl-2-O-methyl-rac-glycero-3-phosphocholine |
| EUROCAT | European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins |
| Hcy | Homocystein |
| HLH | Hypoplastisches Linksherz |
| HLHS | Hypoplastisches Linksherzsyndrom |
| hRV | hypoplastischer rechter Ventrikel |
| ISTA | Aortenisthmusstenose |
| IUGR | Intrauterine Growth Restriction |
| IVF/ICSI | In vitro Fertilisation / Intrazytoplasmatische Spermieninjektion |
| LCA | Linke Koronararterie |
| LSVC | linkspersistierende obere Hohlvene |
| L-TGA / cc-TGA | Kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien |
| LV | linker Ventrikel |
| MA | Mitralklappenatresie |

| | |
|------------------|---|
| MTHFD1 | Methylentetrahydrofolate-Dehydrogenase 1 |
| PA | Pulmonalarterie |
| PAN | Prävalenz Angeborener Herzfehler |
| PA/IVS | Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum |
| PAPVC | Partial anomalous pulmonary venous connection – Partielle Lungenvenenfehlmündung |
| PDA | Persistierender Ductus arteriosus |
| PEMT | Phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase |
| PFO | Persistierendes Foramen ovale |
| PEMT | Phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase |
| PHT | Pulmonale Hypertonie |
| pmVSD | Perimembranöser VSD |
| PI | Pulmonalklappeninsuffizienz |
| PS | Pulmonalstenose |
| RV | Rechter Ventrikel |
| RVOT | Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt |
| SAH | S-Adenosylhomocystein |
| SAM | S-Adenosylmethionin |
| SARS-CoV-2 | Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 |
| SNP | Single Nucleotide Polymorphism |
| TA | Trikuspidalatresie |
| TAC | Truncus arteriosus communis |
| TAPVC | Total anomalous pulmonary venous connection – Totale Lungenvenenfehlmündung |
| THF | Tetrahydrofolat |
| TMAO | Trimethylamin N-oxid |
| TGA | Transposition der großen Arterien |
| TI | Trikuspidalklappeninsuffizienz |
| UPLC-MS/MS-HILIC | Ultra Performance Liquid Chromatography, Tandem Mass Spectrometry, Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography |
| VACTERL | Akronym für Syndrom mit vertebralem Defekten, Analatresie, Herzfehlern, Tracheoösophagealen Fisteln, Analatresie, renalen Fehlbildungen und Extremitätenfehlbildungen |
| VSD | Ventrikelseptumdefekt |

3. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1 – Seite 17

Klassifikation der Schweregrade nach der PAN-Studie und nach EUROCAT

Tabelle 2 – Seite 37

Daten der Kinder mit angeborenem Herzfehler

Tabelle 3 – Seite 40

Daten der Eltern von 69 Kindern mit angeborenem Herzfehler

Tabelle 4 – Seite 42

Gewohnheiten der Mutter während der Schwangerschaft mit dem Kind mit angeborenem Herzfehler

Tabelle 5 – Seite 44

Konzentrationen und Verhältnisse der Konzentrationen von Cholin und Betain im Plasma und Urin bei Kindern mit angeborenem Herzfehler und ihren Eltern

Tabelle 6 – Seite 46

Korrelation der Plasma-Konzentrationen von Betain und Cholin nach fallweisem Ausschluss (n=29)

Tabelle 7 – Seite 47

Korrelation der Plasma-Konzentrationen von Betain und Cholin nach paarweisem Ausschluss

Tabelle 8 – Seite 53

Plasma- und Urin-Konzentrationen beim Kind, untersucht nach Schweregraden und Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers von angeborenen Herzfehlern

Tabelle 9 – Seite 55

Verhältnis der Konzentrationen von Cholin und Betain bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern

Tabelle 10 – Seite 57

Plasma-Konzentrationen bei den Eltern, untersucht nach Schweregraden und Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers von angeborenen Herzfehlern

Tabelle 11 – Seite 59

Verhältnis der Konzentrationen von Cholin und Betain bei den Eltern von Kindern mit angeborenen Herzfehlern

4. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1 – Seite 23

Cholin-Stoffwechsel, angelehnt an Wiedeman et al., 2018 (A. Wiedeman et al. 2018)

Abbildung 2 – Seite 35

Anzahl (n) der angeborenen Herzfehler in der hier vorliegenden Kohorte

5. Einleitung

Prävalenz angeborener Herzfehler

Angeborene Herzfehler sind strukturelle Anomalien, die während der Embryogenese entstehen. Sie gehören zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen.

Nach den Daten des europäischen EUROCAT-Registers lag die Prävalenz aller angeborenen Herzfehler bei 0,8% (0,7% der Lebendgeburten; 0,01% der Totgeburten; 0,09% aller aufgrund einer angeborenen Fehlbildung terminierten Schwangerschaften). Die Prävalenz von schweren angeborenen Herzfehlern lag bei 0,2% (Dolk, Loane, and Garne 2011). Das EUROCAT Netzwerk ist ein europäisches Netzwerk eines populationsbasierten Registers zur epidemiologischen Überwachung von angeborenen Fehlbildungen. Das Akronym basiert auf dem ursprünglichen Namen "European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins", gegründet 1979.

In Deutschland wurde in den Jahren 2006-2007 die Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen (PAN) von Lindinger et al. untersucht (Lindinger, Schwedler, and Hense 2010). Sie lag in dieser Studie bei 1,1% der lebend geborenen Kinder und damit leicht über dem europäischen Durchschnitt.

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung ist sehr wichtig, so dass im Falle schwerer angeborener Herzfehler direkt nach der Geburt adäquate therapeutische Interventionen getroffen werden können. In oben genannter Studie von Lindinger et al. wurde die Diagnose nur in 12% der lebendgeborenen Kinder pränatal gestellt, in 82% postnatal innerhalb der ersten drei Lebensmonate (Lindinger et al. 2010). Je schwerer der Herzfehler, desto eher wurde die Diagnose pränatal gestellt. So wurden nur 6% der leichten angeborenen Herzfehler pränatal diagnostiziert, aber 42% der schweren angeborenen Herzfehler (Schwedler et al. 2011). Nichtsdestotrotz ist die pränatale Detektion von schweren angeborenen Herzfehlern in Deutschland weiterhin niedrig. Sie ist darüber hinaus stark regional vom Zentrum und der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Diese große Spannweite der pränatalen Diagnosestellung wurde auch in der retrospektiven Kohortenstudie von Bakker et al. berichtet, in der an 12 Zentren 13% - 87% der kritischen angeborenen Herzfehler pränatal diagnostiziert werden konnten (Bakker et al. 2019). Eine pränatale Diagnose wurde häufiger gestellt, wenn weitere angeborene Fehlbildungen oder syndromale Erkrankungen vorlagen und bei Herzfehlern, die einer pränatalen Ultraschalluntersuchung gut zugänglich waren. In der Studie der Euroscan-Group wurden 25% der Fälle pränatal erkannt, 12% der Schwangerschaften wurden aufgrund der Diagnose terminiert (Garne, Stoll, and Clementi 2001).

Schweregradeinteilung

Schweregrade angeborener Herzfehler sind nicht einheitlich definiert. Man orientiert sich hierfür an der Ausprägung des Defektes und der Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer operativen oder interventionellen Versorgung direkt postnatal. In einer Subanalyse aus zwei der in die EUROCAT-Analyse eingeschlossenen Regionen benötigten etwa 80% der Kinder mit schweren angeborenen Herzfehlern eine operative Versorgung, 7% dieser Herzfehler waren so schwer, dass die betroffenen Kinder nicht mehr von einer chirurgischen Korrektur profitierten. Bei den leichten angeborenen Herzfehlern benötigten hingegen nur 7% eine operative Versorgung (Dolk et al. 2011). Zwei Beispiele für Klassifikationssysteme sind die Klassifikation nach EUROCAT und die nach der PAN-Studie (s. Tabelle 1). Nach der Klassifikation der PAN-Studie waren 60,6% aller angeborenen Herzfehler als leicht klassifiziert, 27,4% als moderat und 12% als schwer.

Tabelle 1. Klassifikation der Schweregrade nach der PAN-Studie und nach EUROCAT

| PAN-Studie | | | EUROCAT | |
|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|
| leicht | moderat | schwer | schwer | leicht |
| VSD (klein oder muskulär) | VSD (alle anderen) AVSD | singulärer Ventrikel | singulärer Ventrikel | VSD |
| ASD | AS | Fallot-Tetralogie | Fallot-Tetralogie | ASD |
| PDA | ISTA | Pulmonalatresie | Pulmonalatresie | PS |
| PS | PAPVC | DORV | DORV | PDA |
| | | TGA | TGA | |
| | | TAC | TAC | |
| | | unterbrochener Aortenbogen | unterbrochener Aortenbogen | |
| | | Aortenbogen | TAPVC | |
| | | TAPVC | Ebstein-Anomalie | |
| | | Ebstein-Anomalie | TA und TS | |
| | | u.a. | AVSD | |
| | | | AS | |
| | | | Mitralklappenanomalien | |
| | | | Hypoplastisches Linksherz | |
| | | | Hypoplastisches Rechtsherz | |
| | | | ISTA | |

VSD = Ventrikelseptumdefekt, ASD = Vorhofseptumdefekt, PDA = Persistierender Ductus arteriosus, PS = Pulmonalstenose, AVSD = Atrioventrikulärer Septumdefekt, AS = Aortenstenose, ISTA = Aortenisthmusstenose, PAPVC = partielle Lungenvenenfehlmündung, DORV = Double outlet right ventricle, TGA = Transposition der großen Arterien, TAC = Truncus arteriosus communis, TAPVC = komplette Lungenvenenfehlmündung, TA = Trikuspidalatresie, TS = Trikuspidalstenose

Symptome angeborener Herzfehler

Symptome eines angeborenen Herzfehlers sind vielfältig und reichen von völliger Symptomlosigkeit mit spontaner Heilung bis hin zur schwersten Herzinsuffizienz, die ohne korrigierende Maßnahmen (interventionelle Herzkatheteruntersuchung, operative Korrektur oder Palliation) nicht mit dem Leben vereinbar sind.

Bei Ductus-abhängigen Vitien ist entweder die System- oder die Lungenperfusion von einem offenen Ductus arteriosus Botalli abhängig. Der Ductus arteriosus Botalli ist Teil der fetalen Blutzirkulation, wodurch der Lungenkreislauf größtenteils intrauterin umgangen wird. In der Regel verschließt er sich in den ersten Tagen nach der Geburt. Bei Ductus-abhängiger Systemperfusion zeigen Neugeborene nach Verschließen des Ductus eine Schocksymptomatik durch die fehlende Perfusion lebenswichtiger Organe, was unbehandelt zum Tod führen kann. Beispiele hierfür sind die Aortenstenose (AS), die Aortenisthmusstenose (ISTA) oder das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS). Kinder mit Ductus-abhängiger Lungenperfusion zeigen eine zunehmende Zyanose nach Verschluss des Ductus. Beispiele hierfür sind die Pulmonalstenose (PS) oder -atresie (mit intaktem Ventrikelseptum, PA/IVS)), die Trikuspidalatresie (TA), die Fallot-Tetralogie oder eine Ebstein-Anomalie. Eine Parallelzirkulation bei Transposition der großen Arterien (TGA) äußert sich durch eine unmittelbar postnatal entstehende Zyanose. Darüber hinaus gibt es Vitien mit kompletter intrakardialer Blutmischung, z.B. einen Truncus arteriosus communis (TAC), eine Totale Lungenvenenfehlmündung oder univentrikuläre Herzen, sowie Vitien mit inkompletter intrakardialer Blutmischung, z.B. Ventrikelseptumdefekte (VSD), Vorhofseptumdefekte (ASD), Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD) oder den persistierenden Ductus arteriosus (PDA). Diese Vitien mit kompletter oder inkompletter Blutmischung werden erst mit Abfall des pulmonalen Widerstandes einige Tage bis Wochen postnatal im Rahmen einer zunehmenden Herzinsuffizienz symptomatisch, können aber auch lange asymptomatisch bleiben.

Embryologie

Das Herz ist das erste funktionsfähige Organ des Embryos. Es entwickelt sich aus kardiogenem Mesoderm sowie aus Zellen der Neuralleiste und beginnt bereits am Ende der dritten Entwicklungswoche zu schlagen. Es bildet sich zunächst ein Herzschauch, aus welchem sich durch Verlängerung und Krümmung schließlich die Herzschleife bildet. Etwa bis zum 25. Tag entwickeln sich durch Verlagerung, Einschnürung und Aussackung dieses Herzschauchs

- der Sinus venosus als Sammelgefäß für Blut, das zum Herzen zurückfließt,
- der primitive Ventrikel und Vorhof,
- der Truncus arteriosus
- und der Conus cordis.

Am Übergang von Vorhof zu Ventrikel, dem Atrioventrikularkanal, bilden sich zwei gegenüberliegende Verdickungen des subendokardialen Gewebes, die Endokardkissen. Diese verschmelzen miteinander und teilen den Vorhof vom Ventrikel. Die Atrioventrikularklappen bilden sich ebenfalls aus den Endokardkissen, welche dann die Vorhöfe definitiv vom Ventrikel trennen. Eine Teilung beider Herzhälften in rechts und links geschieht in der vierten bis fünften Woche. Der primitive Vorhof wird durch zwei Septa getrennt, das Septum primum und das Septum secundum. Das Ventrikelseptum besteht aus einem muskulären Anteil, der von der Herzspitze in Richtung der Endokardkissen wächst. Hier bleibt zunächst zwischen beiden Ventrikeln das Foramen interventrikulare noch erhalten (Schünk et al. 2009). Pränatal umgeht die Blutzirkulation den pulmonalen Kreislauf, da die Lunge erst postnatal belüftet wird und ihre Funktion einnimmt. Dies geschieht über eine persistierende Verbindung der Vorhöfe (das Foramen ovale) und der Aorta und der Pulmonalarterie (Ductus arteriosus). In der Regel verschließen sich beide postnatal.

Über den Schlundbogen wandern Neuralleistenzellen ein, aus denen die Konus- und Truncuswülste entstehen, welche die zunächst gemeinsame Ausflussbahn septieren, an der Entstehung der Aorten- und Pulmonalklappe beteiligt sind sowie die parasymphatische Versorgung des Herzens stellen (Jiang et al. 2000; Phillips et al. 2013). Durch die Blutströmung nimmt die zunächst gemeinsame Ausflussbahn einen spiralförmigen Verlauf. Durch anschließende Verwachsungen bildet sich das Septum aorticopulmonale und trennt die Lungenstrombahn von der systemischen arteriellen Versorgung. Die rechte und linke Bulbusleiste sowie die verschmolzenen Endokardkissen bilden schließlich den

membranösen Teil des Septum interventriculare und verschließen das Foramen interventriculare.

Als konotrunkale Strukturen werden Strukturen bezeichnet, welche aus den Konus- und Truncuswülsten durch die Neuralleistenzellen entstehen. Eine fehlerhafte Entwicklung dieser konotrunkalen Strukturen hat typische strukturelle Herzerkrankungen zur Folge, wie z.B. die Fallot-Tetralogie, die Transposition der großen Arterien (TGA), Double outlet right ventricle (DORV), Truncus arteriosus communis (TAC), Aortenbogenanomalien wie der unterbrochene Aortenbogen oder die Pulmonalatresie (PA). Darüber hinaus sind suprakristale Ventrikelseptumdefekte (VSD), welche etwa 2 - 3% aller VSDs ausmachen, hierdurch zu erklären (Miller et al. 2006). Die übrigen VSDs sind auf Fehlbildungen der Endokardkissen und des muskulären Septums zurückzuführen (Rojas, Jaimes, and Abbara 2013).

Wenig ist bislang über die embryonale Entwicklung der Aorten- und Pulmonalklappe (Taschenklappen) bekannt. Zellen der Neuralleiste und des zweiten Herzfeldes liegen zwar in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Taschenklappen, die Klappen selbst bestehen aber v.a. aus endothelial, endokardialem Gewebe. Auf der Oberfläche von adulten Taschenklappen können Zellen der Neuralleiste gefunden werden. Die Funktion dieser ist aber noch unklar (Combs and Yutzey 2009). Vermutlich sind die Zellen der Neuralleiste über Signalwege an der Ausbildung der Taschenklappen beteiligt, welche aus endokardialem Gewebe entstehen (Jain et al. 2011; Jiang et al. 2000; Phillips et al. 2013). Veränderungen der Taschenklappen können auch einfache Varianten beinhalten, wie z.B. die bikuspidale Aortenklappe. Sie ist oft asymptomatisch bis ins hohe Lebensalter, wenn damit assoziierte Erkrankungen der Aorta, wie ein Aortenaneurysma oder eine Aortenklappenstenose, symptomatisch werden.

Die Embryologie des Herzens ist komplex und noch nicht ausreichend verstanden. Die embryonale Entwicklung des Herzens geschieht in den ersten Wochen der Schwangerschaft, oft bevor die Frau weiß, dass eine Schwangerschaft besteht. Maßnahmen zur Prävention müssten daher idealerweise bereits vor einer geplanten Schwangerschaft durchgeführt werden.

Prognose und Lebensqualität

Die Prognose von angeborenen Herzfehlern ist sehr unterschiedlich und abhängig von der Art des Herzfehlers, dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und damit dem klinischen Zustand des betroffenen Kindes sowie den medizinischen Möglichkeiten vor Ort bei der

Erstversorgung. Grundsätzlich kommen sowohl kurative als auch palliative Verfahren in Frage - jeweils medikamentös, interventionell oder operativ. Viele angeborene Herzfehler müssen noch in der Neugeborenen- oder Säuglingsperiode korrigiert werden. Durch neue operative Verfahren konnte in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Prognoseverbesserung erreicht werden.

Dies lässt sich gut am Beispiel der Transposition der großen Arterien (TGA) darstellen. Die Diagnose einer TGA hatte vor der Einführung von korrigierenden Operationen eine hohe Mortalität. Fast alle Patienten verstarben innerhalb des ersten Lebensjahres (Martins and Castela 2008). Seit Einführung der arteriellen Switch OP (ASO) im Jahre 1975 kam es, mit stetiger Verbesserung dieser operativen Technik und der postoperativen Versorgung, zu einer drastischen Reduktion der Mortalität. Mittlerweile ist die TGA ein Vitium, das bis zu 89% der Kinder überleben, auch noch 35 Jahre nach ASO (Santens et al. 2020).

Dennoch ist die Diagnose eines angeborenen Herzfehlers für betroffene Familien sehr einschneidend und beeinträchtigt deren Lebensqualität erheblich. Besonders bei komplexen angeborenen Herzfehlern müssen sich die Patienten auch nach einer korrigierenden Operation oder Intervention oft lebenslangen regelmäßigen Kontrollen unterziehen. Viele leiden auch im Erwachsenenalter an einer eingeschränkten Herzfunktion, Herzrhythmusstörungen, u.a. durch operative Narben (Warnes 2006), einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit und dadurch eingeschränkten Lebensqualität. Moons et al. konnten in ihrer APROACH-IS (Assessment of Patterns of Patient Reported Outcome in Adults with Congenital Heart Disease – International Study) bei 3538 Patienten mit einem medianen Alter von 32 Jahren zeigen, dass v.a. Patienten mit zyanotischen Vitien oder einer Eisenmenger-Reaktion eine signifikante Einschränkung in der sportlichen Leistungsfähigkeit haben, sowie häufiger an Depression und Angststörungen leiden (Moons et al. 2021).

Ziel muss es daher auch sein, neben einer Verbesserung der operativen und postoperativen Therapie, die Ätiologie und Risikofaktoren für das Auftreten eines kongenitalen Vitiums zu kennen, um durch präventive Ansätze diese Mortalität und Morbidität zu verringern.

Risikofaktoren & Ätiologie

Die Pathogenese ist multifaktoriell. Es liegen genetische und nicht-genetische Ursachen zugrunde. Als nicht-genetische Ursachen wurden maternale Erkrankungen wie die Phenylketonurie, ein Gestationsdiabetes, Infektionskrankheiten der Mutter, maternale

Einnahme von Medikamenten, Vitamin A-Mangel oder -exzess oder Umweltschadstoffe mit angeborenen Herzfehlern in Verbindung gebracht (Mahler and Butcher 2011). Es gibt darüber hinaus auch Hinweise auf paternale Risikofaktoren für die Entstehung von angeborenen Herzfehlern wie hohes Alter, Rauchen, Alkoholkonsum oder Exposition gegenüber chemischen Agenzien oder Medikamenten (Peng et al. 2019).

Genetische Auffälligkeiten fanden sich bei 5,3% der Kinder mit angeborenem Herzfehler in der PAN-Studie und bei 12% der Kinder im EUROCAT-Register. Verschiedene syndromale Erkrankungen sind häufig mit angeborenen Herzfehlern assoziiert. Dazu gehören z.B. Trisomien (13, 18, 21), das Turner-Syndrom, das Noonan-Syndrom, die Mikrodeletion 22q11, das CHARGE-Syndrom, das Williams-Beuren-Syndrom, das Alagille-Syndrom, die VACTERL-Assoziation, das Goldenhar-Syndrom und das Holt-Oram-Syndrom.

Für Geschwisterkinder gibt es ein Wiederholungsrisiko von 4%. Kinder von Müttern mit angeborenem Herzfehler haben ein Risiko von 4 - 18% und von Vätern mit angeborenem Herzfehler ein Risiko von 1 - 3% ebenfalls an einem angeborenen Herzfehler zu erkranken (Mayatepek 2019).

Das Risiko der Entwicklung von Neuralrohrdefekten bei Folsäuremangel ist gut belegt. Einige Studien konnten zeigen, dass durch Einnahme von Multivitaminpräparaten oder Folsäure aber auch das Risiko eines angeborenen Herzfehlers reduziert werden konnte (Botto LD 1996; Botto, Mulinare, and Erickson 2000; Czeizel 2009; Wondemagegn and Afework 2022). Wie oben beschrieben ist die Prävalenz von angeborenen Herzfehlern bei etwa 1% und liegt damit deutlich über der Prävalenz von Neuralrohrdefekten, welche bei 0,1% liegt. Die Reduktion des Auftretens von angeborenen Herzfehlern hat daher beträchtliche Auswirkung.

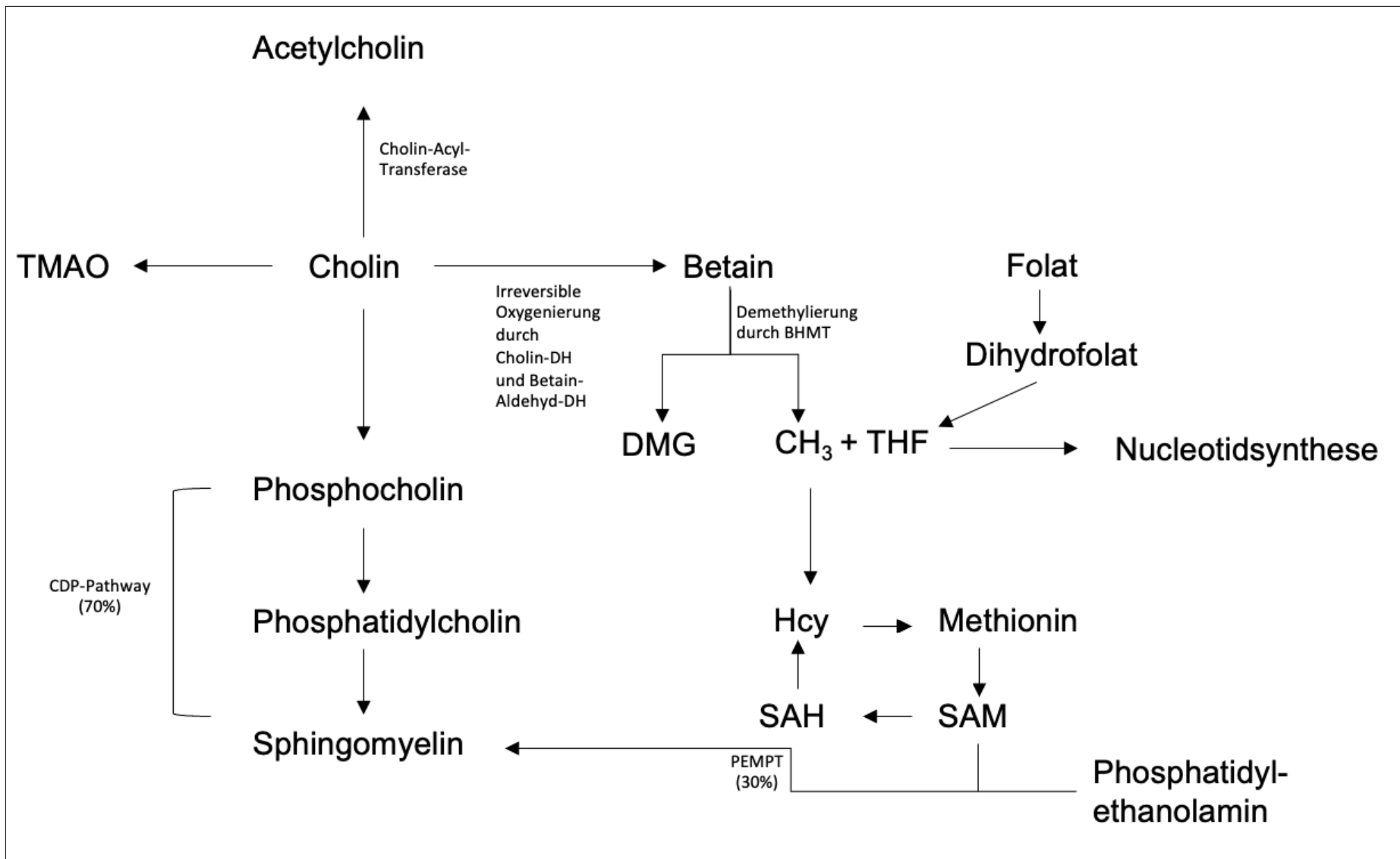


Abbildung 1. Cholin-Stoffwechsel, angelehnt an Wiedeman et al., 2018 (A. Wiedeman et al. 2018). TMAO = Trimethylamin-N-oxid, CDP = Cytosindiphosphat, DH = Dehydrogenase, DMG = Dimethylglycin, CH₃ = Methylgruppe, THF = Tetrahydrofolat, Hcy = Homocystein, SAH = S-Adenosylhomocystein, SAM = S-Adenosylmethionin, BHMT = Betain-Homocystein S-methyltransferase.

Cholin

Eng mit dem Folat-Stoffwechsel verbunden ist der essenzielle Nährstoff Cholin. Diese beiden Metabolite begegnen sich in ihren Stoffwechselwegen bei der Bereitstellung von Methylgruppen durch die Umwandlung von Homocystein zu Methionin.

Cholin hat vier wichtige Funktionen:

1. Oxygenierung zu Betain
2. Synthese des Neurotransmitters Acetylcholin
3. Synthese von Phosphatidylcholin und Sphingomyelin
4. Bereitstellung von TMAO (A. Wiedeman et al. 2018).

Cholin wird in den Mitochondrien durch die Cholindehydrogenase und die Betain-Aldehyd-Dehydrogenase in einer irreversiblen Reaktion zu Betain oxidiert. Betain verlässt das Mitochondrium, wo es durch die Betain-Homocystein S-methyltransferase zu Dimethylglycin verstoffwechselt wird. Die dabei freigesetzte Methylgruppe ist wie oben bereits angesprochen an der Umwandlung von Homocystein zu Methionin beteiligt. Homocystein ist u.a. für das Gefäßendothel schädlich mit einhergehender erhöhter Thrombosegefahr (Aday et al. 2021). Die bei diesem Schritt freigesetzte Methylgruppe wird für die DNA-Methylierung verwendet. Die DNA-Methylierung ist Teil der Epigenetik, wie es beispielsweise auch die Histonmodifizierung oder nichtkodierende RNA sind, und beeinflusst die Gentranskription, das genomische Imprinting und die genomische Stabilität (Zeisel 2006).

Die Bereitstellung von Methylgruppen für die Methylierung erfolgt auch aus zugeführten Nährstoffen, entweder in der Nahrung selbst oder durch Nahrungsergänzungsmittel. Hier kreuzen sich, wie bereits angedeutet, die Stoffwechselwege von Cholin und Folat. Folat wird, katalysiert durch die Dihydrofolatreduktase über Dihydrofolat zu Tetrahydrofolat umgewandelt. Beide Stoffwechselwege sind voneinander abhängig. Änderungen in einem dieser Wege ziehen automatisch Änderungen im jeweils anderen Weg mit sich (Zeisel 2006).

Die zweite wichtige Funktion von Cholin ist die Acetylierung zu Acetylcholin. Dies geschieht durch die Cholinacetyltransferase, v.a. im Gehirn und in der Plazenta. Acetylcholin ist ein Neurotransmitter mit Funktion an neuromuskulären Synapsen, an autonomen Ganglien, aber auch im zentralen Nervensystem (Zeisel 2006). In einer Studie von Kirby et al. aus dem Jahr 1985 war bei Abwesenheit der Zellen der Neurralleiste die konotrunkale Septierung bei Herzen von Hühnerembryonen gestört. Darüber hinaus war die Anzahl von

Ganglienzellen im Ausflusstrakt um bis zu 30% reduziert, die Acetylcholin-Konzentration im Vorhof und der Kammer der embryonalen Hühnerherzen um 39% und die Anzahl muskarinerges Acetylcholinrezeptoren um 21% niedriger. Alle embryonalen Herzen in dieser Studie mit Abwesenheit der Neuralleistenzellen waren grob auffällig (Kirby, Aronstam, and Buccafusco 1985). Auch in einer weiteren Studie der Gruppe um Kirby et al. kam es bei Hühnerembryonen mit abladierten Neuralleistenzellen zu VSDs, DORV und Truncus arteriosus communis (Besson et al. 1986). Die niedrigere Acetylcholin-Konzentration in den Vorhöfen und Ventrikeln könnte bedeuten, dass diese Zellen für ihre Entwicklung auf die Anwesenheit von Cholin zur Synthese von Acetylcholin angewiesen sind. Bei einem Cholinmangel, welcher folglich auch zu Acetylcholinmangel führt, ist es möglich, dass die Zellen der Neuralleiste ihre Funktion nicht oder nur eingeschränkt erfüllen können. Man könnte dementsprechend einen Mangel an Cholin als eine ätiologische Erklärung für konotrunkale Herzfehler annehmen.

Die dritte Funktion von Cholin ist die Bereitstellung von Phospholipiden für den Aufbau der Zellmembran. Phosphatidylcholin (auch genannt Lecithin) und Sphingomyelin sind Hauptbestandteile von Zellmembranen. Die Synthese von Phosphatidylcholin und anschließend Sphingomyelin geschieht über den CDP (Cytidindiphosphat)-Pathway. Phosphatidylcholin stellt >50% der Phospholipide der Zellmembranen bei Säugern.

Die vierte Funktion von Cholin ist die Umwandlung über Trimethylamin im Darm und in der Leber zu Trimethylamin N-oxid, welches die Zellen vor der destabilisierenden Wirkung von Harnstoff schützt, aber auch für Atherosklerosebildung verantwortlich gemacht wird (Yang et al. 2019). (s. Abbildung 1)

Cholin wird über die Nahrung aufgenommen, v.a. über Lebensmittel wie Eier, Leber, Lachs, Fleisch, Weizenkeime, Milch, Rosenkohl, Broccoli und Mandeln. Aufgenommen wird es in Form von Phosphatidylcholin, Sphingomyelin, Phosphocholin, Glycerophosphocholin und freiem Cholin. In (membranreichen) tierischen Nahrungsmitteln ist mehr Cholin enthalten als in pflanzlichen Nahrungsmitteln (Korsmo, Jiang, and Caudill 2019). Außerdem kann Cholin in geringen Mengen endogen durch Phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase (PEMT) in der Leber synthetisiert werden (Resseguie et al. 2007). PEMT ist von S-Adenosylmethionin (SAM) abhängig, welches aus Methionin hergestellt wird nach Umwandlung von Homocystein in Methionin. Diese de-novo Synthese von Cholin ist daher selbst von einer ausreichenden Menge Methylgruppen

abhängig. Bei Cholinmangel gibt es dementsprechend nur begrenzte Möglichkeiten für den Körper dieses zu synthetisieren.

Der Fetus kann Cholin nicht selbst synthetisieren und ist daher vollständig vom Transport von Cholin über die Plazenta abhängig. Der fetale Bedarf an Cholin ist während der gesamten Schwangerschaft sehr hoch (Visentin et al. 2015; Zeisel 2006), so dass die maternalen Cholinspeicher aufgebraucht werden. Schwangere haben dementsprechend einen erhöhten Bedarf an Cholin. Bei Neugeborenen war nach Studien von Ilcol et al. die Konzentration von freiem Cholin höher als bei der Mutter, die von Phospholipid-gebundenem Cholin niedriger als bei der Mutter (Ilcol, Uncu, and Ulus 2002). Nach der Geburt fiel die Cholin-Konzentration in einer Studie von Zeisel et al. innerhalb der ersten Lebenswoche auf Werte von Erwachsenen ab. Während der Fetalzeit und Neugeborenenperiode war sie sechs- bis sieben-mal höher als bei Erwachsenen (Zeisel 2006).

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt Frauen mindestens vier Wochen vor einer geplanten Schwangerschaft bis zum Ende des ersten Trimenon die Einnahme von 400 µg Folsäure oder äquivalente Dosen anderer Folate. Bei späterem Beginn ist die doppelte Menge Folsäure pro Tag empfohlen. Darüber hinaus wird empfohlen bei entsprechendem Mangel eine Eisensupplementation durchzuführen sowie Docosahexaensäure (DHA) bei unzureichender Aufnahme von fettreichem Meeresfisch zu supplementieren. Cholin ist in diese offiziellen Empfehlungen zur Supplementation bislang nicht aufgenommen. Die EFSA (*European Food Safety Authority*) gab im Jahr 2016 Empfehlungen zur täglichen Cholin-Zufuhr heraus. Für Erwachsene ist eine tägliche Menge von 400 mg/d empfohlen, für Schwangere 480 mg/d und für Stillende 520 mg/d, da etwa 120 mg/d über die Muttermilch an das Kind weitergegeben wird. Ab einem Alter von 7 – 11 Monaten sollten Säuglingen 160 mg/d zugeführt werden und im Alter von 1 – 17 Jahren 140 mg/d bis 400 mg/d (Anon 2016).

Die tatsächlich aufgenommene Menge Cholin über die Nahrung war Studien zufolge allerdings nicht ausreichend, schon gar nicht, um den erhöhten Bedarf während der Schwangerschaft zu decken. Die empfohlene Tagesmenge erreichten einer amerikanischen Studie zufolge nur etwa 10% der Studienteilnehmer und nur 8% der schwangeren Studienteilnehmerinnen (Wallace et al. 2018). Die dieser Studie zugrunde liegende empfohlene Menge an Cholin hatte allerdings die Prävention von Leberschäden durch einen Cholinmangel zum Ziel, welche bei Erwachsenen bei einem Mangel an Cholin beschrieben sind (Zeisel et al. 1991). Sie kann daher nicht gänzlich auf die Situation

Schwangerer übertragen werden. Die PEMT-Genexpression wird durch Östrogen induziert, so dass während der Schwangerschaft mehr Cholin synthetisiert wird (Zeisel 2011a). Yan et al. zufolge wurde Cholin während der Schwangerschaft v.a. für die Synthese von Phosphatidylcholin genutzt, sie benötigen also für einen ausreichenden Pool an Methylgruppen noch weitaus höhere Mengen Cholin (Yan et al. 2013).

Die Mindestmenge Cholin ist darüber hinaus u.a. auch abhängig von genetischen Varianten des Cholinstoffwechsels. Ob ein Cholinmangel symptomatisch wird hängt nicht nur von der zugeführten Menge oder der Konzentration des Nährstoffes im Körper ab. Es gibt viele Hinweise dafür, dass Interaktionen zwischen Nährstoffen und genetischen Polymorphismen im Stoffwechsel das Auftreten von Fehlbildungen beeinflussen. Das sind z.B. Polymorphismen im Gen MTHFD1 (Methylentetrahydrofolate-Dehydrogenase 1) oder PEMT, welche mit einer erhöhten Inzidenz an Fehlbildungen, u.a. angeborenen Herzfehlern, assoziiert sind (Smallwood, Allayee, and Bennett 2016).

Cholin ist beim ungeborenen Kind u.a. für die Entwicklung des Gehirns wichtig. Es ist an der Proliferation, der Migration und Differenzierung von neuronalen Vorläuferzellen und Vorläuferzellen des Endothels beteiligt (Zeisel 2011b). Bereits bekannt ist, dass ein Cholinmangel bei Embryonen, wie ein Mangel an Folat, Neuralrohrdefekte und kraniofaziale Fehlbildungen verursacht (Shaw et al. 2009). Neuralleistenzellen sind nicht nur Ursprung embryonalen neuralen Gewebes. Zellen der Neuralleiste wandern während der Kardiogenese in die Konus- und Truncuswülste ein und sind wie bereits beschrieben v.a. an der Bildung des Ausflusstrakts beteiligt. Es liegt daher nahe, dass Störungen die zu neuralen Schäden führen ebenfalls zu Schädigungen der kardialen Entwicklung führen können. Bisher gibt es nur wenige epidemiologischen Studien, die einen Zusammenhang zwischen Cholin und angeborenen Herzfehlern untersuchten (Bahado-Singh et al. 2014a).

Im menschlichen Körper liegt Cholin in wasserlöslichen Formen (freies Cholin, Phosphocholin, Glycerophosphocholin) oder fettlöslichen Formen (Phosphatidylcholin, Sphingomyelin) vor (A. Wiedeman et al. 2018). In der frühen Kindheit kommt Cholin v.a. in den wasserlöslichen Formen vor, während es bei Erwachsenen v.a. in der fettlöslichen Form vorkommt (Wiedeman Manriquez 2017). Zudem ist die Konzentration von freiem Cholin in der frühen Kindheit höher als bei Erwachsenen. Die Ursache hierfür ist noch nicht vollständig erklärt, könnte aber an dem sich noch in Entwicklung befindlichen Gehirns liegen (ILCOL et al. 2005). Die Konzentration von Cholin bei Neugeborenen ist deutlich höher als die bei Erwachsenen. Postnatal kommt es innerhalb von 48 Stunden zu einem starken Abfall der Konzentration von Cholin beim Kind. Innerhalb der ersten Lebensjahre

fällt die Konzentration dann auf Werte wie sie bei Erwachsenen gemessen werden (Buchman et al. 2001).

Cholin, angeborene Fehlbildungen und die kognitive Entwicklung in der Literatur

Einige Studien aus Tierversuchen und am Menschen deuten darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen Cholin und angeborenen Fehlbildungen wie Neuralrohrdefekten oder der kognitiven Entwicklung gibt.

So führte eine Cholin-defiziente Diät zu gestörter Neurogenese und Angiogenese im fetalen Hippocampus bei Mäusen und Ratten. Ein Cholinmangel reduzierte die Migration neuronaler Zellen und erhöhte die Rate von Apoptose in fetalen neuronalen Vorläuferzellen, was die spätere kognitive Funktion beeinträchtigen kann (Zeisel 2011b).

Auch bei reifgeborenen Kindern konnte ein Zusammenhang zwischen den maternalen Konzentrationen von Cholin und Betain während der Schwangerschaft und der frühen kognitiven Entwicklung bestätigt werden (Wu et al. 2012). Darüber hinaus führte ein Mangel an Cholin zu Störungen in der Retinogenese mit Defekten in der Zytoarchitektur der Retina und so zu möglichen Visusveränderungen (Trujillo-Gonzalez I, Friday WB, Munson CA, Bachleda A, Weiss ER, Alam NM, Sha W, Zeisel SH 2019). Eine Gruppe aus North Carolina untersuchte Mausembryonen, die Inhibitoren des Cholinstoffwechsels (DMAE und ET-18-OCH³) ausgesetzt waren. Diese Inhibitoren führten dosisabhängig zu Neuralrohrdefekten und Fehlbildungen von kraniofazialen Strukturen (Fisher et al. 2001).

Fragestellungen

All diese Aspekte machen deutlich, dass Cholin und seinen Metaboliten eine wichtige Rolle in der embryonalen Entwicklung zukommt.

Ziel dieser Studie ist es daher einen möglichen Zusammenhang zwischen der Konzentration von Cholin und seinem Metabolit Betain und der Entstehung von angeborenen Herzfehlern zu erkennen.

Meist finden Väter in Studien nicht ausreichend Berücksichtigung, obgleich bereits deutlich ist, dass auch paternale Faktoren die embryonale Entwicklung beeinflussen. Daher sollen in dieser Studie auch die Cholin- und Betainkonzentrationen bei Vätern bestimmt werden, um diese wichtige Rolle der Väter in der pränatalen Entwicklung Rechnung zu tragen.

Die Fragestellungen dieser Studie sind:

(1) Gibt es eine Dosisabhängigkeit zwischen den Konzentrationen von Cholin und Betain bei Kindern mit angeborenem Herzfehler und dem Schweregrad dieses Herzfehlers oder dem Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers?

(2) Gibt es eine Dosisabhängigkeit zwischen den Konzentrationen von Cholin und Betain bei Eltern von Kindern mit angeborenem Herzfehler und dem Schweregrad dieses Herzfehlers oder dem Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers?

6. Methoden

Ziel der Studie war es eine Dosisabhängigkeit zwischen Cholin und Betain und der Schwere eines angeborenen Herzfehlers oder dem Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers zu nachzuweisen. Hierfür wurden Cholin und Betain im Plasma von Kindern mit angeborenen Herzfehlern und bei deren Eltern untersucht, sowie im Urin des betroffenen Kindes. Darüber hinaus wurden Risikofaktoren für das Vorliegen eines angeborenen Herzfehlers sowie spezielle Diäten, die die Cholin- und Betain-Konzentration beeinflussen können, mittels eines Fragebogens erfasst. Zunächst stand das Erkennen einer möglichen Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den Konzentrationen der Cholin-Metaboliten im Blut und Urin und der Schwere der angeborenen Herzfehler im Vordergrund. Es gibt bisher keine Studien, die das Schätzen einer Effektgröße ermöglichen. Wir schlagen als relevant einen Unterschied der Plasma-Konzentration von Cholin und Betain im Bereich von 3-5 μM vor, der durch Supplementation von Cholin oder Betain ausgeglichen werden kann. Wenn ein Unterschied gefunden wird, muss im nächsten Schritt untersucht werden, ob die Supplementation von Cholin mit Anheben der Cholin-Konzentrationen auf den Zielbereich zu einer Reduktion von angeborenen Herzfehlern führt.

Wie bereits beschrieben gibt es keine einheitliche Definition der Schweregrade von angeborenen Herzfehlern. Klassifikationssysteme orientieren sich an der Ausprägung des Defekts, der Notwendigkeit einer Intervention zur Korrektur dieses Defektes und daran, zu welchem Zeitpunkt diese erfolgen muss. Für die Analysen wurde entschieden, die Assoziation nach zwei verschiedenen Klassifikationssystemen der Schweregrade zu untersuchen. Zum einen nach der Klassifikation der PAN-Studie, um die Ergebnisse mit Daten innerhalb Deutschlands vergleichen zu können. Zum anderen nach der EUROCAT-Klassifikation, um die Ergebnisse etwas breiter mit Daten innerhalb Europas vergleichen zu können.

Beide hier genutzten Klassifikationssysteme basieren auf Registerdaten. Unterschiede sind eine Gruppe moderater angeborener Herzfehler in der Klassifikation nach der PAN-Studie. Diese schließt u.a. VSD ein, welche weder klein noch muskulär sind und damit selten spontan verschließen. Darüber hinaus in die Gruppe der moderaten Herzfehler eingeschlossen sind der AVSD, die AS, die ISTA und die PAPVC. VSD sind in der Klassifikation nach EUROCAT alle als leicht eingruppiert, während die anderen als moderat eingestuften Herzfehler bei EUROCAT als schwer klassifiziert werden. Die PAPVC findet in der Klassifikation nach EUROCAT keine Berücksichtigung.

In der Annahme, dass ein Cholinmangel zu niedrigeren Konzentrationen von Acetylcholin führt, welches für die Funktion von Neuralleistenzellen gebraucht wird, wurde darüber hinaus untersucht, ob es eine Assoziation der Konzentrationen der Biomarker und dem Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers gibt.

Hier wurde unterschieden zwischen konotrunkalen Herzfehlern mit Einschluss von dysplastischen Aorten- und Pulmonalklappen und ohne dysplastische Klappen, da die Rolle der Neuralleistenzellen in der Entstehung dieser Taschenklappen noch nicht vollständig geklärt ist. So könnten, sofern es einen signifikanten Unterschied zwischen der Konzentration der Biomarker bei dysplastischen und nicht dysplastischen Taschenklappen gibt, Rückschlüsse gezogen werden, ob auch die Entstehung der Taschenklappen von Neuralleistenzellen und damit von Cholin abhängig ist.

Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Kinder mit angeborenem Herzfehler jeden Schweregrades im Alter von 0-10 Jahren, mit oder ohne syndromale Erkrankung. Darüber hinaus wurden beide Eltern dieser Kindern eingeschlossen. Auf die Untersuchung einer Kontrollgruppe wurde bewusst verzichtet, um einen Informationsbias zu vermeiden. Aufgrund der hohen Spannweite des Alters der Kinder bei Einschluss in die Studie, ist davon auszugehen, dass sich Eltern von gesunden Kindern nicht mehr zuverlässig an die Perinatalzeit erinnern und so die Erhebung von Risikofaktoren mittels des Fragebogens nicht mit ausreichender Sicherheit durchgeführt werden kann.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden durch IVF/ICSI entstandene Schwangerschaften, minderjährige Eltern, schwangere Mütter und Kinder mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen.

Durchführung

Dies ist eine Interimsanalyse, welche die Ergebnisse der von Januar 2020 bis Mai 2021 am Universitätsklinikum des Saarlandes an der Klinik für Pädiatrische Kardiologie eingeschlossenen Studienteilnehmern vorstellt. Nach ausführlicher Aufklärung und Einverständnis der Erziehungsberechtigten erfolgte der Einschluss in die Studie. Mittels eines von beiden Elternteilen ausgefüllten Fragebogens erfolgte die Erfassung von Risikofaktoren sowie diätetischen Informationen. Die Entnahme der Blut- und Urinproben der Kinder erfolgte im Rahmen der Studie mit der Kenn-Nr. 177/09 (Ärztchamber Saarland 06.07.2018) und diese während der routinemäßigen Entnahme von Blutproben, so dass

hierfür keine gesonderte Gefäßpunktion notwendig war. Urinproben wurden bei Säuglingen und jungen Kindern mittels Beutelurin gewonnen, bei älteren Kindern mittels Spontanurin. Die Entnahme der Blutproben der Eltern erfolgte im Rahmen einer einmaligen Gefäßpunktion. Für die in dieser Studie durchgeführten Untersuchungen wurde das Blut zentrifugiert, Plasma gewonnen und der Probenrest an die Biobank des Kompetenznetzwerkes für angeborene Herzfehler (Kenn-Nr. 177/09) weitergeleitet.

Erfassung möglicher Risikofaktoren mittels eines Fragebogens

Der Fragebogen beinhaltete demographische Informationen zu beiden Elternteilen, Fragen zu früheren Schwangerschaften, weiteren Kindern, der Schwangerschaft mit dem betroffenen Kind, weiteren Risikofaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme der Eltern, der Einnahme von Vitaminpräparaten sowie zu Essgewohnheiten der Eltern.

Erfassung von Informationen über den Gesundheitszustand

Erfasst wurden die Diagnose des betroffenen Kindes, Zeitpunkt der Diagnosestellung des angeborenen Herzfehlers sowie weitere Erkrankungen, Ort der Geburt, Geburtsgewicht und -größe und Komplikationen während der Schwangerschaft und der Geburt. Der gesamte Fragebogen ist im Anhang dieser Arbeit hinterlegt.

Biochemische Analysen der Blut- und Urinproben

Nach Entnahme wurden die Blut- und Urinproben an das Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg gesendet, wo die Messungen der Konzentrationen von Cholin und Betain im Plasma und Urin durchgeführt wurden.

Für die biochemischen Analysen wurde die Methode UPLC-MS/MS-HILIC verwendet, was für *Ultra Performance Liquid Chromatography, Tandem Mass Spectrometry, Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography* steht. Eine detaillierte Beschreibung dieser Methode wurde von Kirsch et al. veröffentlicht (Kirsch et al. 2010).

Kurz zusammengefasst braucht man zur Vorbereitung eine Standardlösung. Als interne Hausstandardlösung wurde d9-Cholin- und d9-Betain-Chlorid verwendet. Weitere Zusätze sind Ammoniumformiat, Ameisensäure, Acetonitril (von Biosolve, Valkenswaard, Niederlande) und hochreines Wasser von Milli-Q-Wasseraufbereitungssysteme (Millipore, Molsheim, Frankreich). Die Proben wurden bei 2000 x g bei 4°C für 10 Minuten zentrifugiert, anschließend Plasma und Serum getrennt und bei -70°C gelagert. Jeweils 3

ml dieses Materials wurde dann mit einem Spectra/Por Float-A-Lyzer CE (MWCO: 8000 Dalton, Carl Roth GmbH, Karlsruhe) gegen 150 ml einer Phosphatgepufferten Kochsalzlösung dialysiert (4 mmol/l Natrium EDTA, Sigma-Aldrich, München). Die Urin Kreatinin Konzentration wurde mittels COBAS INTEGRA System (Roche Diagnostics, Mannheim) gemessen. Die Messungen wurden anschließend kalibriert, die Proben aufgetaut, erneut zentrifugiert und die Urinproben 1:5 mit Wasser verdünnt. Die Probe, der Kalibrator und die Qualitätskontrolle wurden dann alle der internen Standardlösung in Acetonitril zugegeben, alles für 30 Sekunden gut durchmischt, anschließend erneut zentrifugiert bei 10000 x g bei Raumtemperatur und in ein Glasvial gefüllt.

Für die Messungen wurde ein Acquity Ultra Performance LC System mit einem MicroMass Quattro Premier XE Tandem Quadrupol Massenspektrometer (Waters Corporation, Milford, MA, USA) gekoppelt.

Die Entscheidung für die Konzentration von freiem Cholin und Betain erfolgte, da die Konzentrationen stabil sind, auch wenn sie bei Raumtemperatur einige Zeit gelagert werden. Dies war notwendig, da die Probenentnahme im klinischen Alltag zu keinem Zeitpunkt standardisiert möglich ist, sondern sich den Gegebenheiten des klinischen Alltags anpassen muss und somit Proben teilweise auch an Wochenenden entnommen wurden, wenn sie nicht direkt verarbeitet werden konnten.

Die Cholin-Konzentration kann durch Nüchternheit beeinflusst werden, wobei dies bei Kindern nur bedingt berücksichtigt werden kann, da es ethisch nicht vertretbar ist. In einer Studie von Wiedeman et al. waren die Konzentrationen von Cholin postprandial zwar signifikant höher als nach einer Fastenzeit über Nacht, allerdings immer noch im Bereich eines Referenzintervalls. (A. M. Wiedeman et al. 2018)

Statistik

Die statistischen Analysen wurden mittels SPSS (Version 2) durchgeführt. Für die Korrelation der Plasma- und Urin-Konzentrationen von Kind und Eltern wurde der Korrelationskoeffizient R nach Spearman-Rho-Test berechnet. Die Korrelation wurde nach fallweisem (n=29) und paarweisem Ausschluss berechnet. Um Unterschiede innerhalb der verschiedenen Schweregrade zu berechnen, wurde ANOVA durchgeführt. Die univariate Analyse der Varianz ist in R-Quadrat angegeben. Nicht normalverteilte Daten wurden logarithmiert und diese für weitere Analysen verwendet. Eine Adjustierung für Alter und Gewicht wurde durchgeführt. Zum einen ist die Konzentration von Cholin und Betain stark abhängig vom Alter, zum anderen sind schwer kranke Kinder oft dystroph, so dass das Gewicht für das Alter nicht adäquat ist. P-Werte $\leq 0,05$ sind signifikant.

Votum der Ethikkommission

Die Studie (Kenn-Nr. 54/20) wurde der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes zur Beurteilung vorgelegt und entsprechend §8 der Geschäftsordnung vom Vorsitzenden geprüft. Es erfolgte keine Beratung durch die gesamte Kommission. Gegen die Durchführung der Studie im Prüfzentrum – Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg – bestehen weder berufsrechtliche noch ethische Bedenken.

7. Ergebnisse

Beschreibung der Kohorte

Für die Interimsanalyse der hier untersuchten Studie konnten im Zeitraum von Januar 2020 – Mai 2021 69 Patienten und deren Eltern in die Studie eingeschlossen werden.

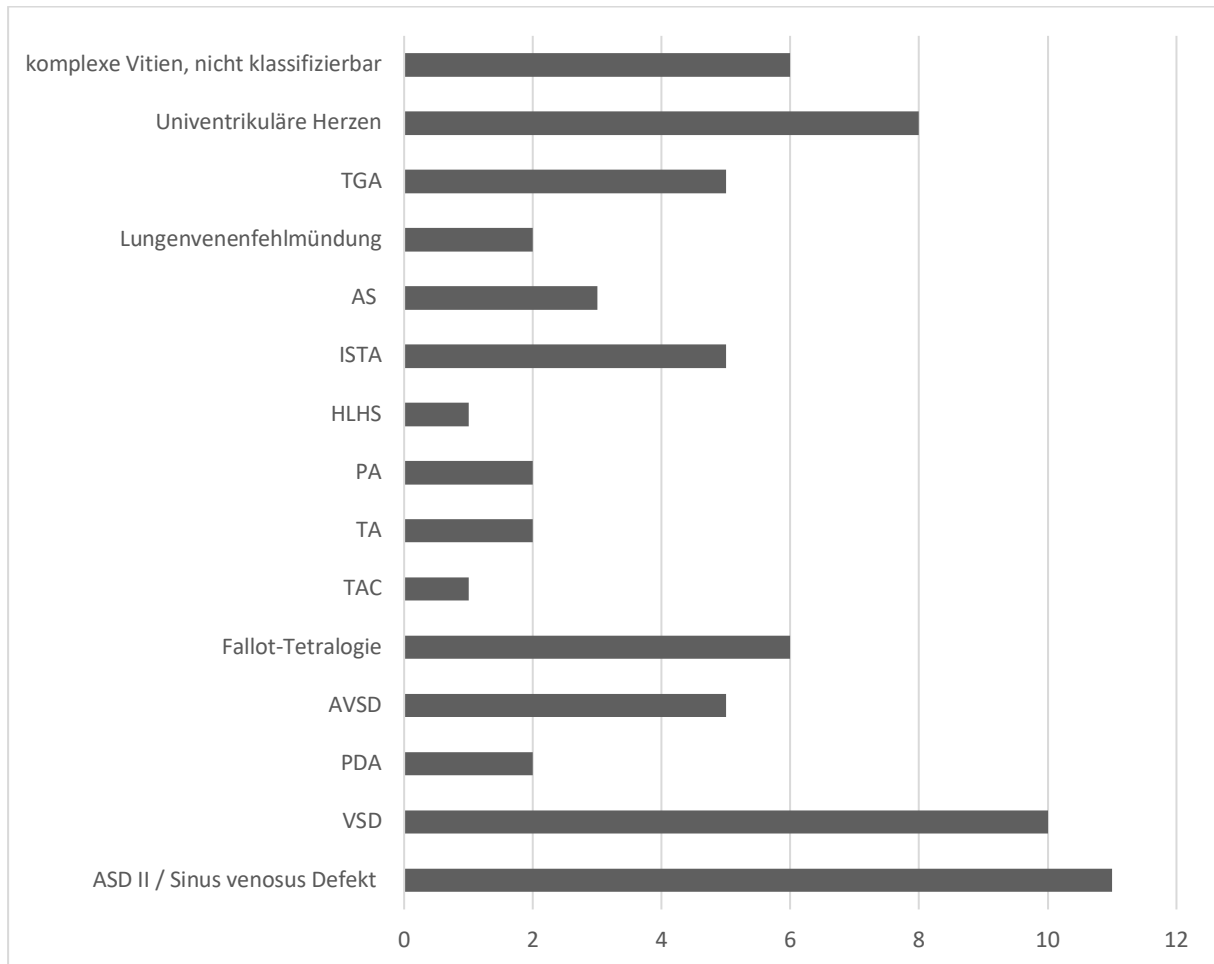


Abbildung 2. Anzahl (n) der angeborenen Herzfehler in der hier vorliegenden Kohorte. PDA = Persistierender Ductus arteriosus, AVSD = Atrioventrikulärer Septumdefekt, VSD = Ventrikelseptumdefekt, ASD II = Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp, AS = Aortenstenose, ISTA = Aortenisthmusstenose, HLHS = Hypoplastisches Linksherzsyndrom, PA = Pulmonalatresie, TA = Trikuspidalatresie, TAC = Truncus arteriosus communis, TGA = Transposition der großen Arterien

Die schweren angeborenen Herzfehler machten sowohl in der Klassifikation nach der PAN-Studie als auch nach der EUROCAT-Klassifikation den Großteil aus und belaufen sich auf 48% bzw. 62%. Ein konotrunkaler Herzfehler lag in 41% bzw. 48% der Fälle vor, abhängig davon, ob dysplastische Aorten- und Pulmonalklappen eingeschlossen werden. Genetische Erkrankungen lagen in der hier vorliegenden Kohorte in 19% der Fälle vor. Hierbei sind die Trisomie 21, das CHARGE-Syndrom, das Ivemark-Syndrom, das Heterotaxie-Syndrom, das Williams-Beuren-Syndrom und die Mikrodeletion 22q11 vertreten.

Der Großteil der Kinder in der hier vorliegenden Kohorte war das erste Kind der Familie. Jeweils etwa 20% kamen als zweites Kind oder später auf die Welt. Nur wenige Familien hatten weitere Kinder mit angeborenen Herzfehlern (4% der Mütter und 5% der Väter) oder anderen chronischen Erkrankungen (jeweils 7% der Mütter und Väter).

In 35% der Fälle wurde in der hier untersuchten Kohorte die Diagnose des angeborenen Herzfehlers pränatal gestellt. Lag ein schwerer angeborener Herzfehler vor, so wurde die Diagnose in 45% der Fälle pränatal gestellt. Sofern die Diagnosestellung postnatal erfolgte, geschah dies bei 60% der Kinder im ersten Lebensmonat. Die Kinder waren zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie im Mittel 165 Wochen alt, 12 kg schwer und 84 cm groß. Die Mütter der betroffenen Kinder waren im Durchschnitt 35 Jahre alt, wogen 74 kg und waren 167 cm groß. Die Väter der betroffenen Kinder waren im Durchschnitt 37 Jahre alt, wogen 87 kg und waren 178 cm groß. (Tabelle 2)

Tabelle 2. Daten der Kinder mit angeborenem Herzfehler

| Daten als n / gesamt n, Häufigkeit in % | | |
|---|-----------------------|-----------------------------|
| Schweregrad des angeborenen Herzfehlers nach der klassischen Definition (PAN-Studie) | leicht | 16/69, 23% |
| | mittel | 20/69, 29% |
| | schwer | 33/69, 48% |
| Schweregrad des angeborenen Herzfehlers nach der EUROCAT-Klassifikation | andere | 26/69, 38% |
| | schwer | 43/69, 62% |
| Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers (ohne dysplastischen Klappen) | | 28/69, 41% |
| Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers (mit dysplastischen Klappen) | | 33/69, 48% |
| Zeitpunkt der Diagnose | pränatal | 24/68, 35% |
| | erster Lebensmonat | 26/68, 38% |
| | später | 17/68, 25% |
| Geburtsort in Deutschland | | 67/68, 99% |
| Angabe in Mittelwert (SD), n gesamt | | |
| Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Studie in Wochen | | 165 (178), n=65 |
| Alter der Kinder in Wochen nach Schweregrad | leicht | 220 (143), n=15 |
| | moderat | 164 (231), n=18 |
| | schwer | 140 (157), n=32 |
| Angabe in Mittelwert (SD), Median [IQR], und % der verfügbaren Daten | | |
| Größe der Kinder zum Zeitpunkt der Studie (cm) | | 84 (27), 78 [45], 93% |
| Gewicht der Kinder zum Zeitpunkt der Studie (kg) | | 12 (8), 11 [13], 97% |
| Geburtsgewicht (g) | | 3020 (801), 3005 [920], 99% |

Risikofaktoren

Etwa jeweils ein Drittel der Mütter waren nur einmal, zweimal oder mehrmals schwanger. Die Mehrheit der Mütter war nicht berufstätig, während die meisten Väter voll berufstätig waren. Nur jeweils 19% der Eltern hatten eine Hochschule besucht. Fast alle Kinder und ein Großteil der Eltern wurden in Deutschland geboren.

Das Rauchverhalten der Mütter und Väter war ähnlich. 71% der Mütter und 65% der Väter sind Nichtraucher. Nur jeweils 6% rauchten mehr als 20 Zigaretten pro Tag. Während der Schwangerschaft rauchten 14% der Mütter, vor der Schwangerschaft 22% der Mütter. Alkohol wurde lediglich von einer Mutter während der Schwangerschaft konsumiert.

Vitaminpräparate wurden zum Zeitpunkt der Studie von 24% der Mütter und 11% der Väter eingenommen. 77% der Mütter nahmen während der Schwangerschaft Vitaminpräparate ein, während es vor der Schwangerschaft nur 25% der Mütter waren. War die Schwangerschaft geplant, stieg der Anteil der Frauen, die bereits vor der Schwangerschaft Vitaminpräparate einnahmen auf 31%.

Für die Einnahme von Vitaminpräparaten während der Schwangerschaft und der Abhängigkeit vom Schweregrad oder in Hinsicht auf das Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers zeigte sich, dass Mütter von Kindern mit schweren oder konotrunkalen Herzfehlern seltener während der Schwangerschaft Vitaminpräparate eingenommen hatten. Dies war signifikant nur nach der Klassifikation nach EUROCAT. Hier nahmen 8,7% der Mütter von Kindern mit leichten angeborenen Herzfehlern keine Vitaminpräparate ein, während es 32,4% der Mütter von Kindern mit schweren angeborenen Herzfehlern waren ($p = 0,037$). Nach der Klassifikation nach der PAN-Studie erfolgte während der Schwangerschaft keine Einnahme von Vitaminpräparaten bei 15,3% der Mütter von Kindern mit leichten, bei 27,8% mit moderaten und 23,1% mit schweren angeborenen Herzfehlern. Betrachtet man das Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers, so nahmen, wenn dieser vorlag, 25,9% (mit dysplastischen Klappen) bzw. 26,1% (ohne dysplastische Klappen) der Mütter keine Vitaminpräparate im Vergleich zu 20% bzw. 20,6% der Mütter von Kindern ohne konotrunkalen Herzfehler.

Die Essgewohnheiten unterschieden sich nur geringfügig zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie. Mütter ernährten sich im Vergleich zu Vätern häufiger vegan oder vegetarisch (7,4% vs. 2,9%) und aßen häufiger fleischarme Kost (25% vs. 7,4%). Allerdings ernährte sich die Mehrheit (65% der Mütter und 75% der Väter) mit normaler Mischkost. Vegan, vegetarisch oder mit wenig Fleisch ernährten sich während der Schwangerschaft 27% der Mütter, während sich 72% von normaler Mischkost ernährten.

Die Kinder wurden in der der 29. – 41. Schwangerschaftswoche geboren, 16% sind Frühgeborene, d.h. vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche geboren. Sie wogen bei Geburt durchschnittlich 3020 g bei Geburt. (Tabelle 3 und 4)

Tabelle 3. Daten der Eltern von 69 Kindern mit angeborenem Herzfehler.

| | | Mutter | Vater |
|--|------------------------|------------------------|-----------------------|
| Angabe in Mittelwert (SD), Median [IQR], % der verfügbaren Daten | | | |
| Alter (Jahre) | | 35 (4,5), 34 [5], 97% | 38 (7), 37 [7], 90% |
| Gewicht (kg) | | 74 (19), 70 [23], 93% | 87 (14), 87 [16], 80% |
| Größe (cm) | | 167 (6), 165 [10], 96% | 178 (6), 180 [7], 81% |
| BMI (kg/m ²) | | 27 (7), 25 [8], 96% | 27 (4), 26 [5], 79% |
| Alter bei der Geburt (J) | | 32 (4), 32 [6], 93% | |
| Gewicht vor Geburt (kg) | | 70 (19), 62 [22], 94% | |
| Daten als n / gesamt n, Häufigkeit in % | | | |
| Anzahl der Schwangerschaften | 1 | 22/66, 32% | |
| | 2 | 20/66, 29% | |
| | ≥3 | 24/66, 35% | |
| Berufstätigkeit aktuell | keine | 38/66, 56% | 3/61, 4% |
| | 100% | 9/66, 13% | 56/61, 82% |
| | <100% | 19/66, 28% | 2/62, 3% |
| Bildung | kein Schulabschluss | 1/64, 2% | 1/59, 2% |
| | Real- oder Hauptschule | 39/64, 57% | 33/59, 49% |
| | (Fach-)abitur | 11/64, 16% | 12/59, 18% |
| | Hochschule | 13/64, 19% | 13/59, 19% |
| Geburtsort der Eltern in Deutschland | | 55/66, 81% | 46/61, 68% |
| Aktuelles Rauchverhalten | Nichtraucher | 48/65, 71% | 44/60, 65% |
| | 1 – 20 / Tag | 13/65, 19% | 12/60, 18% |
| | > 20 / Tag | 4/65, 6% | 4/60, 6% |
| weitere Kinder mit | | | |
| - angeborenem Herzfehler | | 3/64, 4% | 3/61, 5% |
| - anderen chron. Erkrankungen | | 5/62, 7% | 4/59, 7% |

| | | | |
|---|---------------------|------------|------------|
| Einnahme von Vitaminen während der Studie | | 16/65, 24% | 7/61, 11% |
| Essgewohnheiten während Studie | vegan / vegetarisch | 5/66, 7% | 2/58, 3% |
| | wenig Fleisch | 17/66, 25% | 5/58, 7% |
| | normale Mischkost | 44/66, 65% | 51/58, 75% |
| | | | |

Tabelle 4. Gewohnheiten der Mutter während der Schwangerschaft mit dem Kind mit angeborenem Herzfehler

| Daten als n / gesamt n, Häufigkeit in % | | |
|--|------------------------|------------|
| Zigaretten pro Tag während der Schwangerschaft | 0 | 58/66, 85% |
| | 1 – 5 | 5/66, 7% |
| | 6 - 20 | 5/66, 7% |
| Zigaretten pro Tag vor der Schwangerschaft | 0 | 49/64, 72% |
| | 1 – 5 | 3/64, 4% |
| | 6 – 20 | 11/64, 16% |
| | > 20 | 1/64, 2% |
| Alkohol während der Schwangerschaft | ja | 1/64, 2% |
| Essgewohnheiten während der Schwangerschaft | vegan oder vegetarisch | 4/65, 6% |
| | wenig Fleisch | 14/65, 21% |
| | normale Mischkost | 47/65, 72% |
| Einnahme von Vitaminpräparaten während der Schwangerschaft | ja | 44/57, 77% |
| Einnahme von Vitaminpräparaten vor der Schwangerschaft | ja | 16/63, 25% |
| Berufstätigkeit während der Schwangerschaft | ja | 32/64, 47% |
| Gewichtszunahme während der Schwangerschaft | < 7 kg | 11/60, 18% |
| | 8 – 11 kg | 18/60, 30% |
| | > 12 kg | 31/60, 52% |
| geplante Schwangerschaft | ja | 49/65, 75% |

Konzentration von Cholin und Betain

Mittlere und mediane Konzentrationen

Die mittleren und medianen Konzentrationen von Cholin und Betain im Plasma bei Kind und Eltern sowie im Urin bei Kindern und die Verhältnisse dieser Konzentrationen können Tabelle 5 entnommen werden. Hier zeigte sich, dass die Konzentrationen von Cholin und Betain beim Kind höher waren als bei den Eltern und bei beiden Elternteilen ähnlich, im Mittel 14,0 $\mu\text{mol/l}$ und 52,4 $\mu\text{mol/l}$ beim Kind im Vergleich zu 9,6 μmol und 35,2 $\mu\text{mol/l}$ bei der Mutter sowie 10,4 $\mu\text{mol/l}$ und 41,7 $\mu\text{mol/l}$ beim Vater.

Die Konzentration von Betain war deutlich höher als die von Cholin, sowohl im Urin beim Kind als auch im Plasma beim Kind und bei den Eltern. Das Verhältnis von Plasma Betain zu Plasma Cholin lag im Mittel bei 4,4 – 5,0 beim Kind und bei den Eltern. Im Urin des Kindes lag dieses Verhältnis im Mittel bei 40,4.

Tabelle 5. Konzentrationen und Verhältnisse der Konzentrationen von Cholin und Betain im Plasma und Urin bei Kindern mit angeborenem Herzfehler und ihren Eltern

| | Kind | Mutter | Vater |
|---|--------------|-------------|-------------|
| Plasma Cholin ($\mu\text{mol/l}$) | 14,0 (10,2) | 9,6 (5,2) | 10,4 (5,5) |
| | 11,4 [6,9] | 7,7 [6,7] | 8,5 [9,3] |
| Plasma Betain ($\mu\text{mol/l}$) | 52,4 (17,4) | 35,2 (12,3) | 41,7 (19,9) |
| | 51,8 [29] | 33,3 [15,1] | 39,0 [10] |
| Plasma Betain / Cholin Ratio | 4,9 (2,7) | 4,4 (2,1) | 5,0 (2,6) |
| | 4,7 [3,2] | 4,4 [3,1] | 4,4 [3,6] |
| Urin Cholin ($\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin) | 1,6 (2,5) | - | - |
| | 0,7 [1,2] | | |
| Urin Betain ($\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin) | 65,6 (100,6) | - | - |
| | 8,7 [100] | | |
| Urin Betain / Cholin Ratio | 40,4 (51,5) | - | - |
| | 17,2 [44,9] | | |
| Plasma Betain / Urin Betain Ratio | 7,7 (8) | - | - |
| | 4,1 [13,8] | | |
| Plasma Cholin / Urin Cholin Ratio | 22,0 (26,8) | - | - |
| | 15,8 [18,7] | | |

Daten angegeben in Mittelwert (SD), Median [IQR]

Korrelationen

Eine positive Korrelation gab es zwischen der Konzentration von Plasma Cholin beider Eltern (nach fallweisem Ausschluss $R = 0,464$; $p = 0,011$ und nach paarweisem Ausschluss $R = 0,535$; $p = 0,001$; $n=36$) sowie der Plasma-Konzentration von Cholin bei der Mutter und dem Kind (nach fallweisem Ausschluss $R = 0,701$; $p < 0,001$ und nach paarweisem Ausschluss $R = 0,531$; $p < 0,001$; $n=44$).

Nach fallweisem Ausschluss gab es darüber hinaus eine negative Korrelation der Plasma-Konzentration von Cholin beim Kind und der Plasma-Konzentration von Betain beim Vater ($R = -0,417$; $p = 0,024$), eine positive Korrelation zwischen den Plasma-Konzentrationen von Betain beider Eltern ($R = 0,369$; $p = 0,049$) und einen Trend zwischen den Plasma-Konzentrationen von Cholin beim Kind und dem Vater ($R = 0,349$; $p = 0,064$). (Tabelle 6)

Nach paarweisem Ausschluss gab es außerdem eine positive Korrelation der Urin-Konzentration von Cholin des Kindes mit der Urin-Konzentration von Betain des Kindes ($R = 0,734$; $p = < 0,001$; $n=54$), sowie der Plasma-Konzentration von Cholin des Kindes mit der Urin-Konzentration von Betain des Kindes ($R = 0,373$; $p = 0,011$; $n=46$) und der Urin-Konzentration von Cholin des Kindes ($R = 0,460$; $p = 0,001$; $n=45$). Der Trend einer negativen Korrelation fiel hier außerdem zwischen der Plasma-Konzentration von Cholin des Kindes und der Plasma-Konzentration von Betain des Vaters auf ($R = -0,323$; $p = 0,062$; $n=34$). Der Trend einer positiven Korrelation fiel zwischen der Plasma Cholin- und Betain-Konzentration des Kindes auf ($R = 0,249$; $p = 0,075$; $n=52$). (Tabelle 7)

Tabelle 6. Korrelation der Plasma-Konzentrationen von Betain und Cholin nach fallweisem Ausschluss (n=29)

| | Plasma Betain Vater | Plasma Cholin Vater | Plasma Betain Mutter | Plasma Cholin Mutter | Plasma Betain Kind |
|-------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Urin Cholin Kind | -0,200 (0,338) | 0,042 (0,842) | 0,133 (0,526) | 0,060 (0,774) | 0,256 (0,216) |
| Urin Betain Kind | -0,048 (0,816) | 0,299 (0,147) | 0,070 (0,741) | -0,053 (0,800) | 0,233 (0,284) |
| Plasma Cholin Kind | -0,417 (0,024) | 0,349 (0,064) | -0,11 (0,569) | 0,701 (<0,001) | 0,075 (0,700) |
| Plasma Betain Kind | -0,113 (0,561) | -0,069 (0,720) | 0,066 (0,735) | -0,021 (0,912) | |
| Plasma Cholin Mutter | -0,212 (0,269) | 0,464 (0,011) | 0,131 (0,498) | | |
| Plasma Betain Mutter | 0,369 (0,049) | -0,026 (0,894) | | | |
| Plasma Cholin Vater | -0,044 (0,821) | | | | |

Angabe in Korrelationskoeffizient R und (p Wert) nach Spearman-Rho Test. Die Korrelationen mit p-Wert <0,1 sind markiert.

Tabelle 7. Korrelation der Plasma-Konzentrationen von Betain und Cholin nach paarweisem Ausschluss

| | Plasma Betain Vater | Plasma Cholin Vater | Plasma Betain Mutter | Plasma Cholin Mutter | Urin Betain Kind | Urin Cholin Kind | Plasma Betain Kind |
|--------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|
| Plasma | -0,323 | 0,258 | -0,145 | 0,531 | 0,373 | 0,460 | 0,249 |
| Cholin | (0,062) | (0,148) | (0,346) | (<0,001), | (0,011) | (0,001) | (0,075) |
| Kind | n=34 | n=33 | n=44 | n=44 | n=46 | n=45 | n=52 |
| Plasma | -0,066 | -0,103 | -0,021 | -0,176 | 0,197 | 0,177 | |
| Betain | (0,705) | (0,563) | (0,892) | (0,248) | (0,184) | (0,239) | |
| Kind | n=35 | n=34 | n=45 | n=45 | n=47 | n=46 | |
| Urin | -0,057 | 0,001 | -0,068 | 0,015 | 0,734 | | |
| Cholin | (0,744) | (0,994) | (0,654) | (0,921) | (<0,001), | | |
| Kind | n=35 | n=34 | n=46 | n=46 | n=54 | | |
| Urin | -0,197 | -0,111 | -0,127 | -0,043 | | | |
| Betain | (0,250) | (0,525) | (0,395) | (0,774) | | | |
| Kind | n=36 | n=35 | n=47 | n=47 | | | |
| Plasma | -0,090 | 0,535 | 0,089 | | | | |
| Cholin | (0,594) | (0,001) | (0,524) | | | | |
| Mutter | n=37 | n=36 | n=53 | | | | |
| Plasma | 0,277 | 0,028 | | | | | |
| Betain | (0,097) | (0,871) | | | | | |
| Mutter | n=37 | n=36 | | | | | |
| Plasma | 0,097 | | | | | | |
| Cholin | (0,542) | | | | | | |
| Vater | n=42 | | | | | | |

Angabe in Korrelationskoeffizient R und (p Wert) nach Spearman-Rho Test. Die Korrelationen mit p-Wert <0,1 sind markiert.

Unterschiede der Konzentrationen bei Kindern

Bei Kindern mit angeborenem Herzfehler ergab sich für die Konzentrationen von Plasma Cholin, Plasma Betain und Urin Cholin kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Schweregraden oder in Hinblick auf das Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers.

Lediglich bei der Konzentration von Betain im Urin nach Klassifikation nach der PAN-Studie fiel eine signifikante Korrelation auf. Hier betrug die Konzentration im Mittel 5,9 vs. 111,2 und 59,4 $\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin bei leichten, moderaten und schweren angeborenen Herzfehlern ($p = 0,008$). Dies war auch als Trend bei konotrunkalen Herzfehlern mit und ohne dysplastische Klappen zu erkennen. Auch hier war die Konzentration von Betain im Urin bei konotrunkalen Herzfehlern höher (ohne dysplastische Klappen im Mittel 83,1 vs. 53,0 $\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin; $p = 0,073$, adjustiert nach Alter und Gewicht $p = 0,293$ sowie mit dysplastischen Klappen im Mittel 71,9 vs. 59,1 $\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin; $p = 0,188$, adjustiert $p = 0,777$). Nach der Klassifikation nach EUROCAT hingegen war die Konzentration von Betain im Urin bei schweren angeborenen Herzfehlern niedriger (im Mittel 63,8 vs. 68,9 $\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin; $p = 0,372$, adjustiert $p = 0,657$).

Nach der EUROCAT-Klassifikation war die Konzentration von Cholin im Plasma bei schweren angeborenen Herzfehlern niedriger als bei leichten angeborenen Herzfehlern, verpasste allerdings das Signifikanzniveau (im Mittel 13,0 vs. 16,3 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,238$, adjustiert nach Alter und Gewicht $p = 0,095$). Nach Klassifikation nach der PAN-Studie war die Cholin-Konzentration im Plasma bei leichten angeborenen Herzfehlern niedriger als bei moderaten und schweren, dies war jedoch ebenfalls nicht signifikant (im Mittel 10,9 $\mu\text{mol/l}$ vs. 20,6 und 12,2 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,067$, adjustiert $p = 0,203$). Bei konotrunkalen Herzfehlern war sie ebenfalls niedriger als bei nicht konotrunkalen, allerdings auch hier ohne Erreichen des Signifikanzniveaus (ohne dysplastische Klappen im Mittel 14,4 vs. 14,5 $\mu\text{mol/l}$ bei konotrunkalen und nicht konotrunkalen Herzfehlern; $p = 0,638$, adjustiert $p = 0,436$ und mit dysplastischen Klappen im Mittel 13,1 vs. 15,1 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,529$, adjustiert 0,232).

Für die Konzentration von Cholin im Urin zeigte sich kein einheitlicher Unterschied nach den Schweregraden.

Auch für die Konzentration von Betain im Plasma ergab sich kein signifikanter Unterschied. Sie war bei konotrunkalen Herzfehlern höher als bei nicht konotrunkalen Herzfehlern (ohne dysplastische Klappen im Mittel 53,0 vs. 51,8 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,692$, adjustiert 0,742; mit dysplastischen Klappen im Mittel 56,2 vs. 48,4 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,121$, adjustiert $p = 0,451$).

Orientiert an den verschiedenen Schweregraden war sie bei schweren angeborenen Herzfehlern nach der PAN-Studie am höchsten (im Mittel 55,2 vs. 49,3 und 48,8 $\mu\text{mol/l}$ bei schweren, leichten und moderaten angeborenen Herzfehlern; $p = 0,477$, adjustiert $p = 0,841$), nach der EUROCAT-Klassifikation hingegen bei den leichten angeborenen Herzfehlern am höchsten (im Mittel 54,1 vs. 51,6 $\mu\text{mol/l}$ bei leichten und schweren angeborenen Herzfehlern; $p = 0,737$, adjustiert $p = 0,672$). (Tabelle 8)

Unterschiede der Konzentrationen bei den Eltern

Bei den Eltern von Kindern mit angeborenem Herzfehler fielen Unterschiede für die Plasma-Konzentrationen von Cholin beider Eltern zwischen den Schweregraden auf, signifikant war dies allerdings nur nach Klassifikation nach EUROCAT ($p = 0,039$ bei der Mutter und $p = 0,018$ beim Vater). Hier war sie bei den schweren angeborenen Herzfehlern niedriger als bei leichten angeborenen Herzfehlern (im Mittel 8,7 vs. 11,0 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,039$ bei der Mutter und im Mittel 9,2 vs. 12,2 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,018$ beim Vater). Dies stellte sich so auch nach der Klassifikation nach der PAN-Studie dar, allerdings wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht (im Mittel 8,7 vs. 11,0 und 10,0 $\mu\text{mol/l}$ bei schweren, leichten und moderaten angeborenen Herzfehlern; $p = 0,163$ bei der Mutter und im Mittel 9,2 vs. 12,7 und 10,1 $\mu\text{mol/l}$ bei schweren, leichten und moderaten angeborenen Herzfehlern; $p = 0,113$ bei dem Vater).

Beim Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers gab es keinen signifikanten Unterschied in der Cholin-Konzentration bei beiden Eltern. Bei der Mutter war sie allerdings sowohl bei Einschluss von dysplastischen Klappen als auch ohne Einschluss dieser bei konotrunkalen Herzfehlern niedriger als bei nicht konotrunkalen Herzfehlern (im Mittel 9,4 vs. 9,9 $\mu\text{mol/l}$ bei konotrunkalen und nicht konotrunkalen ohne dysplastische Klappen; $p = 0,267$ und im Mittel 8,6 und 10,5 $\mu\text{mol/l}$ bei konotrunkalen und nicht konotrunkalen mit dysplastische Klappen; $p = 0,052$). Beim Vater war sie bei konotrunkalen Herzfehlern ohne Einschluss dysplastischer Klappen fast identisch (im Mittel 10,3 vs. 10,5 $\mu\text{mol/l}$ bei nicht konotrunkalen vs. konotrunkalen Herzfehlern; $p = 0,696$) und mit Einschluss dysplastischer Klappen wie bei der Mutter nicht signifikant bei konotrunkalen Herzfehlern niedriger (im Mittel 9,5 vs. 11,1 $\mu\text{mol/l}$ bei konotrunkalen vs. nicht konotrunkalen Herzfehlern; $p = 0,873$).

Betrachtet man die Konzentrationen von Plasma Betain zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Schweregraden oder in Hinblick auf das Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers.

Hier war die Konzentration von Betain bei der Mutter bei leichten angeborenen Herzfehlern nach der PAN-Studie (im Mittel 38,2 vs. 34,6 und 34,3 $\mu\text{mol/l}$ bei leichten, moderaten und

schweren angeborenen Herzfehlern; $p = 0,913$) und nach der EUROCAT-Klassifikation (im Mittel 36,2 vs. 34,6 $\mu\text{mol/l}$ bei leichten vs. schweren angeborenen Herzfehlern; $p = 0,972$) höher als bei moderaten und schweren angeborenen Herzfehlern. Bei konotrunkalen Herzfehlern ohne dysplastische Klappen war die Konzentration bei nicht konotrunkalen niedriger als bei konotrunkalen angeborenen Herzfehlern (im Mittel 35,6 vs. 38,7 $\mu\text{mol/l}$ bei nicht konotrunkalen vs. konotrunkalen; $p = 0,849$) und umgekehrt bei Einschluss von dysplastischen Klappen (im Mittel 35,5 vs. 34,9 $\mu\text{mol/l}$ bei nicht konotrunkalen vs. konotrunkalen Herzfehlern; $p = 0,968$).

Beim Vater war nach der Klassifikation nach der PAN-Studie die Konzentration von Betain bei leichten angeborenen Herzfehlern ebenfalls höher als bei moderaten und schweren angeborenen Herzfehlern (im Mittel 43,1 vs. 41,1 und 41,6 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,873$). Nach der Klassifikation nach der PAN-Studie war dies jedoch umgekehrt, hier konnte beobachtet werden, dass die Konzentration von Betain bei den schweren angeborenen Herzfehlern höher war als bei den leichten angeborenen Herzfehlern (im Mittel 42,5 vs. 40,5 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,602$). Ein ebenfalls gegensätzliches Ergebnis zeigte sich bei konotrunkalen Herzfehlern mit oder ohne Einschluss von dysplastischen Klappen. Ohne Einschluss dieser war die Betain-Konzentration bei konotrunkalen Herzfehlern höher (im Mittel 42,1 vs. 41,5 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,757$) und mit Einschluss dieser bei konotrunkalen Herzfehlern niedriger (im Mittel 41,2 vs. 42,2 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,144$). (Tabelle 10)

Verhältnisse der Konzentrationen beim Kind

Bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern waren die Verhältnisse von Plasma Betain zu Cholin und Urin Betain zu Cholin bei schweren und konotrunkalen Herzfehlern jeweils höher als bei leichten, moderaten und nicht konotrunkalen Herzfehlern. Beim Verhältnis von Plasma Betain zu Urin Betain und Plasma Cholin zu Urin Cholin verhielt es sich umgekehrt. Hier waren die Verhältnisse bei leichten und nicht konotrunkalen Herzfehlern höher als bei schweren und konotrunkalen angeborenen Herzfehlern. Die Ergebnisse erreichten allerdings nicht nach allen Klassifikationen das Signifikanzniveau.

Das Verhältnis der Konzentrationen von Betain zu Cholin im Plasma war signifikant unterschiedlich zwischen schweren und moderaten angeborenen Herzfehlern nach der Klassifikation der PAN-Studie und in der hier durchgeführten Studie bei den schweren angeborenen Herzfehlern am höchsten (im Mittel 5,7 vs. 4,6 und 3,5 bei schweren, leichten und moderaten angeborenen Herzfehlern; $p = 0,035$). Dies konnte auch als Trend bei der Klassifikation nach EUROCAT (im Mittel 5,3 vs. 4,1 bei schweren und leichten angeborenen Herzfehlern $p = 0,142$, adjustiert nach Alter und Gewicht $p = 0,086$) und bei konotrunkalen

Herzfehlern mit dysplastischen Aorten- und Pulmonalklappen (im Mittel 5,6 vs. 4,3 bei konotrunkalen und nicht konotrunkalen Herzfehlern; $p = 0,083$, adjustiert $p = 0,067$) beobachtet werden. Ohne Einschluss von dysplastischen Klappen zeigte sich der gleiche Effekt, allerdings ohne Erreichen des Signifikanzniveaus (im Mittel 5,3 vs. 4,6; $p = 0,363$, adjustiert $p = 0,409$).

Auch die Verhältnisse der Konzentration von Betain im Plasma zu Betain im Urin unterschieden sich nach der Klassifikation der PAN-Studie signifikant bei schweren und leichten angeborenen Herzfehlern (im Mittel 6,1 vs. 14,3; $p = 0,026$) und als Trend zu erkennen bei moderaten und leichten angeborenen Herzfehlern (im Mittel 6,3 vs. 14,3 bei; $p = 0,072$). In der EUROCAT-Klassifikation konnte dies ebenfalls beobachtet werden (im Mittel 5,9 vs. 11,6 bei schweren vs. leichten; $p = 0,022$, adjustiert $p = 0,096$). Auch bei konotrunkalen Herzfehlern ließ sich dies beobachten. Bei Einschluss von dysplastischen Aorten- und Pulmonalklappen war das Verhältnis der Konzentration von Betain im Plasma zu Betain im Urin im Mittel bei 4,7 vs. 10,9 bei konotrunkalen bzw. nicht konotrunkalen Herzfehlern ($p = 0,007$, adjustiert $p = 0,114$); ohne Einschluss dysplastischer Aorten- und Pulmonalklappen lag das Verhältnis im Mittel bei 4,1 vs. 10,7 ($p = 0,004$, adjustiert $p = 0,052$). Bei schweren und konotrunkalen Herzfehlern war das Verhältnis der Konzentrationen von Betain im Plasma zu Betain im Urin niedriger.

Ein signifikanter Unterschied war auch im Verhältnis von Urin Betain zu Cholin zu beobachten. Das Verhältnis war hier bei schweren und konotrunkalen Herzfehlern im Vergleich zu leichten und nicht konotrunkalen Herzfehlern höher. Nach Klassifikation nach der PAN-Studie im Mittel bei 11,3 bei leichten, 53,0 bei moderaten und 44,0 bei schweren angeborenen Herzfehlern ($p = 0,093$; schwer zu leicht $p = 0,028$ und moderat zu leicht $p = 0,015$). Bei der Klassifikation nach EUROCAT war das Verhältnis im Mittel bei schweren angeborenen Herzfehlern 49,8 und bei leichten angeborenen Herzfehlern 24,4 ($p = 0,080$, adjustiert nach Alter und Gewicht $p = 0,309$). Bei konotrunkalen Herzfehlern ohne Einschluss von dysplastischen Klappen war es bei konotrunkalen Herzfehlern im Mittel 48,6 und bei nicht konotrunkalen Herzfehlern 34,7 ($p = 0,332$, adjustiert $p = 0,819$). Mit Einschluss von dysplastischen Klappen lag es im Mittel bei 47,4 bei konotrunkalen Herzfehlern und 33,3 bei nicht konotrunkalen Herzfehlern ($p = 0,318$, adjustiert $p = 0,584$).

Auch beim Verhältnis der Konzentration von Plasma Cholin zu Urin Cholin lässt sich ein Trend erkennen mit höherem Verhältnis bei schweren und konotrunkalen Herzfehlern. Nach Klassifikation nach der PAN-Studie lag das Verhältnis im Mittel bei 22,6 vs. 27,8 und 18,8 bei leichten, moderaten und schweren angeborenen Herzfehlern ($p = 0,649$); nach der Klassifikation nach EUROCAT im Mittel bei 25,4 vs. 20,4 bei leichten und schweren

angeborenen Herzfehlern ($p = 0,571$, adjustiert $0,840$). Auch bei konotrunkalen Herzfehlern war das Verhältnis bei nicht konotrunkalen Herzfehlern höher (ohne Einschluss von dysplastischen Klappen im Mittel bei $28,3$ und $14,1$ bei nicht konotrunkalen und konotrunkalen Herzfehlern; $p = 0,078$, adjustiert $p = 0,265$ und mit Einschluss von dysplastischen Klappen im Mittel bei $29,6$ und $14,7$ bei nicht konotrunkalen und konotrunkalen Herzfehlern; $p = 0,061$, adjustiert $0,251$). (Tabelle 9)

Verhältnisse der Konzentrationen bei den Eltern

Bei den Eltern von Kindern mit angeborenem Herzfehler war das Verhältnis der Plasma Betain Konzentration zur Plasma Cholin Konzentration bei schweren und konotrunkalen Herzfehlern höher als bei leichten, moderaten und nicht konotrunkalen Herzfehlern.

Bei den Vätern gab es einen signifikanten Unterschied des Verhältnisses der Konzentration von Plasma Betain zu Cholin nach der EUROCAT-Klassifikation. Es lag hier bei $5,9$ und $3,7$ bei schweren und leichten angeborenen Herzfehlern ($p = 0,005$). Nach der PAN-Studie war das Verhältnis bei $3,8$ bei leichten, $4,7$ bei moderaten und $6,1$ bei schweren angeborenen Herzfehlern ($p = 0,080$). Bei konotrunkalen Herzfehlern mit dysplastischen Klappen war es bei $5,8$ und $4,4$ bei konotrunkalen und nicht konotrunkalen Herzfehlern ($p = 0,88$). Ohne Einschluss von dysplastischen Klappen waren die Verhältnisse $5,6$ und $4,7$ bei konotrunkalen und nicht konotrunkalen Herzfehlern ($p = 0,332$).

Bei den Müttern war dieser Unterschied hingegen nicht signifikant. Nach Klassifikation nach der PAN-Studie lag das Verhältnis bei $4,1$ bei leichten, $4,2$ bei moderaten und $4,8$ bei schweren angeborenen Herzfehlern ($p = 0,562$). Nach der Klassifikation nach EUROCAT lag es bei $3,9$ und $4,7$ bei leichten und schweren angeborenen Herzfehlern ($p = 0,195$). Bei konotrunkalen Herzfehlern mit Einschluss von dysplastischen Klappen war das Verhältnis $4,8$ und $4,1$ bei konotrunkalen und nicht konotrunkalen Herzfehlern ($p = 0,277$) und ohne Einschluss von dysplastischen Klappen war das Verhältnis $4,5$ und $4,4$ bei konotrunkalen und nicht konotrunkalen Herzfehlern ($p = 0,803$). (Tabelle 11)

Tabelle 8. Plasma- und Urin-Konzentrationen beim Kind, untersucht nach Schweregraden und Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers von angeborenen Herzfehlern

| | | Plasma Cholin | Plasma Betain | Urin Cholin | Urin Betain |
|---------------------------------------|---|-----------------------------------|---------------------|-------------------|------------------------------------|
| Klassifikation nach PAN- Studie | leicht = Referenzgruppe | 10,9 (3,6) n=10 | 49,3 (18,3) n=10 | 0,6 (0,5) n=11 | 5,9 (7,0) n=11 |
| | moderat | 20,6 (16,3) n=13* ¹ | 48,8 (13,6) n=14 | 2,3 (3,7) n=18 | 111,2 (137,9) n=18 [#] |
| | schwer | 12,2 (6,6) n=29 | 55,2 (18,7) n=29 | 1,4 (1,8) n=25 | 59,4 (76,2) n=26 ^{#1} |
| | p-Wert ³ (adjustiert ²) | 0,067 (0,203) | 0,477 (0,814) | 0,213 (0,708) | 0,008 (0,221) |
| EUROCAT- Klassifikation | leicht = Referenzgruppe | 16,3 (13,4) n=16 | 54,1 (17,2) n=17 | 2,1 (3,5) n=20 | 68,9 (126,1) n=20 |
| | schwer | 13,0 (8,4) n=36 | 51,6 (17,6) n=36 | 1,3 (1,6) n=34 | 63,8 (84,7) n=35 |
| | p-Wert ³ (adjustiert ⁴) | 0,238 (0,095) | 0,737 (0,672) | 0,491 (0,248) | 0,372 (0,657) |
| Konotrunkale Herzfehler (ohne | nein | 14,5 (11,8) n=28 | 51,8 (17,4) n=29 | 1,5 (2,9) n=31 | 53,0 (86,0) n=31 |
| | ja | 14,4 (6,9) | 53,0 (21,4) | 1,6 (1,8) | 83,1 (117,8) |

| | | | | | |
|---|----------------------------|-------------|-------------|-----------|--------------|
| dysplastische Klappen) | | n=21 | n=21 | n=20 | n=21 |
| | p-Wert ³ | 0,638 | 0,692 | 0,307 | 0,073 |
| | (adjustiert ⁴) | (0,436) | (0,742) | (0,857) | (0,293) |
| Konotrunkale Herzfehler (mit dysplastische Klappen) | nein | 15,1 (12,6) | 48,4 (15,6) | 1,7 (3,2) | 59,1 (92,1) |
| | ja | 13,1 (7,3) | 56,2 (18,5) | 1,4 (1,7) | 71,9 (109,5) |
| | | n=24 | n=25 | n=26 | n=26 |
| | | n=25 | n=25 | n=25 | n=26 |
| | p-Wert ³ | 0,529 | 0,121 | 0,963 | 0,188 |
| | (adjustiert ⁴) | (0,232) | (0,451) | (0,174) | (0,777) |

Angabe in Mittelwert (SD), n. Konzentrationen in $\mu\text{mol/l}$ für Plasma und $\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin für Urin

¹ Mehrfachvergleich zwischen/innerhalb der Gruppen, nach ANOVA und Post-hoc Tamhane T2-Test

²Univariate Analyse der Varianz, nach Adjustierung für Alter und Gewicht

³nach Log-Transformierung

⁴adjustiert für Alter und Gewicht

*¹Signifikanz zur Referenzgruppe "leicht" ($p = 0,160$)

#**Signifikanz zur Referenzgruppe "leicht" ($p = 0,014$)**

#¹**Signifikanz zur Referenzgruppe "leicht" ($p = 0,005$)**

Tabelle 9. Verhältnis der Konzentrationen von Cholin und Betain bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern

| | | Plasma Betain / Cholin | Urin Betain / Cholin | Plasma Betain / Urin Betain | Plasma Cholin / Urin Cholin |
|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Klassifikation nach PAN- Studie | leicht | 4,6 (1,4) n=10 | 11,3 (9,8) n=11 | 14,3 (6,9) n=9 | 22,6 (12,1) n=9 |
| | moderat | 3,5 (2,0) n=13 | 53,0 (54,4) n=18 ^{#1} | 6,3 (8,4) n=13 ^{±1} | 27,8 (44,1) n=12 |
| | schwer | 5,7 (3,0) n=29* | 44,0 (56,5) n=25 ^{#2} | 6,1 (7,3) n=25 ^{±2} | 18,8 (19,1) n=24 |
| | p-Wert | 0,035 | 0,093 | 0,021 | 0,649 |
| EUROCAT- Klassifikation | leicht | 4,1 (1,6) n=16 | 24,4 (26,2) n=20 | 11,6 (9,1) n=15 | 25,4 (22,6) n=14 |
| | schwer | 5,3 (3,0) n=36 | 49,8 (60,1) n=34 | 5,9 (6,8) n=32 | 20,4 (28,7) n=31 |
| | p-Wert (adjustiert ¹) | 0,142 (0,086) | 0,080 (0,309) | 0,022 (0,096) | 0,571 (0,840) |
| Konotrunkale Herzfehler | nein | 4,6 (2,3) n=29 | 34,7 (45,2) n=32 | 10,7 (8,6) n=26 | 28,3 (33,5) n=25 |
| | ja | 5,3 (3,1) n=23 | 48,6 (59,6) n=22 | 4,1 (5,5) n=21 | 14,1 (11,2) n=20 |

| | | | | | |
|---|--------------------------------------|--|--|---|--|
| (ohne dysplastische Klappen) | p-Wert (adjustiert ¹) | 0,363 (0,409) | 0,332 (0,819) | 0,004 (0,052) | 0,078 (0,265) |
| Konotrunkale Herzfehler (mit dysplastische Klappen) | nein ja | 4,3 (2,1) n=25 5,6 (3,0) n=27 | 33,3 (46,2) n=27 47,4 (56,1) n=27 | 10,9 (8,3) n=23 4,7 (6,6) n=24 | 29,6 (35,5) n=22 14,7 (10,9) n=23 |
| | p-Wert (adjustiert ¹) | 0,083 (0,067) | 0,318 (0,584) | 0,007 (0,114) | 0,061 (0,251) |

Angabe in Mittelwert (SD), n.

¹adjustiert nach Alter / Gewicht

²nach Log-Transformierung

*Signifikanz zur Referenzgruppe "moderat" (p = 0,023)

#¹Signifikanz zur Referenzgruppe "leicht" (p = 0,015)

#²Signifikanz zur Referenzgruppe "leicht" (p = 0,028)

^{⊥1}Signifikanz zur Referenzgruppe "leicht" (p = 0,072)

^{⊥2}Signifikanz zur Referenzgruppe "leicht" (p = 0,026)

Tabelle 10. Plasma-Konzentrationen bei den Eltern, untersucht nach Schweregraden und Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers von angeborenen Herzfehlern

| | | Plasma Cholin Mutter | Plasma Betain Mutter | Plasma Cholin Vater | Plasma Betain Vater |
|---------------------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|
| Klassifikation nach PAN- Studie | leicht | 11,0 (5,0) n=12 | 38,2 (14,3) n=12 | 12,7 (4,6) n=10 | 43,1 (11,3) n=10 |
| | moderat | 10,0 (4,4) n=16 | 34,6 (12,6) n=16 | 10,1 (4,9) n=16 | 41,1 (12,2) n=16 |
| | schwer | 8,7 (5,8) n=25 | 34,3 (11,4) n=25 | 9,2 (6,3) n=16 | 41,6 (9,9) n=17 |
| | P-Wert ¹ | 0,163 | 0,913 | 0,113 | 0,873 |
| EUROCAT- Klassifikation | leicht | 11,0 (4,6) n=20 | 36,2 (13,7) n=20 | 12,2 (4,5) n=17 | 40,5 (9,4) n=17 |
| | schwer | 8,7 (5,4) n=33 | 34,6 (11,6) n=33 | 9,2 (5,8) n=25 | 42,5 (11,9) n=26 |
| | p-Wert ¹ | 0,039 | 0,972 | 0,018 | 0,602 |

| | | | | | |
|---------------|---------------------|------------|-------------|------------|-------------|
| Konotrunkale | nein | 9,9 (4,5) | 35,6 (12,1) | 10,3 (4,7) | 41,5 (11,6) |
| Herzfehler | | n=33 | n=33 | n=27 | n=27 |
| (ohne | ja | 9,4 (5,0) | 38,7 (14,3) | 10,5 (6,8) | 42,1 (9,9) |
| dysplastische | | n=33 | n=33 | n=15 | n=16 |
| Klappen) | p-Wert ¹ | 0,267 | 0,849 | 0,696 | 0,757 |
| Konotrunkale | nein | 10,5 (4,6) | 35,5 (12,7) | 11,1 (4,7) | 42,2 (12,2) |
| Herzfehler | | n=28 | n=28 | n=23 | n=23 |
| (mit | ja | 8,6 (5,7) | 34,9 (12,1) | 9,5 (6,3) | 41,2 (9,4) |
| dysplastische | | n=25 | n=25 | n=19 | n=20 |
| Klappen) | p-Wert ¹ | 0,052 | 0,968 | 0,873 | 0,144 |

Angabe in Mittelwert (SD), n. Konzentrationen in $\mu\text{mol/l}$ für Plasma

¹nach Log-Transformierung

Tabelle 11. Verhältnis der Konzentrationen von Cholin und Betain bei den Eltern von Kindern mit angeborenen Herzfehlern

| | | Plasma Betain / Cholin Mutter | Plasma Betain / Cholin Vater |
|--|-------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Klassifikation nach PAN-Studie | leicht | 4,1 (2,1), n=12 | 3,8 (1,8), n=10 |
| | moderat | 4,2 (2,3), n=16 | 4,7 (1,9), n=16 |
| | schwer | 4,8 (2,1), n=25 | 6,1 (3,3), n=16* |
| | p-Wert | 0,562 | 0,080 |
| EUROCAT-Klassifikation | leicht | 3,9 (2,2), n=20 | 3,7 (1,5), n=17 |
| | schwer | 4,7 (2,1), n=33 | 5,9 (2,8), n=25 |
| | p-Wert | 0,195 | 0,005 |
| Konotrunkale Herzfehler (ohne dysplastische Klappen) | nicht konotrunkal | 4,4 (2,3), n=33 | 4,7 (2,1), n=27 |
| | konotrunkal | 4,5 (1,8), n=20 | 5,6 (3,3), n=15 |
| | p-Wert | 0,803 | 0,332 |
| Konotrunkale Herzfehler (mit dysplastische Klappen) | nicht konotrunkal | 4,1 (2,4), n=28 | 4,4 (1,9), n=23 |
| | konotrunkal | 4,8 (1,8), n=25 | 5,8 (3,1), n=19 |
| | p-Wert | 0,277 | 0,088 |

Angabe in Mittelwert (SD), n; * Signifikanz zur Referenzgruppe "leicht" (p = 0,098)

8. Diskussion

Angeborene Herzfehler sind die häufigsten angeborenen Fehlbildungen mit einer Prävalenz von 1,1% in Deutschland. Je nach Schweregrad gehen sie mit einer hohen Mortalität und Morbidität einher. Bisher ist nicht genug über die Ätiologie und damit mögliche Präventionsmaßnahmen von angeborenen Herzfehlern bekannt. Einen vielversprechenden Ansatz hierfür stellen Cholin und seine Metaboliten dar. Einige Studien weisen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einem Mangel an Cholin und der Entstehung von angeborenen Herzfehlern hin. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie die Assoziation zwischen den Cholin- und Betain-Konzentrationen und dem Schweregrad von angeborenen Herzfehlern untersucht, um eine Dosisabhängigkeit von Cholin bei der Entstehung von schweren angeborenen Herzfehlern zu beweisen. Im Folgenden diskutiert werden die Ergebnisse einer Interimsanalyse dieser Studie.

Abhängigkeit der Schweregrade und des Vorliegens eines konotrunkalen Herzfehlers von der Konzentration der Biomarker.

Bei den hier untersuchten Eltern gab es eine Assoziation zwischen der Konzentration von Cholin und dem Schweregrad des angeborenen Herzfehlers ihres Kindes. Die Cholin-Konzentration bei Müttern und Vätern war bei schweren angeborenen Herzfehlern und konotrunkalen Herzfehlern mit Einschluss dysplastischer Aorten- und Pulmonalklappen niedriger als bei leichten angeborenen oder nicht konotrunkalen Herzfehlern. Signifikant war dieses Ergebnis bei Klassifikation nach EUROCAT ($p = 0,039$ bei der Mutter und $p = 0,018$ beim Vater). Bei Müttern war sie nach dieser Klassifikation im Mittel um $2,3 \mu\text{mol/l}$ und bei Vätern im Mittel um $3 \mu\text{mol/l}$ niedriger als bei nicht schweren angeborenen Herzfehlern. Für die Konzentration von Betain konnte dies nicht beobachtet werden.

Eine direkte Dosisabhängigkeit in Hinblick auf die Schwere der angeborenen Herzfehler oder beim Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers scheint es bei Kindern mit angeborenem Herzfehler in der bisherigen Kohorte dieser Studie allerdings nicht zu geben. Die Annahme, dass die Konzentration von Cholin und Betain bei Kindern mit schweren angeborenen Herzfehlern am niedrigsten ist, konnte nicht bestätigt werden. Nach der Klassifikation nach der PAN-Studie war hier sogar das Gegenteil der Fall. Die Cholin-Konzentration war bei Kindern mit leichten angeborenen Herzfehlern am niedrigsten. Sie war im Mittel $10,9 \mu\text{mol/l}$ bei leichten angeborenen Herzfehlern gegenüber $20,6 \mu\text{mol/l}$ bei moderaten und $12,2 \mu\text{mol/l}$ bei schweren angeborenen Herzfehlern. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,067$,

adjustiert 0,203). Nach der Klassifikation nach EUROCAT war die Cholin-Konzentration bei schweren angeborenen Herzfehlern zwar niedriger als bei leichten, allerdings nicht signifikant. Auch für das Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers oder bei der Konzentration von Betain ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen.

Durch die Analyse der Verhältnisse der Konzentrationen der Biomarker zueinander zeigte sich, dass bei Kindern mit schweren und konotrunkalen Herzfehlern sowohl im Plasma als auch im Urin verhältnismäßig mehr Betain als Cholin vorlag, was für einen relativen Cholinmangel spricht. Die Urinkonzentration beider Biomarker war bei Kindern höher als die Plasmakonzentration. Im Verhältnis wurde allerdings bei Kindern mit schweren und konotrunkalen Herzfehlern mehr Betain und Cholin über den Urin ausgeschieden als bei Kindern mit leichten und nicht konotrunkalen Herzfehlern. Das Signifikanzniveau wurde erreicht beim Verhältnis von Plasma Betain zu Cholin nach Klassifikation nach der PAN-Studie (5,7 bei schweren vs. 4,6 bei leichten und 3,5 bei moderaten angeborenen Herzfehlern; $p = 0,035$) und beim Verhältnis von Urin Betain zu Urin Cholin nach der Klassifikation nach der PAN-Studie (11,3 bei leichten; 53 bei moderaten und 44 bei schweren angeborenen Herzfehlern; $p = 0,015$ und $p = 0,028$). Auch für das Verhältnis von Betain im Plasma zu dem im Urin ließen sich signifikante Unterschiede nachweisen. Hier war es bei den leichten und nicht konotrunkalen angeborenen Herzfehlern am höchsten ($p = 0,021$ nach PAN-Studie; $p = 0,022$ nach EUROCAT; $p = 0,004$ bei konotrunkalen ohne und $p = 0,007$ mit dysplastischen Klappen). Darüber hinaus war die Konzentration von Betain im Urin bei Kindern mit leichtem angeborenem Herzfehler signifikant niedriger (im Mittel $5,9 \mu\text{mol/mol}$ Kreatinin) als bei Kindern mit moderatem angeborenem Herzfehler (im Mittel $111,2 \mu\text{mol/mol}$ Kreatinin) oder schwerem angeborenem Herzfehler (im Mittel $59,4 \mu\text{mol/mol}$ Kreatinin), $p = 0,008$. Dies kann im Rückschluss bedeuten, dass bei Kindern mit leichtem angeborenem Herzfehler mehr Cholin für die Synthese von Acetylcholin und Phosphatidylcholin und Sphingomyelin zur Verfügung stand.

Warum Cholin und Betain als so wichtige Metaboliten in hohen Mengen im Urin ausgeschieden werden ist nicht klar. Cholin wird im Verhältnis deutlich weniger über den Urin ausgeschieden als Betain. Die mittlere Konzentration von Betain im Urin lag bei $1,6 \mu\text{mol/mol}$ Kreatinin und die mittlere Konzentration von Cholin im Urin bei $65,6 \mu\text{mol/mol}$ Kreatinin. Das Verhältnis von Plasma Betain zu Urin Betain lag im Mittel bei 7,7 (SD 8) und von Plasma Cholin zu Urin Cholin im Mittel bei 22,0 (SD 26,8).

Dass freies Cholin nur in geringen Mengen im Urin vorliegt, kann daran liegen, dass Cholin nur in Form seiner Stoffwechselprodukte im Urin ausgeschieden wird, z.B. als Trimethylamin oder Dimethylglycin. Die Ausscheidung dieser Metabolite konnten De La Huerga und Popper bereits 1951 in ihren Versuchen nachweisen (de la Huerga and Popper 1951). Probanden wurde 2-8 g Cholin zugeführt. Vor der Zufuhr ließ sich kaum Cholin und TMA im Urin nachweisen. Nach der Zufuhr von Cholin waren innerhalb von 24 Stunden 2/3 der zugeführten Menge als TMA im Urin nachweisbar. Es gab in dieser Studie keine Hinweise darauf, dass Cholin (als TMA) im Stuhl ausgeschieden wird. Das muss also bedeuten, dass Cholin, wenn zugeführt und nicht über den Urin ausgeschieden, im Körper Verwendung findet (POPPER, de LA HUERGA, and KOCHWESER 1952). Auch Taesuwan et al. konnten in ihrer Studie beobachten, dass Cholin v.a. in der Form seiner Stoffwechselprodukte im Urin ausgeschieden wird. Sie untersuchten u.a. die Konzentrationen von Cholin, Betain, Dimethylglycin und TMA im Urin im Verlauf der Schwangerschaft unter Supplementation mit Cholin von 550 mg pro Tag (Interventionsgruppe) im Vergleich zu 25 mg pro Tag (Kontrollgruppe). Die Cholin-Konzentration im Urin war zwar bei der Interventionsgruppe höher als bei der Kontrollgruppe, allerdings nicht signifikant. Ebenfalls keinen Unterschied konnten sie bei der Betain-Konzentration im Urin feststellen. Während die Konzentrationen von Dimethylglycin und TMAO im Urin in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe waren (Taesuwan et al. 2021). Bei einem Anstieg der Cholin-Konzentration im Plasma kann man also davon ausgehen, dass Cholin verstoffwechselt wird, seine Funktionen ausübt und anschließend in Form seiner Metaboliten über den Urin ausgeschieden wird. In der hier diskutierten Studie wurde die Konzentration von TMA nicht gemessen, somit kann über die Urinausscheidung von Cholinmetaboliten keine Aussage getroffen werden.

Auch bei den Eltern von Kindern mit schweren angeborenen Herzfehlern lag im Verhältnis weniger Cholin als Betain vor. Signifikant war dies allerdings nur für Väter nach der EUROCAT-Klassifikation (5,9 vs. 3,7; $p = 0,005$).

Diese Ergebnisse sprechen für einen relativen Cholinmangel bei Kindern mit schweren und konotrunkalen Herzfehlern und deren Eltern. Begründet sein kann dies durch eine vermehrte irreversible Umwandlung von Cholin zu Betain, beispielsweise bedingt durch einen Folatmangel, durch welchen stärker auf Betain als Methyl donor zurückgegriffen werden muss. Hierdurch steht dementsprechend weniger Cholin für die Synthese von Acetylcholin sowie Phosphatidylcholin und Sphingomyelin zur Verfügung. Das könnte die Annahme unterstützen, dass für die Entstehung von angeborenen Herzfehlern Cholin v.a. auch als Acetylcholin und als Phosphatidylcholin und Sphingomyelin Bedeutung hat.

Dies ist nach unserem Wissen die erste Studie, die die Konzentrationen der Biomarker bei Müttern, Vätern und Kindern mit angeborenem Herzfehler untersuchte und zeigt, dass auch die Konzentration der Biomarker bei Vätern relevant sein kann in der Entstehung von angeborenen Herzfehlern und dass die Väter dementsprechend unbedingt bei Präventionsmaßnahmen berücksichtigt werden müssen.

Ein wichtiger Aspekt der Erhebung der Risikofaktoren mittels des Fragebogens ergab, dass Vitaminpräparate zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie von 24% der Mütter und nur von 11% der Väter eingenommen wurden. Die Einnahme von Vitaminpräparaten bei Vätern vor der Konzeption wurde in der hier vorliegenden Studie nicht erfasst und ist daher nicht bekannt.

Die einheitliche Handlungsempfehlung für die Schwangerschaft der Deutschen Gesellschaft für Ernährung spricht Empfehlungen aus für die Zeit vor Konzeption und während der Schwangerschaft zum Schutz des ungeborenen Kindes. Dies schließt zum Beispiel Ernährungsgewohnheiten, Supplementationen, eine rauchfreie Umgebung aber auch Bewegung und den Gewichtsverlauf von Schwangeren ein. Sämtliche Empfehlungen sind v.a. an Schwangere selbst gerichtet und berücksichtigen Väter nur bedingt. Dies wird der komplexen Biologie der Konzeption und Embryogenese nicht gerecht. Paternale Faktoren spielen eine wichtige Rolle. Bekannte paternale Risikofaktoren für die Entstehung eines angeborenen Herzfehlers sind hohes Alter, Rauchen, Alkohol und Exposition gegenüber chemischen Agenzien oder Medikamenten (Peng et al. 2019).

Frühere Studien konnten zeigen, dass die Supplementation von Methylendonoren bei Vätern die Morphologie und Genexpression in der Plazenta beeinflussen kann (Morgan et al. 2021) bzw. dass eine paternale Diät mit Mangel an Methylendonoren bei Mäusen zu Verhaltensauffälligkeiten und veränderter Gedächtnis-assoziierten Genexpression beim Nachwuchs führt (Sahara et al. 2019). Pauwels et al. konnten zeigen, dass eine paternale Supplementation mit Methylendonoren Auswirkungen auf die DNA-Methylierung und auf das Geburtsgewicht der Nachkommen hatte (Pauwels et al. 2017).

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie bestätigen, dass der Einschluss von Vätern einen großen Stellenwert hat in Hinblick auf Maßnahmen mit dem Ziel, das Auftreten angeborener Herzfehler zu verringern. Ein rein maternal zentrierter Ansatz ist nicht ausreichend, um die Komplexität der Entstehung von angeborenen Herzfehlern zu verstehen und somit auch nicht als alleiniger Ansatz zur Prävention ausreichend.

Intrafamiliäre Korrelation der Konzentrationen von Cholin

Die Cholin-Konzentrationen der Mutter und des Vaters korrelierten miteinander. Zudem gab es eine Korrelation zwischen den Konzentrationen von Cholin beim Kind und der Mutter und beim Kind und dem Vater, letzteres allerdings nicht signifikant. Die Plasma-Konzentrationen lagen beim Kind (im Mittel 14,0 $\mu\text{mol/l}$) jeweils höher als bei den Eltern, bei beiden Elternteilen waren sie hingegen ähnlich (im Mittel bei Mutter und Vater 9,6 $\mu\text{mol/l}$ und 10,4 $\mu\text{mol/l}$).

Die hier aufgezeigten miteinander korrelierenden Cholin-Konzentrationen beider Eltern sind vermutlich diätetisch bedingt durch ähnlich große Mengen an zugeführtem Cholin, da in einem Haushalt für gewöhnlich gemeinsame Mahlzeiten eingenommen werden. Dass die Cholin-Konzentration der Kinder in der hier vorliegenden Studie eher mit der Cholin-Konzentration der Mutter korrelierte als mit der des Vaters kann bei Säuglingen und Kleinkindern durch das Stillen erklärt werden. Cholin wird über die Muttermilch an das Kind weitergegeben. Hierbei ist die Menge an weitergegebenem Cholin allerdings vom Cholinspeicher der Mutter abhängig (ILCOL et al. 2005).

Kinder weisen eine höhere Cholin-Konzentration als Erwachsene auf. Diese erhöhte Konzentration nach der Geburt und pränatal kann durch einen hohen Bedarf an Cholin während der Organogenese erklärt werden. Eine bei Frühgeborenen und Neugeborenen sowie in der Nabelschnur deutlich höhere Konzentration von Cholin als bei Erwachsenen beschreiben bereits zahlreiche andere Studien. Innerhalb der ersten Lebenstage kommt es folglich zu einem raschen Abfall, um schließlich im Laufe der ersten Lebensjahre Werte zu erreichen, wie sie auch bei Erwachsenen vorliegen (Bernhard et al. 2015; ILCOL et al. 2005; Ilcol et al. 2002; Molloy et al. 2005).

Konsequenz der Ergebnisse

Es stellt sich die Frage, ob die Unterschiede der mittleren Cholin-Konzentrationen durch eine Cholin-reiche Normaldiät, eine mit Cholin angereicherte Diät oder eine Supplementation von Cholin in dem Maße beeinflussbar sind, dass sich die mittleren Konzentrationen der schweren angeborenen Herzfehler denen der leichten angeborenen Herzfehler oder einer gesunden Kontrollgruppe angleichen.

Vorherige Studien legen nahe, dass eine Normaldiät ohne Supplementation von Cholin keinen Einfluss auf die Cholin-Konzentration bei Müttern und Kindern hatte (Visentin et al. 2015). Zwischen der Zufuhr an diätetischem Cholin und der freien Cholin-Konzentration im Plasma gab es in der Studie von Wiedeman et al. keinen Zusammenhang und sie ließ keinen

Rückschluss auf den Cholin-Status zu. Ebenso wenig wie die Konzentrationen von Phosphatidylcholin, Betain, DMG, Hcy, TMAO oder Urin-Betain. Das erschwert Empfehlungen zur diätetischen Einnahme von Cholin. Dass die Konzentrationen von Cholin und Betain im Bereich der empfohlenen Zufuhr rein diätetisch nicht zu beeinflussen sind, könnte auf eine strenge homöostatische Regulierung dieser Biomarker in gewissen Grenzbereichen im Plasma hinweisend sein (Wiedeman Manriquez 2017).

Kontrollierte Diäten mit Supplementation von Cholin konnten jedoch die Konzentrationen von Cholin und Betain bei Müttern und Neugeborenen beeinflussen. Yan et al. verglichen eine Diät mit 480 mg/d Cholin und 930 mg/d Cholin. Beides sind größere Mengen als die aktuell empfohlene Tagesdosis von Cholin bei Schwangeren. Unabhängig von der eingenommenen Menge an Cholin hatten Schwangere höhere Konzentrationen von Cholin als Nicht-Schwangere. Schwangere der Gruppe mit 930 mg/d Cholin hatten um 13% höhere Konzentrationen von Cholin und um 25% höhere Konzentrationen von Betain. Während es keinen Unterschied in beiden Gruppen für die Konzentrationen von Cholin und Betain in der Plazenta gab, war die Konzentration von Acetylcholin in der Plazenta in der Gruppe mit der höheren Cholinzufuhr höher. Im Nabelschnurblut gab es ebenfalls keinen Unterschied der Konzentrationen von Cholin und Betain. Es konnten aber in der Gruppe mit der höheren Cholinzufuhr höhere Konzentrationen von Dimethylglycin im Nabelschnurblut nachgewiesen werden. Die Konzentration von Acetylcholin im Nabelschnurblut war nicht bekannt. Diese Ergebnisse von Yan et al. deuten darauf hin, dass Cholin v.a. in seiner Funktion als Quelle für Acetylcholin und als Methyl donor fungiert (Yan et al. 2012). Übertragen auf die hier vorliegende Kohorte von Eltern würde eine um 13% höhere Cholin-Konzentration bei der Mutter einer mittleren Konzentration von 9,8 $\mu\text{mol/l}$ und beim Vater von 10,4 $\mu\text{mol/l}$ entsprechen. Beide lägen unter der mittleren Cholin-Konzentration der Eltern von Kindern mit leichtem angeborenem Herzfehler in der hier analysierten Kohorte.

Wie oben bereits beschrieben untersuchten Taesuwan et al. den Anstieg von Cholin und seinen Metaboliten im Verlauf der Schwangerschaft. Hier erhöhte sich unter Substitution von 550 mg pro Tag Cholinzufuhr die Konzentrationen von Cholin und Betain deutlicher als unter 25 mg Cholin pro Tag. Die höhere Zufuhr führte ebenfalls zu einer erhöhten Konzentration von Betain, DMG und TMAO in der Plazenta. Die Konzentrationen von Cholin, PC, Sphingomyelin, Acetylcholin oder lipidlöslichen Cholinmetaboliten blieben allerdings unbeeinflusst. Im Nabelschnurblut konnten unter Zufuhr von 550 mg Cholin pro Tag signifikant höhere Konzentrationen von Betain, nicht aber von Cholin nachgewiesen werden (Taesuwan et al. 2021).

Eine irische randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie aus dem Jahr 2005/06 untersuchte den Effekt einer 12-wöchigen täglichen Supplementation von 1 g Cholin von 42 postmenopausalen Frauen auf die Konzentrationen von freiem Cholin, Betain, Homocystein und dem Vitamin B-Status. Nach sechs und 12 Wochen kam es jeweils zu einem signifikanten Anstieg der Cholin- und Betain-Konzentrationen um 40% bzw. 45% nach sechs Wochen sowie 38% bzw. 37% nach 12 Wochen. Die hier zugeführte Menge Cholin entsprach etwa der zweifachen empfohlenen täglichen Menge an zugeführtem Cholin (Wallace et al. 2012). Die Ergebnisse dieser Studie würden übertragen auf unsere Studie einen Anstieg der Konzentrationen von Cholin auf 12,2 µmol/l bei der Mutter und 12,9 µmol/l beim Vater nach sechs Wochen und auf 12,0 µmol/l bei der Mutter und 12,7 µmol/l beim Vater nach zwölf Wochen bedeuten. Diese lägen leicht über den Konzentrationen von Eltern von Kindern mit leichten angeborenen Herzfehlern.

Diese Studien machen deutlich, dass ein Mangel an Cholin diätetisch kaum zu beeinflussen ist, während die Substitution von Cholin in höheren Dosen durchaus einen Effekt auf die Konzentration hat. Es ist schwierig aus den Ergebnissen der hier diskutierten Studie Rückschlüsse auf zukünftige Maßnahmen zur Prävention von angeborenen Herzfehlern zu ziehen. Durch den bekannten raschen postnatalen Abfall der Cholin-Konzentration könnten während der Embryogenese gänzlich andere Konzentrationen vorgelegen haben als diejenigen zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie. Darüber hinaus ist durch das Fehlen einer Kontrollgruppe die Cholin und Betain-Konzentration gesunder Kinder nicht bekannt.

Cholin und angeborene Herzfehler in der Literatur

Einige Studien deuten bereits auf einen Zusammenhang zwischen einem Cholinmangel und der Entstehung von angeborenen Herzfehlern hin. Chan et al. konnten z.B. zeigen, dass ein pränatal induzierter Cholinmangel bei schwangeren Mäusen durch Fütterung einer Diät mit reduziertem Cholingehalt Auswirkungen auf die Entwicklung des Herzens bei Mausembryonen hatte. Die Diät mit 1/8 der empfohlenen Tagesmenge an Cholin ging mit niedrigeren Plasma-Konzentrationen von Cholin, Betain und Dimethylglycin sowie Phosphatidylcholin, Lyso- und Glycerophosphocholin, aber erhöhten Konzentrationen von Homocystein einher. Embryos von Mäusen, die eine Cholin-defiziente Diät erhielten, hatten eine höhere Inzidenz von Ventrikelseptumdefekten (Chan et al. 2010).

Durch irreversible Oxygenierung wird Cholin zu Betain umgewandelt. Anschließend kann durch einen Methylgruppentransfer Betain zu Dimethylglycin und einer Methylgruppe verstoffwechselt werden. Diese Reaktion wird katalysiert durch die Betain-Homocystein-

Methyltransferase (BHMT und BHMT 2). Tang et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen SNPs (single nucleotide polymorphisms) in den Genen von BHMT und BHMT 2 und angeborenen obstruktiven Herzfehlern, wie Aorten- oder Pulmonalstenosen (Tang et al. 2015), welche in den bereits beschriebenen konotrunkalen Formenkreis gehören. Insbesondere konnten sie zeigen, dass SNPs in acht Genen (TCN2, BHMT2, BHMT, SOD2, GCC, FOLR1 und MTRR) mit einem erhöhten Risiko obstruktiver Herzfehler assoziiert waren und dass die maternale Supplementation von Folsäure trotz SNPs im Gen BHMT2 mit einem niedrigeren Risiko für obstruktive Herzfehler einhergeht.

Auch genetische Variationen im Gen für einen Folattransporter (RFC1 – reduced folate carrier-1) waren abhängig von der Einnahme von Vitaminpräparaten durch die Mutter mit dem Auftreten von konotrunkalen Herzfehlern assoziiert. Das Risiko für einen konotrunkalen Herzfehler war beim G80/G80- und G80/A80-Phänotyp im RFC1-Gen, im Vergleich zum A80-A80-Phänotyp in diesem Gen, höher. Bei Einnahme von Vitaminpräparaten, die Folsäure beinhalten, war das Risiko zwar noch erhöht, aber deutlich geringer als bei fehlender Einnahme von Vitaminpräparaten (Shaw 2003). Mutationen in den Genen für BHMT müssten ähnliche Folgen haben wie ein Mangel an Cholin, da auch bei Cholinmangel -und damit einhergehendem Betainmangel- die Umwandlung von Betain zu Dimethylglycin nicht stattfindet. Das belegt nochmals die starke Abhängigkeit der Stoffwechsel von Cholin, Betain und Folat. Bei Mangel an einem Substrat kann durch Supplementation des jeweils anderen dieser ausgeglichen werden. Außerdem zeigt diese Studie deutlich den wichtigen Zusammenhang zwischen genetischen Variationen und Umweltfaktoren bzw. in diesem Fall diätetischen Einflussfaktoren.

Ob die Konzentrationen von Cholin und Betain während der Schwangerschaft aussagekräftiger sind als Vorhersagewert für das Entstehen eines konotrunkalen Herzfehlers, untersuchten Shaw et al. (Shaw et al. 2014) und konnten keinen Unterschied in der Konzentration von Cholin und Betain bei Müttern feststellen, die ein Kind mit konotrunkalem Herzfehler bekamen und Müttern, die ein gesundes Kind bekamen. Nicht bekannt war in dieser Studie allerdings, ob von den Müttern Vitaminpräparate eingenommen wurden. Darüber hinaus erfolgte die Messung der Konzentrationen der Biomarker in der Schwangerschaft zeitlich nach der Kardiogenese.

Bahado-Singh et al. fanden in ihrer metabolomischen Studie Unterschiede im Cholinstoffwechsel bei Schwangeren im ersten Trimenon von Feten mit angeborenen Herzfehlern (CHD-Feten). Hier waren die Konzentrationen von Phosphatidylcholin und Sphingomyelin im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant niedriger. Bei der Konzentration von Cholin und Betain lag allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen

der Kontrollgruppe und der Gruppe von Schwangeren mit einem CHD-Fetus vor (Bahado-Singh et al. 2014b). Auch diese Studie konnte keinen signifikanten Unterschied in der Konzentration von freiem Cholin zwischen Kindern mit angeborenem Herzfehler und ohne feststellen, während die Konzentration der Cholin-Metaboliten signifikant verändert war. Leider sind die Konzentrationen der Metaboliten außer Betain in der hier vorliegenden Studie nicht bekannt. Das Verhältnis der Konzentrationen von Betain zu Cholin im Plasma in der hier vorliegenden Studie deutet allerdings darauf hin, dass v.a. für die Synthese von Phosphatidylcholin und Sphingomyelin nicht ausreichend Cholin zur Verfügung stand.

Karunamuni et al. konnten zeigen, dass Betain die DNA-Methylierung in Alkohol-exponierten Neurralleistenzellen eines avianen Modells normalisierte. Alkohol-exponierte Embryonen, die Betain supplementiert bekamen, hatten weniger Herzfehler, wie z.B. fehlende Gefäßabgänge, defekte AV-Klappen und ventrikuläre Defekte. In dieser Studie konnten 5 µM Betain/Eth die Rate an angeborenen Herzfehlern merklich reduzieren (Karunamuni et al. 2017).

In der Studie von Alsayed et al. war bei Kindern mit angeborenem Herzfehler und deren Mütter im Vergleich zu Kindern ohne angeborenen Herzfehler, die Konzentration von Dimethylglycin und S-adenosylmethionin erhöht (Alsayed et al. 2013). Da die Oxidation von Cholin zu Betain irreversibel ist, kann man davon ausgehen, dass bei diesen Kindern mehr Cholin zu Betain oxidiert wurde. Das war besonders ausgeprägt bei einem Vitamin B12-Mangel, welcher in der Bevölkerung häufig vorliegt.

Yu und Kollegen suchten nach Biomarkern, die bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern erhöht sind und wiesen bei diesen u.a. höhere Konzentrationen von Cholin und Betain im Blut nach, verglichen mit gesunden Kontrollpersonen. Allerdings war in dieser Studie nicht angegeben welche Herzfehler eingeschlossen wurden (Yu et al. 2018). Ein ähnlicher Effekt wurde auch in der vorliegenden Kohorte beobachtet, da die Konzentration von Cholin bei Kindern mit leichten angeborenen Herzfehlern höher war als bei Kindern mit schweren angeborenen Herzfehlern. Eine gesunde Kontrollgruppe wurde in die hier vorliegende Studie allerdings nicht eingeschlossen.

Es stellt sich die Frage in welcher Rolle Cholin für die Prävention von angeborenen Herzfehlern relevant ist. Ob durch Oxidation zu Betain als Methyl donor, als Quelle für Acetylcholin oder durch Aufbau von Zellmembranen mit Phosphatidylcholin und Sphingomyelin. Wahrscheinlich aber ist es die Kombination dieser vielfältigen Funktionen.

Limitationen

Ein limitierender Faktor ist das Fehlen einer Kontrollgruppe mit gesunden Kindern und ihren Eltern. Es ist unklar ob ein signifikanter Unterschied der Konzentrationen von Cholin und Betain zu Kindern ohne angeborenen Herzfehlern vorläge. Auf eine Kontrollgruppe wurde bewusst verzichtet, um einen Informationsbias in der Erhebung der Risikofaktoren mittels Fragebogen zu vermeiden. Dieser Informationsbias könnte allerdings bei Einschluss von Kindern in der Neonatalperiode umgangen werden, da sich hier Eltern von gesunden und erkrankten Kindern gleichermaßen an den Verlauf der Schwangerschaft, Ernährungsgewohnheiten vor und nach der Schwangerschaft und Komplikationen erinnern. Auch Änderungen des Lebensstils (und damit der Diät) im Laufe der Entwicklung der Kinder wären dann kein Einflussfaktor mehr auf die Konzentrationen von Cholin und Betain, da die Diät in der Neonatalperiode in der Regel keine großen Unterschiede aufweist zu der während der Schwangerschaft.

Zudem ist unklar, inwieweit die Cholin- und Betain-Konzentrationen durch Zeitpunkt der Abnahme, Lagerung und Transport der Proben beeinflusst waren. Die Proben der Studienteilnehmer wurden zu keinem standardisierten Zeitpunkt entnommen. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die Proben immer im Rahmen einer Routineblutentnahme abgenommen wurden. In der Lagerung und dem Transport der Proben wurde jedoch nicht zwischen den verschiedenen Schweregraden unterschieden, so dass die Konzentration in gleichem Maß bei allen Schweregraden hätte verändert sein müssen. Um die Veränderungen in den Konzentrationen besser einordnen zu können, müssen weitere Biomarker und deren Konzentrationen gemessen werden, wie z.B. die von Folsäure, Vitamin B12, Methionin, Phosphatidylcholin, Acetylcholin, Dimethylglycin oder SAM.

Darüber hinaus muss diskutiert werden welche angeborenen Herzfehler als relevant eingestuft werden. Viele Studien suggerieren, dass nicht hämodynamisch relevante Vorhofseptumdefekte und Persistierende Foramen ovale (v.a. bei Frühgeborenen) nicht als angeborene Herzfehler gewertet werden sollten (Garne et al. 2012). Des Weiteren muss für die zukünftige Patientenrekrutierungen überlegt werden, ob Kinder mit genetischen Grunderkrankungen und syndromaler Erkrankung in die Studie eingeschlossen werden sollten, da hier bereits eine Ursache für den angeborenen Herzfehler bekannt ist, die durch die Cholin-Konzentration kaum zu beeinflussen ist. Einen Einfluss auf unsere Datenerhebung können Schwangerschaftsabbrüche aufgrund eines angeborenen Herzfehlers oder weiterer Fehlbildungen sein, aufgrund derer der eigentliche Effekt unterschätzt wurde. Somit kann angenommen werden, dass der wirkliche Effekt noch größer ist.

9. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde eine Abhängigkeit der Schweregrade von angeborenen Herzfehlern und dem Vorliegen eines konotrunkalen Herzfehlers von der Konzentration von Cholin und Betain im Blut und Urin bei Kindern und ihren Eltern untersucht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Cholin-Konzentration bei Eltern von Kindern mit schweren angeborenen Herzfehlern signifikant niedriger war als bei Eltern von Kindern mit leichten angeborenen Herzfehlern. Bei Müttern war sie im Mittel um 2,3 $\mu\text{mol/l}$ und bei Vätern im Mittel um 3 $\mu\text{mol/l}$ niedriger als bei Eltern von Kindern mit nicht schweren angeborenen Herzfehlern. Darüber hinaus zeigte sich, dass sowohl im Plasma als auch im Urin das Verhältnis von Betain zu Cholin bei schweren angeborenen Herzfehlern und konotrunkalen Herzfehlern mit dysplastischen Klappen höher war als bei leichten angeborenen Herzfehlern. Eine direkte Dosisabhängigkeit der Schwere des angeborenen Herzfehlers von der Cholin-Konzentration gab es bei Kindern allerdings nicht. Hier war die Cholin-Konzentration bei Kindern mit leichten angeborenen Herzfehlern mit im Mittel 10,9 $\mu\text{mol/l}$ am niedrigsten, allerdings nicht signifikant. Freies Cholin wurde in der hier vorliegenden Studie in deutlich geringeren Mengen im Urin ausgeschieden als Betain. Eine intrafamiliäre Korrelation der Konzentrationen der Biomarker lag vor, v.a. zwischen Mutter und Kind.

Diese Ergebnisse sprechen für einen relativen Cholinmangel bei Kindern mit schweren und konotrunkalen Herzfehlern und ihren Eltern. Begründet sein kann dies durch eine vermehrte irreversible Umwandlung von Cholin zu Betain, beispielsweise verstärkt durch einen Folatmangel, durch welchen stärker auf Betain als Methyl donor zurückgegriffen werden muss. Hierdurch steht dann weniger Cholin für die Synthese von Acetylcholin sowie Phosphatidylcholin und Sphingomyelin zur Verfügung. Das könnte eine Erklärung dafür sein, dass für die Entstehung von angeborenen Herzfehlern Cholin v.a. auch als Acetylcholin und als Phosphatidylcholin und Sphingomyelin Bedeutung hat. Um dies nachvollziehen zu können müssten in der hier vorliegenden Studie die Konzentrationen der Metaboliten von Cholin außer Betain bestimmt werden.

Nach unserem Wissen war dies die erste Studie, die Väter in die Analysen der Biomarker eingeschlossen hat und zeigte, dass hier ein wichtiger Ansatz für Präventionsmöglichkeiten besteht, während sich die einheitliche Handlungsempfehlung für die Schwangerschaft der Deutschen Gesellschaft für Ernährung Empfehlungen für die Zeit vor Konzeption und während der Schwangerschaft bislang nur für Schwangere selbst ausspricht.

Durch die Erhebung von Risikofaktoren mittels eines Fragebogens wurde deutlich, dass die empfohlene Einnahme von Vitaminpräparaten nicht ausreichend durchgeführt wurde. Während der Schwangerschaft nahmen 77% der Mütter Vitaminpräparate ein, vor der Schwangerschaft nur 25% der Mütter. Die Schwangerschaft war in 75% der Fälle geplant. Auch dann nahmen nur 31% der Mütter bereits vor der Schwangerschaft Vitaminpräparate ein. Die Einnahme von Vitaminpräparaten beim Vater vor Beginn der Schwangerschaft war in dieser Studie leider nicht bekannt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung nahmen 24% der Mütter und 11% der Väter Vitamine ein.

Einige Studien zeigten bereits einen Zusammenhang zwischen Cholin und der Entstehung von angeborenen Herzfehlern. Noch ist unklar ob und wenn ja welche Konzentrationen von Cholin bei Kindern und Eltern die Entstehung von angeborenen Herzfehlern verhindern könnten. Rein diätetisch lässt sich vermutlich keine ausreichend hohe Konzentration der Biomarker im Plasma erreichen. Durch eine Supplementation von Cholin über der täglich empfohlenen Menge ließ sich die Cholin-Konzentration in bisherigen Studien auch mittelfristig anheben. Ob dies zu einer Reduktion von angeborenen Herzfehlern führen wird, ist bislang noch nicht geklärt. Dies sind jedoch vielversprechende Ergebnisse bei einer Erkrankung von großer Tragweite bei hoher Prävalenz mit erheblicher Mortalität und Morbidität. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob eine Supplementation von Cholin beider Eltern bereits vor der Schwangerschaft das Risiko für die Entstehung von angeborenen Herzfehlern reduziert.

Ziel ist es, bei Bestätigung dieser Annahme, zukünftig durch Cholinsupplementation beider Eltern das Auftreten schwerer angeborener Herzfehler zu reduzieren bzw. zu verhindern.

10. Literaturverzeichnis

1. Aday, Aaron W., Edward K. Duran, Martin van Denburgh, Eunjung Kim, William G. Christen, JoAnn E. Manson, Paul M. Ridker, and Aruna D. Pradhan. 2021. "Homocysteine Is Associated With Future Venous Thromboembolism in 2 Prospective Cohorts of Women." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 41(7):2215–24. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316397.
2. Alsayed, Ranwa, Faizeh al Quobaili, Samir Srour, Jürgen Geisel, and Rima Obeid. 2013. "Elevated Dimethylglycine in Blood of Children with Congenital Heart Defects and Their Mothers." *Metabolism: Clinical and Experimental* 62(8):1074–80. doi: 10.1016/j.metabol.2013.01.024.
3. Anon. 2016. "Dietary Reference Values for Choline." *EFSA Journal* 14(8). doi: 10.2903/j.efsa.2016.4484.
4. Bahado-Singh, Ray O., Rebecca Ertl, Rupasri Mandal, Trent C. Bjorndahl, Argyro Syngelaki, Beomsoo Han, Edison Dong, Philip B. Liu, Zeynep Alpay-Savasan, David S. Wishart, and Kypros H. Nicolaides. 2014a. "Metabolomic Prediction of Fetal Congenital Heart Defect in the First Trimester." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 211(3). doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.056.
5. Bakker, Marian K., Jorieke E. H. Bergman, Sergey Krikov, Emmanuelle Amar, Guido Cocchi, Janet Cragan, Hermien E. K. de Walle, Miriam Gatt, Boris Groisman, Shiliang Liu, Wendy N. Nembhard, Anna Pierini, Anke Rissmann, Shanthi Chidambarathanu, Antonin Sipek, Elena Szabova, Giovanna Tagliabue, David Tucker, Pierpaolo Mastroiacovo, and Lorenzo D. Botto. 2019. "Prenatal Diagnosis and Prevalence of Critical Congenital Heart Defects: An International Retrospective Cohort Study." *BMJ Open* 9(7):1–12. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028139.
6. Bernhard, Wolfgang, Marco Raith, Rebecca Kunze, Vera Koch, Martin Heni, Christoph Maas, Harald Abele, Christian F. Poets, and Axel R. Franz. 2015. "Choline Concentrations Are Lower in Postnatal Plasma of Preterm Infants than in Cord Plasma." *European Journal of Nutrition* 54(5):733–41. doi: 10.1007/s00394-014-0751-7.

7. Besson, W. T., M. L. Kirby, L. H. van Mierop, and J. R. Teabeaut. 1986. "Effects of the Size of Lesions of the Cardiac Neural Crest at Various Embryonic Ages on Incidence and Type of Cardiac Defects." *Circulation* 73(2). doi: 10.1161/01.CIR.73.2.360.
8. Botto, L. D., J. Mulinare, and J. D. Erickson. 2000. "Occurrence of Congenital Heart Defects in Relation to Maternal Multivitamin Use." *American Journal of Epidemiology* 151(9):878–84. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010291.
9. Botto LD, Khoury MJ, Mulinare J, Erickson JD. 1996. "Periconceptional Multivitamin Use and the Occurrence of Conotruncal Heart Defects: Results from a Population-Based, Case-Control Study." *Pediatrics* 98(5):911–17.
10. Buchman, Alan L., Mir Sohel, Adib Moukarzel, Deborah Bryant, Richard Schanler, Mohammed Awal, Pam Burns, Karen Dorman, Michael Belfort, Donald J. Jenden, Donna Killip, and Margareth Roch. 2001. "Plasma Choline in Normal Newborns, Infants, Toddlers, and in Very-Low–Birth-Weight Neonates Requiring Total Parenteral Nutrition." *Nutrition* 17(1):18–21. doi: 10.1016/S0899-9007(00)00472-X.
11. Chan, Jessica, Liyuan Deng, Leonie G. Mikael, Jian Yan, Laura Pickell, Qing Wu, Marie A. Caudill, and Rima Rozen. 2010. "Low Dietary Choline and Low Dietary Riboflavin during Pregnancy Influence Reproductive Outcomes and Heart Development in Mice." *American Journal of Clinical Nutrition* 91(4):1035–43. doi: 10.3945/ajcn.2009.28754.
12. Combs, Michelle D., and Katherine E. Yutzey. 2009. "Heart Valve Development." *Circulation Research* 105(5):408–21. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.201566.
13. Czeizel, Andrew E. 2009. "Periconceptional Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects and Other Congenital Abnormalities." *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology* 85(4):260–68. doi: 10.1002/bdra.20563.

14. Dolk, Helen, Maria Loane, and Ester Garne. 2011. "Congenital Heart Defects in Europe." *Circulation* 123(8). doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405.
15. Fisher, Melanie C., Steven H. Zeisel, Mei-Heng Mar, and T. W. Sadler. 2001. "Inhibitors of Choline Uptake and Metabolism Cause Developmental Abnormalities in Neurulating Mouse Embryos." *Teratology* 64(2):114–22. doi: 10.1002/tera.1053.
16. Garne, E., C. Stoll, and M. Clementi. 2001. "Evaluation of Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Diseases by Ultrasound: Experience from 20 European Registries." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 17(5). doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00385.x.
17. Garne, Ester, Morten Smaerup Olsen, Søren Paaske Johnsen, Vibeke Hjortdal, Henrik Ørbaek Andersen, Henrik Nissen, Lars Søndergaard, and Jørgen Videbaek. 2012. "How Do We Define Congenital Heart Defects for Scientific Studies?" *Congenital Heart Disease* 7(1):46–49. doi: 10.1111/j.1747-0803.2011.00581.x.
18. Ilcol, Y. Ozarda, G. Uncu, and I. H. Ulus. 2002. "Free and Phospholipid-Bound Choline Concentrations in Serum during Pregnancy, after Delivery and in Newborns." *Archives of Physiology and Biochemistry* 110(5):393–99. doi: 10.1076/apab.110.5.393.11832.
19. ILCOL, Y., R. OZBEK, E. HAMURTEKIN, and I. ULUS. 2005. "Choline Status in Newborns, Infants, Children, Breast-Feeding Women, Breast-Fed Infants and Human Breast Milk." *The Journal of Nutritional Biochemistry* 16(8):489–99. doi: 10.1016/j.jnutbio.2005.01.011.
20. Jain, Rajan, Kurt A. Engleka, Stacey L. Rentschler, Lauren J. Manderfield, Li Li, Lijun Yuan, and Jonathan A. Epstein. 2011. "Cardiac Neural Crest Orchestrates Remodeling and Functional Maturation of Mouse Semilunar Valves." *Journal of Clinical Investigation* 121(1):422–30. doi: 10.1172/JCI44244.
21. Jiang, X., D. H. Rowitch, P. Soriano, A. P. McMahon, and H. M. Sucov. 2000. "Fate of the Mammalian Cardiac Neural Crest." *Development* 127(8):1607–16. doi: 10.1242/dev.127.8.1607.

22. Karunamuni, Ganga, Megan M. Sheehan, Yong Qiu Doughman, Shi Gu, Jiayang Sun, Youjun Li, James P. Strainic, Andrew M. Rollins, Michael W. Jenkins, and Michiko Watanabe. 2017. "Supplementation with the Methyl Donor Betaine Prevents Congenital Defects Induced by Prenatal Alcohol Exposure." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 41(11):1917–27. doi: 10.1111/acer.13495.
23. Kirby, M. L., R. S. Aronstam, and J. J. Buccafusco. 1985. "Changes in Cholinergic Parameters Associated with Failure of Conotruncal Septation in Embryonic Chick Hearts after Neural Crest Ablation." *Circulation Research* 56(3). doi: 10.1161/01.RES.56.3.392.
24. Kirsch, Susanne H., Wolfgang Herrmann, Yannick Rabagny, and Rima Obeid. 2010. "Quantification of Acetylcholine, Choline, Betaine, and Dimethylglycine in Human Plasma and Urine Using Stable-Isotope Dilution Ultra Performance Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry." *Journal of Chromatography B* 878(32):3338–44. doi: 10.1016/j.jchromb.2010.10.016.
25. Korsmo, Hunter W., Xinyin Jiang, and Marie A. Caudill. 2019. "Choline: Exploring the Growing Science on Its Benefits for Moms and Babies." *Nutrients* 11(8). doi: 10.3390/nu11081823.
26. de la Huerga, Jesus, and Hans Popper. 1951. "URINARY EXCRETION OF CHOLINE METABOLITES FOLLOWING CHOLINE ADMINISTRATION IN NORMALS AND PATIENTS WITH HEPATOBILIARY DISEASES 1." *Journal of Clinical Investigation* 30(5):463–70. doi: 10.1172/JCI102463.
27. Lindinger, A., G. Schwedler, and H. W. Hense. 2010. "Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany: Results of the First Registration Year of the PAN Study (July 2006 to June 2007)." *Klinische Pädiatrie* 222(05). doi: 10.1055/s-0030-1254155.
28. Mahler, Gretchen J., and Jonathan T. Butcher. 2011. "Cardiac Developmental Toxicity." *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews* 93(4). doi: 10.1002/bdrc.20219.

29. Martins, Paula, and Eduardo Castela. 2008. "Transposition of the Great Arteries." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 3(1). doi: 10.1186/1750-1172-3-27.
30. Mayatepek, Ertan (Hrsg.). 2019. *Pädiatrie - Grundlagen, Klinik Und Praxis*. 1. Auflage.
31. Miller, Lane R., Margit Nemeth, Scott D. Flamm, Chung Sung, and Raymond F. Stainback. 2006. "Supracristal Ventricular Septal Defect." *Texas Heart Institute Journal* 33(1).
32. Molloy, Anne M., James L. Mills, Christopher Cox, Sean F. Daly, Mary Conley, Lawrence C. Brody, Peadar N. Kirke, John M. Scott, and Per M. Ueland. 2005. "Choline and Homocysteine Interrelations in Umbilical Cord and Maternal Plasma at Delivery." *The American Journal of Clinical Nutrition* 82(4):836–42. doi: 10.1093/ajcn/82.4.836.
33. Moons, Philip, Koen Luyckx, Corina Thomet, Werner Budts, Junko Enomoto, Maayke A. Sluman, Chun-Wei Lu, Jamie L. Jackson, Paul Khairy, Stephen C. Cook, Shanthi Chidambarathanu, Luis Alday, Katrine Eriksen, Mikael Dellborg, Malin Berghammer, Bengt Johansson, Andrew S. Mackie, Samuel Menahem, Maryanne Caruana, Gruschen Veldtman, Alexandra Soufi, Susan M. Fernandes, Kamila White, Edward Callus, Shelby Kutty, Fouke Ombelet, Silke Apers, and Adrienne H. Kovacs. 2021. "Physical Functioning, Mental Health, and Quality of Life in Different Congenital Heart Defects: Comparative Analysis in 3538 Patients From 15 Countries." *Canadian Journal of Cardiology* 37(2). doi: 10.1016/j.cjca.2020.03.044.
34. Morgan, Hannah L., Arwa Aljumah, Charlène Rouillon, and Adam J. Watkins. 2021. "Paternal Low Protein Diet and the Supplementation of Methyl-Donors Impact Fetal Growth and Placental Development in Mice." *Placenta* 103:124–33. doi: 10.1016/j.placenta.2020.10.020.
35. Pauwels, S., I. Truijen, M. Ghosh, R. C. Duca, S. A. S. Langie, B. Bekaert, K. Freson, I. Huybrechts, G. Koppen, R. Devlieger, and L. Godderis. 2017. "The Effect of Paternal Methyl-Group Donor Intake on Offspring DNA Methylation and Birth Weight." *Journal*

of Developmental Origins of Health and Disease 8(3):311–21. doi: 10.1017/S2040174417000046.

36. Peng, Jiayu, Zhuo Meng, Shuang Zhou, Yue Zhou, Yujian Wu, Qingjie Wang, Jian Wang, and Kun Sun. 2019. "The Non-genetic Paternal Factors for Congenital Heart Defects: A Systematic Review and Meta-analysis." *Clinical Cardiology* 42(7):684–91. doi: 10.1002/clc.23194.
37. Phillips, Helen M., Pavithra Mahendran, Esha Singh, Robert H. Anderson, Bill Chaudhry, and Deborah J. Henderson. 2013. "Neural Crest Cells Are Required for Correct Positioning of the Developing Outflow Cushions and Pattern the Arterial Valve Leaflets." *Cardiovascular Research* 99(3):452–60. doi: 10.1093/cvr/cvt132.
38. POPPER, H., J. de LA HUERGA, and D. KOCHWESER. 1952. "Fate of Choline in Rats with and without Experimental Hepatic Injury." *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 39(5):725–36.
39. Resseguie, Mary, Jiannan Song, Mihai D. Niculescu, Kerry-Ann Costa, Thomas A. Randall, and Steven H. Zeisel. 2007. "Phosphatidylethanolamine *N* -methyltransferase (*PEMT*) Gene Expression Is Induced by Estrogen in Human and Mouse Primary Hepatocytes." *The FASEB Journal* 21(10):2622–32. doi: 10.1096/fj.07-8227com.
40. Rojas, Carlos Andres, Camilo Jaimes, and Suhny Abbara. 2013. "Ventricular Septal Defects." *Journal of Thoracic Imaging* 28(2). doi: 10.1097/RTI.0b013e31824b5b95.
41. Sahara, Yuji, Daisuke Matsuzawa, Daisuke Ishii, Takahiro Fuchida, Takashi Goto, Chihiro Sutoh, and Eiji Shimizu. 2019. "Paternal Methyl Donor Deficient Diets during Development Affect Male Offspring Behavior and Memory-Related Gene Expression in Mice." *Developmental Psychobiology* 61(1):17–28. doi: 10.1002/dev.21801.
42. Santens, Béatrice, Alexander van de Bruaene, Pieter de Meester, Marc Gewillig, Els Troost, Piet Claus, Jan Bogaert, and Werner Budts. 2020. "Outcome of Arterial Switch

Operation for Transposition of the Great Arteries. A 35-Year Follow-up Study.” *International Journal of Cardiology* 316. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.04.072.

43. Schünk, Michael, Erik Schulte, Udo Schumacher, Markus Voll, and Karl Wesker. 2009. *Prometheus, Lernatlas Der Anatomie*. 2. Auflage.
44. Schwedler, Gerda, Angelika Lindinger, Peter E. Lange, Ulrich Sax, Julianna Olchvary, Brigitte Peters, Ulrike Bauer, and Hans Werner Hense. 2011. “Frequency and Spectrum of Congenital Heart Defects among Live Births in Germany: A Study of the Competence Network for Congenital Heart Defects.” *Clinical Research in Cardiology* 100(12):1111–17. doi: 10.1007/s00392-011-0355-7.
45. Shaw, G. M. 2003. “Genetic Variation of Infant Reduced Folate Carrier (A80G) and Risk of Orofacial and Conotruncal Heart Defects.” *American Journal of Epidemiology* 158(8):747–52. doi: 10.1093/aje/kwg189.
46. Shaw, Gary M., Richard H. Finnell, Henk J. Blom, Suzan L. Carmichael, Stein Emil Vollset, Wei Yang, and Per M. Ueland. 2009. “Choline and Risk of Neural Tube Defects in a Folate-Fortified Population.” *Epidemiology* 20(5):714–19. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181ac9fe7.
47. Shaw, Gary M., Wei Yang, Suzan L. Carmichael, Stein Emil Vollset, Charlotte A. Hobbs, Edward J. Lammer, and Per M. Ueland. 2014. “One-Carbon Metabolite Levels in Mid-Pregnancy and Risks of Conotruncal Heart Defects.” *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 100(2). doi: 10.1002/bdra.23224.
48. Smallwood, Tangi, Hooman Allayee, and Brian J. Bennett. 2016. “Choline Metabolites: Gene by Diet Interactions.” *Current Opinion in Lipidology* 27(1):33–39. doi: 10.1097/MOL.0000000000000259.
49. Taesuwan, Siraphat, Melissa Q. McDougall, Olga v. Malysheva, Erica Bender, Julie E. H. Nevins, Srisatish Devapatla, Ramesh Vidavalur, Marie A. Caudill, and Kevin C. Klatt. 2021. “Choline Metabolome Response to Prenatal Choline Supplementation across Pregnancy: A Randomized Controlled Trial.” *The FASEB Journal* 35(12). doi: 10.1096/fj.202101401RR.

50. Tang, Xinyu, Mario A. Cleves, Todd G. Nick, Ming Li, Stewart L. MacLeod, Stephen W. Erickson, Jingyun Li, Gary M. Shaw, Bridget S. Mosley, and Charlotte A. Hobbs. 2015. "Obstructive Heart Defects Associated with Candidate Genes, Maternal Obesity, and Folic Acid Supplementation." *American Journal of Medical Genetics Part A* 167(6). doi: 10.1002/ajmg.a.36867.
51. Trujillo-Gonzalez I, Friday WB, Munson CA, Bachleda A, Weiss ER, Alam NM, Sha W, Zeisel SH, Surzenko N. 2019. "Low Availability of Choline in Utero Disrupts Development and Function of the Retina." *FASEB J.* Aug(33(8)):9194–9209.
52. Visentin, Carly E., Shannon Masih, Lesley Plumptre, Olga Malysheva, Daiva E. Nielsen, Kyoung-Jin Sohn, Anna Ly, Andrea Y. Lausman, Howard Berger, Ruth Croxford, Ahmed El-Sohemy, Marie A. Caudill, Deborah L. O'Connor, and Young-In Kim. 2015. "Maternal Choline Status, but Not Fetal Genotype, Influences Cord Plasma Choline Metabolite Concentrations." *The Journal of Nutrition* 145(7):1491–97. doi: 10.3945/jn.115.211136.
53. Wallace, Julie M. W., Jacqueline M. McCormack, Helene McNulty, Paula M. Walsh, Paula J. Robson, Maxine P. Bonham, Maresa E. Duffy, Mary Ward, Anne M. Molloy, John M. Scott, Per M. Ueland, and J. J. Strain. 2012. "Choline Supplementation and Measures of Choline and Betaine Status: A Randomised, Controlled Trial in Postmenopausal Women." *British Journal of Nutrition* 108(7):1264–71. doi: 10.1017/S000711451100674X.
54. Wallace, Taylor C., Jan Krzysztof Blusztajn, Marie A. Caudill, Kevin C. Klatt, Elana Natker, Steven H. Zeisel, and Kathleen M. Zelman. 2018. "The Underconsumed and Underappreciated Essential Nutrient." *Nutrition Today* 53(6):240–53. doi: 10.1097/NT.0000000000000302.
55. Warnes, Carole A. 2006. "Transposition of the Great Arteries." *Circulation* 114(24). doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592352.

56. Wiedeman, Alejandra, Susan Barr, Timothy Green, Zhaoming Xu, Sheila Innis, and David Kitts. 2018. "Dietary Choline Intake: Current State of Knowledge Across the Life Cycle." *Nutrients* 10(10):1513. doi: 10.3390/nu10101513.
57. Wiedeman, Alejandra M., Roger A. Dyer, Timothy J. Green, Zhaoming Xu, Susan I. Barr, Sheila M. Innis, and David D. Kitts. 2018. "Variations in Plasma Choline and Metabolite Concentrations in Healthy Adults." *Clinical Biochemistry* 60:77–83. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.08.002.
58. Wiedeman Manriquez, Alejandra M. 2017. "Dietary Choline Intake and Biomarkers of Choline Status across the Life Cycle." *University of British Columbia*.
59. Wondemagegn, Amsalu Taye, and Mekbebe Afework. 2022. "The Association between Folic Acid Supplementation and Congenital Heart Defects: Systematic Review and Meta-Analysis." *SAGE Open Medicine* 10:205031212210810. doi: 10.1177/20503121221081069.
60. Wu, Brian T. F., Roger A. Dyer, D. Janette King, Kelly J. Richardson, and Sheila M. Innis. 2012. "Early Second Trimester Maternal Plasma Choline and Betaine Are Related to Measures of Early Cognitive Development in Term Infants." *PLoS ONE* 7(8):1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0043448.
61. Yan, Jian, Xinyin Jiang, Allyson A. West, Cydne A. Perry, Olga v Malysheva, J. Thomas Brenna, Sally P. Stabler, Robert H. Allen, Jesse F. Gregory, and Marie A. Caudill. 2013. "Pregnancy Alters Choline Dynamics: Results of a Randomized Trial Using Stable Isotope Methodology in Pregnant and Nonpregnant Women." *The American Journal of Clinical Nutrition* 98(6):1459–67. doi: 10.3945/ajcn.113.066092.
62. Yan, Jian, Xinyin Jiang, Allyson A. West, Cydne A. Perry, Olga v Malysheva, Srisatish Devapatla, Eva Pressman, Françoise Vermeylen, Sally P. Stabler, Robert H. Allen, and Marie A. Caudill. 2012. "Maternal Choline Intake Modulates Maternal and Fetal Biomarkers of Choline Metabolism in Humans." *The American Journal of Clinical Nutrition* 95(5):1060–71. doi: 10.3945/ajcn.111.022772.

63. Yang, Shengjie, Xinye Li, Fan Yang, Ran Zhao, Xiandu Pan, Jiaqi Liang, Li Tian, Xiaoya Li, Longtao Liu, Yanwei Xing, and Min Wu. 2019. "Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target." *Frontiers in Pharmacology* 10. doi: 10.3389/fphar.2019.01360.
64. Yu, Mengjie, Shuilin Sun, Jiangqing Yu, Fen Du, Shouhua Zhang, Wenlong Yang, Juhua Xiao, and Baogang Xie. 2018. "Discovery and Validation of Potential Serum Biomarkers for Pediatric Patients with Congenital Heart Diseases by Metabolomics." *Journal of Proteome Research* 17(10):3517–25. doi: 10.1021/acs.jproteome.8b00466.
65. Zeisel, S. H., K. A. Da Costa, P. D. Franklin, E. A. Alexander, J. T. Lamont, N. F. Sheard, and A. Beiser. 1991. "Choline, an Essential Nutrient for Humans." *FASEB J.* Apr(5(7)):2093–98.
66. Zeisel, Steven H. 2006. "Choline: Critical Role During Fetal Development and Dietary Requirements in Adults." *Annual Review of Nutrition* 26(1):229–50. doi: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111156.
67. Zeisel, Steven H. 2011a. "The Supply of Choline Is Important for Fetal Progenitor Cells." *Seminars in Cell & Developmental Biology* 22(6):624–28. doi: 10.1016/j.semcd.2011.06.002.

11. Anhang

- Fragebogen zur Erfassung von Risikofaktoren und Lebensstil
- Elterninformation und Einwilligungsformen

Fragebogen für die Eltern

- bitte den ausgefüllten Fragebogen an das Personal zurückgeben. Danke!

vom Studienpersonal auszufüllen:

| | |
|--|--|
| Datum: _____ Pseudonyme Studien Nr: _____ | Datenschutzerklärung: Der Fragebogen ist anonym. Es werden keine personenbezogenen Daten wie Name oder Wohnort an die Studienleiter weitergegeben. |
|--|--|

von den Eltern auszufüllen – bitte möglichst keine Fragen offen lassen.

| Mutter | Vater |
|---|---|
| Postleitzahl: _____ Alter in Jahren: _____ Aktuelles Gewicht (kg): _____ Größe (cm): _____ | Postleitzahl: _____ Alter in Jahren: _____ Aktuelles Gewicht (kg): _____ Größe (cm): _____ |
| Anzahl der lebenden Kinder: _____ Anzahl der Schwangerschaften: _____ Kind mit Herzfehler ist wie vieltes Kind? _____ Geburt dieses Kindes in SSW _____ Geburt des Kindes davor in SSW _____ | Anzahl der lebenden Kinder: _____ |
| Sind Sie momentan berufstätig? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, 100% <input type="checkbox"/> Ja, weniger als 100% | Sind Sie momentan berufstätig? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, 100% <input type="checkbox"/> Ja, weniger als 100% |
| Haben Sie eine Schule besucht? <input type="checkbox"/> Keine Schule besucht <input type="checkbox"/> Hauptschule oder Realschule <input type="checkbox"/> Fachabitur oder/Abitur <input type="checkbox"/> Hochschule | Haben Sie eine Schule besucht? <input type="checkbox"/> Keine Schule besucht <input type="checkbox"/> Hauptschule oder Realschule <input type="checkbox"/> Fachabitur oder/Abitur <input type="checkbox"/> Hochschule |
| Sind Sie in Deutschland geboren? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, in _____ | Sind Sie in Deutschland geboren? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, in _____ |
| Rauchen Sie? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> 6-20 Zigaretten / Tag <input type="checkbox"/> > 20 Zigaretten / Tag <input type="checkbox"/> < 6 Zigaretten / Tag | Rauchen Sie? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> 6-20 Zigaretten / Tag <input type="checkbox"/> > 20 Zigaretten / Tag <input type="checkbox"/> < 6 Zigaretten / Tag |
| Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? <input type="checkbox"/> Ja, folgende: _____ _____ _____ <input type="checkbox"/> Ja, ich weiß nicht welche <input type="checkbox"/> Nein | Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? <input type="checkbox"/> Ja, folgende: _____ _____ _____ <input type="checkbox"/> Ja, ich weiß nicht welche <input type="checkbox"/> Nein |
| Nehmen Sie momentan Vitamin Präparate? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein | Nehmen Sie momentan Vitamin Präparate? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein |
| | |

| <p>Wenn Ja, welche?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> B-Vitamine <input type="checkbox"/> Vitamin D <input type="checkbox"/> Vitamin C, Magnesium, Eisen od. Calcium <input type="checkbox"/> Ja, aber ich weiß nicht mehr was | <p>Wenn Ja, welche?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> B-Vitamine <input type="checkbox"/> Vitamin D <input type="checkbox"/> Vitamin C, Magnesium, Eisen od. Calcium <input type="checkbox"/> Ja, aber ich weiß nicht mehr was | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|-------------------|-----|--|-----|-------|-----|---|--|--|--|---|--|--|--|-------|--|--|--|-----------------------------------|--|--|--|--------|--|--|--|------|--|--|--|-------|--|--|--|-----------------------|--|--|--|-------------|--|--|--|---------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|--|--|-------------------|--|--|-----|-------|-----|---|--|--|--|---|--|--|--|-------|--|--|--|-----------------------------------|--|--|--|--------|--|--|--|------|--|--|--|-------|--|--|--|-----------------------|--|--|--|-------------|--|--|--|---------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|
| <p>Haben Sie weitere Kinder mit Herzfehler?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <p>Haben Sie weitere Kinder mit chronischen Erkrankungen oder angeborenen Erkrankungen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, die folgenden: <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> | <p>Haben Sie weitere Kinder mit Herzfehler?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <p>Haben Sie weitere Kinder mit chronischen Erkrankungen oder angeborenen Erkrankungen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, die folgenden: <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Essgewohnheiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> vegan <input type="checkbox"/> vegetarisch <input type="checkbox"/> wenig Fleisch, aber nicht vegetarisch <input type="checkbox"/> normale Mischkost | <p>Essgewohnheiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> vegan <input type="checkbox"/> vegetarisch <input type="checkbox"/> wenig Fleisch, aber nicht vegetarisch <input type="checkbox"/> normale Mischkost | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Durchschnittliche Essgewohnheiten (bitte ankreuzen):</p> <table border="1" data-bbox="159 936 772 1590"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">wie oft pro Woche</th> </tr> <tr> <th>< 3</th> <th>3 – 7</th> <th>> 7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Milch(produkte) z.B. Käse, Joghurt, Quark</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Fleisch vom Rind, Schwein od. Schaf</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Fisch</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Hähnchen- oder Putenfleisch</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Gemüse</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Obst</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Nüsse</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Fett / Öl / Butter</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Süßigkeiten</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Süßgetränke, z.B. Cola, Saft</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Alkoholische Getränke</td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> | | wie oft pro Woche | | | < 3 | 3 – 7 | > 7 | Milch(produkte) z.B. Käse, Joghurt, Quark | | | | Fleisch vom Rind, Schwein od. Schaf | | | | Fisch | | | | Hähnchen- oder Putenfleisch | | | | Gemüse | | | | Obst | | | | Nüsse | | | | Fett / Öl / Butter | | | | Süßigkeiten | | | | Süßgetränke, z.B. Cola, Saft | | | | Alkoholische Getränke | | | | <p>Durchschnittliche Essgewohnheiten (bitte ankreuzen):</p> <table border="1" data-bbox="791 936 1406 1590"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">wie oft pro Woche</th> </tr> <tr> <th>< 3</th> <th>3 – 7</th> <th>> 7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Milch(produkte) z.B. Käse, Joghurt, Quark</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Fleisch vom Rind, Schwein od. Schaf</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Fisch</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Hähnchen- oder Putenfleisch</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Gemüse</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Obst</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Nüsse</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Fett / Öl / Butter</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Süßigkeiten</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Süßgetränke, z.B. Cola, Saft</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Alkoholische Getränke</td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> | | wie oft pro Woche | | | < 3 | 3 – 7 | > 7 | Milch(produkte) z.B. Käse, Joghurt, Quark | | | | Fleisch vom Rind, Schwein od. Schaf | | | | Fisch | | | | Hähnchen- oder Putenfleisch | | | | Gemüse | | | | Obst | | | | Nüsse | | | | Fett / Öl / Butter | | | | Süßigkeiten | | | | Süßgetränke, z.B. Cola, Saft | | | | Alkoholische Getränke | | | |
| | | wie oft pro Woche | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | < 3 | 3 – 7 | > 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Milch(produkte) z.B. Käse, Joghurt, Quark | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fleisch vom Rind, Schwein od. Schaf | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fisch | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hähnchen- oder Putenfleisch | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gemüse | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Obst | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nüsse | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fett / Öl / Butter | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Süßigkeiten | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Süßgetränke, z.B. Cola, Saft | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alkoholische Getränke | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | wie oft pro Woche | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | < 3 | 3 – 7 | > 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Milch(produkte) z.B. Käse, Joghurt, Quark | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fleisch vom Rind, Schwein od. Schaf | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fisch | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hähnchen- oder Putenfleisch | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gemüse | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Obst | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nüsse | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fett / Öl / Butter | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Süßigkeiten | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Süßgetränke, z.B. Cola, Saft | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alkoholische Getränke | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

**Fragen zum Kind mit dem angeborenen Herzfehler und zum Verlauf der Schwangerschaft mit diesem Kind
- ab hier von der Mutter auszufüllen.**

| | |
|--|--|
| Geburtsjahr des Kindes: _____ Aktuelle Größe (cm): _____ Aktuelles Gewicht (kg): _____ | Haben Sie in der Schwangerschaft einen Beruf ausgeübt? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein |
| Wie alt waren Sie bei der Geburt des Kindes? _____ Wie war Ihr Gewicht vor der Schwangerschaft? _____ | Wie viel Gewicht haben Sie während der Schwangerschaft zugenommen? <input type="checkbox"/> < 7 kg <input type="checkbox"/> 8 – 11 kg <input type="checkbox"/> > 12 kg <input type="checkbox"/> ich weiß es nicht mehr |
| Haben Sie das Kind in Deutschland zur Welt gebracht? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, in _____ | War die Schwangerschaft geplant? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein |
| Haben Sie <u>in</u> der Schwangerschaft geraucht? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, 1 – 5 Zigaretten / Tag <input type="checkbox"/> Ja, 6 – 20 Zigaretten / Tag <input type="checkbox"/> Ja, > 20 Zigaretten / Tag | Haben Sie <u>vor</u> der Schwangerschaft geraucht? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, 1 – 5 Zigaretten / Tag <input type="checkbox"/> Ja, 6 – 20 Zigaretten / Tag <input type="checkbox"/> Ja, > 20 Zigaretten / Tag |
| Essgewohnheiten in der Schwangerschaft <input type="checkbox"/> Vegan od. vegetarisch <input type="checkbox"/> Wenig Fleisch aber nicht vegetarisch <input type="checkbox"/> Normale Mischkost | Haben Sie in der Schwangerschaft Alkohol getrunken? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> 1-2 /Woche <input type="checkbox"/> 3-7/Woche <input type="checkbox"/> > 7/Woche <input type="checkbox"/> ich erinnere mich nicht |
| Haben Sie Multivitamine <u>in</u> der Schwangerschaft eingenommen? <input type="checkbox"/> Nicht eingenommen <input type="checkbox"/> in den ersten 3 Monaten <input type="checkbox"/> während der gesamten Schwangerschaft <input type="checkbox"/> unregelmäßig <input type="checkbox"/> ich erinnere mich nicht | Haben Sie Multivitamine <u>vor</u> der Schwangerschaft eingenommen? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unregelmäßig <input type="checkbox"/> ich erinnere mich nicht |
| Haben Sie in der Schwangerschaft regelmäßig Medikamente eingenommen? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, die folgenden: _____ _____ _____ | Wann wurde die Diagnose eines Herzfehlers bei Ihrem Kind bekannt? <input type="checkbox"/> Während der Schwangerschaft, in SSW _____ <input type="checkbox"/> Nach der Geburt Alter des Kindes bei Diagnose: _____ |
| Gab es Komplikationen in dieser Schwangerschaft: <input type="checkbox"/> keine Komplikationen <input type="checkbox"/> Gestationsdiabetes <input type="checkbox"/> Hypertonie/Preeclampsie <input type="checkbox"/> Wiederholte Infektionen <input type="checkbox"/> ich erinnere mich nicht <input type="checkbox"/> Sonstige: _____ | Gab es Komplikationen nach der Geburt? <input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> Postpartale Depression <input type="checkbox"/> Ich erinnere mich nicht mehr <input type="checkbox"/> Sonstige: _____ |
| <input type="checkbox"/> Geburt des Kindes war in SSW: _____ <input type="checkbox"/> Gewicht des Kindes bei Geburt: _____ <input type="checkbox"/> Größe des Kindes bei Geburt: _____ <input type="checkbox"/> Kopfumfang des Kindes bei Geburt: _____ <input type="checkbox"/> ich erinnere mich nicht | Haben Sie gestillt? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> < 2 Monate <input type="checkbox"/> 3 – 6 Monate <input type="checkbox"/> 7 – 12 Monate <input type="checkbox"/> > 12 Monate <input type="checkbox"/> ich erinnere mich nicht Ab wann haben Sie zugefüttert? _____ |

Klinik für
Pädiatrische Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khalig



Universitätsklinikum des Saarlandes

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Kardiologie
Gebäude 9, 66421 Homburg

Gebäude 9, 66421 Homburg
Telefon 0 68 41 / 16 - 2 83 33
Fax 0 68 41 / 16 - 2 84 55
E-Mail kinderardiologie@uks.eu
Web www.uks.eu/kinderkardiologie

Datum

Elterninformation für die Teilnahme an der Studie „Konzentration von Cholin und Betain im Plasma und Urin bei Kindern mit angeborenem Herzfehler und im Plasma bei ihren Eltern“

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Sie bitten, an einer Studie des Universitätsklinikums in Homburg teilzunehmen, in der die Bedeutung des Nährstoffs Cholin in der Entstehung von Herzfehlern untersucht wird.

Hintergrund

Cholin ist ein wichtiger Nährstoff vor und während der Schwangerschaft. Es ist notwendig für die Bildung von neuen Zellen und der Erbsubstanz des Menschen, der DNA.

Vermutet wird, dass Kinder mit schweren angeborenen Herzfehlern und deren Eltern niedrige Konzentrationen von Cholin im Blut haben. Wir gehen davon aus, dass Störungen in der Verstoffwechslung von Cholin an der Entstehung von Herzfehlern beteiligt sein können.

Daher möchten wir in unserer Studie die Cholinmetabolite im Blut bei Ihnen und bei Ihrem an einem Herzfehler erkrankten Kind sowie im Urin Ihres Kindes bestimmen. Mittels eines Fragebogens werden weitere Risikofaktoren, sowie Fragen zur Schwangerschaft und Ernährung erkannt, welche einen Einfluss auf den Cholinstoffwechsel haben können. Sollte sich ein Zusammenhang der Menge dieser Metabolite im Blut mit dem Schweregrad der Herzfehler zeigen, wird in zukünftigen Studien untersucht, ob eine Supplementation dieser Nährstoffe bei Mutter und Vater bereits vor einer Schwangerschaft zu weniger schweren Herzfehlern führt.

Durchführung und Verlauf der Studie

Im Rahmen der Studie werden Sie gebeten einen Fragebogen auszufüllen. Hier werden weitere Risikofaktoren erfragt, die den Cholinspiegel im Blut beeinflussen können.

Ihrem Kind wird während einer routinemäßigen Blutentnahme zusätzlich 5 - 10 ml Blut entnommen sowie eine Urinprobe gewonnen. Für die Urinprobe wird Ihr Kind eine Probe in einen Urinbecher geben. Falls Ihr Kind hierfür zu jung ist wird ein Urinbeutel geklebt, in dem der Urin aufgefangen wird.

Im Anschluss wird Ihnen, den Eltern, ebenfalls 5 – 10 ml Blut entnommen und auf die gleichen Nährstoffe untersucht.

Die erhobenen Werte werden nur für Studienzwecke erhoben und lassen keinen Rückschluss auf Ihren aktuellen Gesundheitsstatus oder den Ihres Kindes zu. Die Teilnahme an der Studie wird die Behandlung Ihres Kindes in keiner Weise beeinflussen.

Pforte
Telefon 0 6841 / 16 - 2 80 00

Ambulanz / Terminvergabe
Telefon - 2 83 33
Fax - 2 84 55

Stationen
KK-01 (Intensiv)
Telefon - 2 83 74
KK-03 (Kardiologie)
Telefon - 2 83 91

Sekretariat
Telefon - 2 83 06
Fax - 2 83 30

**Kliniken für
Kinder- und Jugendmedizin**
Geschäftsführender Direktor
Prof. Dr. Michael Zemlin

Pädiatrische Kardiologie
Prof. Dr. Hashim Abdul-Khalig

**Allgemeine Pädiatrie
und Neonatologie**
Prof. Dr. Michael Zemlin

**Pädiatrische Onkologie
und Hämatologie**
Prof. Dr. Norbert Graf

Klinik für
Pädiatrische Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khalig



Allgemeine Risiken einer Blutentnahme

Allgemeine Risiken einer Blutentnahme sind Blutergüsse oder schmerzhaftes Missempfindungen im Bereich der Einstichstellen. Stärkere Blutungen sind sehr selten, treten dann a.e. bei Blutungskrankheiten auf. Haut-, Nerven- oder Gewebeschäden mit bleibender Schädigung sind möglich, aber sehr selten. Infektionen an der Einstichstelle und Entzündung der punktierten Vene können mit Antibiotika gut behandelt werden. Sehr selten können diese Infektionen in die Blutbahn übergehen und zu einer schweren Infektion führen. Bei Ihrem Kind wird die Blutentnahme im Rahmen einer routinemäßig sowieso notwendigen Blutentnahme durchgeführt. Ihr Kind wird für die Studie nicht getrennt gestochen.

Freiwilligkeit der Teilnahme und Rücktrittsrecht

Die Studienteilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme und/oder die Teilnahme Ihres Kindes beenden, ohne dass Ihnen/Ihrem Kind dadurch irgendwelche Nachteile entstehen. Der Widerruf kann durch mündliche, schriftliche oder telefonische Mitteilung an die Studienverantwortlichen erfolgen. Falls Sie mit einer Teilnahme einverstanden sind, bitten wir Sie, die Einverständniserklärung zu unterzeichnen.

Datenverwertung

Die für die wissenschaftliche Studie erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode. Durch diese Kodierung wird im Rahmen der wissenschaftlichen Auswertung kein Unbefugter Ihre persönlichen Daten erhalten. Eine Zuordnung der persönlichen Daten anhand der Codenummer ist nur für den besonderen Fall vorgesehen, dass eine zuständige Überwachungsbehörde, Bundesoberbehörde oder Ethikkommission dieses fordert.

Blutprobenverwertung

Die Blutproben werden nach Abschluss der Studie vernichtet.

An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben im Zusammenhang mit der Studie stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen unter der Rufnummer (R Obeid +49-(0)6841-30711 jeden Montag von 9-12 Uhr).

Klinik für
Pädiatrische Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khalig



Einwilligungserklärung zum Datenschutz der Studie „Konzentration von Cholin und Betain im Plasma und Urin bei Kindern mit angeborenem Herzfehler und im Plasma bei ihren Eltern“

1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern im Universitätsklinikum des Saarlandes (Klinik für Innere Medizin II/Zentrallabor) aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten nur pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden.

2) Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte die zuständigen inländischen in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3) Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist nicht unwiderruflich. Im Falle eines Widerrufs habe ich das Recht auf Löschung meiner Daten. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann.

4) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

5) Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für oben genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Ort, Datum Name Unterschrift der Mutter

Ort, Datum Name Unterschrift des Vaters

Klinik für
Pädiatrische Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khalig



EINWILLIGUNG zur Teilnahme an der Studie „Konzentration von Cholin und Betain im Plasma und Urin bei Kindern mit angeborenem Herzfehler und im Plasma bei ihren Eltern“

Mit Ihrer Unterschrift erklären Sie, dass Sie diese Probandeninformation (Elterninformation und Datenschutzerklärung) gelesen und verstanden haben und freiwillig zur Teilnahme an der Untersuchung bereit sind. Ferner stimmen Sie mit Ihrer Unterschrift der Weitergabe der während der Studie erhobenen Daten in anonymisierter Form an autorisierte Dritte zu. Sie haben das Recht, jederzeit die Teilnahme an der Untersuchung ohne Nennung von Gründen zu widerrufen.

Ort, Datum Name Unterschrift der Mutter

Ort, Datum Name Unterschrift des Vaters

Ort, Datum Name Unterschrift aufklärender Arzt

12. Dank

Ganz herzlich möchte ich mich bei den Kindern und Ihren Eltern für die Teilnahme an der Studie und das entgegen gebrachte Vertrauen, sowohl im Rahmen dieser Studie als auch in der medizinischen Betreuung während ihres Klinikaufenthaltes, bedanken.

Darüber hinaus gilt mein Dank insbesondere natürlich Prof. Obeid und Prof. Abdul-Khaliq für die Möglichkeit dieser Arbeit und die durchgehende Unterstützung bei der Durchführung der Studie und dem Verfassen dieser Arbeit. Außerdem danke ich dem pflegerischen und ärztlichen Personal der kinderkardiologischen Stationen des UKS Homburg für die Hilfe bei der Organisation der Studie und Unterstützung in der Entnahme der Proben.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie dafür, dass sie mich während meiner (beruflichen) Laufbahn in Allem ohne Zweifel immer tatkräftig unterstützt haben. Ohne sie wäre ich nicht da, wo ich heute bin. Zuletzt möchte ich mich noch bei Dr. Carolina Mattwich bedanken für das konstante offene Ohr, den regen Austausch und natürlich das mehrmalige Korrekturlesen der Arbeit.