

Aus dem
Forschungsbereich klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
Juniorprofessor Dr. rer. med. Rima Obeid
und dem
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik
PD Dr. Stefan Gräber
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

Dissertation

Folat-Initiative Saarland

Ergebnisse einer Befragung von Frauen im gebärfähigen Alter und Ärzten im Saarland
bezüglich des Wissens und Praktizierens einer Folat-Supplementation

Zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Catrina Heuke

Geboren am 14.12.1977 in Saarbrücken

Homburg, Juni 2013

Meiner Tochter Florance

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	1
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
ZUSAMMENFASSUNG	5
SUMMARY	7
1. EINLEITUNG	9
1.1. Neuralrohrdefekte	9
1.1.1. Embryogenese	10
1.1.2. Hemmungsfehlbildungen des zentralen Nervensystems	11
1.1.3. Risikofaktoren für NRD	11
1.2.1. Fehlbildungsmonitoring	12
1.2.2. Prävalenz von NRD	13
1.2.3. Vitaminsupplementation	15
1.2.4. Fortifikationsprogramme	17
1.2.5. Aktuelle Situation in Europa	18
1.3.1. Pränataldiagnostik	19
1.3.2. Fruchtwasseruntersuchung	20
1.4. Folat	20
1.4.1. Inneintestinale Absorption	22
1.4.2. Transport und Aufnahme in die Zellen	23
1.4.3. Elimination	23
1.4.4. Folatquellen	23
1.4.5. Referenzwerte	24
1.4.6. Stoffwechselfunktionen	25
1.5. Homocystein	25
1.5.1. Genetische Ursachen von Hyperhomocysteinämie	27
1.5.2. Andere Ursachen von Hyperhomocysteinämie	28
1.6. Vitamin B12	28
1.6.1. Intestinale Absorption	29
1.6.2. Transport und Aufnahme in die Zellen	29
1.6.3. Elimination	29
1.6.4. Vitamin B12 Quellen	30
1.6.5. Stoffwechselfunktionen	30
1.7. Vitamin B6	30
1.7.1. Intestinale Absorption	31
1.7.2. Transport und Aufnahme in die Zellen	31
1.7.3. Elimination	31
1.7.4. Vitamin B6 Quellen	32
1.7.5. Stoffwechselfunktionen	32
1.8. Supplementation zur Optimierung der Nährstoffversorgung	32
1.8.1. Risiken einer hohen Folsäurezufuhr	33
1.8.2. Folsäure und Karzinome	33
2. MATERIAL UND METHODEN	34
2.1. Ermittlung des Stichprobenumfangs für die Umfrage für Frauen zwischen 16 und 45 Jahren	34
2.2. Ermittlung des Stichprobenumfangs für die Umfrage für Ärztinnen und Ärzte der Allgemeinmedizin, Gynäkologie und Geburtshilfe	34
2.3.1. Zusammensetzung der Stichprobe der Umfrage für Frauen zwischen 16 und 45 Jahren	34
2.3.2. Zusammensetzung der Stichprobe der Umfrage für Ärztinnen und Ärzte der Allgemeinmedizin, Gynäkologie und Geburtshilfe	35
2.4.1. Fragebogen für Frauen zwischen 16 und 45 Jahren	36

2.4.2.	Fragebogen Umfrage für Ärztinnen und Ärzte der Allgemeinmedizin, Gynäkologie und Geburtshilfe	37
2.5.	Dateneingabe	37
3.	ERGEBNISSE	38
3.1.	Umfrage für Frauen zwischen 16 und 45 Jahren	38
	Erhebung der persönlichen Daten	38
	Umfrageergebnisse der schwangeren Frauen	41
	Umfrageergebnisse der Frauen, die bereits Kinder haben	43
	Umfrageergebnisse der Frauen mit Kinderwunsch	46
3.2.	Umfrage für Ärztinnen und Ärzte der Allgemeinmedizin, Gynäkologie und Geburtshilfe	49
	Erstvorstellung der Schwangeren in der Praxis	49
	Wie viele Patientinnen haben die Schwangerschaft geplant	51
	Empfehlungen bezüglich Folatsubstitution	52
	In welcher Form wird Folat bevorzugt eingesetzt	53
	Empfohlene Folatdosis in Substitutionspräparaten	54
	Geschätzte Anzahl der Patientinnen die Folat substituieren	56
	Wieviele NRD wurden bislang in der Praxis beobachtet	57
4.	DISKUSSION	59
4.1.	Umfrage für Frauen im alter zwischen 16 und 45 Jahren	60
4.1.1	Schlussfolgerungen	61
4.2.	Umfrage für Ärztinnen und Ärzte für Allgemeinmedizin und Gynäkologie und Geburtshilfe	62
4.2.1	Schlussfolgerungen	63
4.3.	Methodenkritik	63
4.4.	Empfehlungen	64
5.	LITERATURVEICHNIS	65
6.	ANLAGEN	76
6.1.	Fragebogen für Frauen zwischen 16 und 45 Jahren	77
6.2.	Fragebogen für Ärztinnen und Ärzte der Allgemeinmedizin, Gynäkologie und Geburtshilfe	79
7.	DANK	81
8.	LEBENS LAUF	82

Abkürzungsverzeichnis

AchE	Acetylcholinesterase
AFP	Alpha-1- Fetoprotein
ATP	Adenosyltriphosphat
BPD	Biparietal Durchmesser = Querdurchmesser des kindlichen Kopfes
CBS	Cystathion β Synthase
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
DHF	7,8- Dihydrofolat
DHFR	Dihydrofolatreduktase
FS	Folsäure
HCY	Homocystein
LG	Lebendgeborene
LKGS	Lippen Kiefer Gaumen Spalte
MMC	Spina Bifida, Myelomeningozele
MS	Methioninsynthase
MTHFR	5,10- Methylentetrahydrofolatreduktase
NRD	Neuralrohrdefekt
PLP	Pyridoxal- 5- Phosphat
PMP	Pyridoxamin- 5- Phosphat
PNP	Pyridoxin- 5- Phosphat
PteGlu	Pteroylmonoglutaminsäure

RM	Rückenmark
RF	Risikofaktoren
RKI	Robert- Koch Institut
SAH	S- Adenosylhomocystein
SAM	S- Adenosylmethionin
SSW	Schwangerschaftswoche
TC II	Transcobalamin II
THF	5,6,7,8- Tetrahydrofolat
ZNS	Zentrales Nervensystem

ZUSAMMENFASSUNG

Etwa ein Viertel der Sterbefälle im Säuglingsalter sind aktuell auf angeborene Fehlbildungen zurückzuführen. Internationale Studien belegen, dass es mit einer perikonzeptionellen Folsäuregabe gelingen würde ca. 50% der Fehlbildungen des Zentralen Nervensystems zu verhindern (Czeizel, Dudas, 1992). In Deutschland existieren Empfehlungen bereits vier Wochen vor Konzeption eine tägliche Aufnahme von 600 µg Folsäureäquivalent täglich zu erreichen (DGE, 2000). Die geforderte Dosis wird jedoch nur von 6% der Frauen im gebärfähigen Alter in Deutschland, Österreich und der Schweiz erreicht (Franke et al., 2008). Bei einer Versorgung der Bevölkerung ohne Folat-Anreicherung von Lebensmitteln wird, bei den derzeitigen Ernährungsgewohnheiten, nur etwa 16% der Männer und 10% der Frauen die Zufuhrempfehlungen von 400 µg Folsäureäquivalent pro Tag erreichen (Weißenborn et al., 2005). Die Hauptquellen der Nahrungsfolat in Deutschland sind Gemüse, Brot und Milchprodukte (Mensink et al. 2002, Thamm et al. 1999). In Ländern, in denen eine Folsäure-Fortifikation von Grundnahrungsmitteln erfolgt, konnte bereits kurz nach deren Einführung ein deutlicher Rückgang der Prävalenzen für NRD gezeigt werden (Busby et al., 2005, Lopez-Camelo et al., 2005). Im Gegensatz zu anderen Ländern, wie z.B. den USA, in denen eine Fortifikation von Grundnahrungsmitteln erfolgt, ist in Deutschland eine perikonzeptionelle Folsäureprophylaxe von den Frauen selbst sicherzustellen. Die Bereitschaft der Frauen und das Wissen der Frauen bezüglich einer empfohlenen Folatsubstitution sind zum Teil abhängig von den Empfehlungen des behandelnden Arztes. (Hauser et al. 2004, helinski et al 2004, Robbins et al 2005). Eine unzureichende supplementäre perikonzeptionelle Folsäurefortifikation besteht insbesondere bei schlechtem Bildungsstatus, Immigrantenstatus, jungem Alter der Mutter und bei ungeplanter Schwangerschaft ohne Partner. Studien belegen, dass bewusstseinsbildende Maßnahmen zu einer vermehrten zusätzlichen Supplementation führen (Heinz, 2001; Egen, 1999). Aus diesem Grund ist es notwendig Informationen und Beratungsangebote insbesondere an junge Frauen, Migrantinnen und Frauen mit niedrigem Bildungsstatus heranzutragen.

Das Ziel der hier vorliegenden Umfrageergebnisse ist, das Wissen um die Bedeutung von perikonzeptioneller supplementärer Folsäuregabe an Frauen im gebärfähigen Alter im Saarland und von behandelnden Gynäkologen und Allgemeinmediziner aufzuzeigen. Im Zeitraum von März 2010 bis Februar 2011 wurde an insgesamt 2000 zufällig ausgewählte Frauen im gebärfähigen Alter ein 2-seitiger Fragebogen verteilt. Im selben Zeitraum wurde an 307 im Saarland ansässige Arztpraxen ein Fragebogen versandt. 613 verwertbare Fragebögen von Frauen im gebärfähigen Alter und 87 verwertbare Fragebögen von behandelnden Ärzten konnten in die Auswertung mit aufgenommen werden.

Die Umfrageergebnisse zeigen dass nur ein geringer Teil der Frauen den Supplementationsempfehlungen bereits präkonzeptionell nachkommt. Ein entscheidender Faktor bei der Umsetzung der Supplementationsempfehlung ist das Wissen der Frauen bezüglich der Empfehlung. Die Kenntnis und die Umsetzung der Supplementationsempfehlungen korrelieren stark mit dem sozioökonomischen Status. Frauen die bereits Kinder haben sind über Folsäure und die Empfehlungen der

Supplementation besser informiert. Die meisten im Saarland tätigen Gynäkologen empfehlen jungen Frauen die Folsäuresupplementation und sind sich nicht dessen bewusst dass diese Empfehlungen nur unzureichend umgesetzt werden. Allgemeinmedizinern ist bei nicht schwangeren Frauen die Empfehlungen bezüglich der Supplementation nicht bekannt.

Eine effektive Strategie zur Prävention von Neuralrohrdefekten stellt eine Anreicherung von Grundnahrungsmitteln dar. Die Folsäurefortifikationsmaßnahme muss sich den jeweiligen Rahmenbedingungen, die von der Gesetzgebung des Landes bestimmt wird sowie den medizinischen Kenntnissen und der gesellschaftlichen Akzeptanz anpassen. Studien, bei denen eine defizitäre Versorgung sowie ein unzureichendes Wissen um die Notwendigkeit der Folsäurefortifikation nachweisen, sind ein Teilaspekt einer erfolgreichen Präventionsmaßnahme. Informationskampagnen sowie intensive Werbe- und Aufklärungsmaßnahmen verbessern das Wissen und die Bereitschaft, die notwendige Fortifikation durchzuführen. Begleitende Studien sind notwendig, um den positiven Effekt dieser Kampagnen zu dokumentieren.

SUMMARY

About one-quarter of infant deaths are currently due to congenital malformations. International studies have confirmed that the peri-conceptual administration of folic acid could help to prevent approx. 50% of all malformations of the central nervous system (Czeicel, Dudas, 1992). In Germany, women are advised to start taking 600 µg of a folate equivalent daily four weeks before planning to conceive (DGE, 2000). However, only 6% of women of child-bearing age in Germany, Austria and Switzerland take the required dose (Franke et al., 2008). Current dietary habits are such that without the folate enrichment of foods, only about 16% of men and 10% of women would receive the recommended daily dose of 400 µg of a folate equivalent (Weißenborn et al., 2005). The main sources of dietary folic acid in Germany are vegetables, bread and dairy products (Mensink et al., 2002, Thamm et al., 1999). A substantial decline in the incidence of NTD was found in countries where basic foods are fortified with folic acid shortly after this practice was adopted (Busby et al., 2005, Lopez-Camelo et al., 2005). Unlike other countries such as the USA where basic foods are fortified with folic acid, in Germany women are responsible for ensuring their own peri-conceptual folic acid prophylaxis. Women's willingness [to comply] and their knowledge of the recommended folate substitution are partly determined by the recommendations of their medical practitioner. (Hauser et al. 2004, helinski et al 2004, Robbins et al 2005). Inadequate supplementary peri-conceptual folic acid fortification is found in particular in mothers with a poor level of education, in immigrants, in very young mothers and in mothers whose pregnancy is unplanned and who have no partner. Studies have confirmed that measures to raise awareness do lead to an increase in supplementation (Heinz, 2001; Egen, 1999). It is therefore essential to provide the necessary information and offer advice in particular to young women, immigrants and women with a low level of education.

The aim of these survey results is to indicate the level of knowledge of women of child-bearing age in the Saarland, and of gynaecologists and general practitioners, of the importance of taking supplementary folic acid peri-conceptually. In the period March 2010 to February 2011, 2000 randomly selected women of child-bearing age were given a 2-page questionnaire. In the same period, questionnaires were sent to 307 medical surgeries in the Saarland. 613 usable questionnaires from women of child-bearing age and 87 questionnaires from attending physicians were used in the evaluation. The results showed that only a small number of women comply with the recommendation to supplement prior to conception. One key factor in the implementation of this recommendation is women's awareness of it. There is a strong correlation between knowledge and implementation of the recommendation and socio-economic status. Women who already have children are better informed about folic acid and the recommendation to supplement. Most gynaecologists in the Saarland advise young women to supplement, but are not aware that their recommendations are not followed adequately. General practitioners are not aware of the recommendations to non-pregnant women regarding supplementation.

Fortification of basic foods is an effective strategy in the prevention of neural tube defects. The measures for folic acid fortification must comply with the legislation of the land, and be appropriate to medical knowledge and social acceptance. Studies that provide evidence of a deficiency in supply and inadequate knowledge of the need for folic acid fortification are one aspect of a successful preventive measure. Information

campaigns and intensive advertising and similar measures raise awareness and increase willingness to comply with the necessary fortification. Supporting studies are required to record the positive effect of these campaigns.

EINLEITUNG

In Deutschland wird jährlich bei etwa 800 Schwangerschaften die Diagnose eines Neuralrohrdefekts (NRD) gestellt. Der größte Teil dieser Schwangerschaften wird nach positivem Pränatalscreening abgebrochen. Eine wichtige Rolle bei der Entstehung eines NRD wird dabei dem Mangel an Folat zugeschrieben. Als weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines NRD gelten Diabetes und Übergewicht der Mutter. Internationale Studien belegen, dass das Risiko ein Kind mit einer angeborenen Fehlbildung zu bekommen signifikant sinkt, wenn Frauen im gebärfähigen Alter eine prophylaktische Folsäuresupplementation betreiben. (Czeizel und Dudas, 1992).

In Deutschland gibt es Empfehlungen bereits bei Planung einer Schwangerschaft und während des ersten Trimenon der Schwangerschaft Folsäurepräparate einzunehmen (DGE, 2000). Eine Senkung der Prävalenz von NRD konnte durch die Empfehlungen der Folsäuresupplementation sowohl in Deutschland als auch in anderen Ländern nicht erreicht werden. Als Ursache ist möglicherweise eine unzureichende Umsetzung der Fortifikationsempfehlung anzunehmen. (Dröscher, 2008).

Die empfohlene tägliche Aufnahme für Folat wurde auf 400 µg Folatäquivalent für Erwachsene festgelegt. Um den Mehrbedarf in der Schwangerschaft zu berücksichtigen, besteht für Frauen die eine Schwangerschaft planen und während des ersten Trimenon der Schwangerschaft eine tägliche Aufnahmeempfehlung von 600 -800 µg Folatäquivalent. Die tatsächliche Zufuhr an Folat-Äquivalenten liegt in Deutschland bei 283 µg (Männer), bzw. 252 µg (Frauen). In einer deutschen Studie erreichten auch bei Folsäuresupplementation nur 50% der Kinder und jugendlichen Probanden mindestens 80% der empfohlenen täglichen Dosis (Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Studie, DONALD) (Herrmann, Obeid, 2011, zit. n. Nationale Verzehrstudie). In Ländern, in denen eine Folsäurefortifikation von Grundnahrungsmitteln erfolgt, konnte, bereits ein Jahr nach der Einführung ein deutlicher Rückgang der Prävalenzen von NRD gezeigt werden. (Bubsby et al., 2005, Lopez- Carnelo et al., 2005)

In vorausgehenden Studien aus Sachsen-Anhalt wurde bereits der Kenntnisstand von Schülern, Apothekern, Wöchnerinnen und Gynäkologen in Sachsen-Anhalt zum Thema Folsäure erfasst (Nöbel, 2009; Köhn, 2005; Seelig, 2005; Kästner, 2001; Heinz, 2001). In den Studienergebnissen wird deutlich, dass es große Defizite sowohl im Grundlagenwissen als auch in der praktischen Umsetzung der Fortifikationsempfehlung gibt. Der Kenntnisstand der Befragten bezüglich der Prophylaxe eines NRD hängt hierbei auch im Wesentlichen vom Bildungsstand ab. Daten aus anderen Bundesländern liegen z. Z. nicht vor. Die aktuelle Umfrage richtet sich an Frauen im gebärfähigen Alter und Ärzten im Saarland bezüglich des Wissens und Praktizierens einer Folat- Supplementation.

1.1. Neuralrohrdefekte

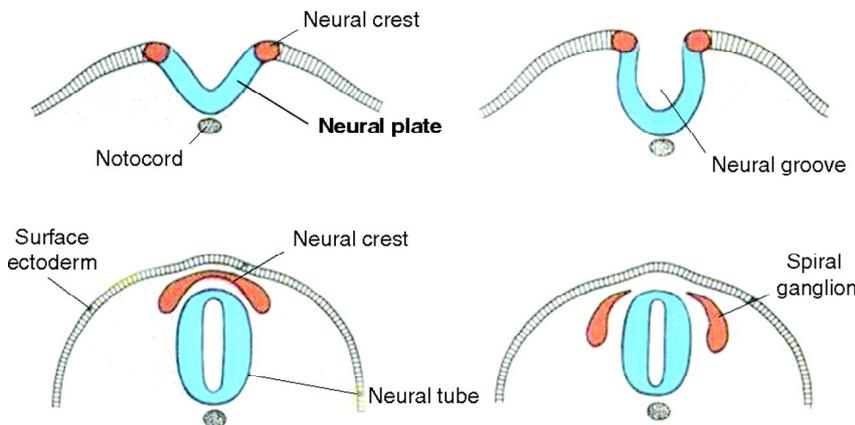
Eine ausgewogene Zufuhr von Vitaminen und Mineralstoffen ist während einer Schwangerschaft essenziell für die Entwicklung des Kindes. Ein Mangel und/oder Überschuss an Spurenelementen beeinträchtigt die Implantation und das Wachstum des

Embryos. Die Entstehung von kongenialen Fehlbildungen wird begünstigt (Keen et al., 2003). Eine der häufigsten Dysplasien nach den Herzfehlern und Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten beim Menschen ist der Neuralrohrdefekt (NRD). NRD sind angeborene Hemmungsfehlbildungen des Zentralen Nervensystems (ZNS), bei denen es zu einem unvollständigen Verschluss des Neuralrohres gekommen ist.

1.1.1. Embryogenese

Das Alter des Embryos wird in 23 Carnegie-Stadien (O'Rahilly und Muller, 1987) eingeteilt, wonach das Alter vom Zeitpunkt der Befruchtung aus berechnet wird. Bereits am 5. Tag nach der Befruchtung kommt es zur Nidation der Blastozyste in der Gebärmutter. Während der Embryonalperiode entwickeln sich aus den 3 Keimblättern (Ektoderm, Mesoderm, Entoderm) die Gewebegrundlagen für verschiedene Organsysteme. Das Ektoderm ist für die Anlage des ZNS zuständig. Zu Beginn der Neurulation in der 4. Schwangerschaftswoche (SSW) ist der Embryo erst 2 Wochen alt. Induktionssignale aus dem umliegenden Mesoderm bewirken ein Abflachen des Ektoderms, das sich dann zur Neuralplatte umwandelt. In einem komplexen Faltungsprozess bildet sich zunächst in der Mitte eine Rinne, die sich immer weiter vertieft und deren Seitenränder zwischen dem 21. und 24. Tag der Embryogenese miteinander zum Neuralrohr verschmelzen. Untersuchungen an menschlichen Embryonen haben gezeigt, dass der Verschluss des Neuralrohres auf verschiedenen Höhen beginnt und von dort nach rostral und caudal fortschreitet. (van Allen et al. 1993, Nakatsu et al., 2000). Die erste Verschlussstelle liegt in der Zervikalregion, die zweite zwischen dem späteren Mesencephalon und Rhombencephalon. Die dritte Verschlussstelle befindet sich am Neuroporus rostralis, von dort findet der Verschluss nach caudal zur zweiten Verschlussstelle hin statt. Kaudal des Neuroporus posterior findet die sekundäre Neurulation statt, die ab dem 26. Tag beginnt. Dabei erfolgt keine Faltung der Neuralplatte, sondern eine Kanalisation mesenchymaler Zellen. Die unterschiedlichen NRD-Typen lassen sich in der Regel den Verschlussstellen der primären Neurulation zuordnen. (Martinez-Frias et al. 1996, Oostra et al. 1998).

Abbildung 1.1.1. Neurulation



Bildquelle : <http://www.kmle.co.kr/search.php?Search=neurulation&SpecialSearch=HTMLWebHtdig&Page=2>, Stand : 15.07.2012

1.1.2. Hemmungsfehlbildungen des Zentralen Nervensystems

Hemmungsfehlbildungen werden je nach Lokalisation und Ausprägung des Defekts unterschieden. Handelt es sich um Wirbelsäulendefekte der Zervikal-, Thorakal- oder Lumbalregion, spricht man von Spina bifida. Bei der unter den NRD mit 55% am häufigsten auftretende Spina bifida aperta treten durch einen Wirbelspalt Meningen (Meningozele) - und eventuell auch Rückenmark (Meningomyelozele) hervor (Botto et al., 1999). Der Defekt kann offen oder geschlossen sein. Die geschlossenen spinalen Missbildungen werden unter dem Begriff „spinale Dysraphien“ zusammengefasst. Die mittlere Lebenserwartung eines Kindes mit NRD hängt von der Schwere der Läsion und der medizinischen Versorgung ab. Die meisten Patienten mit Spina bifida zeigen eine inkomplette Querschnittslähmung mit schlaffer, selten spastischer Parese und Sensibilitätsstörungen unterhalb der Läsion und damit verbunden Blasen- und Mastdarmentleerungsstörungen. Eine neurogene Blasenstörung kann auch zu Nierenfunktionsstörungen führen (Sitzmann, 2006). Beim Anencephalus (35-40% aller NRD) handelt es sich um das vollständige oder weitgehende Fehlen des Großhirns. Kinder mit Anencephalus werden tot geboren oder sterben kurz nach der Geburt. Bei der Encephalocele, eine seltene Form der NRD, treten Teile einer lokal fehlerhaften Gehirnanlage durch eine offengebliebene Schädellücke aus. Die Defektform des Iniencephalus besteht aus einer Fehlbildung des Halses und der okzipitalen Gehirnanlage. Eine weitere Form, die kein NRD im engeren Sinn darstellt, ist die Spina bifida occulta, bei der die Wirbelbögen nicht korrekt miteinander verschmolzen sind, das Rückenmark (RM) jedoch nicht fehlgebildet ist. Die Spina bifida occulta tritt verhältnismäßig häufig bei etwa 10% der Bevölkerung auf (Kaner, Park, 1995).

Abbildung 1.1.2 Neuralrohrdefekt



Bildquelle: <http://www.frauenarzt-hannover-bothfeld.de/index.php?id=4548> ,Stand: 15.07.2012

1.1.3. Risikofaktoren für NRD

Ursachen für NRD sind komplex und noch weitgehend ungeklärt. NRD können im Rahmen von Chromosomenaberrationen (z.B. Trisomie 13 und 18) auftreten oder bei

Syndromen (Waardenburg-Syndrom, Currarino-Trias) vorkommen. Epidemiologische Beobachtungen sprechen für das Vorhandensein genetischer Risikofaktoren (RF). Es wurde ein bevorzugtes Auftreten von NRD bei weiblichen Kindern beobachtet, sowie ein vermehrtes Vorkommen von NRD in verschiedenen Volksstämmen (Buccimazza et al. 1994; Chatkupt et al. 1994). In Familien in denen bereits ein NRD aufgetreten ist liegt das Wiederholungsrisiko beim 2. Kind bei 3-5 %. Sind bereits mehrere Kinder von NRD innerhalb einer Familie betroffen, liegt das Risiko bei 9% (Tönz 1996). Es wird eine Kontrolle der Verschlussstellen des Neuralrohres durch verschiedene Entwicklungsgene angenommen. (Fitz und Sukthomya, 1970). Die meisten NRD (70-80%) treten isoliert auf (Hall und Solehdin, 1998). Bei 95% der betroffenen Kinder hatte keines der Geschwisterkinder einen NRD, 70% davon waren Erstgeborene (Tönz 1996). Tabelle 1.1.1 gibt einen Überblick über die RF die zur Entstehung eines NRD beitragen.

Tabelle 1.1.1.: Risikofaktoren die zur Entstehung eines Neuralrohrdefekt beitragen

Risikofaktoren	mögliche Mechanismen	Referenzen
Einnahme von Antiepileptika	Folatdepletion im Körper	Frey u. Hauser, 2003; Yerby, 2003; D-A-CH, 2008
Mutation der Methylentetrahydrofolat (MTHF)-Reduktase	Unzureichender Folatspiegel im Blut	Tönz 2002

1.2.1. Fehlbildungsmonitoring

Exakte Datenanalysen sind notwendig, um Risikofaktoren für Fehlbildungen zu erkennen. Dazu wurden Erfassungssysteme für angeborene Anomalien entwickelt. Das weltweit erste Fehlbildungsregister wurde 1949 in New York gegründet. Weitere Programme zur Erfassung congenitaler Anomalien folgten (Rösch, 2003; zit. N. Nöbel, 2009): innerhalb Europas entstanden EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) und außerhalb Europas ICBDSR (International Clearinhouse for Birth Defects Surveillance and Research).

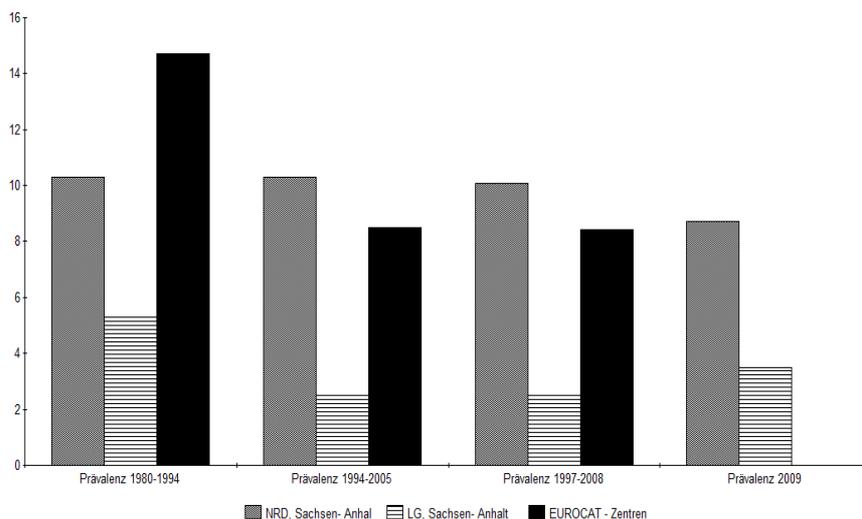
Die Bundesärztekammer wollte bereits 1993 ein bundeseinheitliches Fehlbildungsregister einführen. Derzeit existieren in Deutschland jedoch nur eine Arbeitsgruppe an der Universitätskinderklinik Mainz und das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, die sich mit der Erfassung angeborener Fehlbildungen und Anomalien in Deutschland befassen.

Die Erhebung der Daten durch die Arbeitsgruppe an der Universitätskinderklinik Mainz erfolgt aktiv durch die Frauenkliniken der Stadt. Kinder, die im Rahmen der U2-Früherkennungsuntersuchung eine angeborene Fehlbildung aufweisen werden im Register erfasst. Das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt verfügt über ein passives Erfassungssystem mit standardisierten Meldebögen. EUROCAT wurde 1979 gegründet und beinhaltet die Daten von 43 Fehlbildungsregistern aus 20 verschiedenen europäischen Ländern. Das ICBDSR ist der WHO angegliedert und umfasst weltweit 46 Fehlbildungsprogramme.

1.2.2. Prävalenz von NRD

In der medizinischen Epidemiologie werden die Begriffe Prävalenz und Inzidenz voneinander unterschieden. Beide Begriffe beschreiben den Krankheitszustand einer Population. Bei der Prävalenz handelt es sich um die Anzahl der an einer bestimmten Krankheit erkrankten Menschen innerhalb einer Population. Die Inzidenz ist die Anzahl der Neuerkrankungen an einer bestimmten Krankheit. Da NRD bereits bei Geburt vorliegen handelt es sich bei der Häufigkeit auf 10.000 Geburten um die Prävalenz dieser Erkrankung. Die Prävalenz von NRD ist sowohl innerhalb eines Landes als auch von Land zu Land unterschiedlich. Finnland hat eine sehr niedrige Prävalenz von ca. 1:2500 Geburten verglichen mit Südwales, wo NRD mit 1:80 Geburten sehr häufig auftreten. Allgemein kann davon ausgegangen werden, dass die tatsächlichen Fälle aufgetretener NRD in der Schwangerschaft sehr viel höher ausfallen. Aufgrund verbesserter Screening Methoden ist die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche aus medizinischer Indikation gestiegen (Cragan et al., 1995). In Deutschland werden jährlich etwa 800 Kinder mit einer Hemmungsfehlbildung des ZNS geboren. Das entspricht einer Häufigkeit von 1:1000 Lebendgeborenen (LG) (Bässler et al., 2002). Etwa 500 Schwangerschaften werden pro Jahr abgebrochen, nachdem in Vorsorgeuntersuchungen ein NRD diagnostiziert wurde (Schneider et al., 2006). Vergleicht man die im Diagramm 1.1. aufgeführten Prävalenzen aufgetretener NRD, kann man sehen, dass in den Jahren vor der Einführung der Folsäure-Supplementationsempfehlung in Sachsen-Anhalt (1980-1994) 10,3/10.000 Geborene einen NRD aufweisen. In den direkten Folgejahren (1995- 2005) zeigte sich eine identische Prävalenz. Die Durchschnittswerte der Prävalenzen von NRD der EUROCAT-Zentren hingegen zeigen eine deutliche Senkung der Zahlen von 14,7/10.000 Geborene in den Jahren 1980-1994 auf 8,41/10.000 Geborene in den Folgejahren(1997-2008) (Dröscher, 2008).

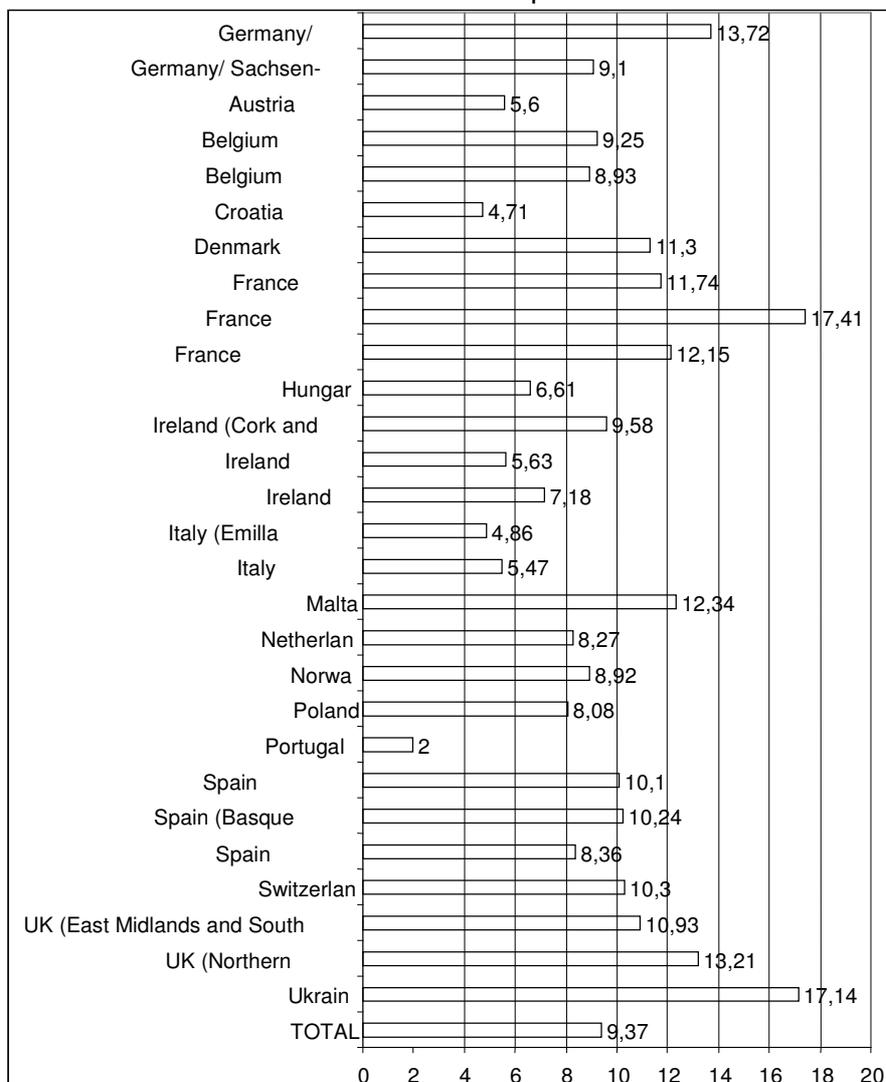
Diagramm 1.2.1. Prävalenzen von Neuralrohrdefekten von 1980 bis 2009 bezogen auf 10.000 Geborene/



Quelle: Fehlbildungsmonitoring Sachsen- Anhalt/ www.angeborene-fehlbildungen.com

Die Abbildung 1.2.1. gibt die graphische Darstellung der Prävalenzen von NRD im europäischen Raum in den Jahren 2006-2012 wieder (EUROCAT, 2012). Die durchschnittliche Prävalenz in der EUROCAT-Zone liegt bei 9,37/10.000 Geburten. Vergleicht man hierzu die Zahlen für die deutschen Register, liegt die Prävalenz für NRD in Mainz bei 13,72/10.000 Geburten deutlich über dem europäischen Durchschnitt. Im Geburtenregister Sachsen-Anhalt ist die Prävalenz für NRD mit 9,1/10.000 Geburten leicht unterhalb der der EUROCAT-Mitgliedsländer. Vergleicht man hierzu die Daten aus Ungarn mit 6,61/10.000 Geburten, stellen sich deutliche Unterschiede zu den Prävalenzen aus Deutschland dar. In Ungarn wurde, wie auch in den USA, Kanada und Chile eine prophylaktische Mehlanreicherung vorgenommen. In den USA und Kanada liegen Studienergebnisse vor die einen Rückgang von 31-53% der Prävalenz von NRD nach Einführung der Folsäurefortifikation belegen. (Williams et al., 2003, de Wals, 2007).

Abb.1.2.1 Prävalenz von NRD im europäischen Raum. EUROCAT (2006-2010)



Quelle: modifiziert n. EUROCAT 2012

1.2.3. Vitaminsupplementation

Die Nährstoffversorgung der schwangeren Frau spielt während der Embryogenese eine entscheidende Rolle für die Entwicklung des Kindes. Insbesondere während der Neurulation sind die Vitamine Folat, Cobalamin (B₁₂) und Pyridoxin (B₆) von Bedeutung, da sie bei der Zellteilung und Proliferation eine wichtige Rolle spielen. Verschiedene Untersuchungen haben bestätigt, dass eine Folsäuresupplementation vor Eintritt und während einer Schwangerschaft das Auftreten von angeborenen Fehlbildungen wie NRD weitgehend vermindern kann (Czeizel und Dudas 1992, MRC Vitamin Studie 1991, Smithells et al. 1980). Eine ausreichende Versorgung mit Folat vermindert das Risiko von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKGS) (Koletzko u. Pietrzik 2004). Eine Reduktion der kongenitalen Harnwegsmissbildungen unter Folsäuresupplementation wurde beobachtet, selbst wenn die Folsäureeinnahme erst im zweiten Trimenon beginnt (Li, 1995). Wegen der nachgewiesenen präventiven Effekte bei Folsäuresupplementation besteht seit Mitte der 1990er Jahre in Deutschland die Empfehlung medizinischer Fachgesellschaften, bereits vier Wochen vor der Konzeption bis mindestens zwölf Wochen nach eingetretener Schwangerschaft Folsäurepräparate zu sich zu nehmen, um angeborener Fehlbildungen zu vermeiden (Koletzko u. von Kries 1995). Die unveränderten Prävalenzen für das Auftreten von NRD könnten möglicherweise auf eine unzureichende Umsetzung der Supplementationsempfehlungen beruhen. (Heinz, 2006; Scheler-Hofmann et al., 2006).

Da die meisten Schwangerschaften ungeplant entstehen (Weißborn u. Przyrembel 2005), ist die Empfehlung einer Folsäuresupplementation bereits vier Wochen vor Konzeption schwer zu realisieren. In den Tabellen 1.2.1. und 1.2.2. sind die Maßnahmen zur Verbesserung des Folatstatus von Frauen im gebärfähigen Alter sowohl in Europa als auch in außereuropäischen Ländern dargestellt. In Deutschland besteht die Empfehlung für Jugendliche und Erwachsene täglich 400 µg Folat zu sich zu nehmen (DGE, 2008). Die Supplementationsempfehlung für Schwangere und stillende Frauen liegt bei 600 µg/d (Biesalski et al., 2004). Bei Frauen die eine Schwangerschaft planen und schon ein NRD aufgetreten ist, besteht die Empfehlung, bereits 3 Monate vor der Konzeption bis 12 Wochen danach 4-5 mg Folat täglich einzunehmen (Koletzko u. Pietrzik, 2004; Heinz, 2006). Hierzu die Tabelle 1.2.3. mit den Referenzwerten der empfohlenen täglichen Folatzufuhr.

Tabelle 1.2.1.: Nationale Maßnahmen bzw. Empfehlungen zur Folsäure- Anreicherung in Europa

Belgien	Empfehlung einer Folsäuresupplementation bei geplanter Schwangerschaft
Dänemark	Empfehlung bei Planung einer Schwangerschaft und während des ersten Trimenon 400µg FS/d einzunehmen
Deutschland	Empfehlung bei Planung einer Schwangerschaft und während des ersten Trimenon 600µg FS/d einzunehmen, Informationsmaterial und Ärztemerkblatt
Frankreich	Verschreibung von Folsäurepräparaten für Schwangere bei denen das Risiko einer Unterversorgung besteht; offizielles Informationsmaterial für Schwangere; Empfehlung, den Gemüsekonsum zu steigern

Griechenland	Supplemente haben den Status eines Medikaments
Island	Keine Maßnahmen
Irland	Informationsvermittlungskampagnen, relativ breites Sortiment an freiwillig mit Folsäure angereicherten Lebensmitteln: Senkung der NRD Rate von 1-1,5/1000 auf 0.8/1000
Italien	Empfehlung einer Folsäuresupplementation bei geplanter Schwangerschaft
Mazedonien	Verschreibung von Folsäurepräparaten für Schwangere, bei denen das Risiko einer Unterversorgung besteht
Niederlande	Folsäureanreicherung von Lebensmitteln war bis 1996 verboten, aktuell dürfen Lebensmittel mit 100µg/100kcal angereichert werden
Österreich	Empfehlung der Ärztekammer: Frauen sollen über die Bedeutung von Folsäure während der Schwangerschaft aufgeklärt werden
Portugal	Empfehlung einer Folsäuresupplementation bei geplanter Schwangerschaft

Quelle: Schiller-Frühwirth, I., Johansson, T., Göbl, M., Reiselhuber, S., Wild, c. (2008): Risiko und Nutzen von Folsäure-Anreicherung im Mehl in Österreich. HTA-Projektbericht 20.

Tabelle 1.2.2.: Nationale Maßnahmen/Empfehlungen zur Folsäure – Anreicherung in nicht europäischen Ländern

Canada	Seit 1998 erfolgt eine Folatsupplementation in: 1. Mehl: 150µg/100g 2. Teigwaren: 200µg/100g
Chile	Seit 2000 erfolgt eine Folatsupplementation in: Mehl: 220µg/ 100g
USA	Seit 1998 erfolgt eine Folatsupplementation in Getreideprodukten (außer in Bio- Produkten): 140µg/100g
Australien	Seit 2009 erfolgt eine Folatsupplementation in Mehl (außer in Bio-Produkten): 200-300µg/100g Eine zulässige freiwillige Anreicherung bleibt parallel bestehen
Neuseeland	Seit 2009 erfolgt eine Folatsupplementation in Brot (außer in Bio-Brot): min. 0,8µg – max. 1,8µg/1000g

Quelle: Schiller-Frühwirth, I., Johansson, T., Göbl, M., Reiselhuber, S., Wild, c. (2008): Risiko und Nutzen von Folsäure-Anreicherung im Mehl in Österreich. HTA-Projektbericht 20.

Tabelle 1.2.3.: Referenzwerte zur empfohlenen täglichen Folsäurezufuhr

Altersstufe	Empfohlene tägliche Folatäquivalent - Zufuhr
Säuglinge von 0 bis 4 Monate	60 µg/d
Säuglinge von 4 bis 12 Monate	80 µg/d
Kinder von 1 bis 4 Jahre	200 µg/d
Kinder von 4 bis 10 Jahre	300 µg/d
Kinder ab 10 Jahre, Jugendliche und Erwachsene	400 µg/d

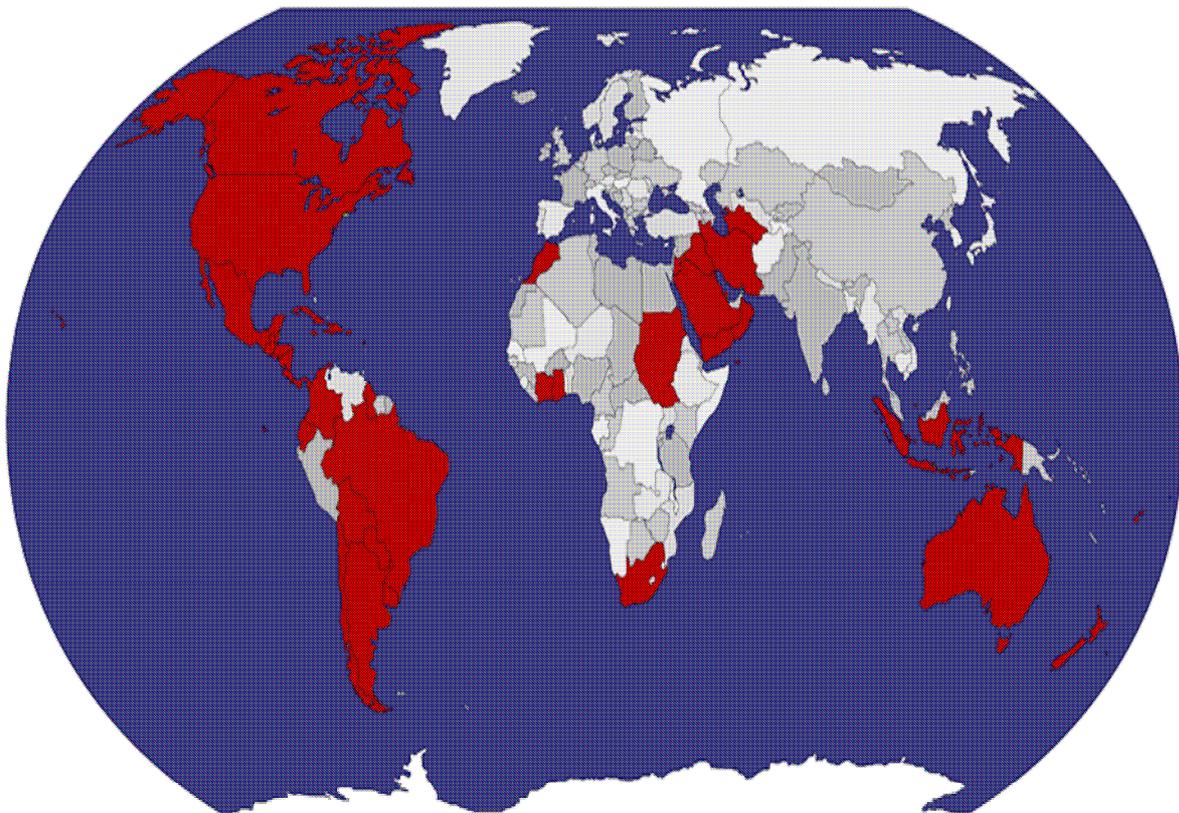
Schwangere und stillende Frauen	600 µg/d
Frauen die eine Schwangerschaft planen und schon ein NRD in der Familie vorgekommen ist	4 - 5 mg/d

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2008)

1.2.4. Fortifikationsprogramme

Bereits seit 1996 ist in den USA eine freiwillige Anreicherung mit synthetischer Folsäure von Nahrungsmitteln erlaubt. Am 1. Januar 1998 trat daraufhin ein neues Gesetz in Kraft, womit Getreideprodukten 140µg Folat/100g zugeführt wird. Diese Maßnahme erreichte eine tägliche Mehraufnahme von 100µg Folat (Honein et al., 2001). Die ursprüngliche Absicht war, eine Reduktion der neu aufgetretenen NRD zu erreichen. Die dadurch erreichte Verbesserung des Folatstatus bewirkte einen deutlichen Rückgang an Fehlbildungen (Williams et al. 2003; de Wals 2007). Abbildung 1.2.2. zeigt die Länder, in denen die Fortifikation mit Folsäure durchgeführt wird. In Deutschland ist die Fortifikation freiwillig, führt aber nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Folataufnahme in der Population.

Abbildung 1.2.2.: Weltkarte mit Darstellung der Länder (in rot) mit Folatfortifikation in Nahrungsmitteln. World map of countries (in red) having mandatory fortification of food with folic acid.



<http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Folic-Acid-Map.pdf>, Stand: 14.07.2012

1.2.5. Aktuelle Situation in Europa

Empfehlungen hinsichtlich der Folsäuresupplementation für junge Frauen und schwangere Frauen bestehen in Europa schon lange. Die alleinige Empfehlung hat aber bisher nicht zu einer signifikanten Verbesserung des Folatstatus in der Bevölkerung geführt. In Sachsen-Anhalt belegen Umfragen, dass die empfohlene Folsäureprophylaxe von schwangeren Frauen nur unzureichend durchgeführt wird. In Sachsen-Anhalt nehmen nur 5-7% der Frauen, die bewusst eine Schwangerschaft planen, präkonzeptionell Folsäurepräparate ein (Heinz et al., 2000). In Mecklenburg-Vorpommern geben 14% der befragten Frauen an, Folsäurepräparate gemäß den Empfehlungen einzunehmen (Scheler-Hofmann et al., 2006). Ähnliche Studien aus Irland, England, Spanien und den Niederlanden zeigen, dass in Europa die empfohlenen Präventionsmaßnahmen nur unzureichend durchgeführt werden. In Irland nehmen 23% der Frauen bereits vor Eintritt einer Schwangerschaft Folsäurepräparate ein, obwohl 62% der Frauen die präkonzeptionelle Einnahmeempfehlung bekannt ist (Ward et al., 2004, Eichholzer et al., 2006). In Spanien bestätigen nur 7% der Frauen, bereits vor der Schwangerschaft die Supplementation mit Folsäurepräparaten durchgeführt zu haben (Coll et al., 2004). In den Niederlanden wird die prophylaktische präkonzeptionelle Folsäureeinnahme von 40% der Frauen durchgeführt (de Jong-van den Berg et al., 2005). In England gaben 48% der Frauen, die im Vorfeld an einer Informationskampagne bezüglich der Notwendigkeit präkonzeptioneller Folsäuresupplementation teilgenommen haben, an, die Empfehlungen umgesetzt zu haben (Sillender, Pring, 2000).

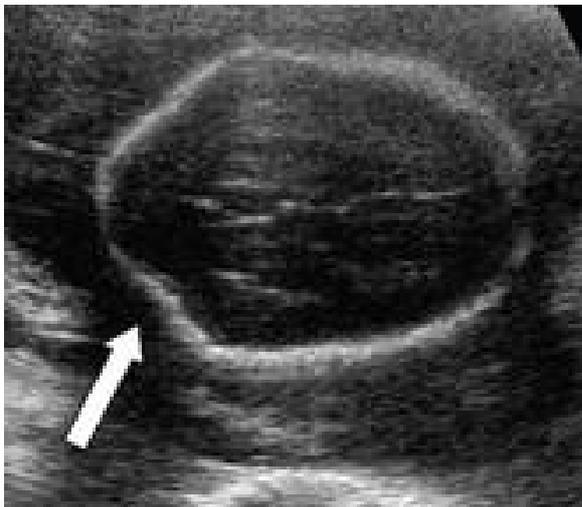
Durch Informationskampagnen wird ein erheblicher Wissenszuwachs erreicht, ein signifikanter Einfluss auf die Verhaltensprävention wird eher selten erreicht. (Bockelbrink et al., 2005, Eichholzer et al., 2006)

Verschiedene Lebensmittel in Deutschland werden bisher mit Folsäuresupplementen angereichert. Hierbei handelt es sich um Getränke, Milchprodukte, Frühstückscerealien, Brotbackmischungen, Süßwaren und Speisesalz. Da die unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen jedoch nicht dieselben Mengen dieser angereicherten Nahrungsmittel verzehren, ist es nicht möglich, auf diese Weise eine flächendeckende und zielgruppengerechte Verbesserung der Versorgungssituation mit Folaten zu gewährleisten. Unter der Abwägung von Nutzen und Risiken verschiedener Strategien zur Verbesserung der Folatversorgung der Bevölkerung wird eine gezielte Folsäureanreicherung ausgewählter Grundnahrungsmittel wie Mehl oder Salz zurzeit diskutiert. (Burger et al, 2004) Als Ernährungsgrundlage wird eine vollwertige Ernährung mit vermehrtem Verzehr an Lebensmitteln, die einem hohen Anteil an Folaten aufweisen, empfohlen. Diese Empfehlung wird derzeit jedoch nur von einem kleinen Teil der Bevölkerung befolgt. Eine verstärkte Aufklärung und Beratung zeigt erst mittel- und langfristig Erfolg. Um eine Überversorgung mit Folsäure sicherzustellen, sollte eine Beschränkung der Folsäureanreicherung von Lebensmitteln, die nicht auf Mehlbasis hergestellt sind, erfolgen. Um dem erhöhten Bedarf an Folaten in der prä- und postkonzeptionellen Phase Rechnung zu tragen, sollte junge Frauen im gebärfähigen Alter weiterhin eine gezielte Nahrungsergänzung mit Folsäurepräparaten empfohlen werden. (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, 2005)

1.3.1. Pränataldiagnostik

In der pränatalen Diagnostik existieren verschiedene Möglichkeiten zur Erkennung von Hemmungsfehlbildungen des ZNS. Im Ultraschall gut erkennbar sind Verschlussstörungen des kranialen Neuralrohres (z.B.: Anenzephalie, Enzephalozele). Im Gegensatz dazu gestaltet es sich als Problem, die Spina bifida im Ultraschall zu erkennen. Am Ende des 1. Trimenons ist es möglich, große Myelomeningozelen zu erkennen. Die Hauptdiagnostik für Hemmungsfehlbildungen findet jedoch zwischen der 16. und 20. SSW statt. Als Hinweiszeichen gilt eine passagere Mikrozephalie (Roberts und Campbell, 1980; Romero et al., 1988), die durch den Index Biparietal Durchmesser (BPD)/Femurlänge erfasst werden kann, sowie eine Ventrikulomegalie. Tritt eines dieser beiden Zeichen auf, sollte die Wirbelsäule systematisch auf eine Spaltbildung hin untersucht werden, sie sind jedoch nicht obligat vorhanden. Als weiterer Hinweis auf einen NRD gilt das „Lemon Sign“, eine stufenartige Verjüngung des Schädels im Übergang Parietal-Frontal Knochen wie die Abbildung 1.3.1. zeigt, und das „Banana Sign“ ein hypoplastisches und bananenförmig gekrümmt erscheinendes nach kaudal verlagertes Cerebellum. Eine erkennbare Bewegungslosigkeit der unteren Extremitäten ist ein weiteres wichtiges Kriterium, um eine weiterführende Diagnostik auf NRD zu veranlassen. Bei diskreten Befunden und einer Alpha-1-Fetoprotein (AFP) Erhöhung im Serum der Schwangeren muss die Diagnose gesichert werden, indem die Wirbelsäule in allen drei Schnittebenen untersucht wird (Campbell et al., 1981; Hansmann et al., 1985; Meinel, 1987; Merz, 1988; Schramm und Gloning, 1989). [Kirchler H., Folsäuresubstitution bei Schwangeren und kindliche Neuralrohrdefekte; Sohn C., Holzgreve W., Tercanli S. Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe]

Abbildung 1.3.1. „Lemon Sign“ im Ultraschall.



Bildquelle: <http://www.praenat-koeln.de/fuer-aerzte/ultraschall/2-und-3-trimenon/biometrie.html>. Stand: 15.07.2012

1.3.2. Fruchtwasseruntersuchung

Alpha Fetoprotein (AFP) ist ein Glykoprotein, das als Transportprotein im Organismus benötigt wird. Die Bildung von AFP findet beim Fetus in der Leber und zum Teil im Magen-Darm-Trakt statt. Der größte Teil des AFP wird über die fetalen Nieren ausgeschieden, daher steigt die Konzentration von AFP im Blut der Schwangeren ab der 10. bis zur 32. SSW kontinuierlich an, um dann bis zur Geburt auf das Niveau der 24. SSW abzufallen. Im Fruchtwasser zeigt AFP in der 16. bis 22. SSW einen kontinuierlichen Abfall. Die Bestimmung von AFP im Fruchtwasser gilt seit Jahren als etablierte Methode zur Früherkennung von offenen NRD. Liegt ein offener NRD vor, gelangen durch den Liquor höhere Mengen an AFP ins Fruchtwasser, und die AFP-Serumkonzentration der Mutter steigt häufig an. Liegt ein geschlossener Defekt vor, hat sich der Nachweis von ZNS - spezifischer Acetylcholinesterase (AChE) bewährt. Das Enzym AChE ist ausschließlich bei Feten mit NRD im Fruchtwasser nachweisbar. Aufgrund einer möglichen Kontamination mit Erythrozyten bei der Fruchtwasser Entnahme können aber falsch positive Ergebnisse erzielt werden. [Centrum für Humangenetik]

1.4. Folat

Folat ist ein Vitamin aus der Gruppe der B-Vitamine. Folat ist essenziell für das Wachstum, die Teilung und die Differenzierung der Körperzellen. (Gehrmann-Gödde u. Gries 2001). 1931 wurde Folat erstmals durch von Wills in den wissenschaftlichen Fokus gerückt. Die Gewinnung und Isolierung von Folat aus vier Tonnen Spinat gelang 1941 durch Snell et al. Dadurch wurde auch die Bezeichnung „Folat“ geprägt, die sich aus dem lateinischen von „folium“ für Blatt ableiten lässt (Hoffbrand u. Weir, 2001). 1946 erfolgte die Aufklärung der chemischen Struktur und Synthese (Stokstad et al, 1946). Die beiden Begriffe Folat und Folsäure sind voneinander zu unterscheiden. Folat und Folsäure unterscheiden sich erheblich in ihrer Bioverfügbarkeit und der Molekülstruktur. Folat bezeichnet eine Summe unterschiedlicher, natürlich vorkommender Folat-Verbindungen. Als Folate vorkommend existieren sowohl Pteroylmono- als auch Pteroylpolyglutamate, die auch als Vitamin B9 bezeichnet werden. Folate sind empfindlich und können durch Hitze, Licht und Lagerung in ihrer Struktur zerstört werden. Als Folsäure hingegen wird eine synthetisch hergestellte, hitze- und lichtstabile Form einer vollständig oxidierten Pteroylmonoglutaminsäure (PteGlu) bezeichnet. Sie besteht aus drei Komponenten: Einem Pteridin-Derivat (2-Amino-4-hydroxy-6-methylpteridin) an dem über die Methylengruppe an C6 die Aminogruppe der p-Aminobenzoessäure gebunden ist und an deren Carboxylgruppe sich die L-Glutaminsäure über eine Amidbindung befindet. Die verschiedenen Folate unterscheiden sich in drei Komponenten: Das Pteridingerüst kann oxidiert, di- oder tetrahydriert vorliegen. Die Anzahl der Hydroxyethylgruppen an den Atomen N5 und N10 ergeben einen unterschiedlichen Substitutionsgrad. An der Carboxylgruppe können weitere Glutamyreste konjugiert sein (Brody et al., 1984). Chemisch reine Folsäure mit der Summenformel $C_{19}H_{19}N_7O_6$ ist ein orangegelbes kristallines Pulver das in der Natur nicht existiert (Bässler et al., 1997). Es hat im Organismus keine direkte Funktion, kann dort aber in eine biologisch aktive Form der 5,6,7,8-Tetrahydrofolat (THF) und deren Derivate überführt werden. Der Pteridinring kann von Säugetieren zwar synthetisiert werden, es ist jedoch nicht möglich, diesen mit den anderen Resten zu verknüpfen.

Die Aufgaben von Folat beim Transfer von C1 Einheiten wurden 1951 durch Welch und Nichol beschrieben. Eine mögliche Rolle der Folate bei der Genese von NRD wurde diskutiert (Smithells et al., 1980). Später konnte eine Senkung des Homocysteinspiegels durch Folate postuliert werden (Stabler, 1988).

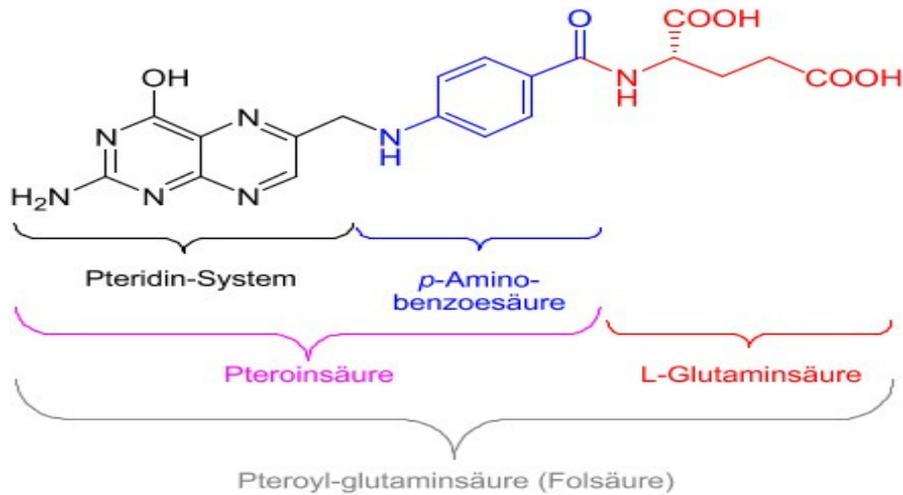


Abbildung 1.4.1. Struktur der Folsäure

Folate	R	X
THF	H	H
10 Formyl THF	H	CHO
5 Formyl THF	CHO	H
5 Methyl THF	CH ₃	H
5 Formimino THF	CH=NH	H
5,10 Methenyl THF	-CH-	
5,10 Methylene THF	-CH ₂ -	

Abbildung 1.4.2. Folate

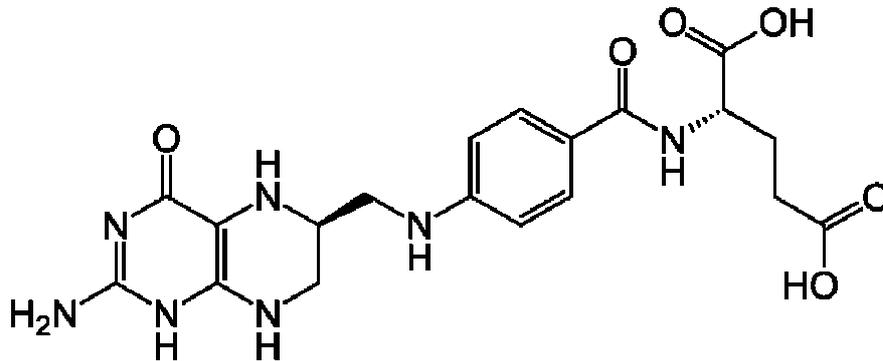


Abbildung 1.4.3. Tetrahydrofolsäure

1.4.1. Intestinale Absorption

Die intestinale Absorption der Monoglutamate in der Mukosa des Duodenums und Jejunums erfolgt nahezu vollständig (ca. 90%). Polyglutamate können nur zu etwa 20 bis 30% resorbiert werden, da Polyglutamate vor der Resorption durch die intestinale Konjugase zu Monoglutamatverbindungen abgebaut werden müssen (Biesalski et al. 2002). Die mittlere Bioverfügbarkeit von Nahrungsfolat bei gemischter Kostform entspricht etwa 50-70%, da durch Enzyminhibitoren die natürlicherweise in den Lebensmitteln vorkommen die Konjugase inhibiert wird. Da PteGlu₂₋₈ den größten Teil der in der Nahrung vorkommenden Folate ausmachen, müssen diese erst zu Monoglutamatverbindungen hydrolysiert werden.

Mit Hilfe von γ -Glutamylcarboxypeptidasen (Konjugase) werden die Glutamylreste abgespalten (Chandler et al., 1986). Konjugasen wurden bisher in Pankreas- (Jagerstad et al., 1972), Leber- (Silink et al., 1975) und im Gallensekret (Bernstein et al., 1970) nachgewiesen. Desweiteren befinden sie sich auch in der Bürstensaummembran des Jejunum (Wang et al., 1986).

Die synthetisch hergestellte Folsäure steht nahezu vollständig dem menschlichen Organismus zur Verfügung. Bei einer Supplementation wird daher ausschließlich Folsäure verwendet.

Die Absorption erfolgt im Duodenum und proximalen Jejunums über einen aktiven, energieabhängigen Transportmechanismus mit Sättigungskinetik (Dhar et al., 1977). Die in den Mukosazellen aufgenommene Folsäure wird durch stufenweise Reduktion unter Verbrauch von zwei Molekülen NADPH in die biologisch aktiven Formen umgewandelt. In einem ersten Schritt wird Folsäure durch die Dihydrofolatreduktase (DHFR) zu 7,8-Dihydrofolat (DHF) reduziert. In einer zweiten Reaktion wird DHF zu THF reduziert (Donnelly 2001; Löffler 2007). Werden größere Mengen an Folat aufgenommen, findet zusätzlich auch eine unspezifische, passive Absorption, vor allem im Ileum statt (Mason, 1990). Nach ca. ein bis zwei Stunden ist die maximale Plasmakonzentration von oral aufgenommenen Folaten erreicht.

1.4.2. Transport und Aufnahme in die Zellen

Die hauptsächliche Transportform für Folate im Serum ist 5-Methyl-HF. Es wird unspezifisch an Albumin (20%), α -Makroglobulin (40-50%) und Transferrin gebunden (Waxman, Schreiber, 1973). Nur ein kleiner Teil wird mit einem folatbindenden Protein (MG 42 000) transportiert (Anthony et al., 1985) oder liegt in ungebundener Form vor. Die absolute Konzentration der folatbindenden Proteine scheint hormonell beeinflusst zu sein. So ist die Konzentration dieser Proteine bei Schwangeren und bei Frauen die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen höher (Fernandez- Costa, 1982). Hauptaufgabe der folatbindenden Proteine ist der Transport oxidierter Folate zur Leber. In die peripheren Zellen gelangen die Monoglutamat-Verbindungen passiv mit Hilfe spezieller Folatrezeptoren α und β , die über einen Phosphatidylinositol-Anker in die Plasmamembran eingebaut sind. Sie können aber auch über Diffusion passiv in die Zellen gelangen oder über einen aktiven Transportmechanismus entgegen eines Konzentrationsgradienten. Durch die intrazelluläre γ -Glutamatsynthetase werden Monoglutamate wieder zu Polyglutamaten konjugiert. Sie können in dieser Form gespeichert und für Stoffwechselfvorgänge zur Verfügung gestellt werden (Steinberg et al, 1983; Lowe et al., 1993). Dadurch wird der Konzentrationsgradient für Monoglutamate in Richtung intrazellulär aufrechterhalten. (Sierra et al., 1999). Die Leber ist der Hauptspeicherort des Organismus für Folate, die in einer Gesamtmenge von ca. 20 mg dem Körper als Reserve für drei bis vier Wochen zur Verfügung stehen. In der Leber wird Folat reduziert und methyliert und fast vollständig als biologisch verwertbare THF-Verbindungen über die Galle in den Dünndarm sezerniert. Dort unterliegt THF einem enterohepatischen Kreislauf. Auf diese Weise wird ein konstanter Serumspiegel von 5-15 $\mu\text{g/ml}$ aufrechterhalten.

1.4.3. Elimination

Die tägliche Folat-Ausscheidung über den Stuhl beträgt ca. 200 μg . Dies betrifft vor allem die von Bakterien aus distal gelegenen Darmabschnitten synthetisierten Folate, aber auch nicht resorbierte aus dem enterohepatischen Kreislauf (bis 90 $\mu\text{g/d}$). In der Niere werden Folate bei Plasmakonzentrationen unter 10 $\mu\text{g/ml}$ tubulär rückresorbiert. Bei höheren Plasmakonzentrationen ist die Urinclearance für Folate unabhängig vom Plasmawert. Die renale Ausscheidung kann bis zu 50 ml/min (0,5 $\mu\text{g/min}$) betragen. Bei Einnahmedosen von unter 100 μg wird so täglich nur 2% der Folate aus dem Organismus ausgeschieden. Bei Einnahmedosen von 15 mg kann die Elimination bis zu 90% gesteigert werden.

1.4.4. Folatquellen

Nur Pflanzen und einige Bakterien sind in der Lage, Folat zu synthetisieren. Der menschliche Organismus ist essenziell auf eine Folataufnahme aus der Nahrung angewiesen. Wegen der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit von Nahrungsfolaten wurde der Begriff „Folatäquivalent“ eingeführt. Die Definition der Dietary Recommended Intakes (DRI) der USA besagt, dass 1 μg Folatäquivalent = 1 μg Nahrungsfolat = 0,5 μg synthetischer Folsäure entspricht. In Tabelle 4.2. sind die Folatgehalte in einigen Lebensmitteln zusammengestellt. Allgemein kann man sagen, dass als gute Folatquellen alle grünen Gemüsesorten dienen. Tomaten, Nüsse, Orangen,

Vollkornprodukte, Innereien und Eier haben ebenso einen hohen Gehalt an Folaten. Als weniger geeignet haben sich Fisch, Rindfleisch, Obst und Weißmehl erwiesen. Bei den Käsesorten weisen die Weichkäse einen höheren Gesamtfolatgehalt auf als die Hartkäse, da die verwendeten Starterkulturen hochaktive Folatbildner sind.

Tabelle 1.4.3.: Folatgehalt einiger ausgewählter Lebensmittel

Lebensmittel	Folatgehalt in $\mu\text{g}/100\text{g}$
Bierhefe (getrocknet)	3200
Rinderleber	592
Weizenkeime	520
Kichererbsen	340
Sojabohnen	240
Kohlgemüse	100-190
Spinat, Feldsalat	145
Vollkorn, Roggen	140
Vollkorn, Weizen	86
Hühnerei	67
Möhren	55
Apfelsine, Weintraube	42
Weizenmischbrot	20

Quelle: Bundeslebensmittelschlüssel (BLS)

1.4.5. Referenzwerte

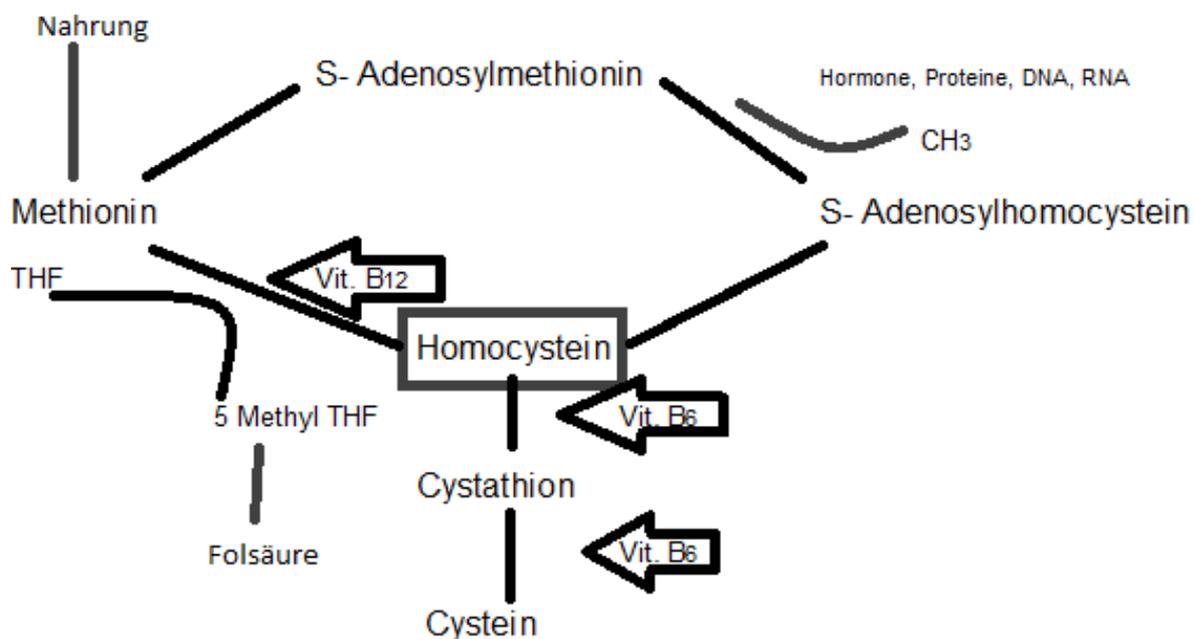
Die Messung der Folatkonzentration im Blut erfolgt am sinnvollsten im reifen Erythrozyten, da dieser Wert den geringsten Schwankungen unterliegt und somit eine sichere Aussage bezüglich der Langzeit Folatversorgung gegeben ist (Shane, 1995). Ein sicherer Folatmangel liegt bei Konzentrationen unter $250 \mu\text{g}/\text{l}$ im Erythrozyten vor. Der Normbereich liegt bei ca. $500 \mu\text{g}/\text{l}$. Will man jedoch die Schwankungen der Folatversorgung untersuchen kann der Folat-Plasmaspiegel bestimmt werden. Hier liegen die Referenzbereiche bei $5,5$ bis $6 \mu\text{g}/\text{l}$. Der Plasmaspiegel sollte jedoch nicht unkritisch betrachtet werden, da bei gleichzeitigem Vorliegen eines Vitamin B₁₂ Mangels das 5-Methyl THF wegen unzureichender Remethylierung von Homocystein (HCY) ansteigt und als Monoglutamat aus der Zelle ins Plasma diffundiert.

Tabelle 1.4.4.: Plasmaspiegel - Referenzwerte ausgewählter Substanzen

	Normwertbereich
Folat (Serum)	$5,5$ bis $6 \mu\text{g}/\text{l}$
Folat (im Erythrozyten)	160 - $640 \mu\text{g}/\text{l}$

Schnittstelle von drei miteinander verbundenen Stoffwechselwegen ist, ohne die der menschliche Organismus nicht existieren kann. Ein erhöhter Spiegel von Homocystein hat auf die Entwicklung des Embryos negative Auswirkungen. (Bässler, 2002). HCY ist eine Aminosäure, die ausschließlich als Zwischenprodukt des Methioninstoffwechsels vorkommt. (Miner et al., 1997). Methionin ist eine essenzielle Aminosäure, die dem Körper über tierische Nahrung zugeführt wird. Unter Verbrauch von Adenosyltriphosphat (ATP) wird Methionin zu S-Adenosylmethionin (SAM) aktiviert. SAM ist ein wichtiger Methylgruppen(-CH₃) Donor (Chiang et al., 1996), der zur Synthese von Botenstoffen, Hormonen, Proteinen, DNA und RNA unerlässlich ist. Unter Abgabe der Methylgruppe wird SAM zu S-Adenosyl-Homocystein (SAH) umgewandelt (De la Haba et al., 1959), welches im Anschluss zu HCY hydrolysiert wird. Erhöhte Blutwerte für HCY stellen einen Risikofaktor für verschiedene Erkrankungen dar. In Tabelle 5.2. sind die HCY assoziierten Erkrankungen dargestellt. Daher ist die Elimination des HCY von besonderer Bedeutung. HCY kann auf zwei verschiedenen Wegen abgebaut werden. Zum Ersten durch eine Vitamin B₆ abhängige Verstoffwechslung über Cystathion zu Cystein das als Aminosäure zur Proteinsynthese verwendet wird. In einem zweiten Weg erfolgt eine Remethylierung zu Methionin mit Hilfe der Methionin Synthase. In dieser Reaktion wird eine Methylgruppe von 5-Methyltetrahydrofolat unter Zuhilfenahme von Vitamin B₁₂ als Cofaktor auf die Methioninsynthase übertragen die sie dann unter Bildung von Methionin auf HCY transferiert.

Abbildung 1.5.1.: Homocysteinestoffwechsel/



Quelle: dach-liga-homocystein.org

Tabelle 1.5.2. Homocystein - ein Risikofaktor

Homocysteinämie Assoziierte Erkrankung	Studie
Arteriosklerose	Biesalski und Grimm, 2002
Koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, Thrombosen und Apoplex	Rimm et al., 1998;
Neuralrohrdefekt	Steeegers- Theunissen et al., 1994
Habituelle Aborte	Nelen et al., 2000
Präeklampsie	Herrmann et al., 2005; Mignini et al., 2005
Plazentainsuffizienz	El- Khairy et al., 2003
HELLP - Syndrom	Herrmann et al., 2004
Abruptio placentae	Del Bianco et al., 2004

1.5.2. Genetische Ursachen von Hyperhomocysteinämie

In den letzten Jahren wurde begonnen, die Gene des Folatstoffwechsels bezüglich einer Beteiligung an der NRD- Ätiologie zu untersuchen. Dabei wurden die Enzyme Cystathion- β -Synthase (CBS), Methioninsynthase (MS) und 5,10-Methylen-Tetrahydrofolat Reduktase (MTHFR) näher betrachtet (Mudd et al., 1995). Die genannten Enzyme sind entscheidend an der Aufrechterhaltung der intrazellulären Methioninkonzentration und der für die DNA-Synthese wichtigen Folatderivate beteiligt. Bei Enzymdefekten kommt es zu einer Hyperhomocysteinämie. Bei einem Mangel an CBS kann, bei intakter Restfunktion des Enzyms, eine erfolgreiche Therapie mit hoch dosierten Gaben von Vitamin B₆ und Folsäure durchgeführt werden. Bei der MTHFR werden zwei Polymorphismen kontrovers diskutiert. Bei der thermolabilen Enzymvariante findet in Exon 4 der Basenaustausch 677CT statt. Dies führt zu einem Austausch von Alanin zu Valin. Die damit einhergehende reduzierte Enzymaktivität führt zu einem erhöhten Homocysteinspiegel und einem erniedrigten Folat Spiegel im Plasma. Dieser lässt sich durch Folsäuregabe wieder normalisieren (Blom, 1998). Die Prävalenz der thermolabilen MTHFR beträgt 5-18% der Bevölkerung, abhängig von der Population (Brattström et al., 1998; Molloy et al., 1997). In einigen Studien wurde der Zusammenhang mit der MTHFR-Mutation und NRD bestätigt (Ou et al., 1996; de Franchis et al., 1998; Shields et al., 1999), andere Studien haben keinen Zusammenhang finden können (Björke-Monsen et al., 1997). Bei dem zweiten

Polymorphismus in Exon 7 1298AC konnte kein Zusammenhang mit NRD nachgewiesen werden.

1.5.3. Andere Ursachen von Hyperhomocysteinämie

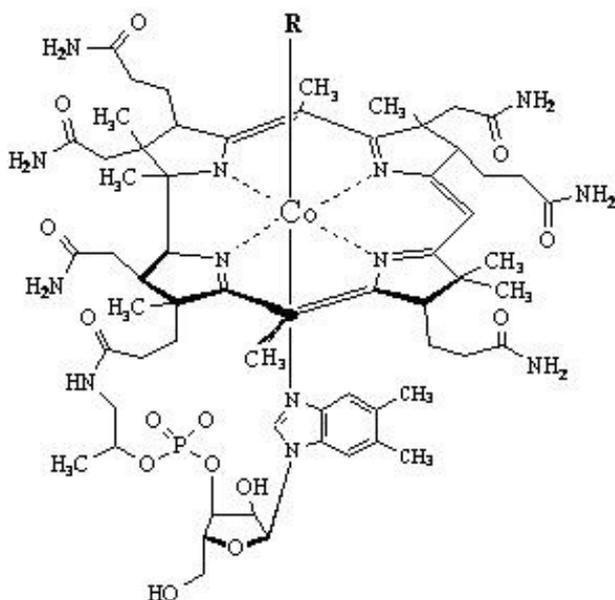
Eine wichtige Rolle im HCY Haushalt spielen, außer einem erniedrigten Folsäure Spiegel im Blut, auch andere B-Vitamine wie Cyanocobalamin (B₁₂) und Pyridoxin (B₆). Da die beiden Vitamine Folat und B₁₂ im Stoffwechsel direkt miteinander verbunden sind, ist es empfehlenswert, diese beiden stets gemeinsam zu substituieren, sofern nicht laborchemisch ein Vitamin B₁₂-Mangel ausgeschlossen wurde. Bezüglich der unerwünschten Wirkungen von hohen Folsäuregaben ist dies besonders zu berücksichtigen.

1.6. Vitamin B₁₂

Der Pathologe G.H. Whipple entdeckte 1920 einen Zusammenhang der perniziösen Anämie mit Ernährungsgewohnheiten. Die Beschreibung des „Antiperniziösa – Faktors“ später als Vitamin B₁₂ benannt, bescherte ihm und zwei weiteren Ärzten (G.R. Minot und W.P. Murphy) 1934 den Nobelpreis für Medizin.

Vitamin B₁₂ gehört zur Gruppe der Cobalamine. Die Cobalamine sind aus einem Corrinringssystem aus vier Stickstoffatomen aufgebaut, mit einem zentralen Cobaltkation. Ein 5,6,-Dimethyl-benzimidazol-Ring ist durch ein weiteres Stickstoffatom gebunden. An der zweiten freien axialen Koordinationsstelle ist ein variabler Ligand gebunden, der dem jeweiligen Cobalamin seinen Namen gibt. Bei Vitamin B₁₂ besteht dieser Ligand aus 5-Desoxyadenosyl. Das therapeutisch eingesetzte Cyano-Cobalamin hat als Ligand eine Cyano-Gruppe.

Abbildung 6.1. Struktur des Cobalamin



Quelle: www.dach-liga-homocystein.org

1.6.1. Intestinale Absorption

Cobalamine liegen in der Nahrung zum Teil frei vor. Der weitaus größere Anteil ist jedoch an Nahrungsproteine gebunden. Bereits durch im Speichel vorkommende Haptocorrine werden sie zu Haptocorrin-Cobalamin-Komplexen, die im sauren Milieu des Magens durch Peptidasen hydrolytisch freigesetzt werden. Die Parietalzellen der Magenmucosa sezernieren des Weiteren den „Intrinsic Faktor“, ein Glycoprotein, das die Resorption des Cobalamin im terminalen Ileum ermöglicht. Die Haptocorrin-Cobalamin-Komplexe werden im Duodenum bei neutralem pH durch Pankreasproteasen enzymatisch gespalten, sodass eine Bindung an den Intrinsic Faktor ermöglicht wird. Durch rezeptorvermittelte Calcium-abhängige Endozytose wird das Cobalamin in die Mukosazelle des Ileum aufgenommen. Durch eine Absenkung des pH-Wertes in der Zelle wird das Cobalamin aus seiner Verbindung mit dem Intrinsic Faktor gelöst. In den Enterozyten bindet sich das Cobalamin an Transcobalamin II (TCII) und wird mit diesem an das Blut abgegeben und zu den Zielzellen transportiert (Seetharam, 1999).

1.6.2. Transport und Aufnahme in die Zellen

Nur ein kleiner Teil des im Serum zirkulierenden Cobalamin (<50 ng/l) ist an TC II gebunden. Es handelt sich hierbei um das holo- Transcobalamin, die aktive Form des Vitamin B₁₂. Etwa 80% des zirkulierenden Cobalamin ist inaktiv und an Haptocorrin gebunden. Die Konzentration dieses Haptocorrin-Cobalamin-Komplexes ist ein Marker für den Speicherinhalt in der Leber (Seetharam, 1999). Ein weiteres Transportprotein, das TC I wird hauptsächlich von Granulozyten und Makrophagen synthetisiert. Es dient als Kurzzeitspeicher für Cobalamin im Plasma. Ein starker Anstieg der TC I Konzentration ist bei myeloproliferierenden Erkrankungen zu erwarten. Da die beiden Transportcobalamine nur eine begrenzte Menge an Cobalamin aufnehmen können, beträgt die maximal resorbierbare Menge pro Mahlzeit 1,5 – 2 µg Cobalamin. Der größte Speicherort im Organismus ist in der Leber. Hier werden bis zu 90% des Gesamtkörpercobalamins (ca. 2 mg Cobalamin) gespeichert (Löffler et al., 2007). Bei einem täglichen Bedarf von 2-3-µg/Tag reichen diese Reserven für 2 bis 3 Jahre, selbst wenn es zu einem völligen Erliegen der Zufuhr über die Nahrung kommt. Die aufgenommenen Cobalamine werden im Körper in Methylcobalamin und 5-Desoxyadenosylcobalamin transformiert und in dieser Form gespeichert. Diese beiden Cobalaminderivate sind Koenzyme für die Methioninsynthese und die MethylmalonylCoA-Mutase. Erstere spielt eine wichtige Rolle im bereits beschriebenen HCY Stoffwechsel, letztere ist an der Isomerisierungsreaktion von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA beteiligt (Kräutler et al., 2005). Reichert sich Methylmalonyl-CoA auf Grund eines Cobalaminmangels an, erfolgt die Hydrolyse zu Methylmalonsäure (MMA). Daher wird der MMA-Plasmaspiegel zu diagnostischen Zwecken bei Cobalaminmangel bestimmt (Cox et al., 1962).

1.6.3. Elimination

Vitamin B₁₂ wird zunächst über die Galle ausgeschieden und unterliegt dort, wie alle B Vitamine, dem enterohepatischen Kreislauf. Der Anteil an nicht rückresorbiertem Vitamin

B₁₂ beträgt nur ca. 1 µg/Tag und wird über die Faeces ausgeschieden. Der Anteil an Cobalamin, der im Serum in ungebundener Form vorliegt, wird unverändert renal eliminiert.

1.6.4. Vitamin B12 Quellen

Cobalamin wird ausschließlich durch bakterielle Synthese erzeugt. Im Kolon der Pflanzen essenden Tiere erfolgt eine ausreichende Synthese durch die vorhandene Darmflora. Im menschlichen Organismus findet auch eine Vitamin B₁₂ Synthese durch Bakterien statt, diese ist jedoch unzureichend. Daher ist der Mensch auf eine Zufuhr von tierischen Lebensmitteln angewiesen (Herbert, 1988, 1994). Das durch bakterielle Gärungsprozesse produzierte Cobalamin, das in pflanzlicher Nahrung enthalten sein kann, reicht nicht aus, um eine bedarfsdeckende Ernährung zu gewährleisten.

Tabelle 6.2. Vitamin B12 Quellen

Nahrungsmittel	Vitamin B12 Gehalt in µg/100g
Rinderleber	65
Schweineleber	39
Austern	14
Salzhering	12
Muscheln/Makrelen	8
Muskelfleisch Rind	5
Emmentaler, Camembert	3
Muskelfleisch Lamm	2,7
Muskelfleisch Schwein	2
Eier	1,8

Quelle: GU Nährwerttabelle 2002,03

1.6.5. Stoffwechselfunktionen

Methylcobalamin katalysiert die Remethylierung von HCY zu Methionin. Ist Cobalamin nur unzureichend vorhanden, kann keine reaktionsfähige THF bereitgestellt werden. In der Folge entsteht so indirekt ein Folatmangel. Wird dieser nun durch alleinige Gabe von Folsäuresupplementen behoben, wird Vitamin B12 zum limitierenden Faktor im HCY Stoffwechsel. Die eigentliche Ursache, eine perniziöse Anämie, wird auf diese Weise lange Zeit verschleiert, und es kann in der Folge zu irreversiblen neurologischen Schäden kommen.

1.7. Vitamin B6

Pyridoxin (Vitamin B₆) ist ein Sammelbegriff für drei sehr ähnliche Substanzen: Pyridoxol, Pyridoxal und Pyridoxamin. Sie dienen dem Organismus als Vorstufen, um in die aktiven Formen der Phosphorsäureester überführt zu werden.

Das Grundgerüst besteht aus einem 2- Methyl 3- Hydroxy 4,5- Pyridinring mit unterschiedlichen Resten. Die Phosphorsäureester Pyridoxin- 5- Phosphat (PNP), Pyridoxal- 5- Phosphat (PLP) und Pyridoxamin- 5- Phosphat(PMP) spielen als

Coenzyme im Organismus eine entscheidende Rolle und sind vor allem im Aminosäurestoffwechsel von besonderer Bedeutung.



Abbildung 7.1.: Vitamin B₆ /Bildquelle: www.chemistry.umeche.maine.edu

1.7.1. Intestinale Absorption

Bei ausreichender Zufuhr von Vitamin B₆ Verbindungen können diese im gesamten Dünndarm, vor allem aber im proximalen Jejunum, durch passive Resorption fast vollständig aufgenommen werden (Hamm et al., 1979). Die Effektivität der Resorption nimmt dabei von proximal nach distal ab (Gregory et al., 1981). Das Vitamin B₆, das im Colon von den dortigen Mikroorganismen gebildet wird, steht dem menschlichen Organismus daher nicht zur Verfügung. Die Bioverfügbarkeit bei normaler Ernährung liegt bei 75%, wobei die Pyridoxine wesentlich stabilere Verbindungen darstellen als die Folate. Wird Vitamin B₆ in niedrigen Dosen aufgenommen, ist die Resorption ein aktiver Prozess, der vom Bedarf der Zellen gesteuert wird. Der Bedarf an Vitamin B₆ ist von der Proteinzufuhr mit der Nahrung abhängig und beträgt etwa 1-2 mg. Während der Schwangerschaft kann der Bedarf auf bis zu 5 mg/Tag ansteigen (Schuster et al., 1984).

1.7.2. Transport und Aufnahme in die Zellen

Das in die Darmmukosa aufgenommene Pyridoxamin wird von der intrazellulären Pyridoxalkinase zu PLP phosphoryliert. Da PLP die Zellwand nicht passieren kann, erfolgen eine erneute De-phosphorylierung und eine passive Diffusion ins Blut, wo es an Albumin gebunden transportiert wird (Bässler, 1988). Die ubiquitär vorkommenden Kinasen übertragen intrazellulär wiederum einen Phosphatrest zur Umwandlung in PLP. Die Oxidation zu Pyridoxin erfolgt ausschließlich in der Leber. Etwa 70-80% des Gesamtbestandes an Vitamin B₆ wird an das Enzym Glykogen-Phosphorylase in der Muskulatur gebunden. Von dort kann täglich etwa 1 mg PLP freigesetzt werden, weswegen die Muskulatur Speicherfunktion besitzt. Nur etwa 20-30% des Vitamin B₆ nehmen aktiv als Coenzyme am Aminosäurestoffwechsel teil. (Coburn et al., 1988)

1.7.3. Elimination

Das Hauptabbauprodukt des PLP ist die glomerulär filtrierte 4-Pyridoxinsäure, die im Körper keine bekannte Stoffwechselfunktion besitzt. Pyridoxal wird abhängig vom pH-

Wert in die renale Tubuluszelle sezerniert (Said et al., 2002). Pyridoxal wird irreversibel zu 4-Pyridoxinsäure umgewandelt und über den Urin eliminiert.

1.7.4. Vitamin B6 Quellen

Vitamin B₆ ist nahezu in allen tierischen und pflanzlichen Nahrungsmitteln enthalten. Das hitzestabile Pyridoxin kommt vor allem in Pflanzen vor, wohingegen die in Nahrungsmitteln tierischer Herkunft vorkommenden Pyridoxal und Pyridoxamin hitzelabil sind. Dabei ist mit Zubereitungsverlusten von etwa 30-40% zu rechnen.

1.7.5. Stoffwechselfunktionen

Vitamin B6 ist als Co Faktor von über einhundert enzymatischen Reaktionen bekannt (Bender, 1994). Tabelle 7.2. enthält eine Aufzählung an ausgewählten wichtigen Stoffwechselfunktionen, an denen Vitamin B6 abhängige Enzyme eine Rolle spielen. Die Transsulfierungsreaktionen sind bereits bei geringer Vitamin B6 Unterversorgung vermindert (Ubbink et al., 1996). Eine Reduktion der Bildung von Methionin und damit ein reduzierter Proteinumsatz mit vermindertem Wachstum wurde im Tierversuch beobachtet (Martinez et al., 2000).

Tabelle 7.2. Vitamin B6 abhängige Stoffwechselfunktionen

Kollagenbiosynthese
Histaminabbau
C1 Stoffwechsel
Glykogenabbau, Glukoneogenese
Transaminierungsreaktionen
Tryptophanabbau
Porphyrinbiosynthese
Methioninstoffwechsel, HCY Abbau
Synthese von Serotonin, Dopamin
Synthese von Adrenalin, Noradrenalin

1.8. Supplementation zur Optimierung der Nährstoffversorgung

Bei einem chronischen Vitaminmangel sind klinisch relevante Störungen die Folge. Ungesunde Ernährungsgewohnheiten, Krankheiten und Medikamente beeinflussen die Aufnahme von Vitaminen. In Deutschland ist bei gesunden Personen für die meisten Vitamine eine ausreichende Versorgung gegeben. Laut dem Ernährungsbericht von 2004 der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) besteht jedoch für Folate in allen Altersgruppen, insbesondere für Frauen vor und zu Beginn einer Schwangerschaft, eine kritische Nährstoffversorgung, die unterhalb der gegebenen Empfehlung liegt. Auch in anderen Ländern besteht eine Unterversorgung mit Folat (Eichholzer, 2001). Vitamin B12 Mangel ist besonders bei älteren Menschen, Alkoholikern und Menschen mit

Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes infolge einer Malresorption zu beobachten. Verschiedene Fachgesellschaften wie der DGE empfehlen eine Anreicherung von „Bäckermehlen“ mit 150µg/100g Folsäure, um die ausreichende Versorgung mit diesem Vitamin sicherzustellen. Dies würde zu einer geschätzten Mehraufnahme von etwa 100-140 µg Folsäureäquivalent/Tag führen.

1.8.1. Risiken einer hohen Folsäurezufuhr

Die Höchstgrenzen bezüglich der Zufuhr von Vitaminen werden durch die Risiko-Assessment-Schritte des National Research Council (1994) ermittelt. Bei Zufuhr hoher Dosen an Folsäuresupplementen kann es bei gleichzeitigem Vitamin B12-Mangel zu einer Verschleierung der hämatologischen Frühsymptome kommen. Wird dies nicht rechtzeitig erkannt, kann es in der Folge zu irreversiblen neurologischen Störungen kommen. Eine alleinige Folsäuregabe bei mit Vitamin B12 unterversorgten Personen zeigte bei einer täglichen Aufnahme von 5 mg nachhaltige Effekte. Daher wurde die Unbedenklichkeitsgrenze auf 2000 µg Folatäquivalent (1000 µg Folsäure Supplemente) festgelegt. Bei Erreichen der täglichen Aufnahmegrenze wirkt diese Dosis an Folsäure bei Epileptikern möglicherweise krampfauslösend. Werden über einen längeren Zeitraum 15 mg Folsäure/Tag aufgenommen kann es zu gastrointestinalen Beschwerden und psychischen Veränderungen wie Unruhe, Reizbarkeit und Depressionen kommen. Eine mögliche Interaktion mit verschreibungspflichtigen Medikamenten wie z. B. Methotrexat wird diskutiert. Die Befürchtung, dass Folate einen Einfluss auf die intestinale Zinkaufnahme haben, konnte widerlegt werden. Ebenso werden Überempfindlichkeitsreaktionen nur selten beobachtet. (Eichholzer, 2002a). Zu der Annahme, dass es unter einer Folsäuresupplementation vermehrt zu Zwillingsschwangerschaften kommt, gibt es Studien mit kontroversen Ergebnissen. Die Gabe eines folsäurehaltigen Multivitaminpräparates führte zu einer Zunahme der dizygoten Zwillingsschwangerschaften (Czeizel, 1992). Bei alleiniger Folsäuresupplementation wurde dies nicht beobachtet (Wang, 2001).

1.8.2. Folsäure und Carzinome

Einige Studien deuten darauf hin, dass Folsäure auch in der Tumorprävention eine Rolle spielt (Eichholzer, 2001b). In einer 1999 von Kim durchgeführten Untersuchung konnte eine signifikante Risikoreduktion für Coloncarzinome bei Folsäureeinnahme gezeigt werden. Untermuert wurde dieses Ergebnis durch eine weitere Studie, bei der die Einnahme eines folsäurehaltigen Multivitaminpräparates über die Dauer von 15 Jahren eine Risikoreduktion des Coloncarzinoms um 75% aufzeigte (Giovannucci, 1995). In Tierstudien fiel auf, dass eine vermehrte Folsäureaufnahme bei bestehenden Colonadenomen zu einem Fortschreiten der Läsionen führt (Kim, 2003). In einer weiteren Studie wurde der präventive Effekt von Folsäure bezüglich Coloncarzinom widerlegt (Cole, Baron, 2007). Eine weitere Untersuchung deutet auf einen Zusammenhang mit vermehrtem Auftreten von Prostatacarzinomen bei langjähriger erhöhter Folsäureaufnahme hin (Figueiredo et al., 2009).

2. Material und Methoden

2.1. Ermittlung des Stichprobenumfangs für die Umfrage für Frauen im Alter zwischen 16 und 45 Jahren

Die Datenerhebung für die Umfrage unter Frauen im Alter zwischen 16 und 45 Jahren fand im Zeitraum von Anfang März 2010 bis Ende Februar 2011 statt. Der nachfolgend beschriebene Fragebogen wurde an zufällig ausgewählte Frauen verteilt. Es wurden Schulen, Arbeitsstätten und öffentliche Institutionen angefragt, ob die Bereitschaft besteht, an der Umfrage und der Verteilung der Fragebögen mitzuwirken. Bei positiver Resonanz wurden die Fragebögen an die jeweiligen Institute gesendet. Des Weiteren wurden Passantinnen angesprochen und zur Teilnahme motiviert. Einige der Umfragebogen wurden in Apotheken und Arztpraxen ausgelegt und die Mitarbeiter darum gebeten, die Patienten darauf aufmerksam zu machen. An jeden Fragebogen wurde ein Rückantwortkuvert geheftet, um den Teilnehmerinnen einen portofreien Versand zu ermöglichen.

2.2. Ermittlung des Stichprobenumfangs für die Umfrage für Ärztinnen und Ärzte für Allgemeinmedizin, Gynäkologie und Geburtshilfe

Die Umfrage unter den Ärztinnen und Ärzten startete mit einer Internetrecherche nach Adressen von im Saarland niedergelassenen Ärzten der Allgemeinmedizin und Fachärzten der Gynäkologie und Geburtshilfe. Der erste Versand der Fragebögen erfolgte am 11.06.2010, und es wurde jedem Schreiben ein Rückantwortkuvert beigelegt. Da nach dem ersten Anschreiben eine sehr geringe Rücklaufquote von nur 24 Fragebögen erfolgte, wurden vor dem Versenden des zweiten Anschreiben die Praxen telefonisch oder per E-Mail eventuell mehrfach kontaktiert, um zu erfragen, ob die Bereitschaft bestehen würde, an der Umfrage teilzunehmen. Bei positiver Rückmeldung erfolgte dann ein erneuter Versand der Umfragebögen. Im Folgenden wurden die Praxen, deren Teilnahmebogen noch nicht eingegangen war, nochmals kontaktiert. Daraufhin konnte der Rücklauf deutlich gesteigert werden.

2.3.1. Zusammensetzung der Stichprobe der Umfrage für Frauen im Alter zwischen 16 und 45 Jahren

2000 Fragebögen wurden saarlandweit an zufällig ausgewählte Frauen im gebärfähigen Alter verteilt. Nach den Angaben des Statistischen Amtes Saarland von 2008 lebten im Saarland 185.366 Frauen in der Altersgruppe von 15 bis 45 Jahren. Daraus ergibt sich, dass 1,08 % der Saarländerinnen unseren Umfragebogen erhalten haben. Insgesamt wurden 622 Fragebögen ausgefüllt zurückgesendet. Dies entspricht einer Rückantwortquote von 34,6% und befindet sich somit im Rahmen der Rücklaufquoten vergleichbarer Befragungen. Auffällig ist, dass im Verlauf des Umfragebogens nicht alle Fragen von den 622 Teilnehmern beantwortet wurden, sodass es bei den absoluten Zahlen Schwankungen geben kann. Die Gründe für dieses Ausfüllverhalten sind wegen mangelnder Rückfragemöglichkeiten nicht zu ermitteln.

Die Gesamtstichprobe (N=622) besteht aus 622 Frauen. Die Auswertung der Bögen erfolgte altersgebunden. Frauen im gebärfähigen Alter zwischen 16 und 45 Jahren (N= 614) entsprechen der Zielgruppe, wohingegen Teilnehmerinnen über 45 Jahren (N=8)

nicht mehr der Alterszielgruppe entsprechen. Aus Tabelle 3.1.1. geht die Altersverteilung der Umfrageteilnehmerinnen hervor. Die Bögen der Teilnehmerinnen über 45 Jahren wurden aus der Auswertung heraus genommen, da diese nicht mehr der Zielgruppe entsprechen. Somit haben wir insgesamt (N=613) verwertbare Umfragebögen.

Tabelle 3.1.1. Altersverteilung der Teilnehmerinnen

Alter in Jahren	Anzahl
16-20	245
21-25	120
26-30	64
31-35	67
36-40	58
41-45	59
Älter als 45	8
Keine Angabe	1
Gesamt	622

2.3.2. Zusammensetzung der Stichprobe der Umfrage für Ärztinnen und Ärzte für Allgemeinmedizin und Gynäkologie und Geburtshilfe

Es wurden insgesamt (N=307) Praxen ausfindig gemacht. Insgesamt haben 87 Arztpraxen den Umfragebogen zurückgesandt. Von 19 weiteren Ärzten erfolgte die Rückmeldung, dass sie nicht teilnehmen und fünf der versendeten Unterlagen kamen als unzustellbar wieder zurück. Die Umfrageergebnisse liegen von 62 Ärztinnen und Ärzten der Gynäkologie und Geburtshilfe und 25 Ärztinnen und Ärzten der Allgemeinmedizin vor. In Abbildung 3.2.1. ist die in Landkreise gegliederte Verteilung der Standorte der an der Umfrage beteiligten Arztpraxen dargestellt.

Nach eigenen Angaben der teilnehmenden Ärzte werden in den 87 Arztpraxen ca. 220.828 Patientinnen behandelt. 16 Mal wurde über die Anzahl der behandelten Patientinnen keine Angabe gemacht. Bei einer Gesamtzahl von 529.139 weiblichen Personen im Saarland (Statistisches Amt Saarland, 2008) sind dies immerhin 41,73 % der gesamten weiblichen saarländischen Bevölkerung. Davon werden in diesen Praxen nach eigenen Angaben jährlich etwa 11.974 Schwangere behandelt. Geht man von einer angenommenen Abort- und Interruptionsrate von ca. 11-15% (Marzusch et al, 1996) aus und berücksichtigt eine konstant niedrige Geburtenrate im Saarland von ca. 7200 Neugeborenen im Jahr (Statistisches Amt Saarland), ist davon auszugehen, dass nahezu alle Schwangerschaften im Saarland in dieser Umfrage berücksichtigt werden konnten.

Sitz der Arztpraxen in den Landkreisen

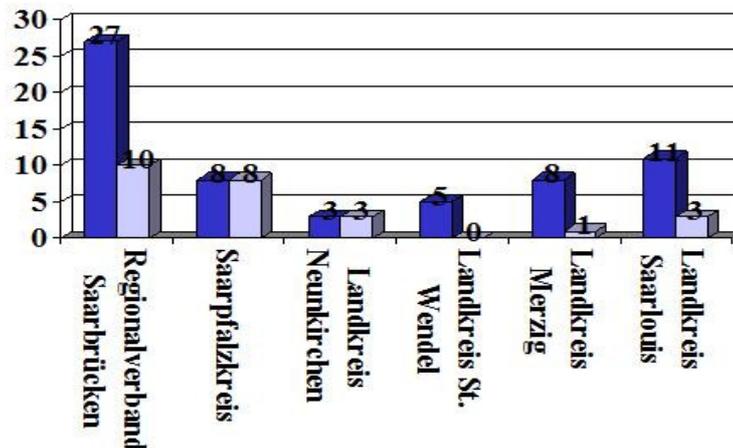


Abbildung 3.2.1. Sitz der Arztpraxen in den Landkreisen

2.4.1. Fragebogen für Frauen im Alter zwischen 16 und 45 Jahren

Der Fragebogen enthält zum großen Teil geschlossene Fragen, d.h. Fragen mit vorgegebenen Antworten, die anzukreuzen sind, und offene Fragen, deren Antworten von den Teilnehmerinnen frei formuliert werden können. Die Fragebögen waren von den Frauen selbst auszufüllen. Im Fragebogen wurden 31 Hauptfragen gestellt sowie 13 Nebenfragen, die nur beantwortet werden mussten, sofern man die dazugehörige Hauptfrage mit „ja“ beantwortet hat.

Der Umfragebogen beginnt mit der Erhebung persönlicher Daten wie Alter, Größe, Gewicht und Familienstand. Es folgen Fragen über den Ausbildungsstand und Einkommen sowie einen Migrationshintergrund. Die Erfassung der Postleitzahl erfolgte erst ab dem Bogen 501. Zunächst erschien es nicht relevant, aber da es sich um eine Datenerhebung innerhalb des Saarlandes handelt, erschien es im Folgenden doch angebracht zu sein. Fragen zu den Themen Rauchen, Alkohol, Sport und besondere Ernährungsgewohnheiten sollen einen Überblick über die Lebensführung geben. Die weiteren Fragen beschäftigten sich mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva, Erkrankungen wie Diabetes, Gestationsdiabetes, einem bestehenden Kinderwunsch, aktueller Schwangerschaft und vorherigen Schwangerschaften. Die Frauen wurden über die Einnahme von Vitaminpräparaten vor, beziehungsweise während einer Schwangerschaft befragt, insbesondere über die Einnahme von Folsäure. Der letzte Fragenkomplex befasste sich mit dem Wissensstand der Frau über Folsäure.

2.4.2. Fragebogen für Ärztinnen und Ärzte für Allgemeinmedizin und Gynäkologie und Geburtshilfe

Der umfangreiche und sehr komplexe Fragebogen enthielt neben der Angabe über die Anzahl der jährlich behandelten Patientinnen und Schwangeren auch Angaben über den Termin der Erstvorstellung der Schwangeren in der Arztpraxis. Im weiteren Verlauf des Fragebogens sollten die behandelnden Ärzte abschätzen, wie viele der Schwangerschaften von den Frauen geplant wurden, und ob sie Nichtschwangeren, Schwangeren und stillenden Frauen die Einnahme von Folsäure empfehlen würden. Wenn Folat-Supplementation empfohlen wird, sollte der Arzt die Dosis und Form nennen, die er bevorzugt und in welchen Nahrungsmitteln Folsäure vorkommt. Im Anschluss sollte erneut geschätzt werden, wie viele Schwangere und Nichtschwangere tatsächlich Folat einnehmen. Abschließend wurde gefragt, wie viele NRD, Folat oder Vitamin B12- Mangelzustände in der Praxis bisher beobachtet wurden, und wie ein Mangel festgestellt wird. Freie Kommentare konnten am Ende des Bogens gegeben werden.

2.5. Dateneingabe:

Alle Daten der beiden Umfragen wurden zunächst in Excel eingegeben. Dabei wurden den Antworten Zahlen und Buchstaben zugeordnet und darauf geachtet, diese Codierung einheitlich beizubehalten. Um die Auswertung der Studie durchzuführen, wurden die Daten in das Statistikprogramm SPSS übernommen. Mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes „Microsoft Excel 2000“ wurden die Daten tabellarisch und graphisch dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Umfrage für Frauen im Alter zwischen 16 und 45 Jahren

Die Erhebung der persönlichen Daten ergab, dass 268 der Teilnehmerinnen mit dem Partner zusammenleben, 246 mit den Eltern. 99 Frauen gaben an allein zu leben. In Abbildung 3.1.2. ist die Frage nach dem Familienstand mittels der absoluten Zahl der jeweils Antwortenden dargestellt.

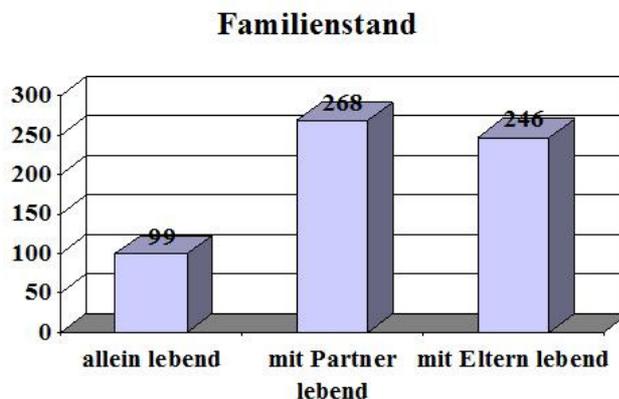


Abbildung 3.1.2 Familienstand

Befragt nach dem Ausbildungsstand zeigte sich, dass 42,58% der Umfrageteilnehmerinnen den Realschulabschluss besitzen (261 Nennungen). 28,54% der Frauen haben das Abitur (175 Nennungen) und 14,68% geben an einen Hochschulabschluss (90 Nennungen) absolviert zu haben. 9,46% haben den Hauptschulabschluss gemacht (58 Nennungen), 3,91% das Fachabitur (24 Nennungen) und nur 0,82% der Frauen haben keinen Schulabschluss (5 Nennungen).

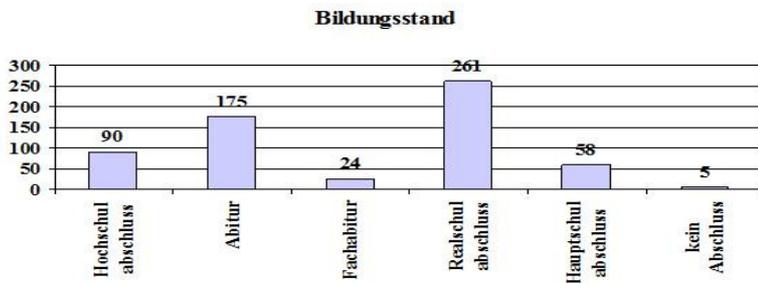


Abbildung 3.1.3. Schulausbildung

Die Frage nach dem aktuellen Nettoeinkommen wurde von 7 der Umfrageteilnehmerinnen nicht beantwortet. Die Frauen, die diese Frage beantwortet haben, brachten folgendes Ergebnis: 35,64% der Frauen haben kein eigenes Einkommen (216 Nennungen). 37,46% verdienen weniger als 1000€ monatlich (227 Nennungen). 18,98% der Umfrageteilnehmerinnen haben ein Monatsgehalt zwischen 1000€ und 2000€ (115 Nennungen) und 7,92% verdienen mehr als 2000€ im Monat (48 Nennungen).

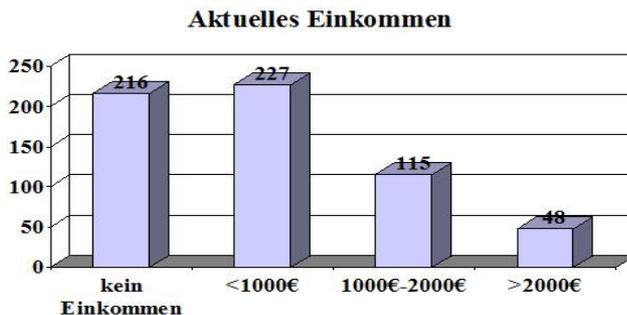


Abbildung 3.1.4. aktuelles Nettoeinkommen

Bezüglich der Frage nach einem Migrationshintergrund wurde auf insgesamt 49 Umfragebögen keine Angabe gemacht. Die weitaus größere Anzahl der Teilnehmerinnen mit 91,43% ist deutscher Herkunft (523 Nennungen). Nur 8,57% geben an einen Migrationshintergrund zu haben (49 Nennungen).

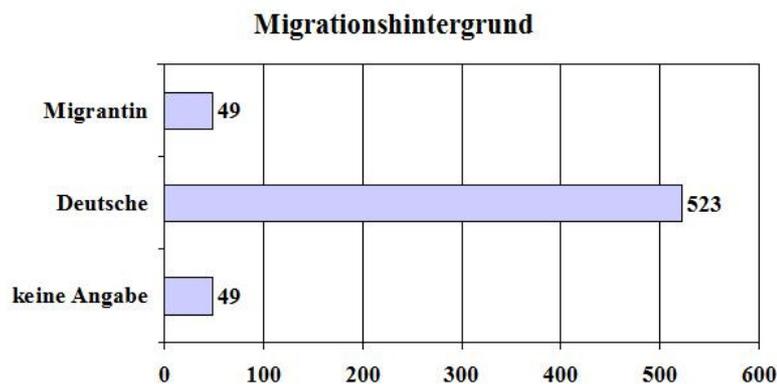


Abbildung 3.1.5. Migrationshintergrund

Die Differenzierung nach Frauen, die sich aktuell in der Gravidität befinden, Frauen, die bereits Kinder haben, Frauen mit bestehendem Kinderwunsch und gewollt kinderlosen Frauen hat gezeigt, dass bezüglich des Wissens und Praktizierens einer Folat-Supplementation einige Unterschiede aufgezeigt werden können. Aufgrund dieser Auffälligkeiten wird die Auswertung der Antworten in den nun folgenden Abschnitten unter Berücksichtigung der Lebenssituation der Frauen gesondert besprochen.

Umfrageergebnisse der schwangeren Frauen

17 der Umfrageteilnehmerinnen befinden sich in einer aktuellen Schwangerschaft. Für 52,95% der Frauen ist es die erste Schwangerschaft (9 Nennungen). 47,05% haben bereits Kinder (8 Nennungen).

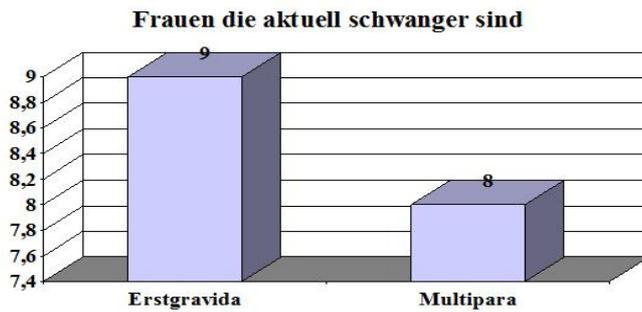


Abbildung 3.1.6. Gravida

Eine Substitution von folsäurehaltigen Vitaminpräparaten bereits vor der eingetretenen Schwangerschaft erfolgte bei 47,05% der Frauen (8 Nennungen). Wohingegen in der aktuellen Schwangerschaft bei 100% der Schwangeren die Substitution durchgeführt wird. Die tatsächliche Einnahme von Folat vor der Schwangerschaft war dabei unabhängig davon, ob die Frauen schon Kinder hatten (4 Nennungen) oder nicht (4 Nennungen).

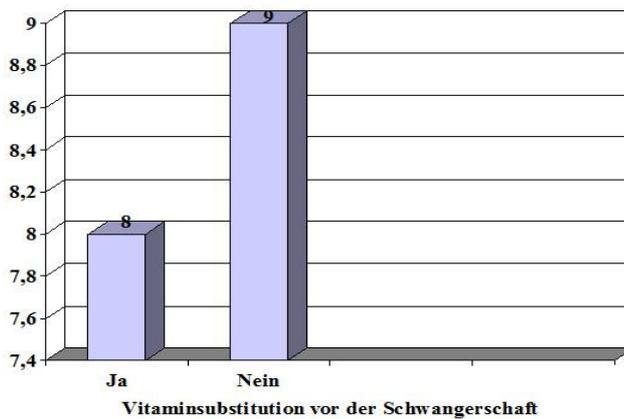


Abbildung 3.1.7.a Folsäuresubstitution vor der Schwangerschaft bei aktuell bestehender Gravidität

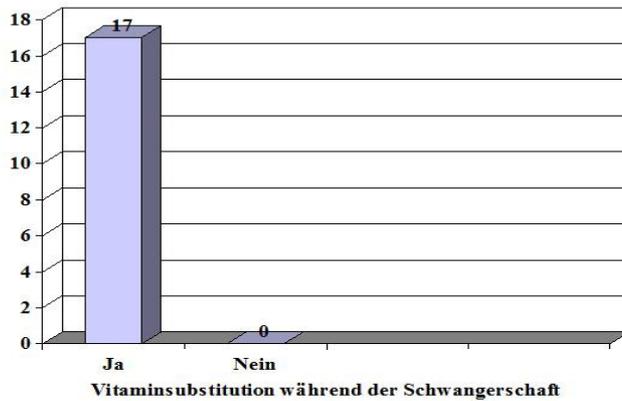


Abbildung 3.1.7.b Folsäuresubstitution in der aktuellen Schwangerschaft

Es ist einem großen Teil der schwangeren Frauen offensichtlich bekannt, dass eine Substitution von Folat bereits vor Konzeption erfolgen sollte. Bei der Beantwortung auf die Frage, wann eine Frau Folsäure oder Folat einnehmen sollte, waren Mehrfachnennungen möglich. 70% der Schwangeren (12 Nennungen) haben angegeben, dass Folat bereits vor der Schwangerschaft substituiert werden sollte. 100% der schwangeren Frauen (17 Nennungen) gaben an, dass Folsäuresubstitution während der Schwangerschaft erfolgen sollte.

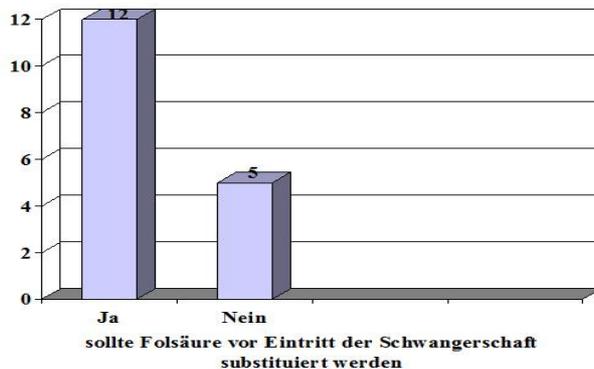


Abbildung 3.1.8. Wissen der schwangeren Frauen bezüglich des Zeitpunkts einer Folatsubstitution

Das Wissen bezüglich der Problematik eines Folatmangels in der Schwangerschaft und der damit verbundenen Erkrankung des Kindes scheint, zumindest bei den Frauen, die sich aktuell in der Gravidität befinden, vorhanden zu sein. 88,24% der Schwangeren (15 Nennungen) war bekannt, dass durch einen Mangel an Folat ein offener Rücken resultieren kann.

Umfrageergebnisse der Frauen, die bereits Kinder haben

Eine weitere Gruppe unter den Umfrageteilnehmerinnen sind Frauen, die bereits Kinder haben. Insgesamt 150 Frauen, die sich an der Umfrage beteiligt haben, gaben an, bereits Kinder zu haben. Die Frauen waren im Mittelwert 36,95 Jahre alt und hatten im Mittelwert 1,73 Kinder.

Die Antwort auf die Frage, ob die Frauen schon von Folsäure oder Folat gehört haben, wurde von 90% (N=135) der Umfrageteilnehmerinnen mit ja beantwortet.

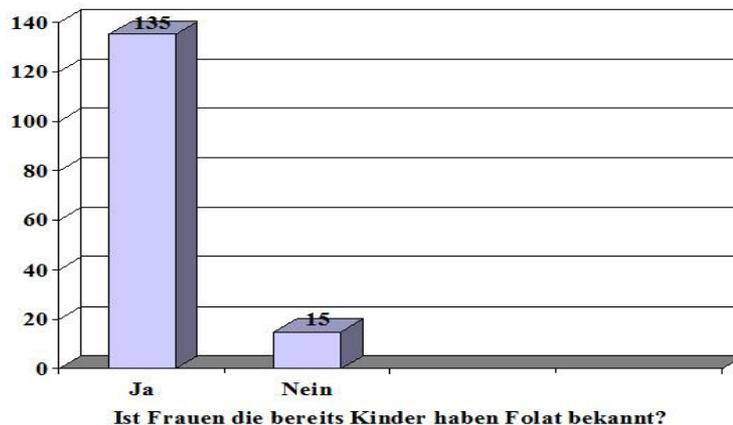
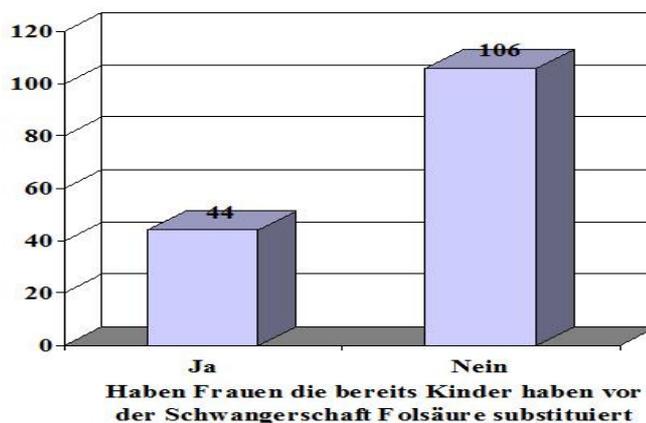


Abbildung 3.1.9. Ist Frauen die bereits Kinder haben Folat bekannt

Eine Substitution mit folsäurehaltigen Präparaten erfolgte bei 61,33% (N=92) der Frauen während der Schwangerschaft, während 29,33% (N= 44) diese Substitution bereits vor der Schwangerschaft durchgeführt haben.



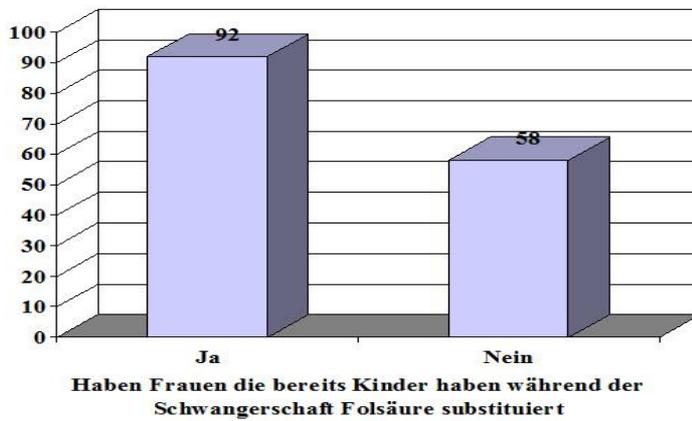


Abbildung 3.1.10.a und b Mütter befragt nach Ihrer Folatsubstitution in Abhängigkeit einer Schwangerschaft

Gefragt nach dem Zeitpunkt, an dem eine Substitution mit folsäurehaltigen Präparaten erfolgen sollte, geben 58,67% der Mütter an, dass dieser bereits vor einer Schwangerschaft sei, 78,67% geben die Zeit während der Schwangerschaft an und 2% der Mütter sagen, dass Frauen gar keine Folsäure oder Folat einnehmen sollten.

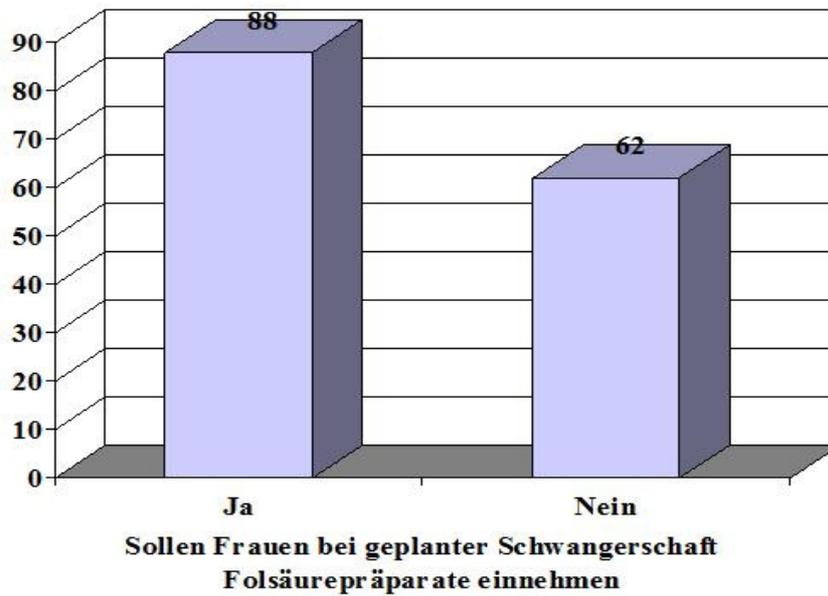


Abb. 3.1.11.a sollen Frauen bei geplanter Schwangerschaft Folsäure substituieren

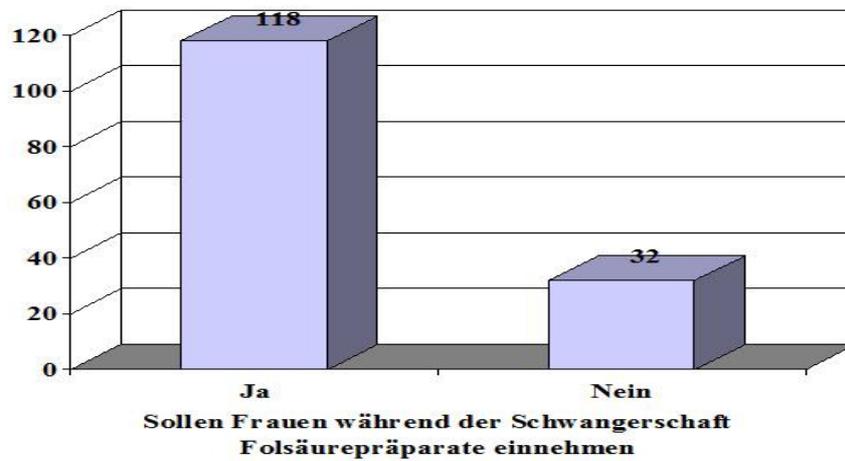


Abb. 3.1.11.b sollen Frauen während der Schwangerschaft Folsäure substituieren

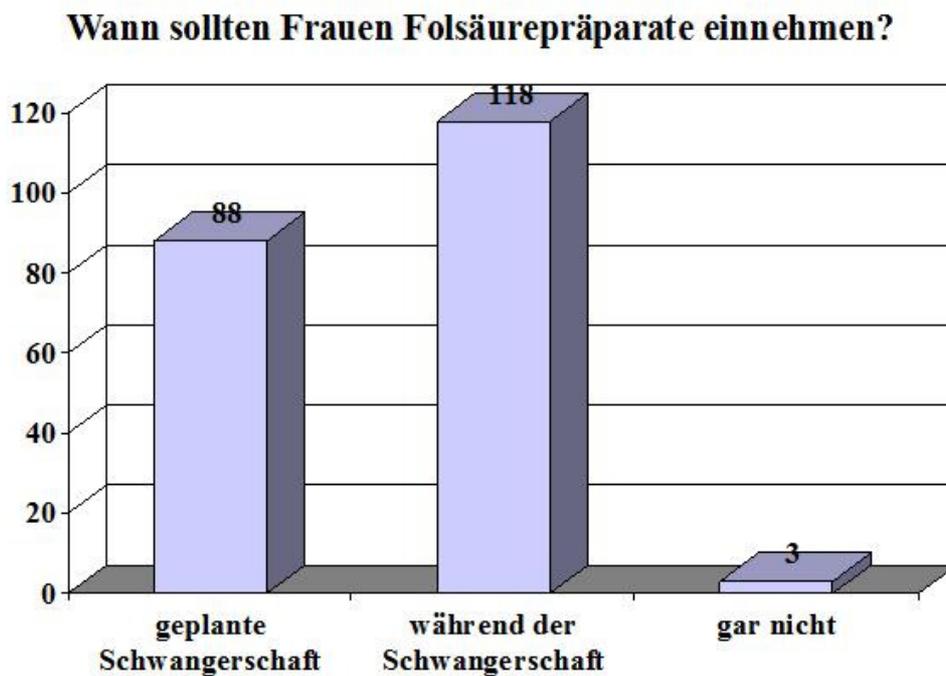


Abb. 3.1.11.c Wann sollen Frauen Folsäure substituieren

Bei der Frage danach welcher Geburtsfehler, der durch einen Mangel an Folat verursacht wurde, waren Mehrfachnennungen möglich. Die Mehrzahl der Mütter hat mit 70% den offenen Rücken angegeben. 8% meinen das Down-Syndrom sei auf einen Mangel an Folsäure zurückzuführen, 6% vermuten einen Herzfehler und 2% der Mütter geben an, dass Folatmangel Krebs verursacht.



Abbildung 3.1.12. Wissen bezüglich des Geburtsfehlers der durch Folatmangel verursacht wird

Umfrageergebnisse der Frauen mit Kinderwunsch

200 der nicht schwangeren Frauen, die sich an der Umfrage beteiligt haben, möchten in absehbarer Zeit Kinder haben. 25 davon Frauen haben schon Kinder, das entspricht 12,5%.

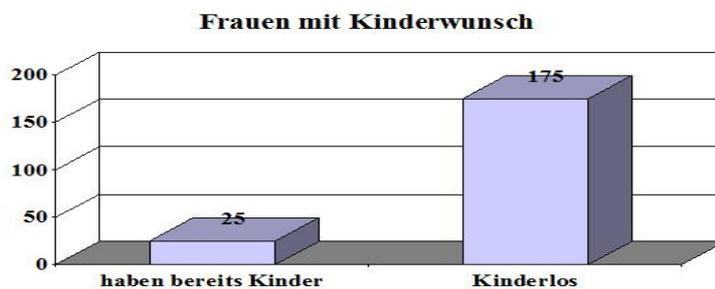


Abbildung 3.1.13 Frauen mit Kinderwunsch

Das Alter der Frauen mit Kinderwunsch beträgt im Mittelwert 24,16 Jahre. Auf die Fragen bezüglich der Lebensführung gab ein Anteil von 23,5% der Frauen mit Kinderwunsch an zu rauchen (47 Nennungen). Diese konsumieren im Median 9,83 Zigaretten pro Tag. 14% der Frauen mit Kinderwunsch konsumieren regelmäßig Alkohol (28 Nennungen). Regelmäßigen Sport treiben 55% der Frauen (110 Nennungen). Über besondere Ernährungsgewohnheiten, wie z.B. vegetarische Kost berichten 7% (14 Nennungen) der befragten Frauen. 68,5% (137 Nennungen) der Frauen mit Kinderwunsch ist Folat bekannt.



Abbildung 3.1.14 Frauen mit Kinderwunsch die schon einmal von Folsäure oder Folat gehört haben

Von den Frauen, die in absehbarer Zeit einen Kinderwunsch äußern, geben 9,5% (19 Nennungen) an Vitaminpräparate mit Folsäure einzunehmen.

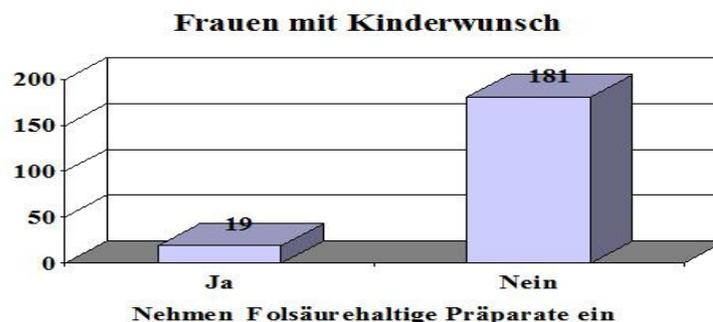


Abbildung 3.1.15 Frauen mit Kinderwunsch, die bereits Folsäure substituieren

Auf die Frage, wann eine Frau Folat substituieren sollte, gaben 43,5% der Frauen mit Kinderwunsch an, dass bereits vor Eintritt der Schwangerschaft Folat eingenommen werden sollte. 66,5% meinen, Folsäurepräparate sollten während einer Schwangerschaft substituiert werden und 3,5% denken, dass Folat gar nicht eingenommen werden sollte.

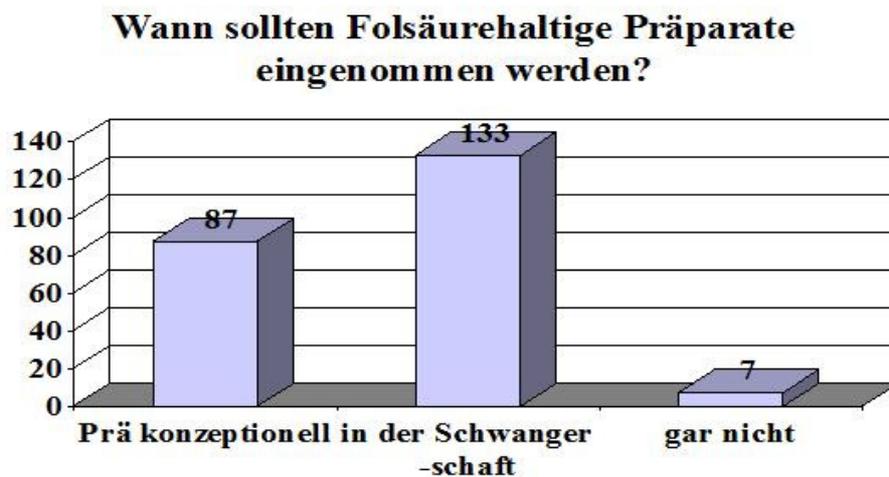


Abbildung 3.1.16 Wissen der Frauen mit Kinderwunsch bezüglich des Zeitpunktes der Folatsubstitution

Befragt nach einem Geburtsfehler, welcher durch einen Mangel an Folat verursacht wird, gaben 14% (28 Nennungen) das Down-Syndrom an. 46,5% (93 Nennungen) den offenen Rücken, 20% (40 Nennungen) gehen davon aus, dass ein Herzfehler Folge des Folatmangels ist und 2% (4 Nennungen) nennen Krebs als Folgeerkrankung. Bei dieser Frage waren Mehrfachnennungen möglich.

Welcher Geburtsfehler wird durch Folatmangel verursacht?

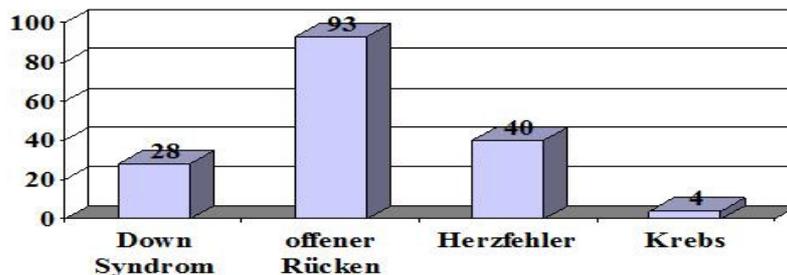


Abbildung 3.1.17 Wissen der Frauen mit Kinderwunsch bezüglich des Geburtsfehlers, der durch einen Mangel an Folsäure verursacht wird

3.2. Umfrage für Ärztinnen und Ärzte für Allgemeinmedizin, Gynäkologie und Geburtshilfe

Die Erstvorstellung einer Schwangeren in der Arztpraxis ist von besonderer Relevanz, da an diesem Termin die medizinische Begleitung der Schwangerschaft beginnt. Da die meisten Schwangerschaften in Facharztpraxen für Gynäkologie begleitet werden - wohingegen die Allgemeinmediziner oft nur bei Begleiterkrankungen konsultiert werden - sind die Ergebnisse der Umfrage unterteilt in die verschiedenen Fachabteilungen. Zum Zeitpunkt der Vorstellung nach Konzeption haben 13 Allgemeinmediziner und 1 Gynäkologe keine Angaben gemacht. Die Ergebnisse der Ärzte, die diese Frage beantwortet haben, werden im Folgenden vorgestellt. In den gynäkologischen Praxen wurde überdurchschnittlich häufig mit 41 Nennungen die 5. SSW genannt. Der späteste Zeitpunkt der Erstvorstellung liegt im Durchschnitt in der 12. SSW. Der durchschnittliche Zeitpunkt der Erstvorstellung liegt mit 31 Nennungen etwa in der 7. SSW. Die Abbildungen in 3.2.2. zeigen die Verteilung der Erstvorstellungen.

Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Schwangerschaft – frühester Termin

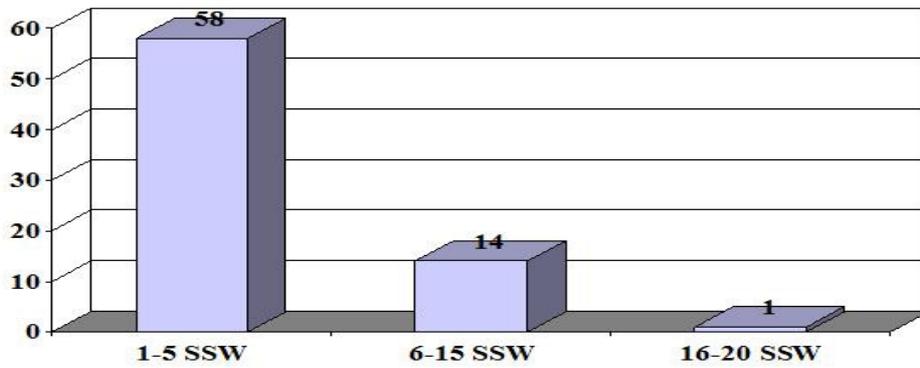


Abbildung 3.2.2.a- frühester Termin der erstvorstellung

Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Schwangerschaft – spätester Termin

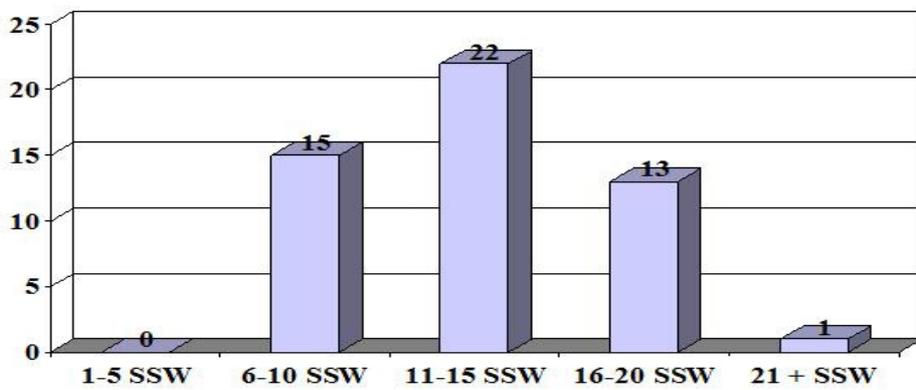


Abbildung 3.2.2.b- spätester Termin der Erstvorstellung

Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Schwangerschaft – Durchschnittlich

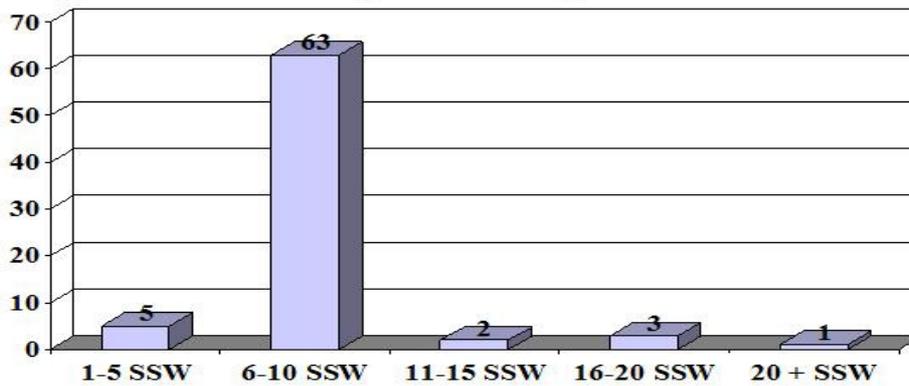


Abbildung 3.2.2. c –Durchschnittlicher Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Schwangerschaft

Die Frage wie viele der schwangeren Patientinnen die Schwangerschaft geplant haben wurde in insgesamt 11 (12,6%) Fragebögen nicht beantwortet. Von den gültigen Antworten waren 21,1% (16 Nennungen) der Mediziner der Meinung, dass 50% der schwangeren Patientinnen die Schwangerschaft geplant haben. Ebenso viele gaben an, dass 80% der Schwangeren ihre Schwangerschaft geplant haben. 12,6% (11 Nennungen) der teilnehmenden Ärzte gab an, dass 90% der Frauen die aktuelle Schwangerschaft geplant haben.

Wieviele Schwangerschaften sind nach Ansicht der Ärzte geplant?

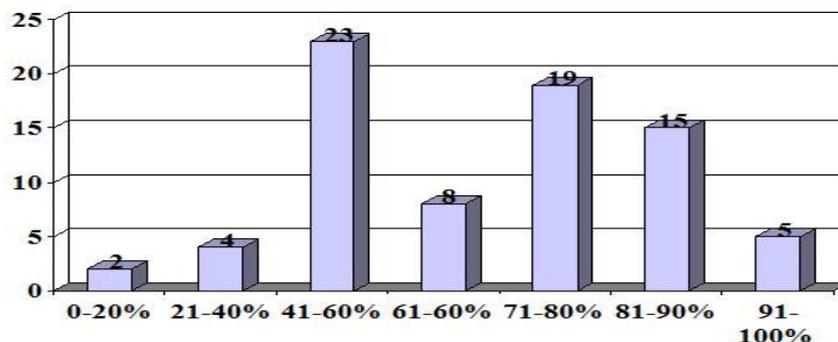


Abbildung 3.2.3. Wie viele Schwangerschaften sind nach Ansicht der Ärzte geplant

Die Frage bezüglich einer Empfehlung der Einnahme von Folsäure wurde davon abhängig gemacht, ob die Frauen schwanger oder nicht schwanger sind und ob sie gerade stillen. Die Einnahmeempfehlung von Folsäure für Nichtschwangere wurde von 4 Teilnehmern nicht beantwortet. 44,8% (39 Nennungen) der Ärzte empfehlen die Einnahme uneingeschränkt. 16,1% (14 Nennungen) der Ärzte empfehlen die Einnahme nur bei bestehendem Kinderwunsch. 34,5% (30 Nennungen) sprechen keine Empfehlung bezüglich der Einnahme von Folsäurepräparaten aus. Danach befragt, ob Sie die Einnahme von Folsäure für Schwangere empfehlen, haben 4 Ärzte keine Antwort gegeben. Insgesamt 4,8% (4 Nennungen) empfehlen keine Folsäureeinnahme. 95,2% (79 Nennungen) der Teilnehmer geben ihren schwangeren Patientinnen die Empfehlung Folsäure einzunehmen. Bezüglich der Stillzeit wurde von 5 Teilnehmern keine Antwort gegeben. 25,6% (21 Nennungen) der teilnehmenden Ärzte empfehlen in der Stillzeit nicht die Einnahme von Folsäure. 74,4% (61 Nennungen) sprechen sich für eine Einnahme aus.

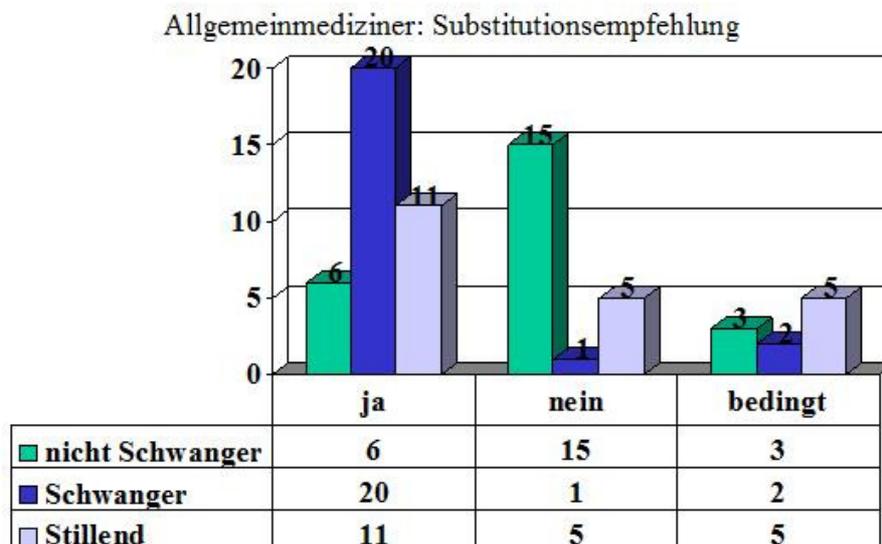


Abbildung 3.2.4. A - Allgemeinmediziner: Empfehlen Sie jungen Frauen die Einnahme von Folsäure?

Gynäkologen: Substitutionsempfehlung

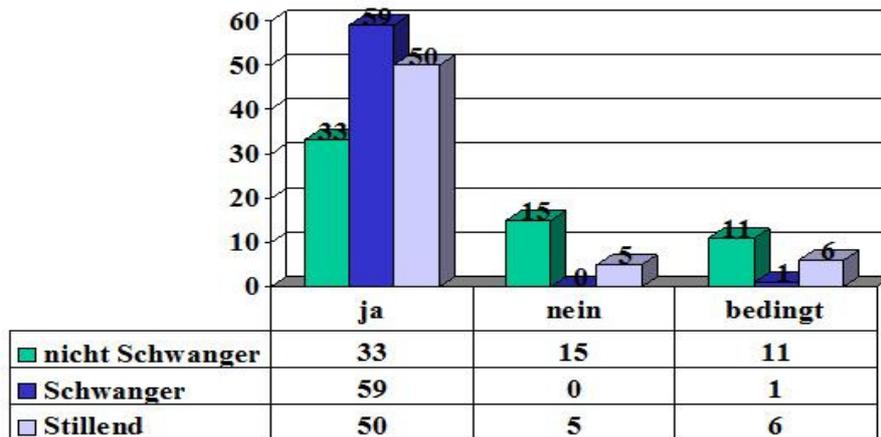


Abbildung 3.2.4. B - Gynäkologen: Empfehlen Sie jungen Frauen die Einnahme von Folsäure?

Nach der bevorzugten Form der Folsäuregabe haben sich 37,7% (29 Nennungen) der Mediziner für Methylfolat ausgesprochen. Für 36,4% (28 Nennungen) spielt die Form der Gabe keine Rolle. 26% (20 Nennungen) bevorzugen Folsäure.

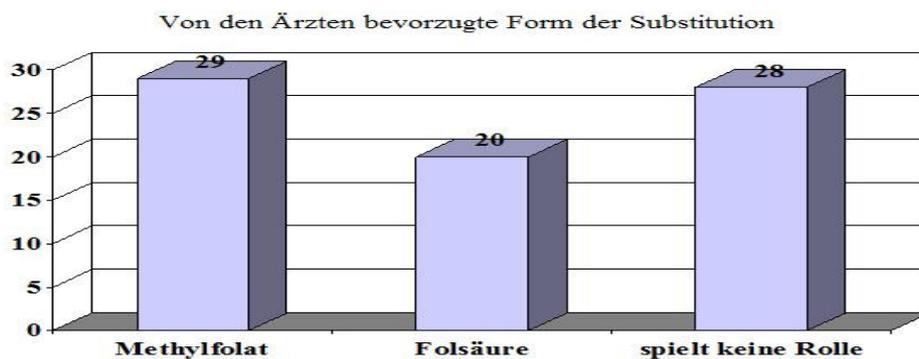


Abbildung 3.2.5. - Von den Ärzten bevorzugte Form der Substitution

Die Kombination mit Vitamin B12 wird von 57,7% (46 Nennungen) empfohlen. 25% (15 Nennungen) geben kein Vitamin B12 in Kombination.

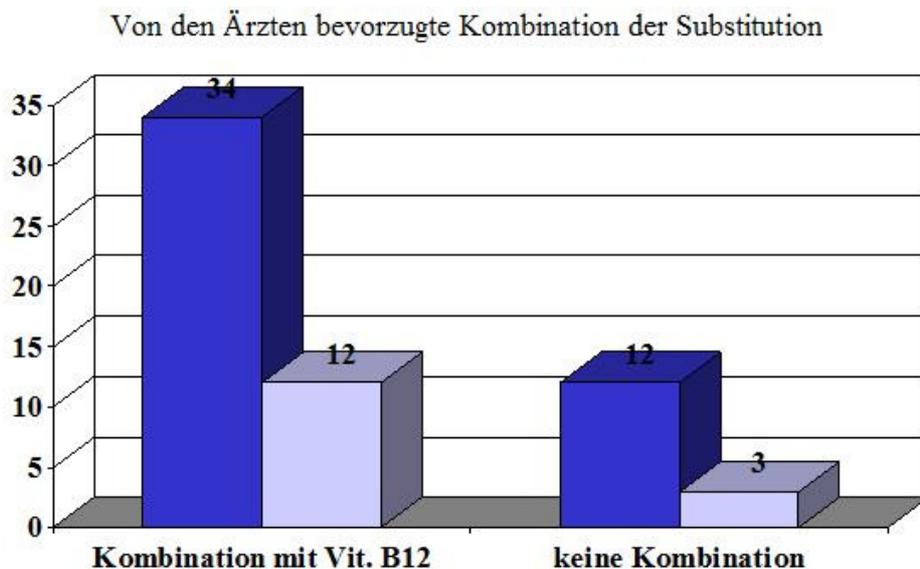


Abbildung 3.2.6. - Von den Ärzten bevorzugte Kombination der Substitution

Nach den empfohlen Dosierungen für nicht schwangere Frauen befragt haben 7 (8%) der teilnehmenden Ärzte keine Antwort gegeben. Unter den gültigen Antworten gaben 55% (47 Nennungen) die empfohlene Dosis von 400 Mikrogramm an. 33,8% (27 Nennungen) würden nicht schwangeren Patientinnen keine zusätzliche Gabe empfehlen, da ihrer Auffassung nach die Aufnahme aus natürlichen Lebensmitteln ausreichend ist. 9 % der Allgemeinmediziner empfehlen die zusätzliche Gabe von 50 Mikrogramm Folsäure täglich. 6,3% (3 Nennungen) der teilnehmenden Ärzte empfehlen nicht schwangeren Frauen die Dosis von 1 Milligramm Folsäure täglich. In Abbildung 3.2.4. ist die Folsäuredosisempfehlung dargestellt im Vergleich der a) Allgemeinmediziner zu den b) Fachärzten für Gynäkologie.

Welche Folsäuredosis empfehlen Ärzte bei nicht Schwangeren

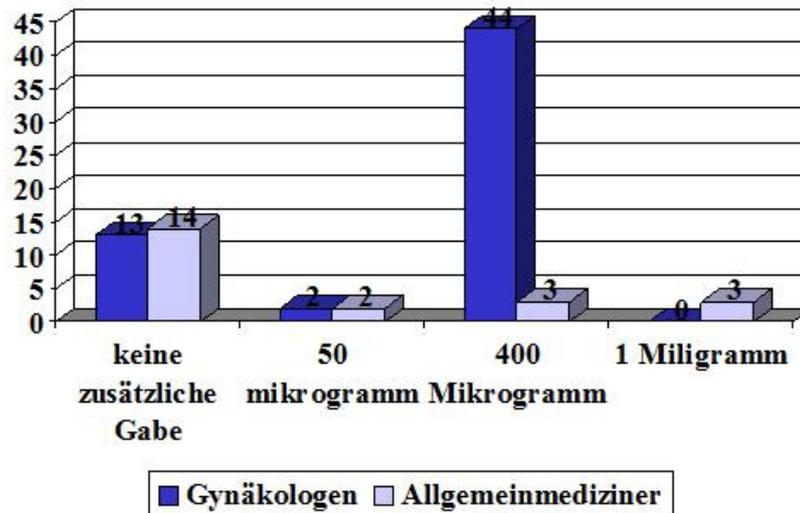


Abbildung 3.2.7. - Welche Folsäuredosis bei Substitutionspräparaten empfehlen Ärzte bei nicht Schwangeren

Die Frage: „Welche Dosierung an Folsäure empfehlen Sie für Frauen, die schwanger sind oder stillen?“ wurde von 7 teilnehmenden Praxen (8%) nicht beantwortet. 3,8% (3 Nennungen) der Antwortenden geben an, keine zusätzliche Gabe zu empfehlen, da die Aufnahme aus natürlichen Lebensmitteln ausreichend ist. 81,3% (65 Nennungen) empfehlen eine Dosis zwischen 400 und 600 Mikrogramm. 1,1% (1 Nennung) würden 50 Mikrogramm empfehlen. 12,6% (12 Nennungen) der Ärzte empfehlen schwangeren und stillenden Frauen eine Dosis von 5 Milligramm täglich einzunehmen. In den Abbildungen 3.2.5. ist die Folsäuredosisempfehlung dargestellt im Vergleich der a) Allgemeinmediziner zu den b) Fachärzten für Gynäkologie.

Welche Folsäuredosos empfehlen Ärzte bei Schwangeren und Stillenden

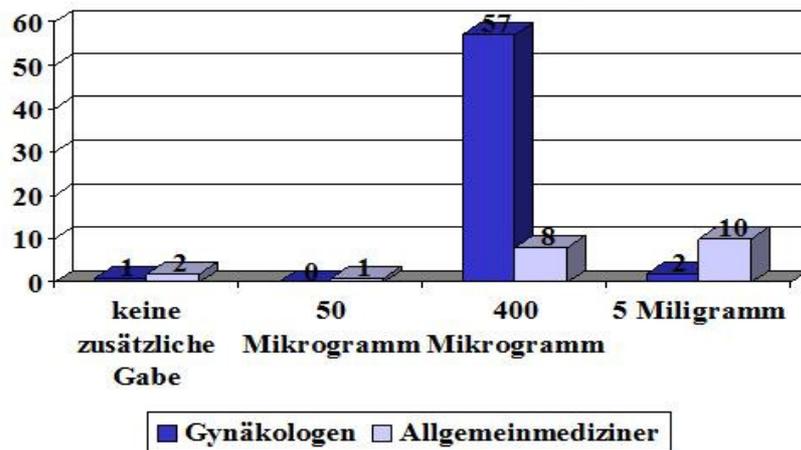


Abbildung 3.2.8. - Welche Folsäuredosis bei Substitutionspräparaten empfehlen Ärzte bei Schwangeren und Stillenden

1,1% (3 Nennungen) der Ärzte schätzt die Zahl der schwangeren Patientinnen, die Folat einnehmen auf nur 20%. 60,8% (44 Nennungen) gehen davon aus, dass über 80% der schwangeren Patientinnen den Empfehlungen einer Folsäureeinnahme folgen. Die tatsächliche Folateinnahme der nicht schwangeren Frauen wird von 73,8% (45 Nennungen) auf unter 20% geschätzt.

Geschätzte Folatsupplementation bei schwangeren Patientinnen

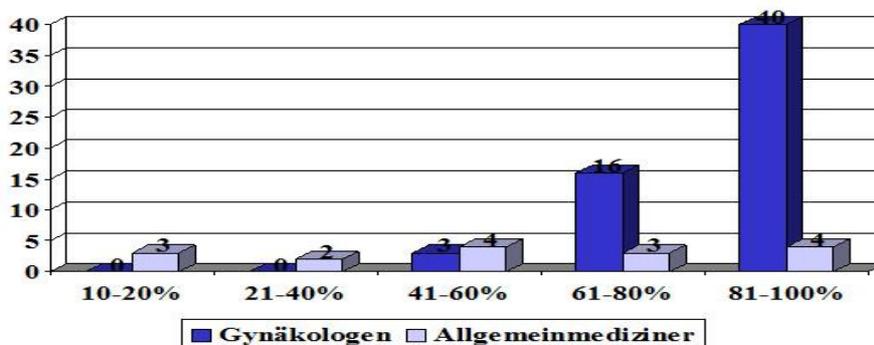


Abbildung 3.2.9 A –Wieviele Ihrer schwangeren Patientinnen nehmen tatsächlich Folat ?

Geschätzte Folatsupplementation nicht schwangerer Patientinnen

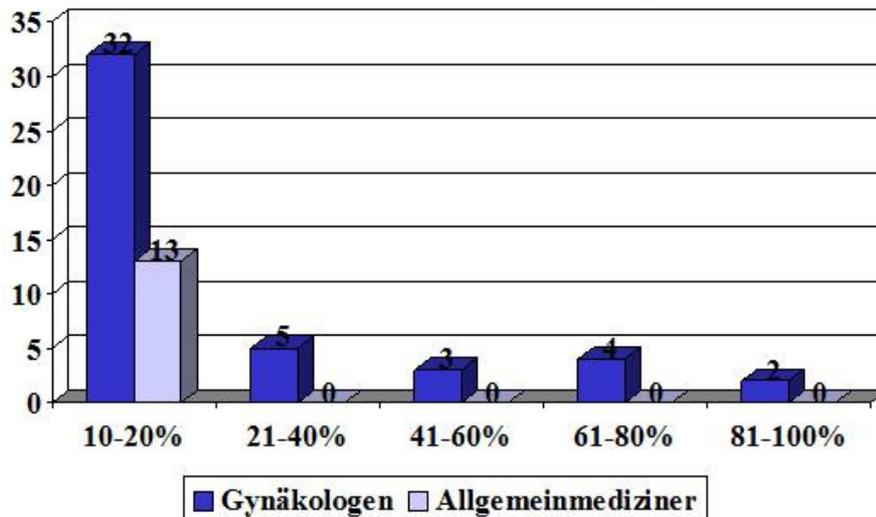


Abbildung 3.2.9 B – Wieviele Ihrer nicht schwangeren Patientinnen nehmen tatsächlich Folat?

In einer letzten Frage sollten die niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte uns die Anzahl der bislang in Ihrer Praxis beobachteten NRD mitteilen. Hierbei handelt es sich um die absolute Anzahl der beobachteten Fälle unabhängig vom Beobachtungszeitraum. Desweiteren wurden hier keine näheren Angaben über die schwere des Defekts gegeben.

In den Praxen der niedergelassenen Gynäkologen wurden 81 Fälle eines NRD beobachtet. In den Praxen der niedergelassenen Allgemeinmediziner 6 Fälle eines NRD.

Wieviele NRD haben sie bislang in Ihrer Praxis beobachtet?

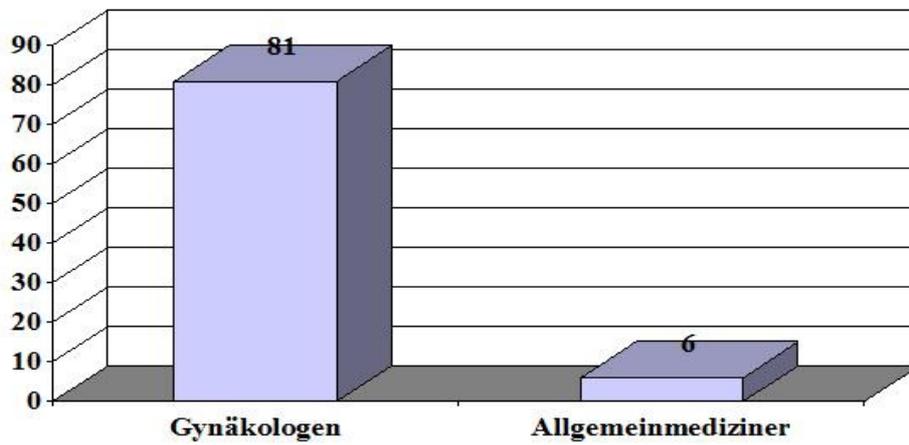


Abbildung 3.2.10 Wieviele Neuralrohrdefekte haben Sie bislang in Ihrer Praxis beobachtet?

4. Diskussion

Zahlreiche Studien haben belegt, dass die ausreichende perikonzeptionelle Folsäureeinnahme eine wichtige Rolle in der Prävention von NRD spielt (Hibbard et Smithells, 1965, Czeizel et al., 1992). In Deutschland gelten seit 1994 offizielle Empfehlungen der perikonzeptionellen Folatsupplementation (Koletzko, von Kries, 1995). In Deutschland gilt die Empfehlung bei Planung einer Schwangerschaft und während des ersten Trimenon 400µg FS/d einzunehmen (GE, 2008).

In einigen außereuropäischen Ländern gibt es bereits eine Anreicherung mit synthetischer Folsäure von Grundnahrungsmitteln. Die durch diese Fortifikation erreichte tägliche Mehraufnahme an Folat bewirkte einen deutlichen Rückgang an Fehlbildungen (Williams et al. 2003; de Wals 2007). Als Nebenbefund konnte eine signifikante Abnahme der Insultmortalität beobachtet werden, die wahrscheinlich auf einer Senkung des Homocysteinspiegels beruht (Center for Disease Control and Prevention, 1992). Als oberes tolerables Limit der täglichen Folsäureaufnahme wurde 1 mg/d festgelegt (Institute of Medicine, 2000). Unter der Annahme, dass keine weiteren Supplemente eingenommen werden, wird im Rahmen der üblichen Fortifikationsprogramme dieser obere Grenzwert für Folsäure nicht überschritten.

Studien belegen, dass rein edukative Maßnahmen nicht zu einer ausreichenden perikonzeptionellen Folsäuresupplementation führen (Weggemans et al., 2009; de Walle et al., 2010, Genzel-Boroviczény et al., 1997). Zahlreiche internationale Studien haben belegt, dass die Empfehlungen einer perikonzeptionellen Folsäurefortifikation nur unzureichend umgesetzt werden. In Deutschland wird die perikonzeptionelle Einnahme von Folsäure bei Frauen nicht empfehlungsgemäß durchgeführt (Heinz, 2006; Scheler-Hofmann et al., 2006).

Vergleicht man die Daten aus EUROCAT, liegt in den meisten europäischen Ländern, im Gegensatz zu Ländern mit Fortifikationsprogrammen, eine signifikant höhere Prävalenz an NRD vor. 2008 zeigte sich in Deutschland die höchste Prävalenz an NRD seit 1996 (16,84 versus 15,76/ 10.000, Sachsen-Anhalt) (EUROCAT, 2008).

Mit einer obligatorischen Folsäurefortifikation könnte die hohe Prävalenz an NRD in Deutschland um bis zu 50% gesenkt werden. Was von einer obligatorischen Folsäurefortifikation in Deutschland abhält, ist die Diskussion um mögliche Nebenwirkungen einer erhöhten Folsäureaufnahme. Eine schnellere Tumorprogression bei erhöhter Zufuhr von Folsäure, wie sie im Rahmen der üblichen Fortifikationsprogramme erfolgt, ist nach der gegenwärtigen Studienlage nicht zu befürchten (Stolzenberg-Solomon et al., 2006; Ericson et al., 2007; Keszei et al., 2009; Wu et al., 2009; Hubner et al., 2009; Oaks et al., 2010).

In der vorliegenden Befragung wurden der Kenntnisstand und das Praktizieren einer Folatsupplementation von Frauen im gebärfähigen Alter im Saarland und von niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten der Allgemeinmedizin, Gynäkologie und Geburtshilfe im Saarland untersucht. Vergleichbare Studien aus Sachsen-Anhalt, Mecklenburg-Vorpommern (Kötz, 1999; Kästner, 2001, Heinz, 2001; Köhn, 2005; Seelig, 2005; Nöbel, 2009) und München (Egen u. Hasford, 2003) liegen bereits vor. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass vor allem gesundheitsbewusste junge Frauen eine Nahrungsmittelergänzung durch Vitaminsupplementation durchführen. Ein Zusammenhang zwischen Bildungsstatus, Immigrationsstatus, Alter der Mutter und Planung der Schwangerschaft sowie die Unterstützung durch den Partner im Hinblick

auf eine korrekte perikonzeptionelle Einnahme von Folsäuresupplementen ist in diesen Studien nachweisbar.

4.1. Umfrage für Frauen im Alter zwischen 16 und 45 Jahren

Ziel dieser explorativen Datenerhebung ist es, zu erfahren, ob junge Frauen im gebärfähigen Alter im Saarland Folsäuresupplemente gemäß den Empfehlungen zu sich nehmen. Die Umfrage zeigt uns den Informationsstand der Frauen, der einer Folsäuresupplementation zugrunde liegt.

Im Rahmen der Auswertung der Befragung wird ersichtlich, dass die saarländischen Frauen die empfohlene perikonzeptionelle Folsäuresubstitution nicht entsprechend der Empfehlungen durchführen.

Die Ergebnisse zeigen auch, dass es Unterschiede gibt bezüglich des Wissens und Praktizierens einer Folsäuresupplementation in Abhängigkeit davon ob die Frau bereits Kinder hat oder nicht. Dies ist dadurch zu erklären dass sich Frauen die bereits Kinder haben oder Schwangere sich schon mit der Thematik einer Folsäuresupplementation beschäftigt haben.

Von den befragten Frauen, die sich zum Zeitpunkt der Umfrage in der Schwangerschaft befinden, nehmen 100% während der Schwangerschaft Folsäuresupplemente ein. Eine Substitution von folsäurehaltigen Vitaminpräparaten bereits vor der eingetretenen Schwangerschaft erfolgte bei 47,05% der Schwangeren. Der Zeitpunkt des Beginns der Supplementation zeigte sich davon unabhängig, ob die Frauen von der Empfehlung wussten oder nicht. 88,24% der Schwangeren war bekannt, dass bei einem Mangel an Folat ein offener Rücken entstehen kann. Dies erklärt die hohe Akzeptanz der Durchführung einer Prophylaxe.

90% der Frauen, die zum Zeitpunkt der Befragung bereits Kinder haben ist Folat bekannt. Eine Substitution mit folsäurehaltigen Präparaten entsprechend der Empfehlungen vor Eintritt der Schwangerschaft wurde hierbei von 29,33% der Frauen durchgeführt, aber 58,67% der Frauen war die Wichtigkeit der präkonzeptionellen Einnahme bekannt. Die Substitution während der Schwangerschaft erfolgte bei nur 61,33% der Frauen, obwohl 78,67% der Frauen angeben, dass eine Substitution mit folsäurehaltigen Präparaten während der Schwangerschaft erfolgen sollte. Die Mehrzahl der Frauen, die bereits Kinder haben, wusste, dass ein offener Rücken als Geburtsfehler bei Folatmangel entstehen kann.

Auf die Frage, wann eine Frau Folsäure substituieren sollte, gaben 43,5% der Frauen mit Kinderwunsch an, dass die Substitution bereits vor eingetretener Schwangerschaft erfolgen sollte. Von diesen Frauen, die in absehbarer Zeit einen Kinderwunsch äußern, geben jedoch nur 9,5% an, ein folsäurehaltiges Vitaminpräparat einzunehmen. Diese Diskrepanz ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass den meisten Frauen mit Kinderwunsch die Gründe und die Wichtigkeit für eine Substitution nicht bekannt sind. Hinsichtlich der Einnahmeempfehlung während der Schwangerschaft war 66,5% der jungen Frauen mit Kinderwunsch bewusst, dass sie während der Schwangerschaft Folsäure substituieren sollen. Befragt nach einem Geburtsfehler, welcher durch einen Mangel an Folat verursacht wird, erweckten die angegebenen Antworten den Eindruck,

dass es hier deutliche Wissensdefizite gibt. Nur 46,4% der befragten Frauen gaben den offenen Rücken an.

4.1.1. Schlussfolgerungen

Ein Vergleich mit den Daten aus anderen Studien bestätigen die Resultate, dass junge Frauen im gebärfähigen Alter ein geringes Wissen um die Bedeutung von Folsäure und die Prävention von NRD besitzen.

Die Ergebnisse, die die vorliegende Umfrage liefert, sind mit den Daten die bei anderen Umfragen in Deutschland durchgeführt wurden vergleichbar. In Rheinland Pfalz ergab 2004 eine Studie, dass, obwohl 60% der Frauen in Rheinland Pfalz Kenntnis von der Prophylaxeempfehlung hatten, eine korrekte perikonzeptionelle Subplementation von nur 11 % der Frauen durchgeführt wurde. Eine Untersuchung der Technischen Universität München zeigte, dass 85% der Frauen in der Schwangerschaft während des ersten Trimenon ein folsäurehaltiges Präparat eingenommen hatten, fast zwei Drittel der Frauen haben bereits vor der Schwangerschaft mit der Subplementation begonnen. Einen geringen Einfluss auf die Durchführung der Prophylaxe hatten bei dieser Studie das Alter, der Bildungsstand, der Migrationsstatus und die Anzahl der Schwangerschaften.

Eine Umfrage 2009 in Berlin zeigte dass etwa 10% der Frauen bereits vor der Konzeption Folsäure eingenommen haben. Ein Zusammenhang mit den Faktoren Rauchen, Bildungsgrad, Anzahl der Schwangerschaften, Vegetarismus und Lebenssituation konnte auch hier nicht nachgewiesen werden.

Vielen Frauen sind die Empfehlungen die eine perikonzeptionelle Folsäuresupplementation betreffen nicht bekannt. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass trotz des Wissens um die Einnahmeempfehlung ein Teil der Frauen dieser nicht nachkommt. Die Gründe hierfür konnten durch die Umfrage leider nicht ermittelt werden. Eine Magdeburger Studie zeigte, dass die dort lebenden Frauen zu 70% eine Folsäuresupplementation durchführen, sobald sie von Ihrer Schwangerschaft erfahren. Nur 6% der Frauen halten sich an die Empfehlung, bereits präkonzeptionell mit der Supplementation von Folsäure zu beginnen. In München erfolgte in den Jahren 1996-1997 eine Aufklärungskampagne bezüglich der Empfehlung zur Folsäureprophylaxe. Im Anschluss daran stieg die Zahl der Frauen, die bereits präkonzeptionell ausreichend Folsäure zu sich nahmen, von 4,3% auf 9,8%. (Genzel- Boroviczeny et al 1997; Egert et al, 2003)

Eine ausreichende Akzeptanz und eine befriedigende Compliance für eine perikonzeptionelle Folsäuresupplementation werden nur erreicht, wenn junge Frauen im gebärfähigen Alter über ein ausreichendes Wissen der Einnahmeempfehlungen verfügen und ihnen die zugrundeliegende medizinische Notwendigkeit vermittelt wird. Was den Einnahmezeitpunkt und die Dosierung von Folsäuresupplementen betrifft, besteht ein großes Wissensdefizit. Dies hat zur Folge, dass mit der Folsäuresubstitution zu einem späteren Zeitpunkt als notwendig begonnen wird. Aber auch bei jungen Frauen, die um die Notwendigkeit der Prophylaxe wissen, ist mangelnde Compliance vor allem bei der präkonzeptionellen Einnahme zu erkennen. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit der Durchführung sinnvoller Präventionsstrategien durch zum Beispiel Anreicherung von Grundnahrungsmitteln, wie es bereits für Iod und Fluorid praktiziert wird. Durch diese Massnahmen können große Teile der Bevölkerung erreicht werden.

Über Art und Ausmaß der präventiven Strategien muss noch diskutiert werden, als geeignete Trägersubstanzen für Folsäuresublemente bieten sich Speisesalz, Trinkwasser oder Mehl an.

4.2. Umfrage für Ärztinnen und Ärzte für Allgemeinmedizin, Gynäkologie und Geburtshilfe

Die medizinische Begleitung der Schwangerschaft erfolgt ab dem Termin der Erstvorstellung in der Praxis. Die Ergebnisse der vorliegenden Umfrage haben gezeigt, dass die Erstvorstellung der Schwangeren im Durchschnitt zwischen der 5. SSW und der 12. SSW erfolgt, also zu einer Zeit in der die Neurulation bereits abgeschlossen ist. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit der Informationsweitergabe einer präkonzeptionellen Folsäuresubstitution an junge Frauen bevor diese schwanger werden.

Insgesamt hat die Umfrage gezeigt, dass es deutliche Unterschiede bezüglich des Wissens um die perikonzeptionelle Folsäureprophylaxe zwischen den Fachärzten für Allgemeinmedizin und Gynäkologie gibt.

Von den Allgemeinmedizinern empfehlen 24% die Folsäuresubstitution für nicht Schwangere, 80% würden Schwangeren die Einnahme von Folsäurepräparaten empfehlen und 44% der Allgemeinmediziner befürworten eine Folsäuresubstitution bei Stillenden. Vielen Allgemeinmedizinern scheint also die Problematik nicht bewusst zu sein dass für Folate in Deutschland eine kritische Nährstoffversorgung besteht. Was die richtige Dosierungsempfehlung betrifft wurde von 12% der Allgemeinmediziner eine Dosis von 400 Mikrogramm Folsäureaufnahme täglich genannt, so dass auch hier ein erhebliches Wissensdefizit besteht. 56% der Allgemeinmediziner spricht sich bei den nicht Schwangeren gegen eine zusätzliche Gabe an Folsäurepräparaten aus. Die meisten niedergelassenen Allgemeinmediziner gehen davon aus, dass 10-20% der nicht Schwangeren folsäurehaltige Präparate einnehmen. Die geschätzten Einnahmehäufigkeit von Folsäuresupplementen durch Schwangere war sehr unterschiedlich, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Allgemeinmediziner die Schwangeren nicht nach der Einnahme der Supplemente in der Schwangerschaft befragen. In 24 Fällen wurde in den allgemeinmedizinischen Praxen bereits ein Neuralrohrdefekt beobachtet.

95% der an der Umfrage beteiligten Gynäkologen empfehlen schwangeren Frauen die Einnahme von Folsäure, 80% geben Stillenden eine Empfehlung zur Substitution, wohingegen nur 53% der Fachärzte für Gynäkologie den nicht Schwangeren eine Supplementation empfehlen. Bezüglich einer Supplementationsempfehlung für nicht Schwangere sprechen sich 19% der Gynäkologen gegen eine Substitutionsempfehlung aus. Die Gründe hierfür konnten anhand der Antworten nicht ermittelt werden. Von den Fachärzten für Gynäkologie wussten 71% der Teilnehmer die richtige Dosierungsempfehlung von 400 Mikrogramm täglich. Es besteht also auch bei den Fachärzten noch ein Informationsbedarf was die aktuellen Empfehlungen betrifft. 64% der Gynäkologen gehen davon aus, dass 80-100% der schwangeren Patientinnen Folsäurepräparate einnehmen; 25,8% der Gynäkologen meinen, dass 60-80% der Schwangeren Folsäure supplementieren. Insgesamt zeigt sich also, dass die Gynäkologen davon ausgehen, dass die meisten Schwangeren der Substitutionsempfehlung nachgehen. Auffallend ist die Diskrepanz zwischen der von

den Ärzten angenommenen Einnahmehäufigkeit der empfohlenen Supplemente und der tatsächlichen Einnahmepaxis der Frauen.

50% der Gynäkologen gehen davon aus, dass nur 10-20% der nicht Schwangeren eine präkonzeptionelle Folsäureprophylaxe durchführen. Dies steht wahrscheinlich auch damit im Zusammenhang dass die nicht Schwangeren selten über die Notwendigkeit einer zusätzlichen Folsäureaufnahme hingewiesen werden. In den 64 an der Umfrage teilnehmenden gynäkologischen Praxen wurden bisher in 81 Fällen ein NRD beobachtet.

4.2.1. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der Befragung unter den niedergelassenen Ärzten verdeutlichen, dass die Kenntnisse über die Empfehlungen zur Folsäureprophylaxe verbesserungsbedürftig sind. In Deutschland wird dem Arzt eine bedeutende Rolle in der Ernährungsberatung zugeschrieben (Bergmann et al 2000). Nach den geltenden Mutterschaftsrichtlinien ist der Arzt verpflichtet, Frauen in der Schwangerschaft in Ernährungsfragen zu beraten. Um dieser Rolle gerecht zu werden, sind regelmäßige Schulungen notwendig, die dem behandelnden Arzt ein umfangreiches Wissen vermitteln und dieses immer wieder aktualisieren. Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass die theoretischen Kenntnisse vor allem in der perikonzeptionellen Folsäureversorgung noch mit erhebliche Wissensdefiziten von Seiten der behandelnden Mediziner behaftet sind. Dies betrifft sowohl den empfohlenen Zeitpunkt des Substitutionsbeginnes als auch die Dosierung. Die auffallend großen Schwankungen der Dosierung der Vitaminsublemente in der Schwangerschaft die in einer 2011 durchgeführten Studie der Technischen Universität München festgestellt wurden belegen die Unsicherheiten. Hier zeigte sich eine tägliche Folsäuresublementation zwischen 0,2 und 5mg.

4.3. Methodenkritik

Das oben beschriebene Studiendesign zeigt, dass der Rücklauf der Fragebögen und die Qualität der Daten stark von der Compliance der Teilnehmer abhängig war. Der Fragebogen war sehr komplex und es war auffallend, dass häufig der Anfangsteil des Fragebogens sorgfältig bearbeitet wurde, während auf der zweiten Seite viele Fragen gar nicht mehr beantwortet wurden. Aufgrund mangelnder Rückfragemöglichkeit ist leider nicht zu eruieren, ob es an mangelnder Bereitschaft, fehlendem Wissen oder Missverständnissen aufgrund der Formulierung der Fragen lag, auch den letzten Teil des Umfragebogens vollständig zu beantworten.

Insgesamt nahmen 622 Frauen an der Umfrage teil. Somit ist die Stichprobe eher klein. Die Ergebnisse sind somit nicht repräsentativ für die Gesamtregion.

Von den angeschriebenen Arztpraxen haben nur 28% den Umfragebogen ausgefüllt zurückgesandt. Insgesamt kann man annehmen, dass die Bereitschaft der Ärzte an der Umfrage teilzunehmen auch davon abhängig war, wie gut informiert sich die Mediziner fühlten. Die Analyse zeigt aber auch, dass trotz theoretischer Kenntnisse über die Notwendigkeit einer perikonzeptionellen Folsäuresubstitution, die Umsetzung einer prophylaktischen präkonzeptionellen Gabe in die Praxis Probleme bereitet.

4.4. Empfehlungen

Die vorliegenden Ergebnisse der Befragung von jungen Frauen und niedergelassenen Ärzten im Saarland decken sich in etwa mit Datenerhebungen aus den anderen Bundesländern. Zur Steigerung der Motivation, eine perikonzeptionelle Folsäuresupplementation durchzuführen, ist es notwendig einen hohen Wissensstand bezüglich der Prävention eines NRD in der Bevölkerung zu erreichen. Die Qualität und Wirkung der einzelnen Maßnahmen und Interventionen sollte zur Qualitätssicherung und Qualitätssteigerung regelmäßig durch repräsentative Umfragen überprüft werden. Zur Gestaltung optimaler Präventionsstrategien ist eine Vielzahl aufeinander abgestimmter Maßnahmen notwendig. Die Erkenntnisse, die aus den Ergebnissen der vorliegenden Umfrage geschlossen werden, führen zu folgenden Empfehlungen:

1. Durchführung repräsentativer Stichproben über den Folatspiegel im Blut von Frauen im gebärfähigen Alter, um die Häufigkeit von Folatmangel erfassen zu können;
2. Diskussion über Möglichkeiten, die Aufnahme von Folsäure über eine Supplementation von Grundnahrungsmitteln zu steigern;
3. Erhebung flächendeckender repräsentativer Daten über die Prävalenz von NRD in Deutschland;
4. Folsäure-Informations-Kampagnen zur Erhöhung des Informationsstandes der Bevölkerung;
5. Gezielte Werbung durch Massenkommunikationsmedien z.B. durch Plakate, Information durch Radio und TV Spots, Verteilen von Flyern z.B. in Fußgängerzonen und das Auslegen von Informationsmaterial in Wartezimmern;
6. Verteilung von Folsäurepräparaten an junge Frauen mit Kinderwunsch;
7. Fortbildungsveranstaltungen für niedergelassene Mediziner und freie Hebammen um deren Rolle in der Prävention zu stärken;
8. Interaktive Maßnahmen wie die Durchführung von Mitmach-Aktionen zur Förderung des handlungsorientierten Lernens;
9. Ausbau und Förderung zielgruppenspezifischer Arbeit mit besonders gefährdeten Gruppen unter Anpassung des veränderten Kommunikations- und Freizeitverhaltens durch z.B. Vernetzung mit sozialen Netzwerken;
10. Gezieltes Aufgreifen der Thematik im Schulunterricht;
11. Nutzen besonderer Anlässe wie z.B. Muttertag um gezielte Informationsaktionen zu starten.

5. Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-023_S3_Diabetes_und_Schwangerschaft_04-2008_04-2011.pdf. Stand 03.07.2012
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-041_S1_Epilepsie__erster_Anfall_und_Epilepsien_im_Erwachsenenalter_10-2008_10-2013.pdf. Stand 03.07.2012
3. Arbeitskreis Folsäure und Gesundheit; www.ak-folsaeure.de; Stand: 12.12.2010
4. Baerlocher K, Eichholzer M, Lüthy J, Moser U, Tönz O. Folsäure:Expertenbericht der Eidgenössischen Ernährungskommission zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten. Bundesamt für Gesundheit, Bern, 2002.
5. Bässler K.H., Golly I., Loew D., Pietrzik K.: Vitamin- Lexikon. Für Ärzte, Apotheker und Ernährungswissenschaftler. 3. Aufl., München, Jena: Urban & Fischer, 2002
6. Bässler KH: Enzymatic effects of folic acid and vitamin B12, Institute of Physiological Chemistry, university of mainz, Germany; Int J Vitam Nutr Res. 1997;67(5):385-8.
7. Bartholdi D. : Isolierte Fehlbildungen und Fehlbildungssyndrome. Pädiatrie 6/10; 4-8
8. Begenau J., Hahn D., Maschewsky- Schneider U., Ducki A, Babitsch B., Helfferich C., Hendel- Kramer A., Hinze L., Tomaszewski K., Hagemann-White C., Hantsche B. et al.: Verbundprojekt zur gesundheitlichen Situation von Frauen in Deutschland. Im Auftrag des Bundesministeriums für Jugend, Familie, Senioren und Frauen. Berlin 1999; 305- 307
9. Bender DA. Novel functions of vitamin B6; Proc Nutr Soc. 1994 Nov;53(3):625-30
10. Bergmann RL, Kamtsiuris P, Bergmann KE, huber M, Dudenhausen JW: Kompetente Eltern: Erwartung von jungen Eltern an die Beratung in der Schwangerschaft und an die Entbindung. Z. Geburtshilfe Neonatologie, 2000; 204:60-6.
11. Bernstein L.H., Gutstein S., Weiner S.V.: Gamma Glutamyl Carboxypeptidase (Conjugase), the Folic Acid- Releasing Enzyme of Intestinal Mucosa. The American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 23, No. 7, july, 1970; 919-925
12. Berry, R.J. et al: Prevention of neural- tube defects with folic acid in China, 1999. The New England Journal of Medicine, 341, 20, 1485-1490
13. Biesalski H.K, Fürst P., Kasper H., Kluthe R., Pöler W., Puchstein C., Stähelin H.B: Ernährungsmedizin -nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer.Thieme Verlag, 3. Auflage 2004; 150- 158
14. Biesalski H.K; Köhrle J.; Schürmann K.: Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Prävention und Therapie mit Mikronährstoffen, 2002. Stuttgart: Thieme Verlag

15. Blom HJ: Folic acid, methylation and neural tube closure in humans; Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2009 Apr;85(4):295-302
16. Blom HJ: Determinants of plasma homocysteine; Am J Clin Nutr. 1998 Feb;67(2):188-9
17. Botto, L.D. et al.: Neural- tube Defects, 1999. The New England Journal of Medicine, 341,20,1509-1519
18. Brönstrup A.:Folat und Folsäure: Herausforderung für die Praxis; Ernährungsumschau 9/07;538-544.
19. Buccimazza SS, Molteni CD, Dunne TT, Viljoen DL: Prevalence of neural tube defects in Cape Town, South Africa. Teratology. 1994 Sep;50(3):194-9.
20. Bützer P.: Dynamik von Vitamin B12, Cobalamin. Januar 2008. www.isitech.com Stand: 20.12.2010
21. Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV). Versorgung der deutschen Bevölkerung mit Folsäure noch immer ungenügend. BgVV Pressedienst 10/00
22. Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV). Neues Informationsfaltblatt: Zum Kinderwunsch gehört Folsäure! BgVV Pressedienst 08/2001
23. Bundesinstitut für Risikobewertung. Bfr. www.bfr.bund.de. Stand: 02.01.2011
24. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Folsäureversorgung der deutschen Bevölkerung. Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben. BfR-Wissenschaft 01/2005
25. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Folsäurestatus in Europa und Möglichkeiten der Intervention. Bericht des BfR vom 18. Januar 2007.
26. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Ausgewählte Fragen und Antworten zu Folsäure - FAQ des BfR vom 22. Februar 2007
27. Burger, M., Weißenborn, A., Klemm, C., Przyrembel, H., Mensink, G.: Möglichkeiten zur Verbesserung der Folatversorgung - eine Mehlanreicherung auch für Deutschland? Ernährungs-Umschau 51, 318-324 (2004)
28. Busby A., Armstrong B., Dolk H., Armstrong N., Haeusler M., Berghold A., Gillerot Y., Baguette A., Gjerga R., Barisic I., Christiansen M., Goujard J., Steinbicker V., Rosch C., McDonnell R., Scarano G., Calzolari E., Neville A., Cocci G., Bianca S., Gatt M., De Walle H., Braz P., Latos-Bielenska A., Gener B., Portillor I., Addor M.C., Abramsky L., Ritvanen A., Robert-Gnansia E., Daltveit A.K., Aneren G., Olars B., Edwards G.; Preventing neural tube defects in Europe: A missed opportunity. Reproductive Toxicology 20 (2005); 393-402
29. Centrum für Humangenetik; www.chgen.de, Stand: 20.12.2010
30. Chatkupt S, Skurnick JH, Jaggi M, Mitruka K, Koenigsberger MR, Johnson WG: Study of genetics, epidemiology, and vitamin usage in familial spina bifida in the United States in the 1990s. Neurology. 1994 Jan;44(1):65-70.
31. Chandler CJ, Wang TT, Halsted CH: Pteroylpolyglutamate hydrolase from human jejunal brush borders. Purification and characterization. J Biol Chem. 1986 Jan 15;261(2):928-33.
32. Charles D. et al: Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer. British medical Journal 2004/329/ S. 1375-1376
33. Chiang PK, Gordon RK, Tal J, Zeng GC, Doctor BP, Pardhasaradhi K, McCann PP: S- Adenosylmethionine and methylation, FASEB J, 1996 Mar;10(4):471-80

34. Coad Jane, Dunstall Melvin: Anatomie und Physiologie für die Geburtshilfe. Urban und Fischer .1. Auflage,2007; 330-332
35. Coburn SP, Townsend DW: A multicompartiment model of vitamin B6 metabolism; Prog Food Nutr Sci. 1988; 12(3):227-42
36. Cole B.F., Baron J.A., Sandler R.S., Haile R.W., Ahnen D.J., Bresalier R.S., McKeown-Eyssen G., Summers R.W., Rothstein R.I., Burke C.A., Snover DE.C., Church T.R., Allen J.I., Robertson D.J., Beck G.J., Bond J.H., Byers T., Mandel J.S., Mott L.A., Pearson L.H., Barry E.I., Rees R.S., Marcon N., Saibil F., Ueland P.M., Greenberg E.R.: Folic Acid for the Prevention of Colorectal Adenomas –a randomized clinical trial. JAMA, June 6, 2007; 297/21 ; 2351-59
37. Coll O, Pisa S, Palacio M, Quintó L, Cararach V: Awareness of the use of folic acid to prevent neural tube defects in a Mediterranean area. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 aug 10;115(2):173-7.
38. Cox EV, White AM: Methylmalonic acid excretion: an index of vitamin B12 deficiency; Lancet. 1962 Oct 27;2(7261):853-6
39. Cragan JD, Roberts HE, Edmonds LD, Khoury MJ, Kirby RS, Shaw GM, Velie EM, Merz RD, Forrester MB, Williamson RA, Krishnamurti DS, Stevenson RE, Dean JH: Surveillance for anencephaly and spina bifida and the impact of prenatal diagnosis- United States, 1985-1994Surveill Summ. 1995 Aug 25, 44(4):1-13.
40. Czeizel, A.E.; Dudas, I.: Prevention of the first occurrence of neural- tube defects by periconceptional vitamin supplementation, 1992. New England Journal of Medicine (327), 26, 1832-1835
41. Dachliga Homocystein; www.dach-liga-homocystein.org; Stand: 10.12.2010
42. De Bree A, Versxchuren WM, Bjorke-Monsen AL, van der Put NM, Heil SG, Trijbels FJ, Blom HJ: Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample; Am J Clin Nutr. 2003 Mar;77(3):687-93
43. De Franchis R, Buoninconti A, Mandato C, Pepe A, Sperandeo MP, Del Gado R, Capra V, Salvaggio E, Andria G, Mastroiacovo P: The C677T mutation of the 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase gene is a moderate risk factor for spina bifida in Italy; J Med Genet. 1998 Dec;35(12):1009-13
44. De Jong- Van den Berg LT, Hernandez- Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA: Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women. Am J Obstet Gynecol. 2005 Jan;192(1):121-8.
45. De Kun L., Daling J.R, Fantel A.G., Hickok D.E., Mueller B.A., Weiss N.S.: Periconceptional multivitamin Use in Relation to the Risk of Congenital Urinary Tract Anomalies, Epidemiology, May 1995, Vo. 6, N°3. Lippincott : 212-218
46. De la Haba G, Cantoni GL: The enzymatic synthesis of S- adenosyl L- homocysteine from adenosine and homocysteine; J Biol Chem. 1959 Mar;234(3):603-8
47. De Wals P., Fassiatou Tairou, Van Allen M.I., Uh S.H., Lowry R.B., Sibbals B., Evans J.A., Van den Hof M.C., Zimmer P., Crowley M., Fernandez B., Lee N.S., Niyonsenga: Reduction in neural- tube defects after folic acid fortifikation in Canada. N Engl J Med 357;2. www.nejm.org july 12,2007; 135-142
48. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.: Deutschland ist kein „Vitaminmangel Land“. DGE aktuell 17/ 2003

49. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.: Maßnahmen zur Verbesserung der Folatversorgung in Deutschland. DGE aktuell 17/2006
50. DocCheck Litbot. www.litbot.doccheck.com. Stand: 12.01.2011
51. Dröscher S.: Untersuchung zu Neuralrohrdefekten. Analyse der Daten des Fehlbildungsmonitoring Sachsen - Anhalt, Dissertation 2008, Medizinische Fakultät der Otto- von- Guericke- Universität, Magdeburg
52. Ebbing M. et al. Cancer Incidence and Mortality after treatment with folic acid and Vitamin B12. JAMA. 2009; 302(19):2119–2126.
53. Egen V.: Die Prophylaxe von Neuralrohrdefekten durch Folsäure. Umsetzung eines medizinischen Forschungsergebnisses in die Praxis. Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Universität München, München 1999
54. Egert V., Hasford J.: Prevention of neural tube defect: effects of an intervention aimed at implanting the official recommendations. Soz-Präventivmedizin 2003;48:24.
55. Eichholzer M.: Prophylaxe von Neuralrohrdefekten - immer noch ungenügend. Public Health. Pädiatrie 4/06: 22-25
56. Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B, Olsson H, Wirfalt E: High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal woman in the Malmo Diet and Cancer cohort. AM J Clin Nutr 2007; 86: 434-43
57. EUROCAT: european surveillance of congenital anomalies. URL: www.eurocat-network.eu; Stand: 24.10.2010
58. Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt. URL: www.angeborenefehlbildungen.com; Stand: 10.11.2010
59. Figueiredo J.C., Grau M.V., Haile R.W., Sandler R.S., Summers R.W., Bresalier R.S., Burke C.A., McKeown-Eyssen G.E., Baron J.A.: Folic Acid and Risk of Prostate Cancer: Results From a Randomized Clinical Trial; J Natl Cancer Inst 2009; 101, N°6: 432-435
60. Flatz G, Sukthomya C: Fronto- ethmoidal encephalomeningoceles in the population of Northern Thailand; Humangenetik 11 (1970);1-8
61. Folsäureversorgung in Deutschland ist unzureichend. Presseinformation des BfR 30/2005 vom 27. September 2005. URL: www.bfr.bund.de/cms5w/sixcms/detail.php/6844. Stand: 23.11.2010
62. Food an Nutrition Board: Folic acid - Biochemistry and Physiology in Relation to the Human Nutrition Requirement; National Research Council, Proceedings of a Workshop on Human Folate Requirements; Washington, D.C., 1975
63. Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund. URL: [www. http://fke-do.de/](http://fke-do.de/); Stand 13.09.2012
64. Franke C, Verwied- Jorky S, Campoy C, et al.: Dietary intake of natural sources of docosahexaenoic acid and folate in pregnant women of three European cohorts. Ann Nutr Metab 2008; 53: 167-74
65. Geburtenregister Mainzer Modell. URL: www.mainzermodell.de; Stand: 23.11.2010
66. Gehrman- Gödde, S.; Gries, F.A.: die Ernährung der Schwangeren unter besonderer Berücksichtigung kritischer Nährstoffe, 2001. Der Gynäkologe, 34, 3, 229-243
67. GE: Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung,

- Schweizerische Vereinigung für Ernährung : Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 3. Auflage, Frankfurt a.M., Umschau/ Braus, 2008
68. Genzel- Boroviczeny O., Hachmeister A.: Unverändertes Risiko für Neuralrohrdefekte. Mangelhafte Umsetzung der Empfehlung zur Folsäureprophylaxe in der Frühschwangerschaft. *Kinderärztliche Praxis* 1997;1:6-9.
 69. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. URL: www.gbe-bund.de; Stand: 14.12.2010
 70. Giovannucci E., Stampfer M.J., Colditz G.A., Hunter D.J., Fuchs C., Rosner B.A., Speizer F.E., Willett W.C.: Multivitamin use, folate and colon cancer in women in the Nurses Health Study. *Ann Intern Med.*1998, Oktober,1; 129; N°7: 517-524
 71. Gregory JF 3rd, Kirk JR: the bioavailability of vitamin B6 in foods; *Nutr Rev.* 1981 Jan; 39(1):1-8
 72. Gutzwiller F., Boppart I., Grob PJ, Marguerat P.: Früherfassung kindlicher Missbildungen des Rückenmark und des Gehirns: das AFP- Screening. *Schweizer Ärztezeitung* 1985. 66: 274-283
 73. Hall JG, Friedmann JM, Kenna BA, Popkin J, Jawanda M, Arnold W (1988) Clinical, genetic, and epidemiological factors in neural tube defects. *Am J Hum Genet* 43: 827-837
 74. Hall JG, Solehdin F (1998a) Genetics of neural tube defects. *Mental Retard Dev disabil Res Rev* 4: 269-281
 75. Hall J, Solehdin F (1998b) Folic acid for the prevention of congenital anomalies. *Eur J Pediatr* 157: 445-450.
 76. Hamm MW, Mehansho H, Henderson LM: Transport and metabolism of pyridoxamine phosphate in the small intestine of the rat; *J Nutr.* 1979 Sep;109(9):1552-9.
 77. Heinz J.: Fehlbildungsprävention durch Folsäure- Kenntnisstand und geübte Einnahmepaxis von Frauen in Sachsen- Anhalt. Diplomarbeit an der Hochschule Anhalt (FH), 2001. Bernburg.
 78. Heinz J., Kästner S., Seewald M., Pötzsch S.: Unzureichende Umsetzung der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme zur Prävention von Neuralrohrdefekten; 2006, *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*,66,2,156-162
 79. Herbert V: Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians; *Am J Clin Nutr.* 1994 May;59(5 Suppl):1213S-1222S
 80. Herbert V., Vitamin B-12: plant sources, requirements, and assay; *Am J Clin Nutr.* 1988 Sep;48(3 Suppl):852-8.
 81. Herrmann w., Obeid R.: Die obligatorische Folsäurefortifikation von Nahrungsmitteln: Ein in Deutschland kontrovers diskutiertes Thema; *Dtsch Ärztebl Int* 2011; 108(15): 249-54; DOI: 10.3238/arztebl.2011.0249
 82. Hesecker H., Stahl A.: Folat: Physiologie, Vorkommen, Analytik, Referenzwerte und Versorgung in Deutschland; *Ernährungsumschau* 6/2007; 336-43
 83. Hoffbrand A. V., Pettit J.E., Moss P.A.H., Hoelzer D.: *Grundkurs Hämatologie.* Blackwell Verlag. 2. aktualisierte und erweiterte Auflage 2003 ; 41-54
 84. Hoffbrand A.V., Weir D.G.: The history of folic acid, 2001. *British Journal of Haematology*, 13, 3 579-589
 85. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY: Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube

- defects. JAMA. 2001 Jun 20; 285(23):2981-6. Erratum in JAMA 2001 Nov 14;286(18):2236.
86. Hubner RA, Houlston RS: Folate and colorectal cancer prevention. Br J Cancer 2009; 100: 233-9
 87. ICBDSR: International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. URL: <http://www.icbdsr.org>. Stand: 06.02.2010
 88. Infomed- Verlags AG. URL: www.infomed.org; Stand: 07.02.2011
 89. Institute of Medicine: Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC, National Academy Press, 2000, 150-95
 90. Jägerstad M, Lindstrand K, Westesson AK: Hydrolysis of conjugated folic acid by pancreatic "conjugase". Scand J Gastroenterol. 1972;7(7):593-7.
 91. Kahle K.: Folsäure: Mangel im Überfluss?. Seminararbeit 2003. Bayerische Julius- Maximilians- Universität Würzburg
 92. Kanev PM, Park TS: Dermoids and dermal sinus tract of the spine. Neurosurg Clin N Amer 6:359-366, 1995
 93. Kästner S., Fehlbildungsprävention durch Folsäure- Untersuchungen zur Umsetzung der Empfehlungen in der praktischen Beratung unter den Aptothecker(innen) Sachsen- Anhalts. Diplomarbeit an der Hochschule Anhalt (FH), 2001. Bernburg
 94. Keszei AP, Verhage BA, Heinen MM, Goldbohm RA, van den Brandt PA: Dietary folate and folate vitamers and the risk of pancreatic cancer in the Netherlands cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 1785-91
 95. Kim Y.: Role of folate in colon cancer development and progression. International Research Conference on food, Nutrition, and Cancer. American Society for Nutritional Sciences, 2003: 3731S-3739S
 96. Kinderchirurgie/ pediatric surgery- online. URL: www.kinderchirurgie.ch; Stand 20.10.2012
 97. Kirchler H.: Folsäuresubstitution bei Schwangeren und kindliche Neuralrohrdefekte. URL: <http://www.dr-kirchler.at/media/pdf/folsaeure.pdf> Stand: 25.11.2010
 98. Kirchler H.: Genetische Beratung und pränatale Diagnostik im System der vorbeugenden Medizin. URL: http://www.drkirchler.at/media/pdf/genetische_beratung.pdf. Stand: 25.11.2010
 99. Kirchler H.: Neuralrohrdefekte. URL: <http://www.dr-kirchler.at/media/pdf/neuralrohrdefekt.pdf>. Stand: 25.11.2010
 100. Kirchler H.: Methoden der pränatalen Diagnostik. URL: <http://www.dr-kirchler.at/media/pdf/diagnostik.pdf>. Stand: 25.11.2010
 101. Kirchler H.: Folsäuresubstitution bei schwangeren und kindliche Neuralrohrdefekte. URL: <http://www.dr-kirchler.at/media/pdf/folsauresubstitution.pdf>. Stand : 25.11.2010
 102. Kirschner W.: Ernährungssituation und Ernährungswissen bei Schwangeren. Ernährung und Medizin. 2003; 18; 71-76
 103. Köhn A.: Untersuchung zum Kenntnisstand von Schülerinnen und Schülern Sachsen- Anhalts über Mikronährstoffe unter Berücksichtigung ihrer präventiven Bedeutung während der Schwangerschaft. Diplomarbeit an der Hochschule Magdeburg- Stendal (FH), 2005

104. Koletzko B., von Kries R.: Prävention von Neuralrohrdefekten in der Frühschwangerschaft. *Der Frauenarzt*. 1994; 35,1007-1010
105. Koletzko B., von Kries R.: Prävention von Neuralrohrdefekten durch Folsäurezufuhr in der Frühschwangerschaft. *Der Kinderarzt*, 1995; 26,2,187-190
106. Koletzko B., Pietrzik K.: Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr. *Deutsches Ärzteblatt* 2004. Jg.101/ Hef 23; A1670- A1681
107. Kräutler B.: Vitamin B12: chemistry and biochemistry; *Biochem Soc Trans.* 2005 Aug;33(Pt 4):806-10.
108. Landtag des Saarlandes. 13. Wahlperiode. Drucksache 13/1474(13/1399). 17.07.2007. Antwort zu der Anfrage der Abgeordneten Isolde Ries (SPD) betr. Folsäure Prophylaxe. Abrufbar im Internet. URL: http://www.spd-saar.de/index.php?id=1580&file=0A382B0&no_cache=1&uid=3079. Stand: 12.01.2011
109. Ledochowski M., Stanger O.(eds.): *Klinische Ernährungsmedizin*. Springer Verlag, 2010; 517-564
110. Lochbihler H.: Die angeborene Querschnittslähmung- ein Problem das nur interdisziplinär behandelt werden kann. URL: www2.klinikum-augsburg.de; Stand: 13.02.2011
111. Lopez- Carnelo J.S., Orioli I.M., da Graca D.M. et al.: Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet A*, 2005, 135, 120-5
112. Lux R., Walter U.: Präventionsstrategien durch Anreicherung von Grundlebensmitteln mit Iod, Fluorid und Folsäure: eine Chronologie. *Ernährungs- Umschau* 52 (2005),11; 444-447
113. Martinez M, Cuskelly GJ, Williamson J, Toth JP, Gregory JF 3rd: Vitamin B6 deficiency in rats reduces hepatic serine hydroxymethyltransferase and cystathionine beta- synthase activities and rates of in vivo protein turnover, homocysteine remethylation and transsulfuration; *J Nutr*. 2000 May;130(5):1115-23.
114. Martinez- Frias ML, Urioste M, Bermejo E, Sanchis A, Rodriguez- Pinilla E: Epidemiological analysis of multi-site closure failure of neural tube in humans; *Am J Med Genet*. 1996 Dec 2;66(1):64-8
115. Marzusch K., Dietl J., Klein R., Hornung D., Neuer A., Berg PA: Recurrent first trimester spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a pilot study of treatment with intravenous immunoglobulin; *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996 Nov;75(10):922-6.
116. Max Rubner Institut. URL: www.mri.bund.de; Stand: 16.01.2011
117. Mettler S.: Infoblatt Folsäure. *Swiss Forum for Sport Nutrition*, Juli 2010. URL: www.sfsn.ethz.ch, Stand 12.12.2010
118. Mioriuka SG, Langman LJ, Keren ES, Miner SE, Mamer OA, Delgado DH, evrovski J, Ross HJ, Cole DE: Effects of folic acid fortification and multivitamin therapy on homocysteine and vitamin b(12) status in cardiac transplant recipients; *J Heart Lung Transplant*. 2004 Apr;23(4):405-12
119. Molloy A.M, Kirke P.N., Troendle J.F., Burke H., Sutton M., Brody L.C., Scott J.M., Mills J.L.: Maternal Vitamin B12 Status and Risk of Neural Tube Defects in a Population with High Neural Tube Defect Prevalence and No Folic Acid Fortifikation; *Pediatrics* 2009; 123; pp917-923

120. Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead AS, Ramsbottom D, Conley MR, Weir DG, Scott JM: Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations; *Lancet*, 1997 May 31;349(9065):1591-3
121. MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study, 1991. *The Lancet* (338), 8760, 131-137
122. Mudd SH, Levfy HL, Tangerman A, Boujet C, Buist N, Davidson- Mundt A, Hudgins L, Oyanagi K, Nagao M, Wilson WG: Isolated persistent hypermethioninemia; *Am J Hum Genet.* 1995 Oct;57(4):882-92
123. Nakatsu T, Uwabe C, Shiota K.: Neural tube closure in humans initiates at multiple sites; *Anat Embryol (Berl).* 2000 Jun;201(6):455-66.
124. Nöbel J.(2009): Prävention angeborener Fehlbildungen durch perikonzeptionelle Folsäureprophylaxe- Eine Untersuchung zum Kenntnisstand der Gynäkologen in Sachsen- Anhalt und Mecklenburg- Vorpommern, Diplomarbeit. URL: <http://www.gesundheitsfoerderung.info>. Stand: 03.07.2012
125. Oaks BM, Dodd KW, Meinhold CL, Jiao L, Church TR, Stolzenberg- Solomon RZ: Folate intake, post folic acid grain fortification, and pancreatic cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr* 2010: 91: 449-55
126. Oostra RJ, Baljet B, Hennekam RC: Congenital anomalies in the teratological collection of Museum Vrolik in amsterdam, The Netherlands. IV: closure defects of the neural tube; *Am J Med Genet.* 1998 Oct 30; 80(1):60-73
127. Open Drug Database. URL: www.ch.oddb.org; Stand: 26.10.2010
128. O' Rahilly, R.; Muller, F.: *Embryologie und Teratologie des Menschen*, 1999. Bern: Hans Huber
129. O' Rahilly, R.; Muller, F.: *Developmental stages in human embryos*. Carnegie Institution of Washington, 1987. Washington, D.C.
130. Ou CY, Stevenson RE, Brown VK, Schwartz CE, Allen WP, Khoury MJ, Rozen R, Oakley GP Jr, Adams MJ Jr.: 5,10 Methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism as a risk factor for neural tube defects; *Am J Med Genet.* 1996 Jun 28;63(4):610-4
131. Pietrizik K., Golly I., Loew D.: *Handbuch Vitamine: Für Prophylaxe, Therapie und Beratung*. Urban und Fischer. 1. Auflage 2008; 69-145
132. Pollak A., Birnbacher R., Gruber W., Zwiauer K.: Richtlinien zur Prävention von Neuralrohrdefekten durch perikonzeptionelle Folsäuresubstitution. *Gynäkologisch Geburtshilfliche Rundschau*, Basel 1998; 55-56
133. PubMed.gov: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>; Stand 14.11.2012
134. Queißer-Luft A.: Folsäure für ein gesundes Leben- von Anfang an- Geburtenregister Mainzer Modell; www.mainzermodell.de, Stand 23.05.2012
135. Raabe E.: Zusammenhang zwischen B-Vitaminen, Homocystein und Methylierungsstatus in Blut und Fruchtwasser bei Schwangeren mit normalem Schwangerschaftsausgang, Dissertation, 2009. Universität des Saarlandes
136. Ray J.G., Wyatt P.R., Vermeulen M.J., Meier C., Cole D.: Greater Maternal Weight and the Ongoing Risk of Neural Tube Defects After Folic Acid Flour Fortification. *Lippincott* 2005, Vol. 105, No.2; 261- 265

137. Ray J.G., Meier C., Vermeulen M.J., Boss S., Wyatt P., Cole D.: Association of neural tube defects and folic acid fortification in Canada. *Lancet* 2002, 360; 2047- 2048
138. Roberts HE, Moore CA, Cragan JD, Fernhoff PM, Khoury MJ: Impact of prenatal diagnosis on the birth prevalence of neural tube defects, Atlanta, 1990-1991; *Pediatrics*, 1995 Nov; 96(5 Pt 1): 880-3.
139. Rösch C. et al: Fehlbildungsprotektion durch Folsäure- Empfehlung und Realität. *Gesundheitswesen* 61, 1999; 82-85
140. Rösch C.: Aufgaben, Funktionen und Entwicklungsperspektiven eines populationsbezogenen Fehlbildungsregisters in Deutschland. Intere, unveröffentlichte Publikation des Fehlbildungsmonitoring Sachsen- Anhalt, 2003. Magdeburg
141. Rosenberg ICH: a history of the isolation and identification of folic acid (folate). *Ann Nutr Metab.* 2012;61(3):231-5.doi:10.1159/000343112. Epub 2012 Nov 26
142. Rote Liste 2009- Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte. Präparateliste. URL: <http://www.rote-liste.de>. Stand: 12.10.2011
143. Schäfer A.: Posttraumatische Belastungsreaktion bei Frauen nach einem Schwangerschaftsabbruch aus medizinischer Indikation; Dissertation 2008. Westfälische Wilhelms- Universität Münster; 2-3
144. Scheler- Hofmann et al: Einfluss sozioökonomischer Faktoren auf Schwangerschaftsplanung, Geburtsvorbereitung und Inanspruchnahme der Folsäureprophylaxe, 2006; *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 210, S5, Poster 88
145. Schmid A.: Vitamin B12: von Rindsleber, Nobelpreisen und Vegetariern. *Agroscope: Fachbericht Nr. 45; 16-17, 2007.* URL: http://www.agroscope.admin.ch/data/publikationen/pub_SchmidA_2007_16723.pdf. Stand 12.10.2010
146. Schneider H., Husslein P., Schneider K.T.M, Zimmermann R., Burkhard T.: Die Geburtshilfe. Springer Verlag. 3. Auflage, 2006; 119-123
147. Schneider H., Husslein P., Schneider K.T.M.: Die Geburtshilfe. Springer Verlag. 4. Auflage, 2011; 233-234
148. Schiller- Frühwirth, I., Johanson, T., Göbl, M., Reiselhuber, S., Wild, C. : Risiko und Nutzen von Folsäureanreicherung im Mehl in Österreich. HTA-Projektbericht 20, 2008
149. Seelig M.: Einige Untersuchungen zum Ernährungsverhalten von Schülerinnen und Schülern Sachsen- Anhalts unter besonderer Berücksichtigung des Kenntnisstandes der Fehlbildungsprotektion durch Folsäure. Diplomarbeit an der Hochschule Anhalt (FH), 2005. Bernburg
150. Seetharam B, Bose S, Li N: Cellular import of cobalamin (Vitamin B-12); *J Nutr.* 1999 Oct;129(10):1761-4
151. Selhub J, Dhar GJ, Rosenberg ICH: Gastrointestinal absorption of folate and antifolates. *Pharmacol Ther.* 1983;20(3):397-418.
152. Sierra EE, Goldman ID: Recent advances in the understanding of the mechanism of membrane transport of folates and antifolates. *Semin Oncol.* 1999 Apr;26(2 Suppl 6):11-23.

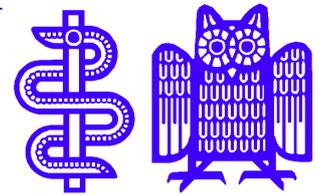
153. Sillender M, Pring DW: How effective was the Health Education Authority's folic acid campaign? *J Obstet Gynaecol.* 2000 May; 20(3):271-6.
154. Silink M, Reddel R, Bethel M, Rowe PB: Gamma- glutamyl hydrolase conjugase. Purification and properties of the bovine hepatic enzyme. *J Biol Chem.* 1975 Aug 10;250(15):5982-94.
155. Sitzmann FC: *Duale Reihe: Pädiatrie*, 2. Aufl. Stuttgart, Thieme; 2002
156. Sohn C., Holzgreve W., Tercanli S.: *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Thieme, 2. vollständig überarbeitete Auflage, 2003; 305
157. Sohn E.: Folic acid might be losing its sheen; *Los Angeles Times*, 11. May 2009
158. Schreier A.: Verhinderung von Neuralrohrdefekten durch Folsäure. Eine Information für Frauen mit Kinderwunsch. URL: http://www.drschreier.at/content/e81677/e96488/e96544/e96546/e96548/e96759/download/ger/info_folsaeure.pdf. Stand: 25.11.2010
159. Schuster K, Bailey LB, Mahan CS: Effect of maternal pyridoxine X HCl supplementation on the vitamin B6 status of mother and infant and on pregnancy outcome; *J Nutr.* 1984 May;114(5):977-88.
160. Smithells et al: Further experiences of vitamin supplementation for prevention of neural- tube defects recurrences, 1983. *The Lancet*, 1, 8332, 1027-1031
161. Smithells et al: Possible prevention of neural- tube defects by periconceptional vitamin supplementation, 1980. *The Lancet*, 1, 8164, 339-340
162. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J: Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography- mass spectrometry. *J Clin Invest.* 1988 Feb;81(2):466-74.
163. Statistisches Amt Saarland. URL: <http://www.saarland.de/63284.htm>. Stand: 10.09.2010
164. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B et al. Konsensuspapier der DACH-Liga Homocystein e.V. *J Kardiologie* 10:190-199, 2003.
165. Stefania A.: *Ernährung in der Schwangerschaft*, Medizinische Fakultät Charité- Universitätsmedizin Berlin, Dissertation, 2009
166. Stegmann K.: *Assoziationsstudien und Kandidatengenanalysen bei Neuralrohrdefekt*. Dissertation, 2000. Philipps- Universität Marburg; 4-22
167. Stengl S., Schmid A., Salzer H.: Folsäure zum Schutz vor Neuralrohrschlüssen: Informationsstand von Patientinnen und Ärzten; *Wien; Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2000;60(1):26-29.
168. Steinberg SE: Mechanisms of folate homeostasis. *Am J Physiol.* 1984 apr;246(4 Pt 1):G319-24.
169. Stolzenberg- Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, et al.: Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 895-904
170. Ströhle A., Wolters M., Hahn A.: Vitamin B₁₂ Mangel im höheren Lebensalter; *Ernährungsumschau*, 2004, 51, 3; 90-96
171. Thamm M., Mensink G.B.M., Thierfelder W.: Folsäureversorgung von Frauen im gebärfähigen Alter. *Gesundheitswesen* 61; Sonderheft 2:207-212, 1999
172. Tönz O. et al. : Folsäure zur Verhütung von Neuralrohrdefekten. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1996, 126: 177-187

173. Tönz O.: Vom Sinn und Zweck einer generellen Folsäure- Prophylaxe, 2002. Schweizerisches Medizinisches Forum, 13, 303-310
174. Tönz O.: Praktische Umsetzung der Folsäureprophylaxe. Aktuelle Probleme und Empfehlungen. Gynäkologie (Ars Medici) 2003, 5: 6-10
175. Tönz, O.: Prophylaxe der Neuralrohrdefekte und anderer Fehlbildungen. Praktische Umsetzung. Erfahrungen in der Schweiz, 2005. Der Gynäkologe, 38, 1, 53-59
176. Tolarova M. et al: reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins. Teratology 51, 1995; 71-78
177. Tsakayannis DE, Shamburger RC: Association of imperforate anus with occult spinal dysraphism. J Pediatr Surg 30:1010-1012, 1995
178. Ubbink JB, van der Merwe A, Delpont R, Allen RH, Stabler SP, Riezler R, Vermaak WJ: The effect of a subnormal vitamin B6 status on homocysteine metabolism; J Clin Invest. 1996 Jul 1;98(1):177-84
179. Van Allen MI, Boyle E, Thiessen P, McFadden D, Cochrane D, Chambers GK, Langlois S, Stathers P, Irwin B, Cairns E, MacLeod P, Delisle MF, Uh SH: The impact of prenatal diagnosis on neural tube defect (NTD) pregnancy versus birth incidence in British Columbia; J Appl Genet. 2006; 47(2): 151-8.
180. Verbraucher Service Bayern: Folat und Folsäure- bei Kinderwunsch unentbehrlich, 02.04.2008 URL: <http://www.verbraucherservice-bayern.de/information/ernaehrung-und-gesundheit/meldung/article/Folat-und-Folsaeure-bei-Kinderwunsch-unentbehrlich/>. Stand: 27.10.2010
181. Wald N.J., Law M., Jordan R.: Folic acid food fortification to prevent neural tube defects; Lancet, 1998, Vol. 351; Issue 9105; 834
182. Wang TT, Chandler CJ, Halsted CH: Intracellular pteroylpolyglutamate hydrolase from human jejunal mucosa. Isolation and characterization. J Biol Chem. 1986 Oct 15;261(29):13551-5.
183. Ward M, hutton J, Mc Donell R, Bachir N, Scallan E, O'Leary M, Hoey J, Doyle A, Delany V, Sayers G: Folic acid supplements to prevent neural tube defects: trends in East of Ireland 1996-2002. Ir Med J. 2004 Oct;97(9):274-6.
184. Waxmann S, Schreiber C: Characteristics of folic acid- binding protein in folate- deficient serum. Blood. 1973 aug;42(2):291-301.
185. Weißenborn A., Przyrembel H.: Folsäureversorgung der deutschen Bevölkerung. Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben, 2005. BfR- Wissenschaft 01/2005. Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin Weltgesundheitsorganisation (WHO). URL: www.who.int/en; Stand: 04.07.2012
186. Whitehead AS, Gallagher P, Mills JL, Kirke PN, Burke H, Molloy AM, Weir DG, Shields DC, Scott JM: A genetic defect in 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase in neural tube defects; QJM. 1995 Nov;88(11):763-6.
187. Williams J.L et al: Health Care Provider Knowledge and Practices Regarding Folic Acid, United States, 2002-2003, 2006. Maternal and Child Health Journal (10), S1, 67-72
188. Williams J.L. et al: Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States, 2003. Obstretical & Gynecological Survey (58), 2, 90-92

189. Wikipedia Die freie Enzyklopedie. URL: www.wikipedia.org; Stand: 25.02.2011
190. Wolpin BM, Wei EK, Ng K, et al. Prediagnostic plasma folate and the risk of death in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(19):3222–3228.
191. Wu K, Platz EA, Willett WC, et al.: A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1623-31

6. Anlagen

1. Fragebogen: Umfrage Folat-Initiative Saarland für Frauen im Alter zwischen 16 und 45 Jahren
2. Fragebogen: Umfrage Folat-Initiative Saarland für Ärztinnen und Ärzte für Allgemeinmedizin und Gynäkologie und Geburtshilfe



Umfrage Folat-Initiative Saarland für Frauen im Alter zwischen 16 und 45 Jahren

Wenn nicht anders angegeben, Zutreffendes bitte ankreuzen!

Alter: Jahre Größe: cm Gewicht: kg

Familienstand: allein lebend mit Partner(in) lebend mit Eltern lebend

Ausbildung: kein Schulabschluss Hauptschulabschluss Realschulabschluss
Abitur Hochschulabschluss

Aktuelles Nettoeinkommen:

keins weniger als 1000€ 1000-2000€ mehr als 2000€

Migrationshintergrund? ^{ja} ^{nein}

Rauchen Sie? ^{ja} ^{nein} Wenn ja, wie viele Zigaretten am Tag?

Trinken Sie regelmäßig Alkohol? ^{ja} ^{nein} Wenn ja, wie viel pro Woche? _____

Treiben Sie regelmäßig Sport? ^{ja} ^{nein}

Wenn ja, wie oft pro Woche? mal etwa Stunde(n)

Haben Sie besondere Ernährungsgewohnheiten (z.B. vegetarisch)? ^{ja} ^{nein}

Haben Sie Diabetes? ^{ja} ^{nein} Hatten Sie während einer Schwangerschaft Diabetes? ^{ja} ^{nein}

Sind Sie schwanger? ^{ja} ^{nein} Möchten Sie in absehbarer Zeit Kinder haben? ^{ja} ^{nein}

Sind Sie durch künstliche Befruchtung schwanger geworden? ^{ja} ^{nein}

Haben Sie Kinder? ^{ja} ^{nein} Wenn ja, wie viele? im Alter von _____ Jahren

Haben Sie Schwangerschaften abgebrochen? ^{ja} ^{nein} Wenn ja wie viele?

Hatten Sie Totgeburten? ja nein Wenn ja wie viele?

Sind bei Ihren Schwangerschaften Komplikationen aufgetreten? ja nein Wenn ja, welche?
Bluthochdruck (Präeklampsie) Blutung Sonstige _____

Sind bei Ihren Kindern Geburtsfehler festgestellt worden (z.B. Down-Syndrom, offener Rücken)? ja nein

Wenn ja, welche? _____

Haben Sie Vitaminpräparate **vor** der Schwangerschaft eingenommen? ja nein

Wenn ja, mit oder ohne Folsäure? Weiß ich nicht mehr

Haben Sie Vitaminpräparate **während** der Schwangerschaft eingenommen? ja nein

Wenn ja, mit oder ohne Folsäure? Weiß ich nicht mehr

Haben Sie schon von Folsäure oder Folat gehört? ja nein

Haben Sie schon jemals außerhalb einer Schwangerschaft Folsäure genommen? ja nein

In welchen Nahrungsmitteln kommt Folsäure vor?

Gemüse / Salat Obst Backwaren Fleisch

Andere _____

Wann sollte eine Frau Folsäure oder Folat einnehmen?

vor der Schwangerschaft während der Schwangerschaft gar nicht

Wenn ja, wie viel am Tag?

50 Mikrogramm 400 Mikrogramm 5 Milligramm Weiß ich nicht

Welcher Geburtsfehler wird durch einen Mangel an Folat verursacht?

Down Syndrom offener Rücken Herzfehler Krebs

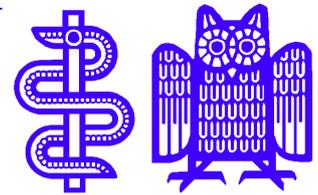
www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrallabor/

www.uniklinikum-saarland.de/imbei



Homocysteine Expert Panel e.V.
www.homocysteine-panel.org

Vielen Dank für Ihr Mitmachen bei der Umfrage!



Umfrage Folat-Initiative Saarland für Ärzte und Ärztinnen für Allgemeinmedizin und Gynäkologie und Geburtshilfe

Wenn nicht anders angegeben, Zutreffendes bitte ankreuzen!

Wieviele Patientinnen behandeln Sie durchschnittlich im Jahr?

Wieviele Schwangere betreuen Sie durchschnittlich im Jahr?

Wann stellen sich Schwangere zum ersten Mal bei Ihnen vor? In der SSW

Empfehlen Sie jungen Frauen, die nicht schwanger sind, die Einnahme von Folsäure? ja nein

Empfehlen Sie Schwangeren die Einnahme von Folsäure? ja nein

Empfehlen Sie stillenden Frauen die Einnahme von Folsäure? ja nein

In welchen Nahrungsmitteln kommt Folsäure vor?

Gemüse / Salat Obst Backwaren Fleisch

Andere _____

Bevorzugen Sie Folsäure oder Methylfolat?

Bevorzugen Sie Folat mit Vitamin B12 oder ohne Vitamin B12?

Welche Dosierung an Folsäure empfehlen Sie für Frauen, die nicht schwanger sind?

keine 50 µg 400 µg 1 mg

Welche Dosierung an Folsäure empfehlen Sie für Frauen, die schwanger sind oder stillen?

keine 50 µg 400-600 µg 5 mg

Wieviele Ihrer Patientinnen nehmen tatsächlich Folat? Etwa %

Wieviele Neuralrohrdefekte haben Sie bislang in Ihrer Praxis beobachtet?

Haben Sie jemals Folat- oder Vitamin B12-Mangel in Ihrer Praxis festgestellt?

Wie oft ungefähr?

Wie haben Sie einen Folat- oder Vitamin B12-Mangel festgestellt?

Blutbild klinische Symptome Serum-Spiegel andere _____

Kommentare: _____

PD Dr. Rima Obeid
www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrallabor/

PD Dr. Stefan Gräber
www.uniklinikum-saarland.de/imbei



Homocysteine Expert Panel e.V.
www.homocysteine-panel.org

Vielen Dank für Ihr Mitmachen bei der Umfrage!

7. Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Frau Juniorprofessor Dr. rer. med. Rima Obeid bedanken, die mir die vorliegende Arbeit ermöglicht hat und für deren stets motivierende Betreuung.

Mein Dank gilt auch Herrn PD Dr. med. Stefan Gräber, der mich bei der statistischen Auswertung der Daten fachlich unterstützte.

Herzlichen Dank möchte ich auch Frau C. Teunis aussprechen, die mir stets freundlich und hilfsbereit zur Seite stand.

Zu danken habe ich allen Frauen, Ärztinnen und Ärzten, die sich an der Umfrage beteiligt haben.

Insbesondere gilt mein Dank auch allen Personen und Institutionen, die mich bei der Verteilung der Umfragebögen unterstützt haben, insbesondere der Edith-Stein-Schule (Neunkirchen), BBZ (Merzig), KBBZ (Brebach), Dr. Walter- Bruch Schulen (St. Wendel), cts Schulzentrum St. Hildegard (Saarbrücken), Amt für Soziale Sicherheit (Homburg), Wendelinushof (St. Wendel), dem Saarländischen Hebammenverband e.V und der kath. Fachschule für Sozialpädagogik (Saarbrücken).

Ganz besonderer Dank gilt selbstverständlich meinem Mann und meiner Tochter für ihre Unterstützung und ihr Verständnis in allen Phasen dieser Arbeit.