

Aus dem Bereich Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med Jürgen Geisel

**Mikronährstoffkonzentrationen im Zusammenhang
mit anthropometrischen Messungen, Anämie und
sozioökonomischen Faktoren bei syrischen Kindern
im Vorschulalter**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2025

vorgelegt von: Marie Cecilia König
geb. am: 06.05.2000 in Rodewisch

Tag der Promotion: 17.07.2025

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Rima Obeid

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Zemlin

Widmung

Diese Dissertation widme ich meiner Familie, insbesondere meinem Großvater Herrn Gottfried Möckel. Sie ist nicht nur das Ergebnis meiner harten Arbeit, sondern auch ein Tribut an dich. Deine unermüdliche Unterstützung, Ermutigung und Zuversicht haben mich auf meinem Weg durch die medizinische Ausbildung inspiriert und gestärkt. Ohne deinen Mut und dein Vorbild einen neuen Anfang zu wagen wäre es vielleicht nie dazu gekommen. Danke, dass du immer an mich geglaubt hast und mir gezeigt hast, dass mit Leidenschaft und Entschlossenheit alles möglich ist. Diese Arbeit ist dir gewidmet, als Zeichen meiner Dankbarkeit und Liebe.

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	- 6 -
1.1. Deutsche Zusammenfassung.....	- 6 -
1.2. Abstract.....	- 8 -
2. Abkürzungsverzeichnis	- 10 -
3. Einleitung	- 11 -
3.1. Anämie im Alter von 1-5 Jahren	- 11 -
3.2. Ernährung und Wachstum im Alter von 1 - 5 Jahren	- 12 -
3.3. Makro- und Mikronährstoffe und deren Bedeutung für Anämie und Wachstum -	20 -
3.3.1. Das Zusammenspiel wichtiger Nährstoffe im C1-Stoffwechsel.....	- 21 -
3.3.2. Nährstoffe des C1-Stoffwechsels und ihre Bedeutung für Anämie und Wachstum.....	- 24 -
3.3.2.1. Vitamin B12	- 24 -
3.3.2.2. Folat	- 25 -
3.3.2.3. Cholin und Betain	- 26 -
3.3.2.4. Homocystein - Marker des Vitamin B12- und Folat- Metabolismus	- 27 -
3.4. Ziel und Fragestellung.....	- 29 -
4. Methode	- 30 -
4.1. Rahmenbedingungen.....	- 30 -
4.2. Studienteilnehmer	- 30 -
4.3. Material- und Datengewinnung	- 31 -
4.4. Durchführung der Homocystein- und Cystathionin-Messungen.....	- 34 -
4.5. Qualitätskontrollen	- 35 -
4.6. Datenanalyse	- 36 -
5. Ergebnisse	- 38 -
6. Diskussion	- 56 -
7. Stärken und Limitationen	- 62 -
8. Schlussfolgerung	- 63 -

Inhaltsverzeichnis

9. Anhang.....	- 65 -
9.1. Tabellen und Abbildungen	- 65 -
9.2. Fragebogen	- 68 -
10. Literaturverzeichnis	- 72 -
11. Wissenschaftliche Veröffentlichungen	- 79 -
12. Danksagung.....	- 79 -
13. Lebenslauf	- 81 -

1. Zusammenfassung

1.1. Deutsche Zusammenfassung

Besonders in Entwicklungsländern und Ländern in Krisengebieten sind die Prävalenzen von Anämie und Unterernährung und daraus folgend einer gestörten Wachstumsentwicklung bei Kindern besonders hoch. Wachstumsverzögerung, Untergewicht und Anämie haben nicht nur gesundheitliche Auswirkungen auf die betroffenen Individuen, sondern als Folge erhöhter Prävalenzen dieser Gesundheitszustände kann es auch zu negativen Auswirkungen auf die sozioökonomische Entwicklung einer Gesellschaft kommen. Mehrere Studien deuten bereits daraufhin, dass die Nährstoffe des C1-Metabolismus, Folat, Vitamin B12 und deren Marker, für das fetale Wachstum und die sich anschließende kindliche Entwicklung eine wichtige Rolle spielen. Ein Mangel dieser Mikronährstoffe führt zu einer Störung des Stoffwechsels und scheint das longitudinale Wachstum und die kognitive Entwicklung eines Kindes negativ zu beeinflussen. Ebenso spielen die Nährstoffe des C1-Stoffwechsels auch eine entscheidende Rolle für die Entstehung einer Anämie. Sowohl eine beeinträchtigte Wachstumsentwicklung bei Kindern als auch Anämie stellen Entwicklungsländer und Länder mit Krisengebieten vor große gesundheitliche Probleme. Die Bekämpfung von Anämie und eingeschränktem Wachstum bei Kindern ist in vielen Teilen der Welt bereits Ziel von Studien zur Bevölkerungsintervention.

Um Faktoren zu ermitteln, die mit dem Wachstum und Anämie bei syrischen Kindern im Alter zwischen 1 bis 5 Jahren in Zusammenhang stehen, führten wir eine Querschnittsstudie an 344 syrischen Kindern aus drei ambulanten Gesundheitszentren durch. Zwei der Gesundheitszentren sind lokalisiert im Süden Syriens in Damaskus, ein Gesundheitszentrum ist lokalisiert im Nordwesten Syriens in Hama. Mit Hilfe der gewonnenen Erkenntnisse können langfristig Möglichkeiten der Intervention geschaffen werden. Nach unserem Wissen gibt es derzeit nur wenige Studien, die potenzielle Risikofaktoren von Wachstumsverzögerung und Anämie sowie den Zusammenhang zwischen Mikronährstoffen des C1-Stoffwechsels, deren Markern, Anämie und Wachstumsentwicklung bei syrischen Kindern untersucht haben.

Mittels Fragebogen wurden sozioökonomische Einflussfaktoren und personenbezogene Daten der Eltern sowie Daten zu Schwangerschaft und Stillzeit ermittelt. Neben anthropometrischen Messungen der Kinder wurden Blutentnahmen zur Bestimmung des Blutbildes und der Konzentrationen von Plasma-Homocystein, Plasma-Vitamin B12, Plasma-Folat und deren Marker durchgeführt.

Die statistischen Ergebnisse ermittelten wir mit Hilfe des einseitigen Varianzanalyseverfahrens (ANOVA), des Chi-Quadrat-Tests und logistischen Regressionsanalyseverfahren.

In der untersuchten Population betrug die Prävalenz von Anämie 30,2%, 88 von 104 Kindern (84,6%) mit Anämie hatten gleichzeitig auch eine Mikrozytose, während in der gesamten untersuchten Population 214 von 329 Kindern (62,2%) eine Mikrozytose hatten. 32% der Kinder waren wachstumsverzögert (Height for Age Z-Score < -2), 16,3% waren untergewichtig (Weight for Age Z-Score < -2). Die Plasmakonzentrationen von Homocystein, Folat und Vitamin B12 betragen im Median (10., 90. Perzentile) 8,4µmol/l (5,6µmol/l; 12,3µmol/l), 24,0nmol/l (9,3nmol/l; 34,7nmol/l) beziehungsweise 198pmol/l (123pmol/l; 367pmol/l). Die Prävalenz erhöhter Homocystein-Plasma-Konzentrationen ($\geq 8,5\mu\text{mol/l}$), erniedrigter Plasma-Folat- (< 12,0nmol/l) und -Vitamin B12-Konzentrationen (< 148pmol/l) betrug 49,6%, 18,4% und 23,4%. Die Vitamin B12-Plasma-Konzentration war ein stärkerer Prädiktor der Plasma-Homocystein-Konzentration als die Plasma-Folat-Konzentration (Regressionskoeffizient β (95% KI): -0,219 (-0,288; -0,150) vs. 0,088 (0,009; 0,167)). Niedrige Z-Scores (< -2 Standardabweichungen) für die Größe im Alter (Wachstumsverzögerung) und das Gewicht im Alter (Untergewicht) wurden mit einem niedrigen Haushaltseinkommen, der Rekrutierung während der Wintersaison und der geografischen Lage (Rekrutierung im Nordwesten des Landes) in Verbindung gebracht. Anämie (50,5%) und erhöhte Homocystein-Plasma-Konzentrationen (61,1%) traten bei Kindern im Alter von 12 bis 23 Monaten häufiger auf als bei Kindern höherer Altersgruppen. Das Vorhandensein einer Anämie bei einem Kind war in der untersuchten Population nicht mit Wachstumsverzögerung oder Untergewicht assoziiert. Erhöhte Plasma-Konzentrationen von Homocystein und erniedrigte Folat- oder Vitamin-B12-Konzentrationen im Plasma erklärten nach Adjustierung für Störfaktoren weder Anämie noch Wachstumsverzögerung oder Untergewicht.

Bei syrischen Vorschulkindern im Alter von 1 bis 5 Jahren sind die Prävalenzen für Anämie, Wachstumsverzögerung und Untergewicht hoch. Die Beseitigung von Anämie, eingeschränktem Wachstum bei Kindern und Defiziten in der Versorgung mit Mikronährstoffen sollte auch in Syrien, insbesondere bei Kindern im Vorschulalter aus sozioökonomisch schwachen Familien und ihren Müttern als wichtige Aufgabe zur Prävention mangelhafter Gesundheitszustände in der Bevölkerung angesehen werden.

Schlagworte: Anämie, Anthropometrie, Folat, Homocystein, Kinder, Mikrozytose, Untergewicht, Vitamin B12, Vorschulalter, Wachstum, Wachstumsverzögerung.

1.2. Abstract

The prevalence of anemia and malnutrition and the resulting impaired growth development in children is particularly high in developing countries and countries with ongoing crisis. Stunting, underweight and anemia not only have an impact on the health of the affected individuals, increased prevalence of these health conditions can also have a negative impact on the socio-economic development of a society. Several studies already indicate that the nutrients of C1 metabolism, folate, vitamin B12 and their markers, play an important role in fetal growth and subsequent child development. The deficiency of these micronutrients leads to a metabolic disorder and appears to have a negative impact on a child's longitudinal growth and cognitive development. The nutrients of C1 metabolism also play a decisive role in the development of anemia. Both impaired growth in children and anemia pose major health problems for developing countries. Combating anemia and stunted growth in children is already the target of population intervention studies in many parts of the world.

To identify factors associated with growth and anemia in Syrian children aged 1 to 5 years, we conducted a cross-sectional study of 344 Syrian children from three public health centers to create long-term intervention opportunities using the knowledge gained. Two of the health centers are located in the south of Syria in Damascus and one health center is located in the northwest of Syria in Hama. To our knowledge, there are currently only a few studies that have investigated potential risk factors of growth retardation and anemia and the relationship between micronutrients of C1 metabolism, their markers, anemia and growth development in Syrian children.

Questionnaires were used to determine socio-economic factors and personal data of the parents as well as data on pregnancy and breastfeeding. In addition to anthropometric measurements of the children, blood samples were taken to determine the small blood count and the concentrations of plasma homocysteine, plasma vitamin B12, plasma folate and their markers. We determined the statistical results using the one-way analysis of variance (ANOVA) test, the chi-square test and logistic regression analysis methods.

In the population studied, the prevalence of anemia was 30.2%, 88 of 104 children (84.6%) with anemia also had microcytosis, while in the entire population studied, 214 of 329 children (62.2%) had microcytosis. 32% of the children were growth retarded (height for age z-Score < -2), 16.3% were underweight (weight for age z-Score < -2). The median (10th, 90th percentile) plasma concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 were 8.4µmol/l (5.6µmol/l, 12.3µmol/l), 24.0nmol/l (9.3nmol/l, 34.7nmol/l) and 198pmol/l (123pmol/l, 367pmol/l), respectively.

The prevalence of increased plasma homocysteine concentrations ($\geq 8.5\mu\text{mol/l}$), decreased plasma folate ($< 12.0\text{nmol/l}$) and vitamin B12 concentrations ($< 148\text{pmol/l}$) was 49.6%, 18.4% and 23.4%, respectively.

The plasma concentration of Vitamin B12 was a stronger predictor of plasma homocysteine concentration than the plasma concentration of folate (regression coefficient β (95% CI): -0.219 (-0.288, -0.150) vs. 0.088 (0.009, 0.167)). Low z-scores (< -2 standard deviations) for height for age (stunting) and weight for age (underweight) were associated with lower household income, recruitment during the winter season, and geographic location (recruitment in the northwest of the country). Anemia (50.5%) and elevated plasma homocysteine concentrations (61.1%) were more common in children aged 12 to 23 months than in children of older age groups. The presence of anemia in a child was not associated with stunting or underweight in this study. Elevated plasma concentrations of homocysteine and decreased plasma folate or vitamin B12 concentrations did not explain anemia, stunting or underweight after adjustment for confounding factors.

In Syrian preschool children aged 1 to 5 years, the prevalence of anemia, stunting and underweight is high. The elimination of anemia, stunted growth in children and micronutrient deficiencies should be considered an important task for the prevention of poor health conditions in the population in Syria, especially in preschool children from socioeconomically disadvantaged families and their mothers.

Keywords: anemia, anthropometry, children, folate, growth, homocysteine, microcytosis, preschool age, stunting, underweight, vitamin B12.

2. Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
BMIFA	Body Mass Index for Age
DHF	Dihydrofolat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
GCMS	Gaschromatografie Massenspektrometrie
HCY	Homocystein
HFA	Height for Age
HoloTC	Holotrans-Cobalamin
IF	Intrinsic Factor
KI	Konfidenzintervall
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
MS	Methionin-Synthase
MUAC	Mid Upper Arm Circumference
SAH	S-Adenosyl-Homocystein
SAM	S-Adenosyl-Methionin
SD	Standardabweichung
THF	Tetrahydrofolat
UNICEF	United Nations Children's Fund
WFA	Weight for Age
WFH	Weight for Height
WHO	World Health Organisation
Z	Studienzentrum

3. Einleitung

3.1. Anämie im Alter von 1-5 Jahren

Anämie ist definiert als ein Zustand, in dem die Zahl der Erythrozyten oder die Hämoglobin-Konzentration (Hb) nicht ausreicht, um den Sauerstoffbedarf des Körpers zu decken [71]. Dieser ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Dazu zählen Alter, Geschlecht, Aufenthalt in Höhenlagen, Schwangerschaft und Rauchen. Für Kinder im Alter von 6 bis 59 Monaten (< 5 Jahre) spricht man von Anämie ab einem Hb < 11,0g/dl. In dieser Altersklasse lässt sich Anämie einteilen in milde Anämie 10,0 bis 10,9g/dl, moderate Anämie 7,0 bis 9,9g/dl und schwere Anämie < 7,0g/dl [67]. Die weltweit häufigste Ursache für eine Anämie ist Eisenmangel, hervorgerufen durch unzureichende Eisenaufnahme mit der Nahrung. Des Weiteren kann auch ein Mangel anderer Mikronährstoffe (Folat, Vitamin B12, Vitamin A, Riboflavin) einer Anämie zugrunde liegen, verursacht durch die geringe Aufnahme dieser Mikronährstoffe mit der Nahrung oder durch Malabsorption. Auch Entzündungen, chronische Krankheiten und Infektionen (Malaria, Tuberkulose, HIV, parasitäre Erkrankungen), starker Blutverlust sowie Störungen der Hämoglobin- oder Erythrozyten-Synthese und der erythrozytären Lebensdauer können eine Anämie verursachen [67,71]. Risikofaktoren, welche die Entstehung einer Anämie begünstigen oder diese verstärken, sind geringe Bildung, Armut, kulturelle Normen, eine nicht qualitativ hochwertige Ernährung, mangelnde Hygiene, mangelnder Zugang zu sauberem Wasser und zu Gesundheitseinrichtungen. Hauptsächlich sind Säuglinge und Kinder, Schwangere, Frauen im Wochenbett, sowie menstruierende Mädchen und Frauen aus Entwicklungsländern betroffen [71]. Im Jahr 2019 hatten 39,8% der 6 bis 59 Monate alten Kinder (n = 269 Millionen) weltweit eine Anämie. In Syrien waren 2019 32,9% der unter 5-Jährigen (n = 601 000) betroffen [69]. Eine Anämie führt unter anderem zu Müdigkeit, Erschöpfung und verringerter Leistungsfähigkeit. Eine schwerwiegende Anämie kann die kognitive und motorische Entwicklung von Kindern negativ beeinflussen [71]. Demnach kann Anämie nicht nur als ein Indikator einer schlechten Nährstoffversorgung, sondern auch als ein Indikator gesundheitlicher Probleme herangezogen werden. Von der Prävalenz der Anämie in einer Bevölkerungsgruppe lässt sich auf den Gesundheitszustand der Bevölkerung schließen. Die World Health Organisation (WHO) klassifiziert anhand der Prävalenz von Anämie den Schweregrad der Auswirkung auf die Gesundheit der Bevölkerung (**Tabelle 1**) [67]. Bei hohen Prävalenzen in einer Bevölkerung ergeben sich, bedingt durch die negativen Folgen auf Leistungsfähigkeit und Entwicklung der Kinder, auch negative ökonomische Einflüsse auf Familien, Gemeinden und Länder [71].

Tabelle 1. Schweregradeinteilung für Anämie innerhalb einer Bevölkerungsgruppe anhand der Prävalenz [67].

normal	< 4,9%
leichtgradig	5% bis 19,9%
mittelgradig	20% bis 39,9%
schwerwiegend	> 40%

3.2. Ernährung und Wachstum im Alter von 1 - 5 Jahren

Die Wachstumsentwicklung eines Kindes wird anhand von Körpergröße und Gewicht, Body-Mass-Index (BMI) ($\text{BMI} = \text{Gewicht} / \text{Körpergröße}^2$) [26], Kopfumfang und mittleren Oberarmumfang (Mid Upper Arm Circumference, MUAC) [66] beurteilt. Der Verlauf des Wachstums wird durch wiederholte Messungen über mehrere Jahre hinweg beurteilt. Dabei sollten zur Interpretation nicht nur das Alter, sondern ebenso eventuell vorhandene klinische Symptome und die Größe der Eltern herangezogen werden [26].

Zum Vergleich mit der Norm dienen Perzentilenkurven [26]. Die WHO definiert diese im Rahmen der Multicentre Growth Reference Study von 1997 bis 2003 für den Zusammenhang von Gewicht und Alter (Weight for Age, WFA), Gewicht und Körpergröße (Weight for Height, WFH), Körpergröße und Alter (Height for Age, HFA), BMI und Alter (BMI for Age, BMIFA), Kopfumfang und Alter, sowie MUAC und Alter. Dafür wurden Daten von etwa 8500 Kinder von Geburt bis zum Alter von 71 Monaten aus den Ländern Brasilien, Ghana, Indien, Norwegen, Oman und USA herangezogen [16,65,66]. In **Abbildung 1** ist als Beispiel dafür die Perzentilenkurve für die Größe im Alter für Jungen und Mädchen, von Geburt bis zum Alter von 5 Jahren abgebildet. Abzulesen sind je nach Altersgruppe der Median (50. Perzentile), die 15. und 85. Perzentile, sowie die 3. und 97. Perzentile als Grenzwerte zum Pathologischen. Die Referenzwerte der WHO für Körpergröße und Gewicht (50. Perzentile) bei Kindern im Alter von 1 Jahr betragen 75,7cm bzw. 9,6kg bei Jungen und 74,0cm bzw. 8,9kg bei Mädchen. Im Alter von 5 Jahren liegen die Referenzwerte für Körpergewicht und Körpergröße (50. Perzentile) für Jungen bei 18,3kg bzw. 110,0cm und für Mädchen bei 18,2kg bzw. 109,4cm [65].

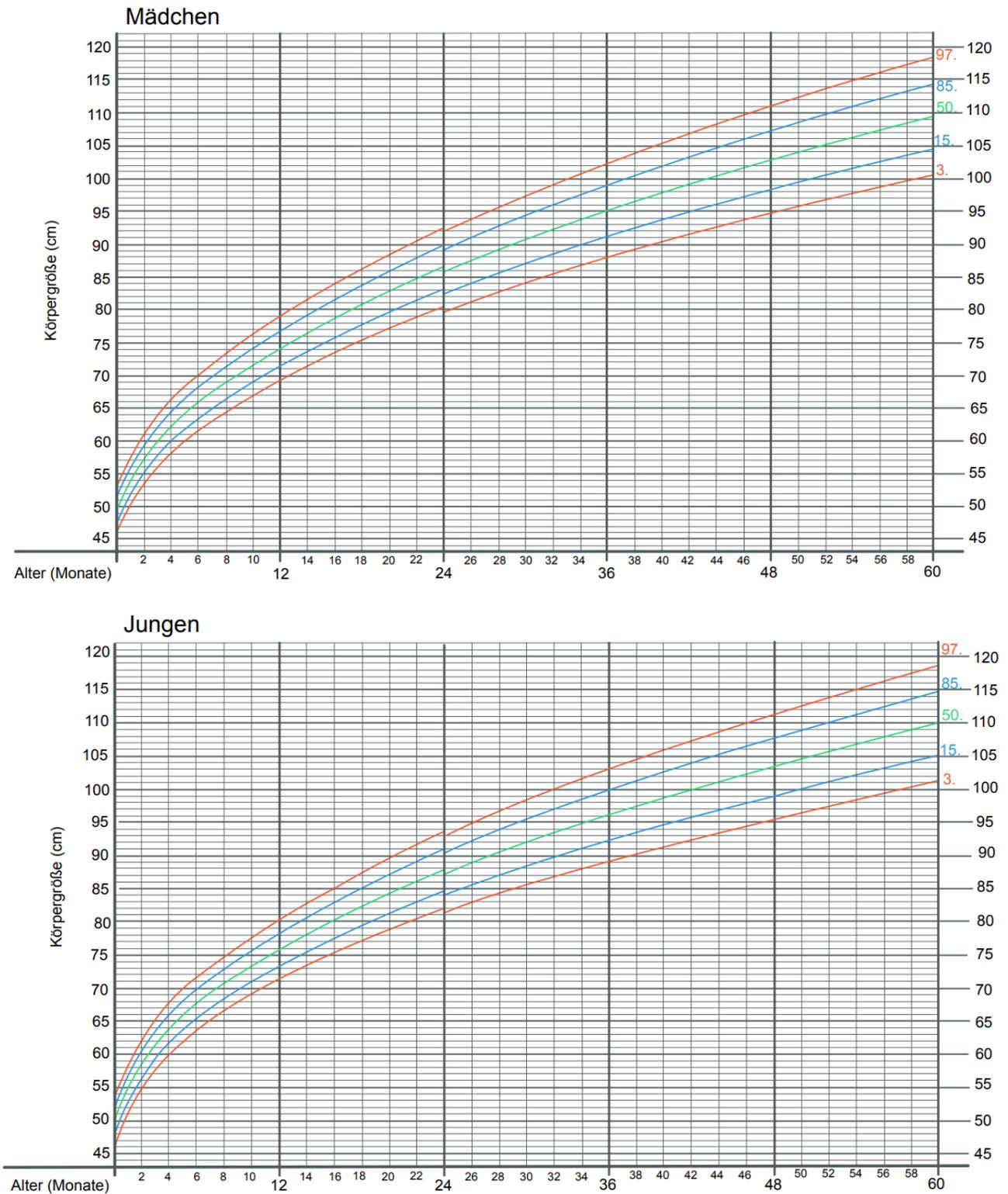


Abbildung 1. Perzentilenkurven der Körpergröße für Jungen und Mädchen von Geburt bis zum Alter von 5 Jahren.

Die 50. Perzentile zeigt den Median der entsprechenden Altersklasse. (Modifiziert nach [65]).

Um das Wachstum anhand anthropometrischer Messungen besser klassifizieren zu können werden Z-Scores berechnet. Dabei handelt es sich um die Angabe, um wie viele Standardabweichungen (SD) ein Wert von dem Mittelwert einer anthropometrischen Größe abweicht [40]. Die Z-Scores wurden im Rahmen der Multicentre Growth Reference Study der WHO definiert für WFA, WFH, HFA, BMIFA, Kopfumfang im Alter und MUAC im Alter [16,65,66]. Die WHO berechnet den Z-Score mit folgender Formel: $Z\text{-Score} = (X - m) / SD$ (X, untersuchter Wert; m, Mittelwert) [40]. Die Referenzwerte der WHO für Z-Scores für Jungen und Mädchen von Geburt bis zum Alter von 5 Jahren sind **Tabelle 2** für die Größe im Alter und **Tabelle 3** für das Gewicht im Alter zu entnehmen [65].

Tabelle 2. Referenzwerte des HFA Z-Scores für Jungen und Mädchen halbjährig von Geburt bis zum Alter von 5 Jahren.

Monat		-3 SD	-2 SD	-1 SD	Median	1 SD	2 SD	3 SD
0 (Geburt)	M:	44,2	46,1	48,0	49,9	51,8	53,7	55,6
	F:	43,6	45,4	47,3	49,1	51,0	52,9	54,7
6	M:	61,2	63,3	65,5	67,6	69,8	71,7	74,0
	F:	58,9	61,2	63,5	65,7	68,0	70,3	72,5
12 (1 Jahr)	M:	68,6	71,0	73,4	75,7	78,1	80,5	82,9
	F:	66,3	68,9	71,4	74,0	76,6	79,2	81,7
18	M:	74,2	76,9	79,6	82,3	85,0	87,7	90,4
	F:	72,0	74,9	77,8	80,7	83,6	86,5	89,4
24 (2 Jahre)	M:	78,7	81,7	84,8	87,8	90,9	93,9	97,0
	F:	76,7	80,0	83,2	86,4	89,6	92,9	96,1
30	M:	81,7	85,1	88,5	91,9	95,3	98,7	102,1
	F:	80,1	83,6	87,1	90,7	94,2	97,7	101,3
36 (3 Jahre)	M:	85,0	88,7	92,4	96,1	99,8	103,5	107,2
	F:	83,6	87,4	91,2	95,1	98,9	102,7	106,5
42	M:	88,0	91,9	95,9	99,9	103,8	107,8	111,7
	F:	86,8	90,9	95,0	99,0	103,1	107,2	111,2
48 (4 Jahre)	M:	90,7	94,9	99,1	103,3	107,5	111,7	115,9
	F:	89,8	94,1	98,4	102,7	107,0	111,3	115,7
54	M:	93,4	97,8	102,3	106,7	111,1	115,5	119,9
	F:	92,6	97,1	101,6	106,2	110,7	115,2	119,8
60 (5 Jahre)	M:	96,1	100,7	105,3	110,0	114,6	119,2	123,9
	F:	95,2	99,9	104,7	109,4	114,2	118,9	123,7

Die Daten sind Körpergröße in cm. (Modifiziert nach [65]).
HFA, Height for age; M, Jungen; F, Mädchen.

Tabelle 3. Referenzwerte des WFA Z-Scores für Jungen und Mädchen halbjährig von Geburt bis zum Alter von 5 Jahren.

Monat		-3 SD	-2 SD	-1 SD	Median	1 SD	2 SD	3 SD
0 (Geburt)	M:	2,1	2,5	2,9	3,3	3,9	4,4	5,0
	F:	2,0	2,4	2,8	3,2	3,7	4,2	4,8
6	M:	5,7	6,4	7,1	7,9	8,8	9,8	10,9
	F:	5,1	5,7	6,5	7,3	8,2	9,3	10,6
12 (1 Jahr)	M:	6,9	7,7	8,6	9,6	10,8	12,0	13,3
	F:	6,3	7,0	7,9	8,9	10,1	11,5	13,1
18	M:	7,8	8,8	9,8	10,9	12,2	13,7	15,3
	F:	7,2	8,1	9,1	10,2	11,6	13,2	15,1
24 (2 Jahre)	M:	8,6	9,7	10,8	12,2	13,6	15,3	17,1
	F:	8,1	9,0	10,2	11,5	13,0	14,8	17,0
30	M:	9,4	10,5	11,8	13,3	15,0	16,9	19,0
	F:	8,9	10,0	11,2	12,7	14,4	16,5	19,0
36 (3 Jahre)	M:	10,0	11,3	12,7	14,3	16,2	18,3	20,7
	F:	9,6	10,8	12,2	13,9	15,8	18,1	20,9
42	M:	10,6	12,0	13,6	15,3	17,4	19,7	22,4
	F:	10,3	11,6	13,1	15,0	17,2	19,8	23,0
48 (4 Jahre)	M:	11,2	12,7	14,4	16,3	18,6	21,2	24,2
	F:	10,9	12,3	14,0	16,1	18,5	21,5	25,2
54	M:	11,8	13,4	15,2	17,3	19,8	22,7	26,0
	F:	11,5	13,0	14,9	17,2	19,9	23,2	27,4
60 (5 Jahre)	M:	12,4	14,1	16,0	18,3	21,0	24,2	27,9
	F:	12,1	13,7	15,8	18,2	21,2	24,9	29,5

Die Daten sind Körpergewicht in kg. (Modifiziert nach [65]).
WFA, Weight for Age; M, Jungen; F, Mädchen.

Nach Empfehlung der WHO sollen Kinder ab Beginn der ersten Lebensstunde gestillt werden. Bis zum Alter von 6 Monaten sollte die Ernährung ausschließlich aus Muttermilch bestehen, danach sollte das Stillen mindestens bis zum zweiten Lebensjahr fortgesetzt werden. Im Alter von 6 bis 12 Monaten kann Stillen die Hälfte, im Alter von 12 bis 24 Monaten noch ein Drittel des Energiebedarfs abdecken und so einer Unterernährung vorbeugen. In den Jahren 2015 bis 2020 wurden weltweit nur 44% der Kinder im Alter von 0 bis 6 Monaten ausschließlich gestillt. Dabei könnten 820.000 Todesfälle von Kindern unter 5 Jahren verhindert werden, wenn alle Kinder innerhalb der ersten zwei Lebensjahre empfehlungsgerecht gestillt werden würden [70]. In ihrer Metaanalyse fanden Victora et al., dass Stillen Kinder vor Infektionen wie gastrointestinale Erkrankungen, respiratorische Erkrankungen und Mittelohrentzündungen sowie nekrotisierender Enterokolitis und plötzlichen Kindstod schützt. Als Langzeiteffekt war eine lange Stillzeit mit einem höheren IQ der Kinder assoziiert und könnte auch die Prävalenzen von Übergewicht und Diabetes bei Kindern reduzieren. Demnach hat empfehlungsgerechtes Stillen nicht nur positive Effekte auf die Gesundheit der Individuen, sondern auch auf die sozioökonomische Entwicklung einer Gesellschaft [61].

Tabelle 4 zeigt die empfohlenen Referenzwerte für die tägliche Aufnahme der Makronährstoffe (Proteine, Fette und Kohlenhydrate); **Tabelle 5** die der Mikronährstoffe Folat, Vitamin B12 und Cholin.

Tabelle 4. Referenzwerte der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) von Makronährstoffen für die Nahrungszufuhr bei Kindern im Alter von 1 bis 7 Jahre [18].

	tägliche Aufnahme	täglicher Energiebedarf	Nahrungsquellen
Protein	14 – 18g	15% [26]	Fleisch, Fisch, Milchprodukte, Eier, Getreideprodukte, Hülsenfrüchte
Fett	37 – 60g	30%	<i>gesättigte Fettsäuren:</i> tierische Lebensmittel <i>ungesättigte Fettsäuren:</i> pflanzliche Öle, Nüsse, Fisch
Kohlenhydrate	138 – 225g	50%	Obst, Gemüse, Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte, Kartoffeln, zuckerhaltige Lebensmittel

Tabelle 5. Referenzwerte der European Food Safety Authority (EFSA) von Mikronährstoffen für die Nahrungszufuhr bei Kindern im Alter von 7 Monaten bis 6 Jahren.

	tägliche Aufnahme	Nahrungsquellen
Vitamin B12 [5]	7 Monate – 6 Jahre: 1,5µg	Fleisch, Fisch, Milchprodukte, Eier, Leber
Folat [4]	7 – 11 Monate: 80µg DFE 1 – 3 Jahre: 90µg DFE 4 – 6 Jahre: 110µg DFE	Nüsse, Hülsenfrüchte, Blattgemüse, Sprossen, Tomaten, Orangen, Kartoffeln, Vollkornprodukte, Eier, Leber [18]
Cholin [9]	7 – 11 Monate: 160mg 1 – 3 Jahre: 140mg 4 – 6 Jahre: 170mg	Eier, Fisch, Fleisch, Vollkornprodukte, Gemüse, Früchte, Fette, Öle [58]

DFE, (dietary folate equivalent), Nahrungsäquivalente für Folat;
µg DFE = µg Nahrungsfolat + (1,7 x µg Folsäure) [4].

Unterernährung hat direkten Einfluss auf das Wachstum und die Entwicklung von Kindern und ist Ursache von fast der Hälfte aller Todesfälle von Kindern unter 5 Jahren weltweit [57]. Nach WHO manifestiert sich Unterernährung bei Kindern in 4 wesentlichen Formen: „Stunting“ (Wachstumsverzögerung), „Wasting“, Untergewicht und als Mangel an Mikronährstoffen. Die Ursache von Untergewicht kann eine Wachstumsverzögerung und/oder „Wasting“ sein, dementsprechend fasst die Bezeichnung Untergewicht beide Gesundheitszustände zusammen [72]. Durch häufige Infektionen und Krankheiten wird eine bestehende Unterernährung verstärkt und aufrechterhalten [57].

Untergewicht bezeichnet ein für das Alter zu niedriges Gewicht und ist definiert als WFA Z-Score < -2 SD des WHO Child growth standards Median [68].

Wachstumsverzögerung bezeichnet eine für das Alter zu geringe Körpergröße und ist definiert als HFA Z-Score < -2 SD des WHO Child growth standards Median [68]. Verglichen mit den WHO Child growth standards ist ein HFA Z-Score zwischen -2 und -3 als moderate Wachstumsverzögerung, ein HFA Z-Score < -3 als schwerwiegende Wachstumsverzögerung definiert [40]. Sudfeld et al. zeigten in einer Metaanalyse von 68 Studien aus 29 Entwicklungsländern, dass das Längenwachstum bei Kindern positiv mit der kognitiven und motorischen Entwicklung assoziiert ist [55]. Die Wachstumsverzögerung bei Kindern ist ein wichtiges Zeichen für eine mangelnde physische und kognitive Entwicklung innerhalb einer Gesellschaft [57].

Demnach hat eine Wachstumsverzögerung nicht nur Auswirkungen auf die Zukunft des Kindes in Form von höherem Krankheits- und Sterberisiko, verzögerter mentaler Entwicklung und schlechteren Bildungsergebnissen, sondern die Prävalenz von Wachstumsverzögerung ist auch entscheidend für die soziale und wirtschaftliche Entwicklung einer Gesellschaft. Die Ursachen einer Wachstumsverzögerung bei Kindern sind vielfältig und wirken meist über einen langen Zeitraum. Ursächlich können sein die Nährstoffversorgung der Mutter während der Schwangerschaft und des Stillens, die effektive Stillzeit des Kindes, familiäre Einflüsse, bis hin zu Zugang zu adäquater Gesundheitsversorgung, sauberem Trinkwasser und sanitären Einrichtungen. Besonders ausschlaggebend sind die ersten 1000 Tage im Leben eines Kindes (von Befruchtung der Eizelle bis zum 2. Geburtstag) [57,68].

Sind Kinder zu leicht für ihr Größe, spricht man ab einem WFH Z-Score < -2 SD des WHO Child growth standards Median von „Wasting“ [68]. Ein WFH-Z-Score, verglichen mit den WHO Child growth standards, zwischen -2 und -3 ist als moderates „Wasting“, ein WFH-Z-Score < -3 als schwerwiegendes „Wasting“ definiert [40]. „Wasting“ ist ein akut auftretender Ernährungszustand hervorgerufen durch schwerwiegenden Nährstoffmangel und/oder Krankheiten, vor allem Diarrhö. Dadurch kommt es wiederum zu negativen Einflüssen auf das Immunsystem, was den Gesundheitszustand verschlimmert, Krankheiten begünstigt und das Mortalitätsrisiko erhöht [68]. Oft kommt es zu saisonalen Unterschieden der Prävalenz. Hauptsächlich ist „Wasting“ ein gesundheitsgefährdendes Problem während des ersten Lebensjahres eines Kindes. Die höchsten Mortalitätsraten finden sich bei den unter 5-Jährigen, die an schwerwiegendem „Wasting“ leiden. Kinder mit „Wasting“ haben ein höheres Risiko einer Wachstumsverzögerung. Umgekehrt haben wachstumsverzögerte Kinder auch ein höheres Risiko für „Wasting“ [57].

Neben einer gestörten Wachstumsentwicklung ist auch ein Mangel an Mikronährstoffen für die Entwicklung von Kindern von Bedeutung. Das United Nations Children's Fund (UNICEF) spricht in diesem Zusammenhang auch von „hidden hunger“ (verstecktem Hunger). „hidden“, da die Auswirkungen davon meist erst zu spät erkannt werden. Dabei handelt es sich um einen Mangel an Mikronährstoffen, die essenziell für Wachstum, Entwicklung und Überleben sind. Weltweit sind etwa 340 Millionen Kinder unter 5 Jahren betroffen. Ausschlaggebend sind eine falsche Ernährung, die Art der Nahrung (tierische-/pflanzliche Quellen) oder eine eingeschränkte gastrointestinale Aufnahme der Mikronährstoffe. „Hidden hunger“ tritt sowohl in Entwicklungs- als auch in Industrieländern auf. Es sind mehr Studien notwendig um die wahre Ausbreitung von „hidden hunger“ bei Kindern zu bestimmen [57].

„Stunting“ und „Wasting“ bei Kindern im Alter unter 5 Jahren zählen zu den primären Messgrößen des Global Nutrition Monitoring Framework für die Überprüfung des Erreichens der weltweiten Ziele zur Reduzierung der Fehlernährung [68].

De Onis et al. etablierten, basierend auf den WHO Child growth standards, weltweite Grenzwerte zur Einteilung von Schweregraden für die Prävalenzen von Wachstumsverzögerung und „Wasting“ bei Kindern im Alter unter 5 Jahren (**Tabelle 6**) [17].

Tabelle 6. Schweregradeinteilung für „Stunting“ und „Wasting“ nach Prävalenz [17,64,68].

Stunting		Wasting	
Sehr niedrig	< 2,5%	Sehr niedrig	< 2,5%
Niedrig	2,5 bis < 10%	Niedrig	2,5 bis 5%
Mittel	10 bis < 20%	Mittel	5 bis < 10%
Hoch	20 bis < 30%	Hoch	10 bis < 15%
Sehr hoch	≥ 30%	Sehr hoch	≥ 15%

In ihrem Bericht zu weltweiter Mangelernährung 2023 gaben UNICEF, WHO und die World Bank Group an, dass im Jahr 2022 von den Kindern unter 5 Jahren weltweit 22,3% (148,1 Millionen) zu klein für ihr Alter (HFA Z-Score < -2) und 6,8% (45 Millionen) zu leicht für ihre Größe (WFH Z-Score < -2) waren. Im Jahr 2022 lebten 52% der wachstumsverzögerten Kinder und 70% der Kinder mit „Wasting“ in Asien. In Syrien waren im Jahr 2022 25,4% der Kinder unter 5 Jahren zu klein für ihr Alter (HFA Z-Score < -2) und im Jahr 2010 11,5% der Kinder zu leicht für ihre Größe (WFH Z-Score < -2) [64]. In einkommenschwachen Ländern haben nur wenige Kinder Zugang zu einer ausreichenden Nährstoffversorgung. Weniger als ein Viertel der Kinder im Alter von 6 bis 23 Monaten erhält, ihrem Alter entsprechend, regelmäßige und vielfältige Mahlzeiten. Dabei könnten durch eine ausreichende Versorgung mit Nährstoffen Mortalität und Morbidität, sowie das Risiko für chronische Krankheiten gesenkt und eine bessere Entwicklung gewährleistet werden [70].

In Europa lag die Prävalenz für moderate bis schwerwiegende Wachstumsverzögerung im Jahr 2022 bei 4% [64]. Trotz sonst guter Versorgungslage in den europäischen Ländern könnte dies Ausdruck einer Ernährungsweise ohne tierische Lebensmittel sein. Niederländische Studien untersuchten die Entwicklung von Kindern mit makrobiotischer Ernährungsweise [13,14,47,59]. Diese basiert auf Vollkorngetreide, Hülsenfrüchte, Gemüse, Nüssen, Algen, fermentierte Lebensmittel und saisonalen Obstsorten [59].

Dagnelie et al. 1994 zeigten an 4 bis 18 Monate alten Kindern mit makrobiotischer Ernährungsweise, dass diese einen Mangel an Energie, Eiweiß, Vitamin B12, Vitamin D, Kalzium und Riboflavin (Vitamin B2) aufwiesen der mit Wachstumsverzögerung, Fett- und Muskelschwund, sowie einer verlangsamten psychomotorischen Entwicklung einherging. Auch in der Muttermilch der Mütter der betroffenen Kinder fand sich eine verringerte Konzentration an Vitamin B12, Kalzium und Magnesium [14]. Parsons et al. zeigten einen Zusammenhang einer makrobiotischen Ernährungsweise und der Wachstumsentwicklung von Kindern in Bezug auf die Knochendichte. Bei 195 niederländischen Kindern im Alter von 9 bis 15 Jahren, von denen sich 93 von Geburt an für durchschnittlich 6 Jahre makrobiotisch ernährten, ergab eine Knochendichtemessung eine Verringerung dieser im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Auch zeigte sich unter den Jungen ein niedriger WFH Z-Score bei den sich ehemals makrobiotisch Ernährenden [47]. Dagnelie et al. 1990 zeigten, dass bei Kindern, die sich ohne tierische Lebensmittel ernährten und dadurch eine verringerte Zufuhr von Calcium in der Nahrung hatten, bereits im Sommer eine hohe Prävalenz von Rachitis bestand. Diese ging einher mit niedrigen Vitamin D-Plasma-Konzentrationen. Es besteht ein möglicher Zusammenhang zwischen Ernährung und Knochendichte, beziehungsweise Knochenwachstum [13]. Van Dusseldorp et al. untersuchten an 73 Kindern, die durchschnittlich 6 Jahre ab Geburt makrobiotisch ernährt wurden, ob eine moderate Zufuhr von tierischen Lebensmitteln ausreichend ist, um eine normale Vitamin B12-Funktion zu erreichen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren bei diesen Kindern die Konzentrationen von Vitamin B12 signifikant niedriger, die von Methylmalonsäure und Folat, sowie das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) signifikant höher. Bei 37% der sich ehemals makrobiotisch ernährenden Kinder wurden pathologische Vitamin B12-Konzentrationen ($< 218\text{pmol/l}$), bei 10% pathologische Homocystein-Konzentrationen ($> 12,8\mu\text{mol/l}$) festgestellt [59].

3.3. Makro- und Mikronährstoffe und deren Bedeutung für Anämie und Wachstum

Makronährstoffen sind Proteine, Fette und Kohlenhydrate. Vitamin B12, auch als Cobalamin bezeichnet, und Folat, auch als Vitamin B9 bezeichnet, zählt man zu den Mikronährstoffen. Darunter versteht man eine sehr heterogene Gruppe an Nährstoffen, die nicht an der Energiegewinnung beteiligt sind. Zu ihnen zählen Mengen- und Spurenelemente sowie Vitamine [24]. In der folgenden Arbeit werden die Bezeichnungen Vitamin B12 und Folat benutzt. Der Nährstoff Cholin und sein Metabolit Betain, sowie die nicht-proteinogenen Aminosäuren Homocystein (HCY) und Cystathionin sind auf den C1-Stoffwechsel einwirkende Substanzen. Sie könne als Marker für die Stoffwechsel von Vitamin B12 und Folat herangezogen werden. Die genannten Nährstoffe beeinflussen sich gegenseitig.

3.3.1. Das Zusammenspiel wichtiger Nährstoffe im C1-Stoffwechsel

Biochemische Reaktionen zur Übertragung einzelner Kohlenstoffgruppen bilden den C1-Stoffwechsel (**Abbildung 2**). Ein wichtiger Teil des C1-Stoffwechsels ist der Folat-Stoffwechsel. Mit der Nahrung aufgenommenes Folat wird hauptsächlich als 5-Methyl-Tetrahydrofolat (THF) in den Stoffwechsel eingeschleust. Folsäure aus Nahrungsergänzungsmitteln oder damit angereicherter Nahrung wird zunächst über Dihydrofolat (DHF), durch die Dihydrofolat-Reduktase (DHFR), zu THF reduziert. THF reagiert mit Serin, katalysiert durch die Serin-Hydroxymethyl-Transferase (SHMT), zu 5,10-Methylen-THF und Glycin. Diese Reaktion ist reversibel und läuft je nach bestehendem Bedarf an C1-Gruppen ab. 5,10-Methylen-THF kann in die am höchsten oxidierte Form des Folat, 10-Formyl-THF, umgewandelt werden, die zur Synthese der Purine benötigt wird. Während der Pyrimidin-Synthese reagiert 5,10-Methylen-THF zu DHF. 5,10-Methylen-THF kann ebenso zu 5-Methyl-THF umgewandelt werden. Diese Reaktion erfolgt durch die Methyl-Tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR). 5-Methyl-THF dient als Methylgruppendonor für die Vitamin B12-abhängige Remethylierung von HCY zu Methionin mithilfe der Methioninsynthase (MS). Methionin wird während des Methioninzyklus weiter umgesetzt zu S-Adenosyl-Methionin (SAM), katalysiert von der Methionin-Adenosin-Transferase (MAT) [4,21,37]. SAM ist häufiger Methylgruppenüberträger und somit von großer Bedeutung für viele physiologische Vorgänge, die unter anderem die Desoxyribonukleinsäuren (DNA), Hormone, Proteine, Neurotransmitter und Phospholipide betreffen [4]. SAM reagiert mit verschiedenen Methyltransferasen (MT) und Methylgruppen-Akzeptoren zu S-Adenosyl-Homocystein (SAH), welches durch die S-Adenosyl-Homocystein-Hydrolase (SAHH) erneut in HCY umgewandelt wird. Bei der Reaktion von SAM zu SAH mittels der Phosphatidylethanolamin-Methyltransferase (PEMT) kann Phosphatidylethanolamin als Methylgruppen-Akzeptor dienen, wobei Phosphatidylcholin entsteht. Über diesen Weg kann Cholin körpereigen synthetisiert werden. Exogen aufgenommenes Cholin wird zunächst in Phosphocholin umgewandelt. Der Cholin-Metabolit Betain kann, als Substrat der Betain-Homocystein-Methyltransferase (BHMT), ebenso eine Methylgruppe für die Remethylierung von HCY beisteuern. Dabei entsteht neben Methionin Dimethylglycin (DMG). HCY kann aus diesem Kreislauf irreversibel entfernt werden und über die Cystathionin- β -Synthase (C β S) Vitamin B6-abhängig zu Cystathionin reagieren. Dieses wird, ebenfalls Vitamin B6-abhängig, in die Aminosäure Cystein umgewandelt [9,37,74]. Letztere Reaktion findet statt, wenn ein Überschuss an Methionin oder ein Bedarf an Cystein vorliegt [22].

Im Falle eines Folat- und/oder Vitamin B12 Defizits kommt es zur Störung der normalen Funktion des C1-Stoffwechsels. Die Remethylierung von HCY zu Methionin durch die MS läuft verringert ab. Es können wichtige Methylierungsreaktionen und auch die Synthese von Purinen und Pyrimidinen nicht mehr ausreichend ablaufen. Die Vitamin B12-abhängige MS ist das einzige Enzym, das 5-Methyl-THF in THF umwandeln kann. Insbesondere bei Vitamin B12-Mangel ist die MS weniger aktiv. 5-Methyl-THF kann somit nicht mehr verstoffwechselt werden und akkumuliert. Da Folat in Form von THF mit einer höheren Affinität in die Zellen aufgenommen wird, kommt es zu einem funktionellen Folat-Defizit. Neben den klinischen Symptomen eines Folat- oder Vitamin B12-Mangels kommt es metabolisch betrachtet zu hohen Serum-Folat-Konzentrationen und einer hohen Gesamt-HCY-Konzentration [4]. Auch die Cystathionin- [53] und Cystein-Konzentrationen erhöhen sich [10].

Im Fall einer insuffizienten Cholin-Zufuhr steht weniger Betain für die Reaktion von HCY zu Methionin zur Verfügung, was den Bedarf an 5-Methyl-THF und somit an Folat aus der Nahrung erhöht. Umgekehrt erhöht sich im Falle eines Folat-Mangels der Bedarf an Cholin beziehungsweise Betain [9]. Jacob et al. untersuchten den Effekt einer Minderversorgung von Folat und Cholin. Eine eingeschränkte Aufnahme beider Nährstoffe führte zu verringerten Konzentrationen von Folat, freiem Cholin und Phosphatidylcholin im Plasma, sowie einer erhöhten HCY-Konzentration. Bei ausreichender Folat-Versorgung und verringerter Cholin-Aufnahme konnte die Konzentration an freiem Cholin im Plasma aufrechterhalten werden [29].

3.3.2. Nährstoffe des C1-Stoffwechsels und ihre Bedeutung für Anämie und Wachstum

3.3.2.1. Vitamin B12

Vitamin B12 zählt zu der Gruppe der wasserlöslichen Vitamine [24]. Ein Großteil des Vitamin B12 nimmt der Mensch über tierische Lebensmittel, wie Fleisch, Fisch, Milchprodukte, Eier und Leber auf [5]. In der Nahrung liegt Vitamin B12 hauptsächlich an Proteine gebunden vor. Die Freisetzung davon erfolgt zum Großteil im Magen. Im Bereich des Duodenum und Jejunum wird freies Vitamin B12 an im Magen gebildeten Intrinsic Factor (IF) gebunden und als Komplex im terminalen Ileum resorbiert [24]. Die eigentliche Aufnahme des Vitamins ist dabei stark variabel und von vielen Faktoren abhängig, wie zum Beispiel der Art des Lebensmittels, der Abspaltung von den Proteinen, oder der regelrechten Funktion des IF-Systems [5].

Um den Vitamin B12-Status bestimmen zu können eignet sich eine Kombination verschiedener Biomarker. Dazu gehören die Konzentrationen von Vitamin B12 und Holotrans-Cobalamin (HoloTC) (die physiologisch aktive Form des Vitamin B12) im Serum [5]. Ab Werten unter 133pmol/l für die Gesamt-Vitamin B12- Konzentration, beziehungsweise 25pmol/l für die Holo-TC-Konzentration geht man bei Erwachsenen von einem Vitamin B12-Mangel aus. Ab Werten über 258pmol/l, beziehungsweise 70pmol/l ist ein Mangel unwahrscheinlich [44]. Bei Kindern ist physiologisch von höheren Konzentrationen auszugehen, die sich wiederum innerhalb der Altersgruppen unterscheiden. Allgemeine Grenzwerte wurden jedoch noch nicht etabliert. Mögliche Referenzwerte können je nach Analyseverfahren abweichen [48]. Als mögliche zusätzliche Marker zur Bestimmung des Vitamin B12-Status können die Konzentrationen von Methylmalonylsäure (MMA) im Serum und HCY im Plasma herangezogen werden. Diese Konzentrationen spiegeln jedoch nur einen Teil der Funktionen des Vitamin B12 wieder und sollten deshalb nur in Zusammenhang mit der HoloTC- und/oder der Vitamin B12-Konzentration betrachtet werden [5].

Ursachen für ein Vitamin B12-Defizit können sowohl angeboren als auch erworben sein. Erworbene Ursachen sind Malabsorption oder die Beeinträchtigung des Vitamin B12-Transportes im Körper. Eine unzureichende Zufuhr mit der Nahrung kommt als Ursache in Industrieländern selten, in weniger entwickelten Ländern und bei sich vegetarisch, vegan oder makrobiotisch ernährenden Personen häufig vor [5].

Als Folge eines Mangels an Vitamin B12 kommt es im Knochenmark zu megaloblastischen Veränderungen. Vitamin B12 nimmt über seine Verbindung zu Folat im C1-Stoffwechsel Einfluss auf die DNA-Synthese und Zellteilung im Knochenmark und ist somit essenziell für die Produktion von Erythrozyten [11]. Es resultiert eine makrozytäre, hyperchrome Anämie [24].

Unter syrischen Erwachsenen ist ein Vitamin B12-Mangel weit verbreitet [28,45]. In ihrer Zusammenschau mehrerer Fall-Kontroll-Studien beschrieben Dror et al., dass bei Säuglingen ein Vitamin B12-Mangel mit neuromuskulären Störungen und Entwicklungsstörungen, einer verminderten Wachstumsrate und mit einer cerebralen Atrophie einhergeht [20]. Die Mechanismen dahinter sind noch nicht ganz geklärt, naheliegend wäre die Störung des C1-Metabolismus [10,20]. In ihrer randomisiert, kontrollierten Studie fanden Strand et al. eine Assoziation zwischen einem Vitamin B12 Mangel und einer schlechteren Wachstumsentwicklung von Kindern. Nach Vitamin B12-Supplementierung waren die Z-Scores für Größe- und Gewicht im Alter bei Kindern mit „Wasting“, Wachstumsverzögerung oder Untergewicht signifikant höher als vor der Supplementierung [54].

3.3.2.2. Folat

Folat zählt zu den wasserlöslichen Vitaminen. Anhand des Ursprungs unterscheidet man Folat und Folsäure. Bei Folat handelt es sich um natürlich vorkommende instabile Mono- oder Polyglutamat-Verbindungen. Folsäure ist eine synthetisch hergestellte, chemisch stabile, natürlich nicht-vorkommende Verbindung, die der Mensch nur über damit angereicherte Nahrung oder Nahrungsergänzungsmittel zu sich nimmt. Folat kommt in vielen verschiedenen Nahrungsmitteln vor [4]. Eine besonders hohe Konzentration weisen auf: Nüsse und Hülsenfrüchte, Blattgemüse, Sprossen, Tomaten, Orangen, Kartoffeln und Vollkomprodukte, sowie Eier und Leber [18]. Aufgrund der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit und Effizienz von Folat und Folsäure wurden von dem Institute of Medicine (IOM) Nahrungsäquivalente für Folat festgelegt. Dabei gilt: $1\mu\text{g Folat-Äquivalent} = 1\mu\text{g Folat} = 0.6\mu\text{g Folsäure} = 0.5\mu\text{g Folsäure nüchtern eingenommen}$ [4].

Folat, in Form verschiedener Verbindungen, ist im Organismus essenziell für die Synthese von Ribonukleinsäure (RNA) und DNA durch die Bildung der Purin- und Pyrimidin-Basen. Folat beeinflusst die Zellteilung und das Zellwachstum. Ebenso wird es benötigt für die Umwandlung von Aminosäuren und bei verschiedensten Methylierungsreaktionen. Folat spielt eine wichtige Rolle im Methioninzyklus (siehe 3.3.1) [4].

Mittels verschiedener Biomarker lässt sich sowohl die Folat-Versorgung als auch die Folat-Funktion beurteilen. Die Folat-Konzentration, gemessen in Serum oder Plasma, gilt als sensitiver Marker, um eine kürzlich erfolgte Aufnahme von Folat zu bestimmen. Die Konzentrationen unterliegen demnach großen Schwankungen. Aus einer einzelnen Messung lässt sich nur der Zustand zum Zeitpunkt der Blutentnahme ermitteln.

Es lässt sich nicht unterscheiden, ob niedrige Konzentrationen eine vorübergehende geringe Aufnahme oder einen Folat-Mangel als Ursache haben. Es kann anhand einer einzelnen Messung keine Aussage über den Folat-Status und -Speicher getroffen werden. Bei niedrigen Konzentrationen wird empfohlen über mehrere Wochen wiederholt die Serum- oder Plasma-Folat-Konzentration zu bestimmen. Als verlässlichster Marker des Folat-Status gilt die Folat-Konzentration in Erythrozyten, aus der sich auf den Zustand der Gewebespeicher schließen lässt, sie ist ein Marker für den Langzeit-Folat-Status. Die Gesamt-Plasma-HCY-Konzentration gilt als sensitiver, jedoch nicht spezifischer Marker für die Funktion von Folat. Ein Folat-Mangel geht mit erhöhten HCY-Konzentrationen einher. Die Interpretation sollte immer mit anderen Biomarkern kombiniert werden [4]. Als Referenzbereich der Serum-Folat-Konzentration bei Erwachsenen wird 4,1 bis 20,4nmol/l angegeben [46]. Bei Kindern ist physiologisch von höheren Konzentrationen auszugehen, die sich wiederum innerhalb der Altersgruppen unterscheiden. Allgemeine Grenzwerte wurden jedoch noch nicht etabliert. Mögliche Referenzwerte können je nach Analyseverfahren abweichen [48].

Ein Mangel an Folat führt zu gestörter Zellteilung und Zellreifung und verursacht klinisch eine megaloblastäre, makrozytär-hyperchrome Anämie. Die Mechanismen ähneln denen bei Vitamin B12-Mangel. Ebenso kann es zu gesteigerter Erregbarkeit und Vergesslichkeit kommen. Letztere Symptome treten jedoch weniger häufig und nur mild ausgeprägt auf [4]. Da Folat essenziell für die DNA-Synthese ist, erhöht sich der Bedarf an Folat während der Schwangerschaft. Eine insuffiziente Versorgung mit Folat kann diese Prozesse beeinträchtigen und sich negativ auf die fetale Entwicklung auswirken [49]. Erniedrigte Folat-Konzentrationen der Mütter während der Schwangerschaft, sowie zu kurze Schwangerschaftsintervalle stehen in Zusammenhang mit Frühgeburtslichkeit, verringertem fetalen Wachstum (Small for Gestational Age, SGA: das Gewicht des Kindes liegt bezogen auf das Gestationsalter < 10. Perzentile) und verringertem Geburtsgewicht der Kinder [12,49,60]. Bei zu kurzen Schwangerschaftsintervallen könnten die mütterlichen Folat-Reserven nicht ausreichend regeneriert werden [52,60].

3.3.2.3. Cholin und Betain

Cholin ist ein wasserlöslicher Nährstoff [9] der in Eiern, Fleisch, Fisch, Vollkornprodukten, Gemüse, Früchten sowie Fetten und Ölen vorkommt [58]. Zusätzlich zu dem über die Nahrung aufgenommenen Cholin erfolgt in der Leber eine körpereigene Synthese. Diese de novo Synthese stellt jedoch nur 30% des benötigten Cholin bereit und kann insuffizient sein. Für eine ausreichende Versorgung muss die Cholin-Konzentration über die Nahrung ausgeglichen werden, wodurch es zu einem wichtigen Nahrungsbestandteil wird [9].

Cholin und seine Metabolite, besonders das Phospholipid Phosphatidylcholin, haben wichtige Funktionen im menschlichen Körper. Sie sind essenzieller Bestandteil von biologischen Membranen und Lipoproteinen. In cholinergen Neuronen wird aus Cholin der Neurotransmitter Acetylcholin gebildet [9].

In Niere und Leber wird Cholin irreversibel zu Betain oxidiert [9]. Betain dient in Zellen als Osmoregulator und verbindet Cholin mit den Folat abhängigen Methylierungsreaktionen im C1-Metabolismus. Eine ausreichende Versorgung mit Cholin ist vor allem während eines Folat-Mangels wichtig, da dieses über Betain die Remethylierung von HCY zu Methionin aufrecht erhält. Eine Supplementierung mit Cholin und Betain führt zur Verringerung einer erhöhten HCY-Plasma-Konzentration. Während der Schwangerschaft und dem fetalen Wachstum ist der Bedarf an Cholin und Betain erhöht [56].

Verlässliche Biomarker für den Cholin-Status wurden noch nicht allgemeingültig definiert. Die Plasma-Cholin-Konzentration ist abhängig von der aufgenommenen Menge an Cholin. Kinder haben eine höhere Plasma-Konzentration als Erwachsene [9].

Eine insuffiziente Aufnahme beziehungsweise ein gestörter Metabolismus von Cholin kann zur Entstehung einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung führen [9]. Studien ergaben Hinweise auf einen Zusammenhang von Cholin und Betain mit anthropometrischen Messungen bei Kindern. Hohe Konzentrationen von Cholin und Betain sind möglicherweise mit einer größeren Gewichtszunahme und höheren BMI Z-Score innerhalb der ersten Lebensjahre und einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Bestehen einer Wachstumsverzögerung assoziiert [41,50].

3.3.2.4. Homocystein – Marker des Vitamin B12- und Folat- Metabolismus

Homocystein kann als Marker für den Stoffwechsel von Vitamin B12 und Folat herangezogen werden. Cystathionin wiederum ist ein funktioneller Marker für den HCY-Stoffwechsel. HCY ist eine nicht-essenzielle, nicht-proteinogene Aminosäure mit einer Thiol-Gruppe [74]. HCY wird nicht über die Nahrung aufgenommen, sondern entsteht während des Methioninzyklus (siehe 3.3.1) [23]. Ein Großteil des HCY liegt im Plasma an Proteine gebunden vor, nur ein geringer Teil findet sich als freies Thiol im Plasma [74].

HCY übernimmt mehrere Funktionen im Stoffwechsel. Neben der Regenerierung von Methionin, dient es zur Synthese der proteinogenen Aminosäure Cystein über Cystathionin (siehe 3.3.1). In Leber, Niere, Pankreas und Dünndarm können beide Stoffwechselwege ablaufen [23].

Kinder haben niedrigere HCY-Konzentrationen im Plasma als Erwachsene. Ihre Plasma-HCY-Konzentration liegt etwa zwischen 4 bis 8 $\mu\text{mol/l}$ und steigt mit dem Alter [42]. Ursache pathologisch erhöhter Plasma-HCY-Konzentrationen können sein: Funktionsstörungen der an den Reaktionen beteiligten Enzyme, die Einnahme bestimmter Medikamente, Krankheiten, Nierenversagen, männliches Geschlecht, höheres Alter, Menopause, Lebensstilfaktoren (Rauchen, Alkohol, Koffein) und auch die Störung des Status von am C1-Stoffwechsel beteiligten Nährstoffen [39].

Aus Letzterem lässt sich vermuten, dass auch ein Zusammenhang zwischen erhöhten Homocystein- und Cystathionin-Konzentrationen und Anämie sowie der Wachstumsentwicklung von Kindern bestehen könnte. Krishnaveni et al. untersuchten in Ihrer Studie an 654 schwangeren Frauen und ihren Kindern aus Indien den Zusammenhang der mütterlichen HCY-Konzentration während des dritten Trimesters der Schwangerschaft mit anthropometrischen Messungen der Kinder nach Geburt und im Alter von 5, 9,5 und 13,5 Jahren. Eine hohe mütterliche HCY-Konzentration war mit einer geringeren Geburtsgröße, einem geringeren Geburtsgewicht und einem kleineren MUAC der Neugeborenen assoziiert. Des Weiteren waren die mütterlichen HCY-Konzentrationen indirekt proportional zu den mütterlichen Vitamin B12- und Plasma-Folat-Konzentrationen und korrelierten mit den Nährstoffkonzentrationen (Vitamin B12, Folat, HCY) der Kinder [31]. In einer Population 1000 indischer Kinder im Alter von 6 bis 30 Monaten aus wirtschaftlich und sozial schwachen Gebieten fanden Kumar et al. einen negativen Zusammenhang der HCY-Plasma-Konzentration mit der Hb-Konzentration der untersuchten Population [32].

3.4. Ziel und Fragestellung

Der Metabolismus von Folat, Vitamin B12, Cholin und Homocystein scheint für das fetale Wachstum und für die sich anschließende kindliche Entwicklung eine wichtige Rolle zu spielen. Eine Störung dessen scheint das longitudinale Wachstum und die kognitive Entwicklung eines Kindes negativ zu beeinflussen. Die Nährstoffe des C1-Stoffwechsels spielen ebenso eine entscheidende Rolle bei der Entstehung einer Anämie, welche nicht nur gesundheitliche Auswirkungen auf die Individuen, sondern bei hohen Prävalenzen auch sozioökonomische Auswirkungen auf die gesamte Gesellschaft hat. Sowohl eine beeinträchtigte Wachstumsentwicklung, als auch Anämie bei Kindern scheinen insbesondere Entwicklungsländer vor große gesundheitlich-sozioökonomische Probleme zu stellen.

Nach unserem Wissen gibt es kaum Studien, die potenzielle Risikofaktoren von Wachstumsverzögerung, Untergewicht und Anämie und/oder den Zusammenhang zwischen Mikronährstoffen des C1-Stoffwechsels, deren Marker, Anämie und Wachstumsentwicklung bei syrischen Kindern untersucht haben.

Das Ziel unserer Studie war es Faktoren zu ermitteln, die mit dem Wachstum und Anämie bei syrischen Kindern im Alter zwischen 1 bis 5 Jahren zusammenhängen. Wir vermuteten, dass eine hohe Homocystein-Konzentration im Plasma der Kinder sowie niedrige Plasma-Folat- und Plasma-Vitamin B12-Konzentrationen mit einem verzögerten Längenwachstum, Untergewicht und Anämie in Zusammenhang stehen.

Dazu führten wir eine Querschnittsstudie an drei syrischen Gesundheitszentren, lokalisiert im Süden Syriens in Damaskus (Shaghour Klinik, Bab Mousalla Klinik) und im Nordwesten Syriens in Hama (Nutrition Klinik) durch, um mit Hilfe der gewonnenen Erkenntnisse Informationen für langfristige Möglichkeiten der Intervention zu sammeln.

Unsere Fragestellungen waren:

1. Besteht eine Assoziation zwischen den Konzentrationen von Vitamin B12, Folat und Homocystein im Plasma von syrischen Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren mit deren Wachstum und Anämie?
2. Welche weiteren mütterlichen, kindlichen oder sozioökonomischen Faktoren sind mit den Prävalenzen von Wachstumsverzögerung, Untergewicht und Anämie, erhöhten Plasma-Homocystein-Konzentrationen und erniedrigten Folat- und Vitamin B12-Konzentrationen im Plasma bei syrischen Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren assoziiert?

4. Methode

4.1. Rahmenbedingungen

Die Querschnittsstudie erfolgte am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikum des Saarlandes im Rahmen der wissenschaftlichen Arbeit zu der Beziehung von Mikronährstoffen und Wachstumsverzögerungen bei syrischen Kindern. Das Forschungsvorhaben wurde von der Ethikkommission für wissenschaftliche Forschung der Arabischen Republik Syrien in Damaskus am 23.07.2019 genehmigt, mit der Nummer A/23/7KH.

4.2. Studienteilnehmer

Im Zeitraum vom 02.06.2020 bis 25.02.2021 wurden 344 Kleinkinder aus drei syrischen Zentren des öffentlichen Gesundheitswesens rekrutiert. Die Zielgruppe des öffentlich ambulanten Gesundheitswesens in Syrien umfasst hauptsächlich Personen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status. Studienzentrum 1 ist die Shaghour Klinik in Damaskus (n = 48). Studienzentrum 2 ist die Bab Mousalla Klinik in Damaskus (n = 189). Studienzentrum 1 und 2 befinden sich im Süden Syriens und werden beide geführt von der Syrian Family Planning Association (SFPA). Studienzentrum 3, die staatlich geführte Nutrition Klinik in Hama (n = 107), befindet sich im Nordwesten Syriens. Alle drei Studienzentren besitzen die gleichen Funktionen und Aufgaben innerhalb des öffentlichen Gesundheitswesens. Die Kinder wurden im Rahmen der ambulanten medizinischen Versorgung zum Erhalt von Impfungen, anthropometrischen Folgemessungen oder zur Behandlung leichtgradiger Erkrankungen in den Gesundheitszentren vorstellig und für die Studie rekrutiert. Vor Einschluss des Kindes in die Studie wurden die Eltern über das Vorgehen aufgeklärt und stimmten der Teilnahme zu.

In die Studie eingeschlossen wurden Kinder im Alter von 1 bis 5 Jahren (12 bis 60 Monate) in gutem gesundheitlichem Zustand. Kinder jünger als ein Jahr wurden aufgrund schwieriger Bedingungen bei der Blutentnahme und mangelndem Einverständnis der Eltern nicht in die Studie aufgenommen. Von der Studie ausgeschlossen wurden Kinder mit jeglicher chronischer Erkrankung und/oder akuten Krankheiten. Dazu zählen angeborene Fehlbildungen (zum Beispiel angeborene Herzfehler), hormonelle oder endokrinologische Erkrankungen die eine eingeschränkte Wachstumsentwicklung begünstigen, eine akut schwerwiegende Mangelernährung (WFH Z-Score < -3), akute Infektionen der oberen/unteren Atemwege, Asthma, Rachitis, akute Diarrhö und Fieber $\geq 39^{\circ}\text{C}$.

4.3. Material- und Datengewinnung

Beginnend im Sommer 2020 wurden bis Februar 2021 344 Kindern rekrutiert. Die Angaben zu dem jeweiligen Kind und den Eltern wurden mittels Fragebogen erhoben (siehe Kapitel 9.2). Dieser gilt in Deutschland als nicht validiert. Abgefragt wurden gesundheitliche Daten, Angaben zur Ernährung der Kinder und zu mütterlichen Einflussfaktoren, sowie Daten zu Schwangerschaft und Stillzeit. Auch die Lebenssituation, der Bildungsstatus und die Einkommensverhältnisse wurden erfragt. Die Angaben basieren ausschließlich auf den Aussagen der Eltern. Informationen zu Geburtsgewicht, Geburtsgröße, Einkommen und Bildung werden als möglicherweise ungenau betrachtet und dienen uns zur Einschätzung der Kohorte. Die Daten zu Ernährung des Kindes geben keinen Aufschluss über die Aufnahmemenge einzelner Nährstoffe. Für die untersuchte Population stehen keine Ernährungstabellen zur Verfügung. In dieser Querschnittsstudie beschränken wir uns auf die Auswertung der Angaben zu anthropometrischen Daten der Kinder und der Mütter, Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit, Bildung der Mütter und Einkommen der Familien.

Die Kinder wurden klinisch untersucht und anthropometrische Daten wurden in den Studienzentren erhoben. Das Gewicht wurde mit einer digitalen Waage bis auf 0,1kg gemessen. Die Größe wurde für Kinder < 24 Monate liegend, für Kinder > 24 Monate stehend bis auf 0,1cm gemessen. MUAC und Kopfumfang der Kinder wurden bis auf 0,1cm gemessen. Aus den gewonnenen Daten wurde der BMI (BMI in kg/m^2) berechnet aus Gewicht in kg und Größe in m^2 . Die Z-Scores für WFH, WFA, HFA und BMIFA wurden nach den, für Alter und Geschlecht standardisierten WHO-Standards, berechnet.

Bei 339 der 344 Kinder konnten je 5ml venöses Blut in EDTA-K⁺-Röhrchen abgenommen werden. Die Kinder waren zum Zeitpunkt der Blutentnahme nicht nüchtern. Die Blutproben wurden innerhalb von 30min nach Abnahme zentrifugiert und Serum und Plasma wurden bei -80°C bis zur weiteren Auswertung gelagert. Je zwei EDTA-K⁺-Plasma-Proben wurden auf Trockeneis gelagert zum Zentrallabor der Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg, Deutschland geschickt. Bei 329 Proben war es möglich das große Blutbild zu analysieren. Eine Hämoglobin-Konzentration < 11g/dl wurde als Hinweis auf Anämie gewertet [67], ein MCV < 80fl wurde als Hinweis auf Mikrozytose gewertet.

Aus den eingefrorenen Plasmaproben wurden 333 Cholin- und Betain-Messungen, 299 Folat- und Vitamin B12-Messungen, sowie 335 HCY- und Cystathionin-Messungen durchgeführt.

Cholin und Betain wurden mittels Acquity Ultra Performance Liquid Chromatography MicroMass Quattro Premier XE Tandem-Quadrupol-Massenspektrometer (UPLC-MS/MS; Waters Corporation), Folat und Vitamin B12 wurden mittels Abbott ARCHITECT®System Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA; Abbott Diagnostics) und HCY und Cystathionin mittels Gaschromatografie/Massenspektrometrie (GCMS) [53] gemessen. Die Daten der Messungen von Cholin und Betain, Folat und Vitamin B12 wurden freundlicherweise von Prof. Dr. rer. nat. Rima Obeid und Herrn Radhee Muhammad Adi bereitgestellt. Da die Grenzwerte für die Definition von Folat- und Vitamin-B12-Mangel bei Kindern nicht genau festgelegt sind und je nach Analysemethode variieren können [48], definierten wir niedrige Plasma-Folat-Konzentrationen für $< 12\text{nmol/l}$, niedrige Vitamin B12-Konzentrationen für $< 148\text{pmol/l}$ und erhöhte HCY-Konzentrationen für $\geq 8,5\mu\text{mol/l}$, oder verwendeten die Medianwerte (im Rahmen der binären logistischen Regressionsanalyse). **Abbildung 3** zeigt das Flussdiagramm der Studie.

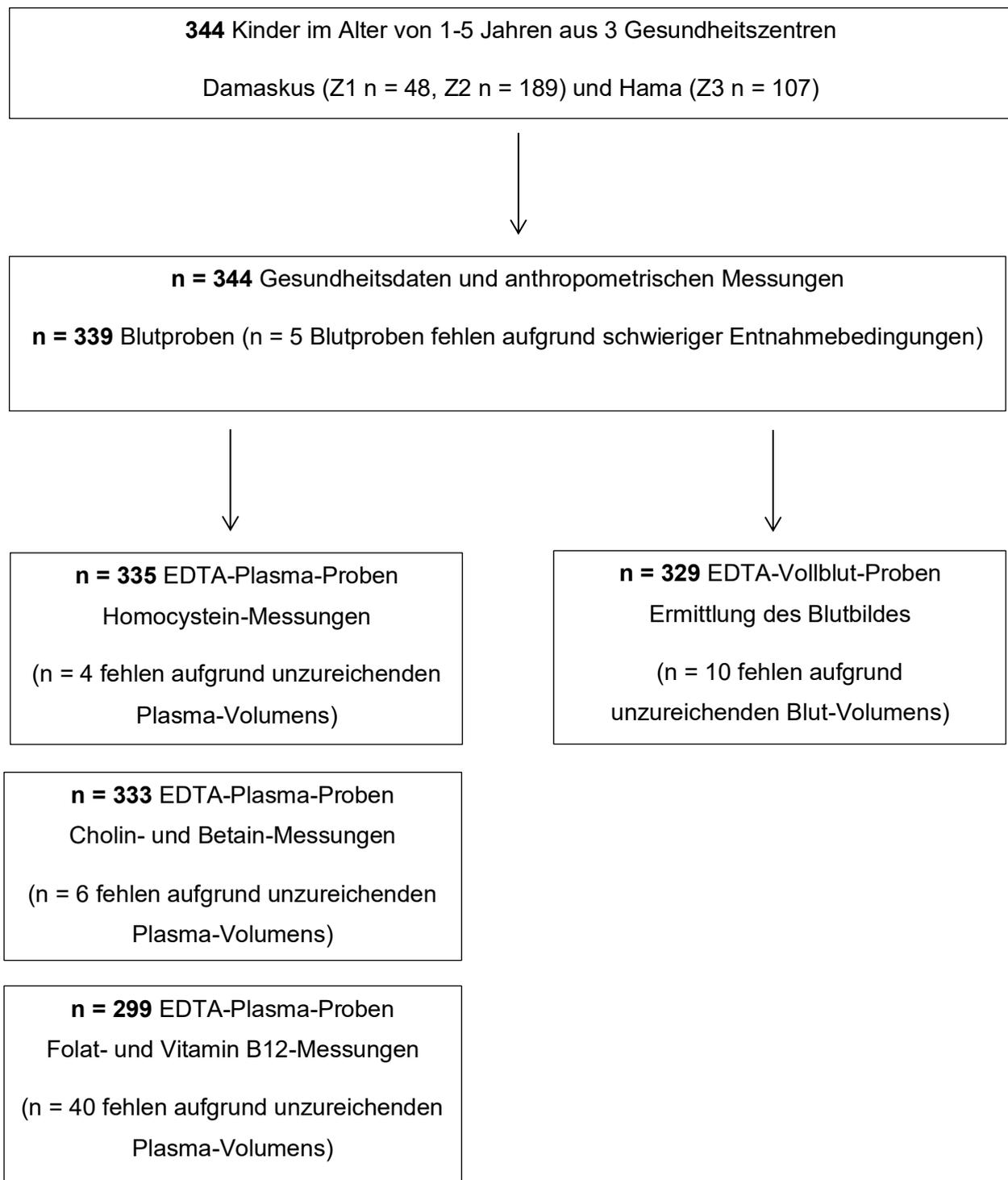


Abbildung 3. Studien-Flussdiagramm.

Z1 Shaghour Klinik Damaskus; Z2 Bab Mousalla Klinik, Damaskus; Z3 Nutrition Klinik, Hama

4.4. Durchführung der Homocystein- und Cystathionin-Messungen

Die Methode zur Messung von HCY und Cystathionin wurde durchgeführt angelehnt an Stabler et al. [53]. Die Proben wurden aufgetaut, gemischt durch vortexen und 5min zentrifugiert. Folgende Substanzen wurden nacheinander in 5ml fassende 75x13mm Röhren (SARSTEDT AG & Co. KG, DE) gegeben: je 1ml H₂O (VWR chemicals, FR), 15µl interne Standard-Stammlösung Cystathionin mit vier Deuterium Atomen (Cambridge Isotope Laboratories Inc., UK) in 15µl H₂O, 10µl interne Standard-Stammlösung HCY mit acht Deuterium Atomen (Cambridge Isotope Laboratories Inc., UK) in 20µl H₂O, 200µl Plasma, 30µl 1 N Natrium-Hydroxid (Merck KGaA, DE) versetzt mit 10mg/ml Dithiothritol (AppliChem, DE). Die Lösung wurde vermischt durch vortexen, anschließend bei 45°C 30min inkubiert und danach in 10ml fassende Poly-Prep® Chromatographie-Säulen (Bio-Rad Laboratories, USA) gegeben. Diese wurden zuvor gefüllt mit 100mg Resin (AG® MP-1M Anion Exchange Resin, analytical grade, 100-200 mesh, chloride form; Bio-Rad, USA) zum Anionen Austausch, das vorher mit 1ml Methanol (Carl Roth GmbH + Co. KG, DE) und 3ml H₂O gewaschen wurde. Nach hinzufügen der Proben wurde jede Säule erst dreimal mit 3ml H₂O, dann einmal mit 3ml Methanol gewaschen. Zum Eluieren der Probe in Autosampler-Fläschchen (Agilent Technologies, DE) wurden 800µl 0,4 N Essigsäure (Merck KGaA, DE) gelöst in Methanol hinzugefügt. In einem Konzentrator (Eppendorf) wurden die Proben dann durch Vakuum-Zentrifugation bei 60°C getrocknet. Zu den getrockneten Elutionen wurde darauf je 50µl einer Lösung aus 30µl N-Methyl-N-tert-butylidimethylsilyltrifluoracetamid (MBDSTFA) (MACHERY-Nagel GmbH & Co. KG, DE) und 20µl Acetonitril (Biosolve, USA) hinzugegeben. Danach wurden die Autosampler-Fläschchen verschlossen, durch vortexen vermischt, 5min bei 440W in der Mikrowelle derivatisiert und erneut durch vortexen vermischt. Die Analyse erfolgte durch GCMS (Agilent Technologies 6890N Network GC System, Hewlett Packard 5973 Mass Selective Detector).

Im Massenspektrometer wurde für endogenes HCY eine Masse/Ladung (m/z) von 420 eingestellt, HCY mit acht Deuterium Atomen wurde bei 424 m/z detektiert. Endogenes Cystathionin wurde bei einer Masse/Ladung von 362 detektiert, Cystathionin mit vier Deuterium Atomen wurde bei 366 m/z detektiert. Die HCY-Konzentration wurde errechnet durch Division des Integrals des Peaks von endogenem HCY, bestimmt bei etwa 13 Minuten, durch das Integral des Peaks von HCY der internen Standardlösung, bei gleicher Zeit ermittelt, und nachfolgender Multiplikation mit 40,4µmol/l als Konzentration des internen Standards.

Die Cystathionin-Konzentration wurde errechnet durch Division des Integrals des Peaks von endogenem Cystathionin, bestimmt bei etwa 18 Minuten, durch das Integral des Peaks von Cystathionin der internen Standardlösung, bestimmt bei der gleichen Zeit, und nachfolgender Multiplikation mit 600nmol/l als Konzentration des internen Standards. Die Fläche unter den jeweiligen Kurven wurde bestimmt über automatische Integration.

$$\text{Konzentration} = \frac{\text{Fläche unter 420 bzw. 362 Peak}}{\text{Fläche unter 424 bzw. 366 Peak}} \times \text{Konzentration (interner Standard)}$$

Die Konzentration von HCY wurde auf Zehntel gerundet und angegeben in $\mu\text{mol/l}$. Die Konzentration von Cystathionin wurde auf eine ganze Zahl gerundet und angegeben in nmol/l .

4.5. Qualitätskontrollen

Bei jeder Probenmessung wurden zwei Qualitätskontrollen für HCY (Abott Laboratories, USA) mit festgelegten Konzentrationen mitgemessen. Verwendet wurden HCY low control mit einer Konzentration von $7,56\mu\text{mol/l}$, HCY medium control mit einer Konzentration von $13,66\mu\text{mol/l}$ und HCY high control mit einer Konzentration von $27,15\mu\text{mol/l}$. Zusätzlich wurde je ein Poolserum aus dem Jahr 2022, ohne festgelegte Konzentration zur Kontrolle der HCY- und Cystathionin-Werte bei jedem Probenlauf mitgemessen. Diese drei Kontrollen wurden pro Probenlauf jeweils vor den Plasma-Proben gemessen. Da es sich um eine manuelle Messung handelt, erkennen wir Abweichungen bis 10% als ausreichend an. **Tabelle 7** zeigt die Daten zu den Qualitätskontrollen.

Tabelle 7. Qualitätskontrollen der Homocystein- und Cystathionin-Messungen.

	HCY low (7,56) ¹	HCY medium (13,66) ¹	HCY high (27,15) ¹	Poolplasma HCY	Poolplasma Cystathionin
n	11	6	9	13	13
Mittelwert (SD) ($\mu\text{mol/l}$)	8,5 (0,5)	14,6 (0,6)	29,3 (2,3)	8,6 (0,3)	864 (25)
Range ($\mu\text{mol/l}$)	7,7 – 9,3	13,8 – 15,3	26,6 – 33,9	8,3 – 9,3	828 – 891
VarK (%)	5,9	4,1	7,9	3,5	2,9

HCY, Homocystein; SD, Standardabweichung; VarK, Variationskoeffizient.

¹ Zielwert der Qualitätskontrolle in $\mu\text{mol/l}$.

4.6. Datenanalyse

Der Kolmogorov-Smirnov-Test für eine Stichprobe und die Signifikanzkorrektur nach Lilliefors wurden verwendet, um die Verteilung der kontinuierlichen Variablen zu testen. Darüber hinaus wurden Q-Q-Plots erstellt, um die Verteilung der Variablen zusätzlich zu bewerten. Die Plasma-Konzentrationen von HCY, Cystathionin, Betain, Cholin, sowie Folat und Vitamin B12 zeigten keine Normalverteilung. Für Tests, die eine Normalverteilung voraussetzen, wurden die Daten \log_{10} -transformiert.

Die deskriptiven Ergebnisse werden für kontinuierliche Variablen als Median (10. – 90. Perzentile) oder Mittelwert (Standardabweichung) und für kategoriale Variablen als absolute- (n) und relative Häufigkeiten (%) angegeben. Zum Vergleich kontinuierlicher Variablen (\log_{10} -transformiert) zwischen zwei unabhängigen Gruppen (z. B. Jungen und Mädchen) wurde das einseitige Varianzanalyseverfahren (ANOVA) verwendet. Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um die Verteilungen kategorialer Variablen zwischen zwei oder mehreren unabhängigen Gruppen zu vergleichen.

Mit Hilfe einer binären logistischen Regressionsanalyse wurden die Zusammenhänge zwischen den HCY-Konzentrationen im Plasma (hohe versus niedrige Konzentrationen) und den Z-Scores für Körpergröße im Alter (HFA) < -2 SD, Gewicht im Alter (WFA) < -2 SD oder Anämie (Hb < 11,0g/dl) untersucht.

Die Definition für hohe und niedrige Plasma-Homocystein-Konzentrationen basierte auf dem Medianwert der gesamten Gruppe der Kinder. Mit Hilfe eines multivariaten linearen Regressionsmodells wurde die Vorhersagbarkeit der HCY-Konzentration im Plasma von Kindern überprüft. Mit einer binär logistischen Regressionsanalyse wurden die Zusammenhänge zwischen den Plasma-Folat- und -Vitamin-B12-Konzentrationen bei Kindern (niedrige versus hohe Konzentrationen) und einem Z-Score für die Körpergröße im Alter (HFA) < -2 SD, einem Z-Score für das Gewicht im Alter (WFA) < -2 SD oder einer Anämie (Hb $< 11,0$ g/dl) bei den Kindern untersucht. Die Definition für hohe und niedrige Plasma-Folat- und Plasma-Vitamin B12-Konzentrationen basierte auf dem Medianwert der gesamten Gruppe der Kinder. Die nicht-adjustierten und vollständig adjustierten Regressionskoeffizienten β und ihre 95%-Konfidenzintervalle wurden für jede Exposition und jedes Ergebnis von Interesse dargestellt.

Die Outcome Variablen wurden vor Beginn der Datenanalyse definiert für HFA Z-Score < -2 , WFA Z-Score < -2 , Hb < 11 g/dl, MCV < 80 fl, sowie niedrige Konzentrationen von HCY, Vitamin B12 und Folat. Um den Zusammenhang der Mikronährstoffkonzentrationen und Wachstum oder Anämie zu untersuchen, definierten wir niedrige Plasma-Konzentrationen von HCY, Vitamin B12 und Folat als Exposition und HFA Z-Score < -2 , WFA Z-Score < -2 , Hb < 11 g/dl als Outcome Variable (**Tabelle 14**).

Die Kovariablen wurden vor Beginn der Datenanalyse definiert für Geschlecht der Kinder (männlich/weiblich), Alter der Kinder (Monate), Studienzentrum (Z1/Z2/Z3), Monat und Jahr der Blutentnahme (Sommer/Winter/Herbst bzw. 2020/2021), Größe (cm) und BMI (kg/m²) der Mutter, Schwangerschaftsintervall (Monate) und Geburtenfolge (1 bis ≥ 4).

Die statistischen Analysen wurden mit dem IBM® SPSS® Statistikpaket Version 30 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Fehlende Daten wurden nicht hinzugerechnet und die statistische Analyse, adjustiert für alle Kovariablen, wurde demnach für eine geringere Anzahl von Teilnehmern durchgeführt. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als Hinweis auf eine statistische Signifikanz betrachtet.

5. Ergebnisse

In die Studie eingeschlossen wurden 344 Kinder mit einem Altersmedian (10.; 90. Perzentile) von 30,5 (16,0; 54,0) Monaten. 104 von 329 Kinder (30,2%) hatten eine Anämie ($Hb < 11.0g/dl$) und 214 von 329 Kindern (62,2%) hatten ein verringertes mittleres korpuskuläres Volumen ($MCV < 80fl$). Bei 88 von 329 Kindern (26,7%) konnte sowohl eine Anämie als auch eine Mikrozytose nachgewiesen werden. Von den 104 Kindern mit Anämie hatten 84,6% eine Mikrozytose. Kinder mit $MCV < 80fl$ waren jünger als Kinder mit $MCV > 80fl$ (Median (10.; 90. Perzentile): 27,0 (14,5; 50,5) Monate bzw. 41,0 (21,6; 57,0) Monate). Keines der Kinder hatte eine Makrozytose mit einem mittleren korpuskulären Volumen $> 100fl$ (**Tabelle 8**).

Der mediane HFA Z-Score betrug -1,54 (10.; 90. Perzentile: -2,93; -0,01) und der mediane WFA Z-Score betrug -1,03 (10.; 90. Perzentile: -2,36; 0,13). 110 von 344 Kindern (32,0%) waren wachstumsverzögert (HFA Z-Score < -2), von diesen hatten 31 Kinder (9,0%) gleichzeitig auch eine Anämie. 56 aller Kinder (16,3%) hatten einen niedrigen WFA Z-Score (WFA Z-Score < -2). 13 von 344 Kindern (3,8%) hatten eine Anämie ($Hb < 11g/dl$) und waren untergewichtig (WFA Z-Score < -2). 51 der Kinder (14,8%) hatten sowohl für HFA als auch für WFA einen Z-Score < -2 . 5 von 344 Kindern (1,5%) hatten einen WFH Z-Score < -2 und 4 aller Kinder (1,2%) hatten einen BMIFA Z-Score < -2 (**Tabelle 8**).

Die mediane Plasma-Homocystein-Konzentration betrug $8,4\mu mol/l$ (10.; 90. Perzentile: $5,6\mu mol/l$; $12,3\mu mol/l$), die mediane Plasma-Folat-Konzentration betrug $24,0nmol/l$ (10.; 90. Perzentile: $9,3nmol/l$; $34,7nmol/l$) und die mediane Plasma-Vitamin B12-Konzentration betrug $198pmol/l$ (10.; 90. Perzentile: $123pmol/l$; $367pmol/l$). Plasma-Homocystein-Konzentrationen $\geq 8,5\mu mol/l$ traten bei 49,6% der Kinder auf, Plasma-Folat-Konzentrationen $< 12.0nmol/l$ traten bei 18,4% der Kinder auf und bei 23,4% lagen die Plasma-Vitamin B12-Konzentrationen $< 148pmol/l$. Sowohl eine niedrige Plasma-Folat-Konzentration als auch Plasma-Vitamin B12-Konzentration fand sich bei 10 von 299 Kindern (3,3%) (**Tabelle 8**).

Tabelle 8. Ergebnisse der Blutanalysen, der anthropometrischen Messungen und der Mikronährstoffkonzentrationen aller Kinder.

	n	Median (10.; 90. Perzentile) oder n (%)
Alter (Monate)	344	30,5 (16,0; 54,0)
Hämatokrit (%)	329	35,0 (31,4; 38,3)
Hb (g/dl)	329	11,4 (10,1; 12,6)
RBC ($\times 10^9/\mu\text{l}$)	329	4,6 (4,1; 5,2)
MCV (fl)	329	77,8 (65,8; 84,2)
MCV < 80 fl	329	214 (62,2%)
Hb < 11,0 g/dl und MCV < 80 fl	329	88 (26,7%)
MCH (pg)	329	20,9 (25,4; 28,1)
MCH < 27 pg	329	249 (72,4%)
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	329	8,5 (5,4; 13,1)
Thrombozyten ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	329	315 (204; 466)
Anämie (Hb < 11,0 g/dl ¹)	329	104 (30,2%)
Größe (cm)	344	86,5 (74,0; 101,5)
HFA Z-Score	344	-1,54 (-2,93; -0,01)
HFA Z-Score < -2	344	110 (32,0%)
Anämie und HFA Z-Score < -2	329	31 (9,0%)
Gewicht (kg)	344	11,8 (8,5; 15,7)
WFA Z-Score	344	-1,03 (-2,36; 0,13)
WFA Z-Score < -2	344	56 (16,3%)
Anämie und WFA Z-Score < -2	329	13 (3,8%)
HFA Z-Score < -2 und WFA Z-Score < -2	344	51 (14,8%)
WFH Z-Score	344	-0,17 (-1,36; 1,06)
WFH Z-Score < -2	344	5 (1,5%)
MUAC (cm)	344	14,9 (13,5; 16,4)
Kopfumfang (cm)	344	47,5 (44,8; 50,3)
BMI (kg/m ²)	344	15,5 (14,0; 17,1)
BMIFA Z-Score	344	-0,09 (-1,31; 1,09)
BMIFA Z-Score < -2	344	4 (1,2%)

Ergebnisse

Homocystein (µmol/l)	335	8,4 (5,6; 12,3)
Homocystein ≥ 8,5 µmol/l	335	166 (49,6%)
Cystathionin (nmol/l)	335	195 (122; 349)
Folat (nmol/l)	299	24,0 (9,3; 34,7)
Folat < 12,0 nmol/l	299	55 (18,4%)
Vitamin B12 (pmol/l)	299	198 (123; 367)
Vitamin B12 < 148 pmol/l	299	70 (23,4%)
Folat < 12,0 nmol/l und Vitamin B12 < 148 pmol/l	299	10 (3,3%)
Cholin (µmol/l)	333	9,8 (4,6; 18,3)
Betain (µmol/l)	333	71 (42; 113)

¹ Die WHO definiert Anämie für Kinder ≤ 5 Jahre als Hb < 11,0 g/dl [67].

Die Konzentration der Mikronährstoffe wurde in EDTA-Plasma gemessen.

Hb, Hämoglobin; RBC, red blood cells; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; WBC, white blood cells; HFA, height for age; WFA, weight for age; WFH, weight for height; MUAC, mid upper arm circumference; BMI, body mass index; BMIFA, body mass index for age.

In der Kohorte war der Anteil der Mädchen (n = 193; 56,1%) etwas höher als der der Jungen (n = 151; 43,9%). Im Vergleich zu Jungen hatten Mädchen einen niedrigeren medianen HFA- und WFA Z-Score, im Median niedrigere Kopfumfänge und einen niedrigeren medianen BMI. Die Prävalenzen von Anämie, Wachstumsverzögerung und Untergewicht unterschieden sich nicht zwischen Jungen und Mädchen. Die Plasma-Konzentrationen von Folat, Vitamin B12 und HCY unterschieden sich nicht zwischen den Geschlechtern (**Tabelle 9**).

Tabelle 9. Ergebnisse der Blutanalysen, der anthropometrischen Messungen und der Mikronährstoffkonzentrationen nach Geschlecht der Kinder.

	n	Jungen	n	Mädchen	p ¹
Alter (Monate)	151	33,0 (15,2; 54,0)	193	29 (16,0; 54,0)	0,791
Hämatokrit (%)	141	34,8 (31,4; 38,6)	188	35,1 (31,3; 38,2)	0,903
Hb (g/dl)	141	11,3 (10,0; 12,6)	188	11,4 (10,2; 12,7)	0,594
Hb < 11,0 g/dl³	141	48 (31,8%)	188	56 (29,0%)	0,472 ²
RBC (×10 ⁹ /µl)	141	4,6 (4,1; 5,1)	188	4,6 (4,1; 5,2)	0,771
MCV (fl)	141	77,7 (63,1; 84,4)	188	77,9 (66,5; 84,2)	0,754
MCV < 80 fl	141	92 (65,2%)	188	122 (64,9%)	0,947 ²

Ergebnisse

MCH (pg)	141	25,4 (19,4; 28,1)	188	25,5 (21,3; 28,1)	0,322
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	141	8,5 (5,5; 12,5)	188	8,6 (5,2; 13,5)	0,116
Thrombozyten ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	141	308 (204; 427)	188	315 (204; 475)	0,175
Größe (cm)	151	88,4 (75,0; 103,0)	193	85,0 (72,4; 100,5)	0,009
HFA Z-Score	151	-1,35 (-2,83; 0,10)	193	-1,59 (-3,22; -0,14)	0,008
HFA Z-Score < -2	151	36 (23,8%)	193	61 (31,6%)	0,103 ²
Anämie und HFA Z-Score < -2	141	13 (8,6%)	188	18 (9,3%)	0,999 ²
Gewicht (kg)	151	12,2 (9,0; 16,3)	193	11,0 (8,2; 15,4)	0,001
WFA Z-Score	151	-0,89 (-2,32; 0,38)	193	-1,12 (-2,42; -0,10)	0,011
WFA Z-Score < -2	151	21 (13,9%)	193	35 (18,1%)	0,307 ²
Anämie und WFA Z-Score < -2	141	5 (3,3%)	188	8 (4,1%)	0,784 ²
HFA Z-Score < -2 und WFA Z-Score < -2	151	19 (12,6%)	193	32 (16,6%)	0,391 ²
WFH Z-Score	151	-0,10 (-1,46; 1,12)	193	-0,20 (-1,33; 0,85)	0,397
MUAC (cm)	151	15,0 (13,5; 16,6)	193	14,9 (13,4; 16,2)	0,068
Kopfumfang (cm)	151	48,0 (45,5; 50,5)	193	47,0 (44,5; 49,5)	<0,001
BMI (kg/m ²)	151	15,7 (14,2; 17,5)	193	15,4 (13,9; 16,8)	0,010
BMIFA Z-Score	151	-0,078 (-1,37; 1,19)	193	-0,10 (-1,29; 0,96)	0,493
Homocystein ($\mu\text{mol/l}$)	146	8,6 (5,8; 12,1)	189	8,1 (5,4; 12,4)	0,144
Homocystein $\geq 8,5 \mu\text{mol/l}$	146	77 (52,7%)	189	89 (47,1%)	0,180 ²
Cystathionin (nmol/l)	146	209 (131; 347)	189	189 (118; 363)	0,044
Folat (nmol/l)	129	22,9 (8,8; 34,0)	170	24,9 (9,3; 34,9)	0,748
Folat < 12,0 nmol/l	129	22 (17,1%)	170	33 (19,4%)	0,653 ²
Vitamin B12 (pmol/l)	129	195 (114; 352)	170	209 (125; 408)	0,078
Vitamin B12 < 148 pmol/l	129	33 (25,6%)	170	37 (21,8%)	0,491 ²
Cholin ($\mu\text{mol/l}$)	144	9,6 (4,5; 17,6)	189	10,0 (4,9; 18,6)	0,481
Betain ($\mu\text{mol/l}$)	144	70 (43; 106)	189	72 (41; 118)	0,514

Die Daten sind Median (10.; 90. Perzentile) oder n (%).

¹ p-Werte für den Unterschied zwischen Jungen und Mädchen der kontinuierlichen Variablen berechnet mit dem ANOVA-Test, für nicht-normalverteilte Daten aus den log-transformierten Werten.

² p-Werte für den Unterschied zwischen Jungen und Mädchen der kategorialen Variablen berechnet mit dem Chi-Quadrat-Test.

³ Die WHO definiert Anämie für Kinder ≤ 5 Jahre als Hb < 11,0 g/dl [67].

Die Konzentration der Mikronährstoffe wurde in EDTA-Plasma gemessen.

Hb, Hämoglobin; RBC, red blood cells; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; WBC, white blood cells; HFA, height for age; WFA, weight for age; WFH, weight for height; MUAC, mid upper arm circumference; BMI, body mass index; BMIFA, body mass index for age.

Der Großteil der Kinder (ca. 69%) wurde an den im Süden Syriens gelegenen Studienzentren rekrutiert (Studienzentrum 1 Shaghour Klinik, Damaskus n = 48; Studienzentrum 2 Bab Mousalla Klinik, Damaskus n = 189). Etwa ein Drittel der Kinder wurde an dem im Nordwesten des Landes gelegenen Studienzentrum 3, der Nutrition Klinik in Hama rekrutiert. 62 der Kinder wurden zum Zeitpunkt der Rekrutierung in die Studie gestillt, davon waren es 21 (33,9%) die bereits über 18 Monate gestillt wurden und 5 von Ihnen bekamen zusätzlich Säuglingsnahrung. Der Großteil der Kinder (40,8%) die zum Zeitpunkt der Rekrutierung nicht mehr gestillt wurden, wurden in der Vergangenheit bis zu 18 Monate gestillt (**Tabelle 10**).

Tabelle 10. Zusätzliche deskriptive Daten der Kinder (n = 344).

Charakteristiken	n (%)
Studienzentrum	
Z1 (Shaghour Klinik, Damaskus)	48 (14,0%)
Z2 (Bab Mousalla Klinik, Damaskus)	189 (54,9%)
Z3 (Nutrition Klinik, Hama)	107 (31,1%)
Jahr der Rekrutierung	
2020	221 (64,2%)
2021	123 (35,8%)
Jahreszeit der Rekrutierung	
Sommer (Juni – August)	105 (30,5%)
Herbst (September – November)	92 (26,7%)
Winter (Dezember – Februar)	147 (42,7%)
Geburtenfolge	
1. Kind	94 (27,3%)
2. Kind	87 (25,3%)
3. Kind	80 (23,3%)
≥ 4. Kind	79 (23,0%)
fehlende Angaben	4 (1,2%)
Zum Zeitpunkt der Datenerhebung gestillte Kinder (n = 62)	
Gestillt bis 12 Monate	7 (11,3%)
bis 18 Monate	34 (54,8%)
> 18 Monate	21 (33,9%)
Säuglingsnahrung unter der zum Zeitpunkt der Datenerhebung gestillten Kinder (n = 62)	
nie	57 (91,9%)
Start < 6 Monate	4 (6,5%)
Start ≥ 6 Monate	1 (1,6%)

**Vergangene Stillzeit der zum Zeitpunkt der Datenerhebung
nicht-gestillten Kinder (n = 282)**

nie	15 (5,3%)
bis 6 Monate	36 (12,8%)
bis 12 Monate	48 (17,0%)
bis 18 Monate	115 (40,8%)
> 18 Monate	57 (20,2%)
fehlende Angaben	11 (3,9%)

**Säuglingsnahrung unter der zum Zeitpunkt der Datenerhebung
nicht-gestillten Kinder (n = 282)**

nie	192 (68,1%)
Start < 6 Monate	64 (22,7%)
Start ≥ 6 Monate	13 (4,6%)
fehlende Angaben	13 (4,6%)

Bezüglich des familiären Einkommens gaben 14% der Mütter (n = 48) an ihr Einkommen lege unter dem Durchschnitt. 31,4% (n = 108) schätzten das familiäre Einkommen als sehr gering ein. Der Großteil der Mütter (66,3%) gab an eine Schulbildung bis maximal neun Jahre gehabt zu haben (**Tabelle 11**). Diese und weitere Charakteristika der Mütter und Angaben zur Schwangerschaft sind in **Tabelle 11** dargestellt.

Tabelle 11. Mütterliche Charakteristiken.

mütterliche Variablen	Median (10.; 90. Perzentile) oder n (%)
Alter (Jahre) (n = 337)	29 (22; 38)
Gewicht (kg) (n = 344)	60 (50,0; 81,5)
Größe (cm) (n = 344)	158 (150; 165)
BMI (kg/m ²) (n = 344)	24,3 (20,4; 31,7)
Schwangerschaftsintervall ¹ (Monate) (n = 323)	
Erste Schwangerschaft	91 (26,5%)
2 bis 12 Monate	32 (9,3%)
13 bis 24 Monate	60 (17,4%)
> 24 Monate	140 (40,7%)
Geburtenfolge (n = 344)	
1. Kind	94 (27,3%)
2. Kind	87 (25,3%)
3. Kind	80 (23,3%)
≥ 4. Kind	79 (23,0%)
fehlende Angaben	4 (1,2%)

Geburtsart (n = 344)	
Kaiserschnitt	186 (54,1%)
natürliche Geburt	138 (40,1%)
fehlende Angaben	20 (5,8%)
vorherige abgeschlossene Schwangerschaften (n = 344)	
0	91 (26,5%)
1	89 (25,9%)
2	76 (22,1%)
3	44 (12,8%)
≥ 4	40 (11,6%)
fehlende Angaben	4 (1,2%)
früherer Schwangerschaftsabbruch / Abtreibung (n = 344)	
0	240 (69,8%)
1	44 (12,8%)
2	24 (7,0%)
≥3	25 (7,4%)
fehlende Angaben	11 (3,2%)
Bildung der Mutter (n = 344)	
0 bis 6 Jahre	92 (26,8%)
> 6 bis 9 Jahre	136 (39,5%)
> 9 bis 12 Jahre	66 (19,2%)
> 12 Jahre	45 (13,1%)
fehlende Angaben	5 (1,5%)
Einkommen (Selbsteinschätzung) (n = 344)	
sehr niedrig	108 (31,4%)
unterdurchschnittlich	48 (14,0%)
durchschnittlich - gut	144 (41,9%)
fehlende Angaben	44 (12,8%)

¹ Intervall zwischen zwei abgeschlossenen Schwangerschaften (Fehlgeburten wurden nicht mit einbezogen).
 BMI, body mass index.

An der im Nordwesten gelegenen Nutrition Klinik in Hama (Studienzentrum 3) wurden ausschließlich im Winter 2021 (Dezember bis Februar) Teilnehmer für die Studie rekrutiert (n = 107). An der im Süden gelegenen Shaghour Klinik in Damaskus (Studienzentrum 1) wurden ausschließlich im Sommer 2020 (Juni bis August) und im Winter 2021 (Dezember bis Februar) Teilnehmer für die Studie rekrutiert (**Tabelle 12**).

In allen Studienzentren gaben über die Hälfte der Mütter eine Schulbildung von 9 Jahren oder weniger an. In Studienzentrum 2 war die Prävalenz dafür im Vergleich zu den beiden südlich gelegenen Studienzentren am geringsten (Studienzentrum 2 Bab Mousalla Klinik, Damaskus 61,4% vs. Studienzentrum 1 Shaghour Klinik, Damaskus 68,8% bzw. Studienzentrum 3 Nutrition Klinik, Hama 73,9%). Nach Selbsteinschätzung der Mütter war die Prävalenz für ein sehr niedriges und unterdurchschnittliches familiäres Einkommen an Studienzentrum 2 (Bab Mousalla Klinik, Damaskus) am geringsten (37,0% vs. Studienzentrum 1 Shaghour Klinik, Damaskus 54,2% bzw. Studienzentrum 3 Nutrition Klinik, Hama 56,1%) (**Tabelle 12**). Weitere deskriptive Daten, verglichen zwischen den Studienzentren untereinander, sind **Tabelle 12** zu entnehmen.

Tabelle 12. Zusätzliche deskriptive Daten nach Studienzentren.

	Zentrum 1 (n = 48)	Zentrum 2 (n = 189)	Zentrum 3 (n = 107)
Jahr der Rekrutierung			
2020	46 (95,8%)	175 (92,6%)	0
2021	2 (4,2%)	14 (7,4%)	107 (100%)
Jahreszeit der Rekrutierung			
Sommer	41 (85,4%)	64 (33,9%)	0
Herbst	0	92 (48,7%)	0
Winter	7 (14,6%)	33 (17,5%)	107 (100%)
Geburtenfolge			
1. Kind	13 (27,1%)	59 (31,2%)	22 (20,6%)
2. Kind	14 (29,2%)	42 (22,2%)	31 (29,0%)
3. Kind	8 (16,7%)	47 (24,9%)	25 (23,4%)
≥ 4. Kind	12 (25,0%)	41 (21,7%)	26 (24,3%)
fehlende Angaben	1 (2,1%)	0	3 (2,8%)
Schwangerschaftsabbrüche			
0	23 (47,9%)	135 (71,4%)	82 (76,6%)
1	6 (12,5%)	27 (14,3%)	11 (10,3%)
2	8 (16,7%)	10 (5,3%)	6 (5,6%)
≥3	5 (10,4%)	15 (8,0%)	5 (4,6%)
fehlende Angaben	6 (12,5%)	2 (1,1%)	3 (2,8%)
Bildung der Mutter			
0 bis 6 Jahre	14 (29,2%)	43 (22,8%)	35 (32,7%)
> 6 bis 9 Jahre	19 (39,6%)	73 (38,6%)	44 (41,16%)
> 9 bis 12 Jahre	8 (16,7%)	44 (23,3%)	14 (13,1%)
> 12 Jahre	7 (14,6%)	28 (14,8%)	10 (9,3%)
fehlende Angaben	0	1 (0,5%)	4 (3,7%)

Einkommen (Selbsteinschätzung)

sehr niedrig	19 (39,6%)	29 (15,3%)	60 (56,1%)
unterdurchschnittlich	7 (14,6%)	41 (21,7%)	0
durchschnittlich - gut	8 (16,7%)	98 (51,9%)	38 (35,5%)
fehlende Angaben	14 (29,2%)	21 (11,1%)	9 (8,4%)

Die Daten sind n (%).

Die Jahreszeiten der Rekrutierung sind Sommer: Juni – August; Herbst: September – November; Winter: Dezember – Februar.

Die Studienzentren sind Z1: Shaghour Klinik, Damaskus; Z2: Bab Mousalla Klinik, Damaskus; Z3: Nutrition Klinik, Hama.

Z, Zentrum.

Zwischen den Studienzentren fanden wir signifikante Unterschiede hinsichtlich der anthropometrischen Daten der Kinder. An Studienzentrum 3 waren die Kinder im Mittel jünger (\bar{X} (SD): 28,9 (12,9) Monate) als an den in Damaskus gelegenen Studienzentrum 1 (36,2 (15,1) Monate) und Studienzentrum 2 (34,7 (14,2) Monate). Im Vergleich zu den beiden anderen Studienzentren hatten die Kinder an der Nutrition Klinik in Hama (Studienzentrum 3) kleinere HFA Z-Scores, WFA Z-Scores und WFH Z-Scores (**Tabelle 13**).

Zwischen den Studienzentren fanden wir signifikante Unterschiede bezüglich der Messungen des kleinen Blutbildes der Kinder. Die niedrigsten mittleren Konzentrationen von MCV und MCH fanden sich an Studienzentrum 3 (\bar{X} (SD): 74,3 (7,3) fl bzw. 24,1 (2,7) pg vs. Studienzentrum 1 78,6 (5,5) fl bzw. 25,3 (2,2) pg und Studienzentrum 2 77,1 (7,5) fl bzw. 25,5 (4,7) pg) (**Tabelle 13**).

Zwischen den Studienzentren fanden wir signifikante Unterschiede der Konzentrationen im Plasma von Cystathionin, Betain und Cholin, Folat und Vitamin B12. An der Shaghour Klinik, Damaskus (Studienzentrum 1) hatten die Kinder im Mittel die niedrigsten Konzentrationen von Betain (\bar{X} (SD): 67,7 (22,7) $\mu\text{mol/l}$) und Cholin (\bar{X} (SD): 9,3 (5,9) $\mu\text{mol/l}$) im Plasma, sowie die höchsten Cystathionin-Plasma-Konzentrationen (\bar{X} (SD): 244 (105) nmol/l). An der Nutrition Klinik, Hama (Studienzentrum 3) wurden im Mittel die niedrigsten Plasma-Folat-Konzentrationen (\bar{X} (SD): 14,2 (7,6) nmol/l) und die höchsten Plasma-Vitamin B12-Konzentrationen (\bar{X} (SD): 247 (117) pmol/l) gemessen. Die im Mittel niedrigsten Plasma-Konzentrationen von Vitamin B12 wurden an der Bab Mousalla Klinik, Damaskus (Studienzentrum 2) gemessen (\bar{X} (SD): 216 (106) pmol/l) (**Tabelle 13**).

Weitere Ergebnisse des Vergleichs der anthropometrischen Messungen, der Analysen des kleinen Blutbildes der Kinder und der Messungen der Mikronährstoffkonzentrationen zwischen den Studienzentren sind **Tabelle 13** zu entnehmen.

Tabelle 13. Ergebnisse der Messungen der anthropometrischen Daten, des kleinen Blutbildes und der Mikronährstoffkonzentrationen der Kinder nach Studienzentrum.

	n	Zentrum 1	n	Zentrum 2	n	Zentrum 3	p
Alter (Monate)	48	36,2 (15,1)	189	34,7 (14,2)	107	28,9 (12,9)	0,001
Größe (cm)	48	90,4 (11,2)	189	89,4 (9,8)	107	81,4 (8,6)	<0,001
HFA Z-Score	48	-1,146 (1,248)	189	-1,145 (1,009)	107	-2,316 (1,044)	<0,001
Gewicht (kg)	48	13,0 (3,4)	189	12,5 (2,6)	107	10,4 (2,2)	<0,001
WFA Z-Score	48	-0,710 (0,972)	189	-0,790 (0,896)	107	-1,622 (0,876)	<0,001
WFH Z-Score	48	0,012 (0,993)	189	-0,113 (0,880)	107	-0,394 (0,830)	<0,001
MUAC (cm)	48	15,2 (1,4)	189	15,1 (1,1)	107	14,2 (0,9)	<0,001
Kopfumfang (cm)	48	47,9 (2,0)	189	47,9 (2,0)	107	46,6 (2,1)	<0,001
BMI (kg/m ²)	48	15,7 (1,3)	189	15,5 (1,2)	107	15,5 (1,1)	0,579
BMIFA Z-Score	48	0,035 (1,019)	189	-0,099 (0,894)	107	-0,184 (0,827)	0,364
Hämatokrit (%)	43	35,8 (4,4)	182	34,5 (2,9)	104	35,5 (4,0)	0,014
Hämoglobin (g/dl)	43	11,5 (1,3)	182	11,3 (1,1)	104	11,5 (1,4)	0,241
RBC (×10 ⁹ /μl)	43	4,6 (0,6)	182	4,5 (0,4)	104	4,8 (0,5)	<0,001
MCV (fl)	43	78,6 (5,5)	182	77,1 (7,5)	104	74,3 (7,3)	0,001
MCH (pg)	43	25,3 (2,2)	182	25,5 (4,7)	104	24,1 (2,7)	0,010
WBC (×10 ³ /μl)	43	8,2 (2,3)	182	8,5 (3,4)	104	10,5 (3,2)	<0,001
Thrombozyten (×10 ⁶ /μl)	43	289 (79)	182	313 (94)	104	357 (126)	<0,001

Ergebnisse

HCY (µmol/l)	44	9,3 (3,5)	187	8,9 (3,5)	104	8,8 (3,4)	0,589
Cystathionin (nmol/l)	44	244 (105)	187	211 (109)	104	232 (125)	0,044
Betain (µmol/l)	44	67,7 (22,7)	184	73,6 (29,9)	105	79,5 (26,3)	0,038
Cholin (µmol/l)	44	9,3 (5,9)	184	11,3 (7,2)	105	11,6 (7,0)	0,010
Folat (nmol/l)	34	27,0 (6,4)	167	27,2 (7,2)	98	14,2 (7,6)	<0,001
Vitamin B12 (pmol/l)	34	233 (121)	167	216 (106)	98	247 (117)	0,048

Die Daten sind Mittelwert \bar{X} (SD).

p-Werte für die Unterschiede zwischen den Studienzentren, berechnet mithilfe des ANOVA-Tests, für nicht-normalverteilte Daten aus den log-transformierten Werten.

Die Konzentration der Mikronährstoffe wurde in EDTA-Plasma gemessen.

Die Studienzentren sind Z1: Shaghour Klinik, Damaskus; Z2: Bab Mousalla Klinik, Damaskus; Z3: Nutrition Klinik, Hama.

HFA, Hight-for-age; WFA, Weight-for-age; WFH, Weight-for-hight; MUAC, Mid-Upper Arm Circumference; BMI, Body-Mass-Index; BMIFA, Body-Mass-Index-for-age; RBC, red blood cells; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; WBC, white blood cells; HCY, Homocystein; SD, Standardabweichung.

Wir fanden signifikante Unterschiede im Vergleich der Plasma-Konzentrationen von Homocystein, Folat und Vitamin B12 nach Jahreszeit der Rekrutierung. Im Winter fanden sich die niedrigsten Plasma-Folat-Konzentrationen (\bar{X} (SD) 17,1 (9,3) nmol/l) und die höchsten Konzentrationen von Vitamin B12 (\bar{X} (SD) 242 (111) pmol/l) und Cholin (\bar{X} (SD) 11,8 (7,3) μ mol/l) im Plasma. Im Sommer wurden die höchsten Plasma-HCY- (\bar{X} (SD) 9,7 (3,8) μ mol/l) und Plasma-Cystathionin-Konzentrationen (\bar{X} (SD) 247 (129) nmol/l) gemessen (**Tabelle 14**).

Tabelle 14. Konzentration der Nährstoffe und deren Marker im Plasma der Kinder nach Jahreszeit.

	n	Winter	n	Sommer	n	Herbst	p
HCY (μ mol/l)	144	8,7 (3,1)	101	9,7 (3,8)	90	8,4 (3,3)	0,004
Cystathionin (nmol/l)	144	216 (115)	101	247 (129)	90	203 (88)	0,007
Betain (μ mol/l)	143	77 (27)	99	71 (26)	91	75 (32)	0,316
Cholin (μ mol/l)	143	11,8 (7,3)	99	10,5 (6,9)	91	10,8 (6,6)	0,020
Folat (nmol/l)	133	17,1 (9,3)	80	27,7 (6,4)	86	27,5 (6,7)	<0,001
Vitamin B12 (pmol/l)	133	242 (111)	80	222 (120)	86	211 (103)	0,045

Die Daten sind Mittelwert (SD).

p-Werte zum Vergleich der Jahreszeiten untereinander berechnet mithilfe des ANOVA-Tests, für nicht-normalverteilte Daten aus den log-transformierten Werten.

Die Konzentration der Mikronährstoffe wurde in EDTA-Plasma gemessen.

Die Jahreszeiten der Rekrutierung sind Sommer: Juni – August; Herbst September – November; Winter Dezember – Februar.

HCY, Homocystein; SD, Standardabweichung.

Mithilfe eines multivariaten linearen Regressionsmodell prüften wir den Zusammenhang verschiedener Faktoren mit der Plasma-HCY-Konzentration. Zu 38,4% lässt sich aus Alter, Geschlecht, Gewicht der Kinder, Studienzentrum, Jahreszeit der Rekrutierung und Konzentration der Nährstoffe die Plasma-HCY-Konzentration vorhersagen. Einen signifikanten Zusammenhang zeigten die Jahreszeit (β -Regressionskoeffizient -0,030 (KI -0,050; -0,011)), Plasma-Cystathionin, -Betain, -Folat, und -Vitamin B12. In dieser Kohorte gehen höhere Plasma-Cystathionin-Konzentrationen mit höheren Plasma-HCY-Konzentrationen einher (β -Regressionskoeffizient 0,406 (KI 0,324; 0,487)). Hohe Plasma-Betain-Konzentrationen sind mit niedrigen Plasma-HCY-Konzentrationen (β -Regressionskoeffizient -0,096 (KI -0,181; -0,011)) assoziiert.

Hohe Folat-Konzentrationen im Plasma sind mit hohen Plasma-HCY-Konzentrationen (β -Regressionskoeffizient 0,088 (KI 0,009; 0,167)) assoziiert. Niedrige Plasma-Vitamin B12-Konzentrationen sind mit hohen HCY-Konzentrationen im Plasma der Kinder der von uns untersuchten Population (β -Regressionskoeffizient -0,219 (KI -0,288; -0,150)) assoziiert (**Tabelle 15**). Die Verhältnisse entsprechen denen eines Vitamin B12-Mangels.

Tabelle 15. Multivariates Lineares Regressionsmodell, um Faktoren, welche die Plasma-Homocystein-Konzentration (als log-transformierte Daten) bei Kindern vorhersagen, zu bestimmen.

	Regressionskoeffizient β	95% KI
Alter (Monate)	-0,002	-0,003; 0,000
Geschlecht	0,003	-0,026; 0,032
Gewicht (kg)	0,008	-0,002; 0,018
Studienzentrum	0,001	-0,029; 0,032
Jahreszeit der Blutentnahme	-0,030	-0,050; -0,011
Cystathionin (nmol/l)	0,406	0,324; 0,487
Betain (μ mol/l)	-0,096	-0,181; -0,011
Cholin (μ mol/l)	-0,021	-0,082; 0,039
Folat (nmol/l)	0,088	0,009; 0,167
Vitamin B12 (pmol/l)	-0,219	-0,288; -0,150

Das Korrigierte R-Quadrat beträgt 0,384. Die Varianzaufklärung beträgt 38,4%.

Die Konzentration der Mikronährstoffe wurde in EDTA-Plasma gemessen.

Die Jahreszeiten der Rekrutierung sind Sommer: Juni – August; Herbst September – November; Winter: Dezember – Februar.

Die Studienzentren sind Z1: Shaghour Klinik, Damaskus; Z2: Bab Mousalla Klinik, Damaskus; Z3: Nutrition Klinik, Hama.

KI Konfidenzintervall.

Das Geschlecht war nicht signifikant mit Unterschieden in der Prävalenz von niedrigen Z-Scores für HFA und WFA, Anämie oder niedrigen Plasma-Konzentrationen der Mikronährstoffe HCY, Folat und Vitamin B12 assoziiert (**Tabelle 16**).

Anämie trat bei Kindern im Alter von 12 bis 23 Monaten häufiger auf als bei Kindern höheren Alters (12 – 23 Monate: 50,5% vs. 24 – 39 Monate: 28,8% bzw. 40 – 60 Monate: 16,8%).

Auch hatten Kinder im Alter von 12 bis 23 Monaten häufiger erhöhte Plasma-HCY-Konzentrationen als Kinder höheren Alters (12 – 23 Monate: 61,1% vs. 24 – 39 Monate: 40,2% bzw. 40 – 60 Monate: 47,8%) (**Tabelle 16**).

Kinder, die aus der nordwestlichen Region des Landes (Hama, Studienzentrum 3) rekrutiert wurden, wiesen eine höhere Prävalenz niedriger Z-Scores für HFA und Z-Scores für WFA auf als Kinder, die aus dem Süden Syriens (Damaskus, Studienzentrum 1 und 2) rekrutiert wurden (Z3: 59,8% bzw. 33,6% vs. Z1: 22,9% bzw. 10,4%; Z2: 18,5% bzw. 7,9%). Kinder, die aus der nordwestlichen Region des Landes (Hama, Studienzentrum 3) rekrutiert wurden, wiesen eine höhere Prävalenz verringerter Plasma-Folat-Konzentrationen auf als Kinder, rekrutiert aus dem Süden Syriens (Damaskus, Studienzentren 1 und 2) (Z3: 49,0% vs. Z1: 2,9%; Z2: 3,6%) (**Tabelle 16**).

Die Prävalenz verringerter Z-Scores für HFA, Z-Scores für WFA und erniedrigter Plasma-Folat-Konzentrationen war bei Kindern, die in den Wintermonaten (Dezember bis Februar) rekrutiert wurden am höchsten (50,3% bzw. 27,2% bzw. 39,1% vs. Sommer: 16,2% bzw. 10,5% bzw. 1,3%; Herbst: 20,7% bzw. 5,4% bzw. 2,3%) (**Tabelle 16**). Die mediane Plasma-Folat-Konzentration betrug 14,0nmol/l (10.; 90. Perzentile: 7,2nmol/l; 33,0nmol/l) im Winter und 29,6nmol/l (10.; 90. Perzentile: 18,5nmol/l; 34,4nmol/l) im Sommer ($p = 0,004$). Hohe Plasma-HCY-Konzentrationen traten bei Kindern, die im Sommer (Juni bis August) rekrutiert wurden häufiger auf (61,4%), als bei Kindern, die im Winter (Dezember bis Februar) oder Herbst (September bis November) rekrutiert wurden (47,2% bzw. 40%) (**Tabelle 16**).

Kinder, die in Familien mit sehr niedrigem Einkommen aufwuchsen, hatten häufiger verringerte HFA- und WFA- Z-Scores sowie niedrige Plasma-Folat-Konzentrationen (50,0% bzw. 29,6% bzw. 34,0%) als Kinder aus einkommensstärkeren Familien (durchschnittliches Einkommen: 20,8% bzw. 12,5% bzw. 2,5%; durchschnittlich bis gutes Einkommen: 26,4% bzw. 11,1% bzw. 13,1%). Die Prävalenz verringerter Z-Scores für HFA war am höchsten, wenn das Bildungsniveau der Mütter am niedrigsten war (0 bis 6 Jahre: 46,7% vs. > 6 bis 9 Jahre: 27,9% und > 9 Jahre: 26,1%) (**Tabelle 16**).

Bei Kindern mit Anämie war die Wahrscheinlichkeit, dass sie wachstumsverzögert oder untergewichtig waren nicht erhöht verglichen mit Kindern ohne Anämie. Allerdings war Anämie bei den Kindern der von uns untersuchten Population mit einer geringeren Prävalenz erhöhter Plasma-HCY- (57,4% vs. 82,8%) und niedriger Plasma-Folat-Konzentrationen (10,8% vs. 22,5%) assoziiert. Ein MCV < 80fl war assoziiert mit höheren Prävalenzen von Wachstumsverzögerung (36,4% vs. 7,0%), Anämie (41,1% vs. 13,9%) und erniedrigten Folat Konzentrationen (22,8% vs. 10,7%) (**Tabelle 16**).

Tabelle 16. Häufigkeit niedriger anthropometrischer Messungen (Z-Score < -2 SD), Anämie und abweichender Nährstoffkonzentrationen im Plasma bei syrischen Kindern nach möglichen Einflussfaktoren.

	HFA Z-Score ¹ < -2 SD	WFA Z-Score ¹ < -2 SD	Anämie ¹ (Hb <11,0 g/dl)	HCY ≥ 8,5 µmol/l	Folat < 12,0 nmol/l	Vitamin B12 < 148 pmol/l
Einflussfaktoren	Anzahl der Kinder positiv für die Zielvariabel / Gesamtzahl in der entsprechenden Kategorie (%)					
Geschlecht der Kinder						
Jungen	36/151 (23,8%)	21/151 (13,9%)	48/141 (31,8%)	77/146 (52,7%)	22/129 (17,1%)	33/129 (25,6%)
Mädchen	61/193 (31,6%)	35/193 (18,1%)	56/188 (29,0%)	89/189 (47,1%)	33/170 (19,4%)	37/170 (21,8%)
p-Wert	0,103	0,307	0,472	0,180	0,653	0,078
Alter der Kinder²						
12-23 Monate	39/111 (35,1%)	20/111 (18,0%)	53/105 (50,5%)	66/108 (61,1%)	17/92 (18,5%)	20/92 (21,7%)
24-39 Monate	36/117 (30,8%)	22/117 (18,8%)	32/111 (28,8%)	45/112 (40,2%)	22/98 (22,4%)	19/98 (19,4%)
40-60 Monate	35/116 (30,2%)	14/116 (12,1%)	19/113 (16,8%)	55/115 (47,8%)	16/109 (14,7%)	31/109 (28,4%)
p-Wert	0,683	0,316	<0,001	0,007	0,354	0,277
Studienzentrum						
Z1	11/48 (22,9%)	5/48 (10,4%)	14/43 (32,6%)	24/44 (54,5%)	1/34 (2,9%)	13/34 (38,2%)
Z2	35/189 (18,5%)	15/189 (7,9%)	66/182 (36,3%)	93/187 (49,7%)	6/167 (3,6%)	39/167 (23,4%)
Z3	64/107 (59,8%)	36/107 (33,6%)	24/104 (23,1%)	49/104 (47,1%)	48/98 (49,0%)	18/98 (18,4%)
p-Wert	<0,001	<0,001	0,069	0,709	<0,001	0,062
Jahreszeit der Rekrutierung						
Sommer	17/105 (16,2%)	11/105 (10,5%)	35/96 (36,5%)	62/101 (61,4%)	1/80 (1,3%)	25/80 (31,3%)
Herbst	19/92 (20,7%)	5/92 (5,4%)	31/90 (34,4%)	36/90 (40,0%)	2/86 (2,3%)	19/86 (22,1%)
Winter	74/147 (50,3%)	40/147 (27,2%)	38/143 (26,6%)	68/144 (47,2%)	52/133 (39,1%)	26/133 (19,5%)
p-Wert	<0,001	<0,001	0,217	0,010	<0,001	0,140

Ergebnisse

Einkommen der Familie

Sehr niedrig	54/108 (50,0%)	32/108 (29,6%)	26/102 (25,5%)	55/103 (53,4%)	32/94 (34,0%)	25/94 (26,6%)
unterdurchschnittlich	10/48 (20,8%)	6/48 (12,5%)	20/47 (42,6%)	20/45 (44,4%)	1/40 (2,5%)	9/40 (22,5%)
durchschnittlich - gut	38/144 (26,4%)	16/144 (11,1%)	49/141 (34,8%)	68/144 (47,2%)	17/130 (13,1%)	31/130 (23,8%)
p-Wert	<0,001	<0,001	0,093	0,508	<0,001	0,845

Bildung der Mutter

0 bis 6 Jahre	43/92 (46,7%)	18/92 (19,6%)	30/87 (34,5%)	52/91 (57,1%)	18/79 (22,8%)	21/79 (26,6%)
> 6 bis 9 Jahre	38/136 (27,9%)	20/136 (14,7%)	37/132 (28,0%)	67/132 (50,8%)	23/120 (19,2%)	31/120 (25,8%)
> 9 Jahre	29/111 (26,1%)	18/111 (16,2%)	36/105 (34,3%)	44/107 (41,1%)	12/95 (12,6%)	17/95 (17,9%)
p-Wert	0,014	0,408	0,679	0,156	0,431	0,424

Anämie bei den Kindern¹

Hb ≥ 11,0 g/dl	75/225 (33,3%)	41/225 (18,2%)	-	101/122 (82,8%)	46/204 (22,5%)	45/204 (22,1%)
Hb < 11,0 g/dl	31/104 (29,8%)	13/104 (12,5%)	-	58/101 (57,4%)	9/83 (10,8%)	24/92 (26,1%)
p-Wert	0,612	0,126	-	0,028	0,005	0,460

Mikrozytose

MCV ≥ 80 fl	28/115 (7,0%)	15/115 (13,0%)	16/115 (13,9%)	53/113 (46,9%)	11/103 (10,7%)	29/103 (28,2%)
MCV < 80 fl	78/214 (36,4%)	39/214 (18,2%)	88/214 (41,1%)	106/211 (50,2%)	44/193 (22,8%)	40/193 (20,7%)
p-Wert	0,026	0,275	<0,001	0,641	0,012	0,153

Die Daten sind n (%).

p-Werte für den Vergleich der Prävalenzen der Variablen der Kategorien wurden berechnet nach dem Chi-Quadrat-Test.

¹ Die WHO definiert Wachstumsverzögerung als HAF Z-Score < -2, Untergewicht als WFA Z-Score < -2 [68] und Anämie für Kinder ≤ 5 Jahre als Hb < 11,0 g/dl [67].

² Die Einteilung der Altersgruppen erfolgte nach Tertilen.

Die Jahreszeiten der Rekrutierung sind Sommer: Juni – August; Herbst: September – November; Winter: Dezember – Februar.

Die Studienzentren sind Z1: Shaghour Klinik, Damaskus; Z2: Bab Mousalla Klinik, Damaskus; Z3: Nutrition Klinik, Hama.

Die Konzentration der Mikronährstoffe wurde in EDTA-Plasma gemessen.

Informationen über die Bildung der Mutter und das familiäre Einkommen wurden während eines Interviews im Studienzentrum mit den Müttern oder Vorsorgeberechtigten erhoben. Die Angaben zum Einkommen der Familie beruhen auf der Selbsteinschätzung dieser.

HFA, height for age; WFA, weight for age; Hb, Hämoglobin; HCY, Homocystein; SD, Standardabweichung; Z, Zentrum; MCV, mean corpuscular volume.

Die adjustierten Regressionsanalysen ergaben keine signifikanten Zusammenhänge zwischen erhöhten HCY-Konzentrationen im Plasma ($\geq 8,5\mu\text{mol/l}$), verminderten Folat-Konzentrationen im Plasma ($< 24,0\text{nmol/l}$) oder verminderten Vitamin-B12-Konzentrationen im Plasma ($< 199\text{pmol/l}$), basierend auf den Medianwerten in der untersuchten Population, und niedrigen Z-Scores für die Körpergröße im Alter (HFA), Z-Scores für Körpergewicht im Alter (WFA) oder Anämie bei den Kindern der Kohorte (**Tabelle 17**).

Tabelle 17. Ergebnisse der binären logistischen Regressionsanalyse zur Assoziation zwischen den Plasmakonzentrationen von Homocystein, Folat oder Vitamin B12 und einem niedrigen Z-Score für die Größe im Alter, einem niedrigen Z-Score für das Gewicht im Alter oder Anämie bei syrischen Kindern.

	Height-for-age Z-Score < -2			Weight-for-age Z-Score < -2			Anämie (Hb < 11,0 g/dl)		
	n	nicht adjustiert	adjustiert ¹	n	nicht adjustiert	adjustiert ¹	n	nicht adjustiert	adjustiert ¹
Homocystein ²									
3,0-8,4 µmol/l (n gesamt = 169)	58	OR = 1,00	-	27	OR = 1,00	-	43	OR = 1,00	-
8,5-31,9 µmol/l (n gesamt = 166)	48	0,77 (0,48; 1,24)	0,82 (0,47; 1,44)	27	0,91 (0,50; 1,65)	0,93 (0,48; 1,83)	58	1,61 (1,00; 2,62)	1,49 (0,87; 2,54)
Folat ²									
24,0-38,3 nmol/l (n gesamt = 150)	28	OR = 1,00	-	13	OR = 1,00	-	51	OR = 1,00	-
4,3-23,9 nmol/l (n gesamt = 149)	70	3,99 (2,31; 6,86)	1,44 (0,70; 2,97)	37	3,53 (1,75; 7,13)	1,35 (0,53; 3,44)	41	0,71 (0,43; 1,17)	1,06 (0,55; 2,04)
Vitamin B12 ²									
199-663 pmol/l (n gesamt = 151)	53	OR = 1,00	-	32	OR = 1,00	-	44	OR = 1,00	-
37-198 pmol/l (n gesamt = 148)	45	0,82 (0,50; 1,34)	0,93 (0,51; 1,70)	18	0,48 (0,25; 0,92)	0,50 (0,24; 1,04)	48	1,19 (0,72; 1,97)	1,09 (0,62; 1,93)

Odds Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) von Kindern mit hohen Plasma-Homocystein oder niedrigen Plasma-Folat bzw. Plasma-Vitamin B12 für eines der Studienergebnisse (HFA Z-Score < -2, WFA Z-Score < -2 oder Anämie (Hb < 11,0 g/dl)).

¹ Es wurde vollständig adjustiert für die folgenden Kovariablen: Alter und Geschlecht der Kinder, Jahr und Jahreszeit der Rekrutierung, Studienzentrum, Geburtenfolge, Schwangerschaftsintervall in Monaten, BMI und Größe der Mutter.

² Die Kategorien hoher und niedriger Konzentrationen der Nährstoffe basieren auf den entsprechenden Medianwerten (Plasma-HCY: 8,4µmol/l; Plasma-Folat: 24,0nmol/l; Plasma-Vitamin B12 198pmol/l).

Die Konzentration der Mikronährstoffe wurde in EDTA-Plasma gemessen.

Hb, Hämoglobin.

6. Diskussion

Unsere Querschnittsstudie umfasste syrische Kinder im Vorschulalter unter denen Anämie (30,2%), Mikrozytose (62,2%), Wachstumsverzögerung (32%) oder Untergewicht (16,3%) weit verbreitet waren. Bei der Mehrheit der Kinder mit Anämie lag auch eine Mikrozytose vor (84,6 %), während eine makrozytäre Anämie generell nicht beobachtet wurde. Das Vorhandensein einer Anämie bei einem Kind war in dieser Studie nicht mit Wachstumsverzögerung oder Untergewicht assoziiert. Etwa 50% der Kinder hatten HCY-Konzentrationen im Plasma von über 8,5µmol/l, während niedrige Folat- und Vitamin B12-Konzentrationen bei 18,4% bzw. 23,4% festgestellt wurden. Vitamin B12 war ein stärkerer Prädiktor der Plasma-HCY-Konzentration als Folat. Wir fanden ein altersabhängiges Gefälle in der Häufigkeit von Anämie und erhöhten HCY-Werten, wobei die jüngste Gruppe der Kinder (12 bis 23 Monate) am stärksten betroffen war. Ein niedriger Bildungsstand der Mutter, ein geringes familiäres Einkommen, die Rekrutierung an der im Nordwesten gelegenen Nutrition Klinik in Hama und die Rekrutierung in den Wintermonaten wurde mit Wachstumsstörungen und abnormen Plasma-Konzentrationen der Mikronährstoffe und ihrer Marker in Verbindung gebracht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von HCY und erniedrigte Folat- oder Vitamin B12-Konzentrationen im Plasma erklärten nach Adjustierung für Störfaktoren weder Anämie noch Wachstumsverzögerung oder Untergewicht.

In unsere Studie eingeschlossen wurden Kinder aus Familien mit niedrigen sozioökonomischen Status. In Syrien werden öffentliche Gesundheitszentren, wie unsere Studienzentren in Damaskus und Hama, in der Regel von Kindern aufgesucht deren Eltern es sich nicht leisten können eine private Gesundheitsversorgung zu bezahlen. Aufgrund der langanhaltenden Krise im Land nehmen viele Familien kostenlose Gesundheitsdienste in Anspruch.

Die Gesamtprävalenz für Anämie in unserer Querschnittsstudie (30,2%) ist vergleichbar mit einer Prävalenz von 32,9% wie sie 2019 vom globalen Gesundheitsobservatorium der WHO gemeldet wurde [69]. Die Prävalenz von Anämie in der Studienkohorte (30,2%) ist ebenso vergleichbar mit einer Prävalenz von 34%, die in einer Studie an syrischen Flüchtlingskindern im Alter von 6 bis 59 Monaten im Libanon festgestellt wurde [1]. In der Altersgruppe von 12 bis 23 Monaten in der von uns untersuchten Population waren 50,5% anämisch, verglichen mit 42% der im Libanon lebenden syrischen Flüchtlingskinder im Alter von 6 bis 23 Monaten [30]. Das Anämie-Risiko bei den syrischen Flüchtlingskindern war höher, wenn die Mutter anämisch war und wenn das Kind keine mit Eisen angereicherte Säuglingsnahrung erhielt [30].

Die Prävalenz von Wachstumsverzögerung in unserer Querschnittsstudie (32%) (Rekrutierungszeitfenster 2020-2021) ist vergleichbar mit der Prävalenz aus dem Bericht der WHO für die östliche Mittelmeerregion aus dem Jahr 2020 (29,6% der Kinder in Syrien unter fünf Jahren) [3,73], jedoch höher als bei syrischen Flüchtlingskindern im Libanon im Alter von 0 bis 59 Monaten (9%) [1,3]. Anämie und Wachstumsstörungen scheinen bei syrischen Kindern, die in Syrien leben, häufiger aufzutreten als bei syrischen Flüchtlingskindern, die in Nachbarländern, wie dem Libanon, leben [30]. Ursache hierfür könnte die Verwendung von angereicherter Säuglingsnahrung und Nahrungsergänzungsmitteln während der Schwangerschaft im Rahmen von internationalen Hilfsprogrammen im Libanon sein sowie eine unzureichende Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln während der Schwangerschaft und mit Nährstoffen angereicherte Säuglingsnahrung bei den in Syrien lebenden Menschen.

Anämie und Hyperhomocysteinämie waren in der jüngsten Altersgruppe der von uns untersuchten Population häufiger vertreten. Mamabolo et al. zeigten in ihrer prospektiven Kohortenstudie in Süd-Afrika an 219 Kindern im Alter von 1 und 3 Jahren, dass auch dort die Prävalenz für Anämie bei jüngeren Kindern höher ist als bei Älteren [38]. Im Alter von 1 Jahr waren 52% der Kinder der südafrikanischen Population anäm, im Alter von 3 Jahren sank die Prävalenz auf 22% [38]. Gaston et al. erzielten ähnliche Ergebnisse in ihrer Querschnittsstudie an 3112 Kindern unter 5 Jahren aus Lesotho. Hier hatten Kinder jünger als 20 Monate häufiger eine Anämie als ältere Kinder [25]. In einer Kohorte von 1000 indischen Kindern im Alter von 6 bis 30 Monaten fanden Kumar et al., dass Kinder, die gestillt wurden, im Mittel höhere Hb-Konzentrationen hatten als Kinder, die nicht gestillt wurden [32]. Die nicht übliche Verwendung von angereicherter Säuglingsnahrung, nicht ausreichend lange Stillperioden (bis mindestens 18 Monate) und mütterliche Mikronährstoffdefizite könnten erklären, dass Anämie und Hyperhomocysteinämie in unserer Studie in der jüngsten Altersgruppe häufiger vorkamen [3].

In unserer Studie zeigte sich keine Assoziation zwischen Anämie und Wachstumsstörungen bei Kindern, was auf unterschiedliche Ursachen für diese Erkrankungen schließen lässt [3]. In früheren Studien an syrischen Kindern lag eine hohe Prävalenz von Eisenmangelanämie vor [6]. Dies deutet darauf hin, dass ein Eisenmangel die Hauptursache für Anämie auch in unserer Studie sein könnte, anstelle von niedrigen Folat- oder Vitamin-B12-Konzentrationen im Plasma. Obwohl wir keine Marker des Eisenstoffwechsels gemessen haben, unterstützen unsere Ergebnisse über den Zusammenhang von Mikrozytose und Anämie die Vermutung, dass ein Eisenmangel einen größeren Einfluss auf die Anämie und das Wachstum der Kinder in der von uns untersuchten Population haben könnte.

So könnte auch eine mögliche Änderung des Eisenbedarfs der Kinder die Prävalenzänderung mit zunehmendem Alter erklären. In anderen Studien wiederum konnte eine Wachstumsverzögerung mit Anämie in Verbindung gebracht werden. So fanden Gaston et al. in einer Querschnittsstudie an 3112 Kindern unter 5 Jahren aus Lesotho eine stark signifikant positive Assoziation zwischen Anämie und Wachstumsverzögerung [25]. In dieser Population wiesen 35,2% der Kinder beide Gesundheitszustände auf [25]. Auch bei ugandischen Kindern war eine Wachstumsverzögerung mit Anämie assoziiert [43]. In unserer Studie betrug die Prävalenz einer Anämie bei gleichzeitiger Wachstumsverzögerung nur 9%. Ursächlich hierfür könnten Unterschiede bei den Risikofaktoren der verschiedenen Populationen sein. Beispielsweise könnten eine chronisch niedrige Kalorienzufuhr und ein Mangel an tierischem Eiweiß eine Erklärung für die Wachstumsverzögerung und ein Eisenmangel eine Erklärung für Anämie bei den Kindern der untersuchten Population im Rahmen unserer Querschnittsstudie sein.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Studien, die zeigen, dass ein niedriger Bildungsstand und ein geringes Einkommen wichtige Risikofaktoren für Wachstumsverzögerung und Untergewicht bei Kindern sind [3,51]. Gaston et al. beschrieben bei den Kindern aus Lesotho eine Assoziation zwischen Wachstumsverzögerung und einer niedrigen mütterlichen Bildung sowie einem niedrigen Haushaltseinkommen [25]. Die brasilianische Nationale Umfrage zu Kindesernährung (ENANI 2019) meldete eine fast zweifach höhere Prävalenz von Anämie bei Kindern im Alter von 6 bis 23 Monaten, wenn die Schulbildung der Mütter ≤ 7 Jahre betrug [8]. Auch Mamabolo et al. beschrieben in Ihrer Studie an südafrikanischen Kindern eine Assoziation zwischen Anämie und niedrigem Bildungsstand der Mutter [38]. Eltern mit einem niedrigen Bildungsniveau haben meist nicht das Wissen eine ausgewogene Ernährung zu gewährleisten. Ähnlich verhält es sich bei Eltern, deren Einkommen zu gering ist für den Einkauf gesunder, nährstoffreicher Lebensmittel, um so eine vielfältige Ernährung zu ermöglichen und den Folgen einer mangelhaften Ernährung (wie Wachstumsverzögerung, Untergewicht oder Anämie) vorzubeugen. Neben einem Zusammenhang hoher Prävalenzen für Anämie und geringer mütterlicher Schulbildung wurde in der brasilianischen Studie ebenfalls eine höhere Prävalenz von Anämie mit dem Vorhandensein von mehr als einem Kind unter 5 Jahren in einem Haushalt in Verbindung gebracht [8]. Danso et al. untersuchten im Jahr 2019 im Rahmen einer Querschnittsstudie in Ghana an 240 Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren Faktoren, die mit Wachstumsverzögerung und Wasting assoziiert sind [15]. Lebten mehrere Kinder in einem Haushalt, waren sie etwa dreifach wahrscheinlicher wachstumsverzögert im Vergleich zu Einzelkindern [15]. Eltern, die nicht arbeiteten, hatten im Vergleich zu Eltern mit Arbeit etwa sechsfach wahrscheinlicher wachstumsverzögerte Kinder oder Kinder mit Wasting [15]. Betrug das Geburtenintervall < 1 Jahr zum vorhergehenden Kind, waren die Kinder fünfmal häufiger

wachstumsverzögert und litten etwa viermal häufiger an Wasting [15]. Kinder, die nicht ausschließlich gestillt wurden, waren etwa zwölfmal wahrscheinlicher wachstumsverzögert und litten etwa achtmal häufiger an Wasting verglichen mit Kindern, die ausschließlich gestillt wurden [15]. Kurze Schwangerschaftsintervalle, Ernährungsunsicherheit und weitere sozioökonomische Faktoren spielen eine große Rolle in der Entstehung von Wachstumsverzögerung, Untergewicht und Anämie.

In der ENANI 2019 in Brasilien wurden, wie in unserer Studie auch, geografische Unterschiede in Bezug auf eine mangelhafte Nährstoffversorgung festgestellt [8]. Erklären lässt sich das zum Teil durch sozioökonomische Faktoren. Ebenso könnten regionale Unterschiede in der Lebensmittelversorgung oder im Einkommen der Familien dazu führen, dass aus ländlicheren Regionen vermehrt Kinder mit abweichenden anthropometrischen Daten oder Nährstoffdefiziten für die Studie rekrutiert wurden. Bei indonesischen Kindern unter 2 Jahren fanden Laksono et al. nicht nur eine Assoziation des Bildungsstandes der Mütter mit einer Wachstumsverzögerung ihrer Kinder, sondern auch des Einkommens und der geografischen Herkunft mit dem Bestehen einer Wachstumsverzögerung [35]. In deren Population von 70293 Kindern waren 20,1% der Kinder wachstumsverzögert [35]. Mütter aus städtischen Gebieten hatten im Vergleich zu Müttern aus ländlichen Gebieten ein geringeres Risiko ein wachstumsverzögertes Kind zu haben [35].

Darüber hinaus könnten eine geringe Vielfalt der Ernährung [2] und die Abhängigkeit von saisonalen, lokal erzeugten Produkten [27,63] unsere Ergebnisse einer höheren Prävalenz einer niedrigen Plasma-Folat-Konzentration bei den in den Regenmonaten (Dezember bis Februar) rekrutierten Kindern erklären (zum Beispiel durch den geringeren Verzehr von frischem Gemüse) [3]. Auch saisonale Krankheitsepidemien (häufige Infektionen im Winter) und die Notwendigkeit höherer Ausgaben in anderen Bereichen als den Kauf nährstoffreicher Lebensmittel (zum Beispiel Heizen im Winter) könnten erklären, warum bei diesen Kindern die Prävalenz von Wachstumsverzögerung und Untergewicht höher war als bei Kindern, die zu anderen Jahreszeiten rekrutiert wurden [3]. Auch in ländlichen Gebieten Burkina Faso's ist die Nährstoffaufnahme bei Kindern im Alter von 36 bis 59 Monaten und ihren Müttern abhängig von der Regenzeit und der Erntesaison [7]. Während der Regenzeit war in diesen Gebieten die Aufnahmemenge von Folat geringer [7]. Die Aufnahmemenge von Vitamin B12 blieb über die Monate gleich [7]. Des Weiteren nahm die Wahrscheinlichkeit einer adäquaten Aufnahme für Folat von der Regenzeit zur Erntezeit zu, die für Vitamin B12 nahm jedoch ab [7]. Unter dieser Annahme wären die bei uns gemessenen erhöhten Plasma-HCY-Konzentrationen in den Sommermonaten, möglicherweise auf Grundlage eines Vitamin B12-Defizits zu erklären.

Auch Dominguez-Salas et al. stellten an einer Population afrikanischer Frauen fest, dass es sowohl bei der Zufuhr von Mikronährstoffen des C1-Stoffwechsels als auch der dazugehörigen Biomarker saisonale Unterschiede gibt [19]. Die Ergebnisse ähneln denen von Arsenault et al. [7]. Die Aufnahmemenge von Folat verringerte sich über die Regenzeit, die von Vitamin B12 blieb über ein Jahr in etwa konstant [19]. Die Plasma-Folat-Konzentration korrelierte mit der Aufnahmemenge. Die Plasma-HCY-Konzentration war während der Regenzeit am geringsten und während der Trockenzeit am höchsten [19]. Auch diese Ergebnisse stimmen mit unseren überein.

Eine Studie an Säuglingen im Alter von 3 bis 7 Monaten zeigte, dass Hyperhomocysteinämie, ein zuverlässiger Marker für Vitamin B12-Mangel, mit verschiedenen Symptomen wie übermäßigem Schlaf, Reizbarkeit, abnormaler Feinmotorik und Tremor verbunden war [36]. In unserer Querschnittsstudie untersuchten wir die körperlichen oder kognitiven Funktionen der Kinder nicht. In der von uns untersuchten Population war die Plasma-Vitamin B12-Konzentration, nach der Plasma-Cystathionin-Konzentration, ein stärkerer Vorhersagefaktor für die Plasma-HCY-Konzentration als Plasma-Folat. Gleiches fanden auch Kumar et al. in einer Population indischer Kinder [32]. In unserer Kohorte zeigten sich hauptsächlich erhöhte HCY- und verringerte Vitamin B12- Plasma-Konzentrationen (50% bzw. 23,4%). Die Plasma-Folat-Konzentration war positiv mit der Plasma-HCY-Konzentration assoziiert. Wir vermuten in der Population einen weit verbreiteten Vitamin B12-Mangel, der zu einer Erhöhung der Homocystein-Konzentrationen führt und somit auch eine stärkere Vorhersagekraft hat als Plasma-Folat.

In unserer Studie fanden wir keine Assoziation von erhöhten Plasmakonzentrationen von HCY und erniedrigten Folat- oder Vitamin-B12-Konzentrationen im Plasma mit Anämie, Wachstumsverzögerung oder Untergewicht. Eine Studie an indischen Kindern hat gezeigt, dass eine zweimonatige Supplementierung der doppelten empfohlenen Tagesdosis an Vitamin B12, Folsäure oder beidem (im Vergleich zu Placebo) bei Kindern mit Anämie keine Verbesserung der Anämie bewirkt [3,33]. Eisenmangel gilt als eine der Hauptursachen für Anämie bei indischen Kindern [3,33]. Dies könnte auch in unserer Studienpopulation der Fall sein, in der fast zwei Drittel der Kinder eine Mikrozytose im kleinen Blutbild zeigten und Anämie nicht durch niedrige Konzentrationen der B-Vitamine erklärt werden konnte. Strand et al. supplementierten über 6 Monate 1000 Kinder aus Nord-Indien im Alter von 6 bis 35 Monaten in einer randomisiert-kontrollierten Studie mit Placebo und doppelter Verblindung mit Vitamin B12, Folat oder beiden Nährstoffen und untersuchten den Einfluss dieser auf lineares Wachstum und Körpergewicht der Kinder [54]. In dieser Population war ein Vitamin B12 Mangel mit einer schlechteren Wachstumsentwicklung assoziiert [54].

WFA- und HFA Z-Scores waren nach Vitamin B12-Supplementierung bei Kindern mit Wasting, Wachstumsverzögerung oder Untergewicht signifikant höher als vor der Supplementierung [54]. In einer weiteren Interventionsstudie supplementierten Kvestad et al. indische Kinder 6 Monate lang mit Vitamin B12 und Folsäure und berichteten über positive Auswirkungen auf verschiedene Bereiche der kindlichen Entwicklung (z. B. Grobmotorik und Problemlösungsfähigkeiten) [34]. Dieser Effekt war am größten für Kinder mit Wachstumsverzögerung und/oder Plasma-HCY-Konzentrationen von über 10,0µmol/l sowie bei Kindern, die am Ende der Studie jünger als 2 Jahre waren [34]. In den Interventionsstudien in Indien von Strand et al. [54] und Kvestad et al. [34] zeigte sich nach Supplementierung mit Vitamin B12 und Folat auch eine Reduktion erhöhter Plasma-HCY-Konzentrationen. In der südafrikanischen Studie um Mamabolo et al. [38] trat bei den einjährigen Kindern häufig sowohl ein Folat- als auch Vitamin B12-Mangel auf, im Alter von 3 Jahren bestand bei keinem der Kinder ein Vitamin B12-Mangel mehr [38]. All diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein Alter < 2 Jahre ein günstiger Zeitraum für Interventionsstudien sein könnte, die darauf abzielen, die Entwicklungsergebnisse des Kindes zu verbessern [3].

7. Stärken und Limitationen

Wir gehen davon aus, dass unsere Ergebnisse auf die Mehrheit der im Land lebenden Kinder übertragbar sind, da aufgrund der langanhaltenden Krise in Syrien viele Familien den kostenlosen Gesundheitsdienst der ambulanten medizinischen Versorgung in öffentlichen Gesundheitszentren in Anspruch nehmen.

Die vorliegende Studie weist mehrere Einschränkungen auf, zum Beispiel die Nichtverfügbarkeit von Blutproben zur Messung des Eisenstatus der Kinder und das Fehlen von Daten über die Aufnahme von Folat, Vitamin B12 und Eisen. Um Ersterem entgegenzuwirken, betrachteten wir in unserer Auswertung das MCV. Darüber hinaus hätten Daten, die einen Zusammenhang zwischen Vitaminmangel oder Anämie und grobmotorischen oder neurologischen Entwicklungsverzögerungen beim Kind herstellen, wertvolle Informationen über mögliche gesundheitliche Folgen geliefert, die durch künftige Interventionsprogramme verändert werden können. Auch die Entnahme von Blutproben, um die Prävalenz von Anämie oder Mikronährstoffmangel bei den Müttern zu untersuchen, hätte zur weiteren Klärung der Ergebnisse beitragen können [3].

Es stand uns kein Länder-spezifischer Fragebogen zur Verfügung. Wir hatten keine Vergleichswerte der anthropometrischen Daten für die uns vorliegende Population. Als Referenz verwendeten wir die Referenzwerte der WHO. Es besteht die Möglichkeit, dass sich diese von der hier betrachteten Population unterscheiden.

Es war uns bewusst, dass die von den Eltern selbst angegebenen Daten kritisch zu betrachten sind und zum Teil nicht als repräsentativ betrachtet werden können. Zum einen rechneten wir damit, dass bestimmte Angaben, wie zum Beispiel zum Bildungsstand oder dem Einkommen, nicht wahrheitsgerecht getätigt wurden, zum anderen steht der Mehrheit der Familien keine vollumfängliche medizinische Versorgung zur Verfügung, wodurch Angaben zum Gesundheitszustand der Eltern und Kinder sowie Angaben zur Schwangerschaft ebenso ungenau sein können. Des Weiteren kommen viele Kinder ohne, für europäische Standards, ausreichende Betreuung zur Welt, mit keiner oder nur geringer Nachsorge, was häufig dazu führt, dass die Dokumentation vor und während der Geburt, als auch hinsichtlich frühkindlicher Ereignisse mangelhaft ist. Dementsprechend haben wir uns bei der Auswertung hauptsächlich auf die sicheren Angaben, wie die anthropometrischen Daten verlassen. Ein weiterer Punkt, der zur Verfälschung der Studie führen könnte, ist die mangelnde Mitarbeit von Eltern. Eltern gesunder Kinder lehnen häufiger die Teilnahme an einer Studie ab als Eltern kranker Kinder. Um dem vorzubeugen wurden die Familien über den Ihnen vertrauten Arzt aufgeklärt.

8. Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Studie bei syrischen Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren (12 bis 60 Monaten) 30,2% der Kinder anämisch, 32,0% wachstumsverzögert und 16,3% untergewichtig waren. Eine Mikrozytose fanden wir bei 62,2% der Kinder. Von den Kindern mit Anämie hatten 84,6% gleichzeitig auch eine Mikrozytose. Eine Wachstumsverzögerung mit Untergewicht stellten wir bei 14,8%, Anämie mit Wachstumsverzögerung bei 9% und Anämie mit Untergewicht bei 3,8% der Kinder fest. Erhöhte Homocystein-Konzentrationen im Plasma und verringerte Folat- und Vitamin B12-Konzentrationen waren zwar häufig (49,6%; 18,4% bzw. 23,4%), wurden aber nicht mit Anämie oder Wachstumsstörungen in Verbindung gebracht. Anämie und erhöhte Homocystein-Konzentrationen traten häufiger in der jüngsten Altersgruppe auf (12 bis 23 Monate: 50,5% bzw. 61,1%). Ein niedriges Bildungsniveau der Mütter, geringes familiäres Einkommen, die Rekrutierung im Nordwesten des Landes und während der Regenzeit (Dezember bis Februar) waren mit einem beeinträchtigten Wachstum der Kinder assoziiert. Bei Kindern mit Anämie war die Wahrscheinlichkeit, dass sie wachstumsverzögert oder untergewichtig waren nicht höher als bei Kindern ohne Anämie.

Verglichen mit den weltweit anwendbaren Prävalenzen der WHO für die Schweregradeinteilung von Wachstumsverzögerung und Anämie innerhalb einer Bevölkerung war die Prävalenz für Wachstumsverzögerung in der von uns untersuchten Population sehr hoch [17], die Prävalenz für Anämie lag im mittleren Bereich [67]. Durch hohe Prävalenzen mangelhafter Gesundheitszustände, innerhalb einer Bevölkerungsgruppe, kann es langfristig gesehen zu negativen Auswirkungen auf die sozioökonomische Entwicklung einer Gesellschaft kommen, wodurch eine beeinträchtigte gesundheitliche Entwicklung ein öffentliches Gesundheitsproblem darstellt [57,68].

Welche Auswirkungen Anämie, erhöhte Homocystein-Konzentrationen und der Mangel an Mikronährstoffen auf die neurologische Entwicklung von Kindern und ihre Anfälligkeit für Infektionskrankheiten haben, sollte weiter untersucht werden. Nationale Programme zur Anreicherung von Lebensmitteln könnten dazu beitragen, die Prävalenz verschiedener Mikronährstoffmängel und deren Folgen bei Kindern und Schwangeren zu verringern.

Zu kurze Schwangerschaftsintervalle sowie eine hohe Anzahl junger Kinder im Haushalt können sich negativ auf die Wachstumsentwicklung der Kinder auswirken [8,15]. Die Aufklärung der Bevölkerung über ausreichend lange Stillzeiten und Schwangerschaftsprävention, zur Verlängerung der Schwangerschaftsintervalle und Verringerung der Anzahl der Kinder in den Familien könnte einen weiteren Ansatz zur Verminderung der hohen Prävalenzen von Anämie und Wachstumsstörungen bei syrischen Kindern darstellen.

Ebenso wäre es möglich verschiedene Ansätze außerhalb der Familien für eine Besserung der Bedingungen, insbesondere für benachteiligte Kinder, in Betracht zu ziehen. Mögliche Interventionen könnten vor allen in Schulen und Kindergärten etabliert werden. In Afrika, wo kindliche Unterernährung ebenso ein schwerwiegendes gesellschaftliches Problem darstellt, sind Essensprogramme in den Schulen zum Teil bereits etabliert [62]. Regelmäßige Mahlzeiten in den Schulen können die Lernerfolge verbessern und so den Kindern die Chance auf eine Zukunft ohne Armut und mit höherem sozioökonomischen Status ermöglichen [62]. Auch wenn eine gesicherte Mahlzeit am Tag nicht ausreichend ist, um einen schwerwiegenden Mikronährstoffmangel in der Gesellschaft entgegenzuwirken, führen bessere Bildungsergebnisse in den Schulen langfristig zu einer Besserung der Gesundheit einer Bevölkerung.

Weitere Studien zur Bestimmung weiterer Risikofaktoren für eine gestörte Wachstumsentwicklung und die Entstehung einer Anämie bei syrischen Kindern sollten durchgeführt werden, um anschließend weitere Möglichkeiten der Intervention zu formulieren. Auch sollte der Zusammenhang von Homocystein, Folat und Vitamin B12 auf das Wachstum und die Entstehung von Anämie bei syrischen Kindern im Allgemeinen weiter untersucht werden, um zu zeigen, inwiefern die Mikronährstoffe auf die Gesundheit bei Kindern im Vorschulalter einwirken.

Die Beseitigung von Anämie, eingeschränktem Wachstum bei Kindern und Defiziten in der Versorgung mit Mikronährstoffen ist in vielen Teilen der Welt ein Ziel von Studien zur Bevölkerungsintervention. Dies sollte auch in Syrien, besonders bei Kindern im Vorschulalter aus sozioökonomisch schwachen Familien und ihren Müttern als wichtige Aufgabe zur Prävention mangelhafter Gesundheitszustände in der Bevölkerung angesehen werden.

9. Anhang

9.1. Tabellen und Abbildungen

- Tabelle 1** Seite 12
Schweregradeinteilung für Anämie innerhalb einer Bevölkerungsgruppe anhand der Prävalenz.
- Tabelle 2** Seite 14
Referenzwerte des HFA Z-Scores für Jungen und Mädchen halbjährig von Geburt bis zum Alter von 5 Jahren.
- Tabelle 3** Seite 15
Referenzwerte des WFA Z-Scores für Jungen und Mädchen halbjährig von Geburt bis zum Alter von 5 Jahren.
- Tabelle 4** Seite 16
Referenzwerte der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) von Makronährstoffen für die Nahrungszufuhr bei Kindern im Alter von 1 bis 7 Jahre.
- Tabelle 5** Seite 17
Referenzwerte der European Food Safety Authority (EFSA) von Mikronährstoffen für die Nahrungszufuhr bei Kindern im Alter von 7 Monaten bis 6 Jahren.
- Tabelle 6** Seite 19
Schweregradeinteilung für „Stunting“ und „Wasting“ nach Prävalenz.
- Tabelle 7** Seite 36
Qualitätskontrollen der Homocystein- und Cystathionin-Messungen.
- Tabelle 8** Seite 39
Ergebnisse der Blutanalysen, der anthropometrischen Messungen und der Mikronährstoffkonzentrationen aller Kinder.
- Tabelle 9** Seite 40
Ergebnisse der Blutanalysen, der anthropometrischen Messungen und der Mikronährstoffkonzentrationen nach Geschlecht der Kinder.

- Tabelle 10** Seite 42
Zusätzliche deskriptive Daten der Kinder.
- Tabelle 11** Seite 43
Mütterliche Charakteristiken.
- Tabelle 12** Seite 45
Zusätzliche deskriptive Daten nach Studienzentren.
- Tabelle 13** Seite 47
Ergebnisse der Messungen der anthropometrischen Daten, des kleinen Blutbildes und der Mikronährstoffkonzentrationen nach Studienzentrum.
- Tabelle 14** Seite 49
Konzentration der Nährstoffe und deren Marker im Plasma der Kinder nach Jahreszeit.
- Tabelle 15** Seite 50
Multivariates Lineares Regressionsmodell, um Faktoren, welche die Plasma-Homocystein-Konzentration (als log-transformierte Daten) bei Kindern vorhersagen, zu bestimmen.
- Tabelle 16** Seite 52
Häufigkeit niedriger anthropometrischer Messungen (Z-Score < -2 SD), Anämie und abweichender Nährstoffkonzentrationen im Plasma nach möglichen Einflussfaktoren.
- Tabelle 17** Seite 55
Ergebnisse der binären logistischen Regressionsanalyse zur Assoziation zwischen den Plasmakonzentrationen von Homocystein, Folat oder Vitamin B12 und einem niedrigen Z-Score für die Größe im Alter, einem niedrigen Z-Score für das Gewicht im Alter oder Anämie bei syrischen Kindern.

Abbildung 1 Seite 13

Perzentilenkurven der Körpergröße für Jungen und Mädchen von Geburt bis zum Alter von 5 Jahren.

Abbildung 2 Seite 23

Der C1-Stoffwechsel – Metabolismus von Folat, Vitamin B12, Cholin und Homocystein.

Abbildung 3 Seite 33

Studien-Flussdiagramm.

9.2. Fragebogen

Fragebogen zur Erhebung der Daten für die Studie freundlichst bereitgestellt von:

Muhammad Radhee Adi

Name des Kindes		Fall-Nummer	
Datum: Studienzentrum: Mutter: Vater:			
Telefonnummer: Adresse:			
Geburtsdatum		Alter	
Anthropometrie			
Körpergröße (cm)			
Gewicht (Gramm)			
MUAC (cm)			
Kopfumfang (cm)			
Stillen		<input type="checkbox"/> < 3 Monate <input type="checkbox"/> 3-6 Monate <input type="checkbox"/> 6-12 Monate <input type="checkbox"/> 12-18 Monate <input type="checkbox"/> > 18 Monate	
Zeitraum des ausschließlichen Stillens:			
Ergänzende Nahrung ab dem Alter von:			
Geburtenfolge:			
Geburtsgröße (cm):			
Geburtsgewicht (Gramm):			
Gestationsalter bei Geburt (Monate):			
Komplikationen bei Geburt:			
Erkrankungen seit Geburt und Ihre Häufigkeit im Jahresverlauf			
<input type="checkbox"/> Mandelentzündung: <input type="checkbox"/> Asthma: <input type="checkbox"/> Infektionen der oberen Atemwege: <input type="checkbox"/> Infektionen der unteren Atemwege: <input type="checkbox"/> Rachitis: <input type="checkbox"/> Anämie: <input type="checkbox"/> Durchfall: <input type="checkbox"/> Krankenhauseinweisung – Ursache: <input type="checkbox"/> Diagnostizierter angeborener Herzfehler: <input type="checkbox"/> momentane akute Krankheiten:			
<input type="checkbox"/> Medikamente: <input type="checkbox"/> Schilddrüsenhormone: <input type="checkbox"/> Eiseneinnahme: <input type="checkbox"/> Vitamineinnahme:			

Anzahl der Personen im Haushalt:	
Anzahl der Raucher im Haushalt:	
Einkommen:	
Vater	
Bildungsniveau <input type="checkbox"/> Keine Schulbildung <input type="checkbox"/> bis zu 6 Jahren <input type="checkbox"/> bis zu 9 Jahren <input type="checkbox"/> bis zu 12 Jahren <input type="checkbox"/> höhere Bildung	Alter:..... Gewicht (kg):..... Größe (cm):.....
	Arbeit <input type="checkbox"/> Keine Arbeit <input type="checkbox"/> Arbeit (Art der Arbeit):.....
Gesundheitszustand des Vaters	
Leiden Sie an chronischen Krankheiten?:	Rauchen Sie?:
Mutter	
Bildungsniveau <input type="checkbox"/> Keine Schulbildung <input type="checkbox"/> bis zu 6 Jahren <input type="checkbox"/> bis zu 9 Jahren <input type="checkbox"/> bis zu 12 Jahren <input type="checkbox"/> höhere Bildung	Alter:..... Gewicht (kg):..... Größe (cm):..... Alter während der Schwangerschaft:..... Zeitraum zu vorheriger Schwangerschaft:.....
	Arbeit <input type="checkbox"/> Keine Arbeit <input type="checkbox"/> Arbeit (Art der Arbeit):.....
Komplikationen während der Schwangerschaft:	Anzahl früherer Schwangerschaften:
Vitamine, die während der Schwangerschaft eingenommen wurden:	
<input type="checkbox"/> Eisen <input type="checkbox"/> Vitamin B12 <input type="checkbox"/> Folsäure <input type="checkbox"/> Andere	
Gesundheitszustand der Mutter	
Leiden Sie an chronischen Krankheiten?:	Rauchen Sie?:
Mütterliche Ernährung während der Schwangerschaft	
Vorliegen von Kleinwuchs oder anderen Entwicklungsstörungen bei Geschwistern:	
Zusätzliche Informationen/Erläuterungen/Anmerkungen	

Ernährung

Kreuzen Sie die entsprechende Antwort an:

Wie ist der Appetit des Kindes?

gut	mittel	schwach

Wie viele Mahlzeiten isst das Kind täglich?

Eine Mahlzeit	Zwei Mahlzeiten	Drei Mahlzeiten	Mehr als drei Mahlzeiten

Wie oft isst Ihr Kind die folgenden Mahlzeiten?

	nie	1-3 mal im Monat	einmal pro Woche	2-4 Tage pro Woche	5-6 Tage pro Woche	täglich
Frühstück						
Mittagessen						
Abendessen						

Wie oft isst Ihr Kind Fleisch? (Welches Fleisch?)

nie	1-3mal im Monat	Einmal pro Woche	2-4 Tage pro Woche	5-6 tage pro Woche	täglich

Was isst Ihr Kind normalerweise zum Frühstück?

Was isst Ihr Kind normalerweise zu Mittag?

Isst Ihr Kind frisches Obst oder Gemüse und welche Arten davon werden am häufigsten verwendet?

Anhang

Lebensmittel	Frequenz			
	Pro Jahr	Pro Monat	Pro Woche	Pro Tag
Rotes Fleisch (Lamm/Kalb)				
Huhn				
Leber				
Fisch				
Ei				
Milch				
Käse				
Joghurt				
Gemüse				
Obst				
Brot				
Reis				
Zerealien				
Bulgur				
Linsen				
Hummus				
Bohnen				
Falafel				
Kartoffeln				
Nudeln				
Pizza				
Kuchen				
Cola/Softdrinks				
Säfte				
Nüsse				
Süßigkeiten				
Kekse				
Schokolade				
Chips				

10. Literaturverzeichnis

1. Abou-Rizk J, Jeremias T, Nasreddine L, Jomaa L, Hwalla N, Tamim H, Frank J, Scherbaum V (2021) Anemia and Nutritional Status of Syrian Refugee Mothers and Their Children under Five Years in Greater Beirut, Lebanon. *Int J Environ Res Public Health* 18:
2. Abou-Rizk J, Jeremias T, Cocuz G, Nasreddine L, Jomaa L, Hwalla N, Frank J, Scherbaum V (2022) Food insecurity, low dietary diversity and poor mental health among Syrian refugee mothers living in vulnerable areas of Greater Beirut, Lebanon. *Br J Nutr* 128:1832–1847
3. Adi RM, Koenig M, Alwan A, Khatib S El, Geisel J, Eber S, Chamaa S, Obeid R (2025) Anemia, Growth Impairment, and Micronutrients Status in Syrian Children Aged 12–60 Months. *Int J Pediatr* 2025:6172527
4. Agostoni C, Berni Canani R, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Korhonen H, La Vieille S, Marchelli R, Martin A, Naska A, Neuhäuser-Berthold M, Nowicka G, Sanz Y, Siani A, Sjödin A, Stern M, Strain S, Tetens I, Tomé D, Turck D, Pentieva K, Przyrembel H (2014) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate. *EFSA Journal* 12:3893
5. Agostoni C, Berni Canani R, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Korhonen H, members P, La Vieille S, Marchelli R, Martin A, Naska A, Neuhäuser-Berthold M, Nowicka G, Sanz Y, Siani A, Sjödin A, Stern M, Strain S, Tetens I, Tomé D, Turck D, Lamberg-Allardt C, Pentieva K, Przyrembel H (2015) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for cobalamin (vitamin B12). *EFSA Journal* 13:4150
6. Albaroudi IN, Khodder M, Al Saadi T, Turk T, Youssef LA (2018) Prevalence, diagnosis, and management of iron deficiency and iron deficiency anemia among Syrian children in a major outpatient center in Damascus, Syria. *Avicenna J Med* 8:92–103
7. Arsenault JE, Nikiema L, Allemand P, Ayassou KA, Lanou H, Moursi M, De Moura FF, Martin-Prevel Y (2014) Seasonal differences in food and nutrient intakes among young children and their mothers in rural Burkina Faso. *J Nutr Sci* 3:
8. Berti TL, Normando P, Farias DR, Schincaglia RM, Castro IRR de, Andrade PG, Bertoni N, Reis MC dos, Bezerra FF, Anjos LA dos, Boccolini CS, Lacerda EM de A, Pedrosa LFC, Junior AAJ, Lira PIC de, Kac G, Nutrition BC on C (2023) Factors associated with anemia and vitamin A deficiency in Brazilian children under 5 years old: Brazilian National Survey on Child Nutrition (ENANI-2019). *Cad Saude Publica* 39Suppl 2:

9. Bresson J-L, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Hirsch-Ernst K-I, Mangelsdorf I, Mcardle H, Naska A, Neuh € Auser-Berthold M, Zyna Nowicka G_, Pentieva K, Sanz Y, Siani A, Sj A, Odin €, Stern M, Tom D, Turck D, Loveren H Van, Vinceti M, Willatts P (2016) Dietary Reference Values for choline. *EFSA Journal* 14:e04484
10. Carmel R, Melnyk S, James SJ (2003) Cobalamin deficiency with and without neurologic abnormalities: differences in homocysteine and methionine metabolism: Presented in preliminary form at the 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Philadelphia, PA, December 7, 2002. *Blood* 101:3302–3308
11. Chaparro CM, Suchdev PS (2019) Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 1450:15–31
12. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermú Dez A, Kafury-Goeta AC (2006) Birth Spacing and Risk of Adverse Perinatal Outcomes A Meta-analysis. *JAMA* 295:1809
13. Dagnelie PC, Vergote FJVRA, Van Staveren WA, Van Den Berg H, Dingjan PG, Hautvast JGAJ (1990) High prevalence of rickets in infants on macrobiotic diets. *Am J Clin Nutr* 51:202–208
14. Dagnelie PC, Van Staveren WA (1994) Macrobiotic nutrition and child health: results of a population-based, mixed-longitudinal cohort study in The Netherlands. *Am J Clin Nutr* 59:
15. Danso F, Appiah MA (2023) Prevalence and associated factors influencing stunting and wasting among children of ages 1 to 5 years in Nkwanta South Municipality, Ghana. *Nutrition* 110:
16. de Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J (2004) The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food Nutr Bull* 25:S13–S14
17. De Onis M, Borghi E, Arimond M, Webb P, Croft T, Saha K, De-Regil LM, Thuita F, Heidkamp R, Krusevec J, Hayashi C, Flores-Ayala R (2019) Prevalence thresholds for wasting, overweight and stunting in children under 5 years. *Public Health Nutr* 22:175–179
18. DGE (2021) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. URL: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/>
19. Dominguez-Salas P, Moore SE, Cole D, Da Costa KA, Cox SE, Dyer RA, Fulford AJC, Innis SM, Waterland RA, Zeisel SH, Prentice AM, Hennig BJ (2013) DNA methylation

- potential: dietary intake and blood concentrations of one-carbon metabolites and cofactors in rural African women. *Am J Clin Nutr* 97:1217–1227
20. Dror DK, Allen LH (2008) Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 66:250–255
 21. Ducker GS, Rabinowitz JD (2017) One-Carbon Metabolism in Health and Disease. *Cell Metab* 25:27
 22. Finkelstein JD, Martin JJ (1986) Methionine metabolism in mammals. Adaptation to methionine excess. *Journal of Biological Chemistry* 261:1582–1587
 23. Finkelstein JD, Martin JJ (2000) Homocysteine. *Int J Biochem Cell Biol* 32:385–389
 24. Föller M (2021) Mikronährstoffe. Ernährung - Physiologische und Praktische Grundlagen 69–115
 25. Gaston RT, Habyarimana F, Ramroop S (2022) Joint modelling of anaemia and stunting in children less than five years of age in Lesotho: a cross-sectional case study. *BMC Public Health* 22:
 26. Gortner L, Meyer S (2018) Duale Reihe Pädiatrie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
 27. Hanley-Cook GT, Argaw A, de Kok B, Toe LC, Dailey-Chwalibóg T, Ouédraogo M, Kolsteren P, Huybregts L, Lachat C (2022) Seasonality and Day-to-Day Variability of Dietary Diversity: Longitudinal Study of Pregnant Women Enrolled in a Randomized Controlled Efficacy Trial in Rural Burkina Faso. *J Nutr* 152:2145–2154
 28. Herrmann W, Obeid R, Jouma M (2003) Hyperhomocysteinemia and vitamin B-12 deficiency are more striking in Syrians than in Germans--causes and implications. *Atherosclerosis* 166:143–150
 29. Jacob RA, Jenden DJ, Allman-Farinelli MA, Swendseid ME (1999) Folate Nutriture Alters Choline Status of Women and Men Fed Low Choline Diets,,. *J Nutr* 129:712–717
 30. Jeremias T, Abou-Rizk J, Burgard L, Entenmann I, Nasreddine L, Jomaa L, Hwalla N, Frank J, Scherbaum V (2023) Anemia among Syrian Refugee Children Aged 6 to 23 Months Living in Greater Beirut, Lebanon, including the Voices of Mothers' and Local Healthcare Staff: A Mixed-Methods Study. *Nutrients* 15:
 31. Krishnaveni G V., Veena SR, Karat SC, Yajnik CS, Fall CHD (2014) Association between maternal folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in Indian children. *Diabetologia* 57:110–121

32. Kumar T, Taneja S, Yajnik CS, Bhandari N, Strand TA, Mahesh M, Mohan S, Rafiqi FA, Kaur B (2014) Prevalence and predictors of anemia in a population of North Indian children. *Nutrition* 30:531–537
33. Kumar T, Taneja S, Sachdev HPS, Refsum H, Yajnik CS, Bhandari N, Strand TA (2017) Supplementation of vitamin B12 or folic acid on hemoglobin concentration in children 6-36 months of age: A randomized placebo controlled trial. *Clin Nutr* 36:986–991
34. Kvestad I, Taneja S, Kumar T, Hysing M, Refsum H, Yajnik CS, Bhandari N, Strand TA, Kang G, Mohan S, Mahesh M, Gupta P, Pandey D, Bhardwaj P, Suri V, Manger M (2015) Vitamin B12 and Folic Acid Improve Gross Motor and Problem-Solving Skills in Young North Indian Children: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *PLoS One* 10:
35. Laksono AD, Wulandari RD, Amaliah N, Wisnuwardani RW (2022) Stunting among children under two years in Indonesia: Does maternal education matter? *PLoS One* 17:
36. Ljungblad UW, Paulsen H, Mørkrid L, Pettersen RD, Hager HB, Lindberg M, Astrup H, Eklund EA, Bjørke-Monsen AL, Rootwelt T, Tangeraas T (2021) The prevalence and clinical relevance of hyperhomocysteinemia suggesting vitamin B12 deficiency in presumed healthy infants. *Eur J Paediatr Neurol* 35:137–146
37. Löffler, Petrides (2022) *Biochemie und Pathobiochemie*. 10. Auflage edition. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
38. Mamabolo RL, Alberts M (2014) Prevalence of anaemia and its associated factors in African children at one and three years residing in the Capricorn District of Limpopo Province, South Africa. *Curationis* 37:1160
39. Mangoni AA, Jackson SHD (2002) Homocysteine and cardiovascular disease: Current evidence and future prospects. *Am J Med* 112:556–565
40. Martinez-Millana A, Hulst JM, Boon M, Witters P, Fernandez-Llatas C, Asseiceira I, Calvo-Lerma J, Basagoiti I, Traver V, De Boeck K, Ribes-Koninckx C (2018) Optimisation of children z-score calculation based on new statistical techniques. *PLoS One* 13:
41. Moltó-Puigmartí C, Obeid R, Mommers M, Eussen SJ, Thijs C (2021) Maternal plasma choline and betaine in late pregnancy and child growth up to age 8 years in the KOALA Birth Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 114:1438–1446
42. Monsen ALB, Refsum H, Markestad T, Ueland PM (2003) Cobalamin status and its biochemical markers methylmalonic acid and homocysteine in different age groups from 4 days to 19 years. *Clin Chem* 49:2067–2075

43. Mutumba R, Mbabazi J, Pesu H, Greibe E, Olsen MF, Briend A, Mølgaard C, Ritz C, Mupere E, Filteau S, Friis H, Grenov B (2023) Micronutrient Status and Other Correlates of Hemoglobin among Children with Stunting: A Cross-Sectional Study in Uganda. *Nutrients* 15:
44. NICE NI for H and CE (2023) Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence
45. Obeid R, Jouma M, Herrmann W (2002) Cobalamin Status (Holo-Transcobalamin, Methylmalonic Acid) and Folate as Determinants of Homocysteine Concentration. *Clin Chem* 48:2064–2065
46. Oster O (2015) Pädiatrisch relevante Referenzwerte: klinische Chemie. URL: https://www.springermedizin.de/emedpedia/paediatric/paediatrisch-relevante-referenzwerte-klinische-chemie?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6_352
47. Parsons TJ, Van Dusseldorf M, Van Der Vliet M, Van De Werken K, Schaafsma G, Van Staveren WA (1997) Reduced Bone Mass in Dutch Adolescents Fed a Macrobiotic Diet in Early Life. *Journal of Bone and Mineral Research* 12:1486–1494
48. Ridefelt P, Saldeen J, Vogel M, Ceglarek U, Kiess W, Larsson A (2024) Pediatric reference intervals for serum folate and cobalamin based on a European population without exposure to folic acid fortification. *Scand J Clin Lab Invest* 84:104–108
49. Scholl TO, Johnson WG (2000) Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 71:
50. Semba RD, Zhang P, Gonzalez-Freire M, Moaddel R, Trehan I, Maleta KM, Ordiz MI, Ferrucci L, Manary MJ (2016) The association of serum choline with linear growth failure in young children from rural Malawi. *Am J Clin Nutr* 104:191–197
51. Senbanjo IO, Oshikoya KA, Odusanya OO, Njokanma OF (2011) Prevalence of and risk factors for stunting among school children and adolescents in Abeokuta, southwest Nigeria. *J Health Popul Nutr* 29:364–370
52. Smits LJM, Essed GGM (2001) Short interpregnancy intervals and unfavourable pregnancy outcome: role of folate depletion. *Lancet* 358:2074–2077
53. Stabler SP, Lindenbaum J, Savage DG, Allen RH (1993) Elevation of Serum Cystathionine Levels in Patients With Cobalamin and Folate Deficiency. *Blood* 81:3404–3413

54. Strand TA, Taneja S, Kumar T, Manger MS, Refsum H, Yajnik CS, Bhandari N (2015) Vitamin B-12, folic acid, and growth in 6- to 30-month-old children: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 135:e918–e926
55. Sudfeld CR, McCoy DC, Danaei G, Fink G, Ezzati M, Andrews KG, Fawzi WW (2015) Linear growth and child development in low- and middle-income countries: a meta-analysis. *Pediatrics* 135:e1266–e1275
56. Ueland PM (2011) Choline and betaine in health and disease. *J Inherit Metab Dis* 34:3–15
57. UNICEF (2019) *Children, Food and Nutrition: Growing well in a Changing World. The State of the World's Children*
58. USDA (US Department of Agriculture) (2015) *Composition of Foods Raw, Processed, Prepared, USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 28*. URL: <https://data.nal.usda.gov/dataset/composition-foods-raw-processed-prepared-usda-national-nutrient-database-standard-referen-14>
59. Van Dusseldorp M, Schneede J, Refsum H, Ueland PM, Thomas CMG, De Boer E, Van Staveren WA (1999) Risk of persistent cobalamin deficiency in adolescents fed a macrobiotic diet in early life. *Am J Clin Nutr* 69:664–671
60. Van Eijsden M, Smits LJM, Van Der Wal MF, Bonsel GJ (2008) Association between short interpregnancy intervals and term birth weight: the role of folate depletion. *Am J Clin Nutr* 88:147–153
61. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França VA, Horton S, Krasevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC (2016) Breastfeeding 1 Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet* 387:475–490
62. Wall C, Tolar-Peterson T, Reeder N, Roberts M, Reynolds A, Mendez GR (2022) The Impact of School Meal Programs on Educational Outcomes in African Schoolchildren: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 19:
63. Waswa LM, Jordan I, Krawinkel MB, Keding GB (2021) Seasonal Variations in Dietary Diversity and Nutrient Intakes of Women and Their Children (6-23 Months) in Western Kenya. *Front Nutr* 8:
64. WHO, UNICEF, World Bank Group (2023) *Levels and trends in child malnutrition: UNICEF/WHO/World Bank Group joint child malnutrition estimates: key findings of the 2023 edition*. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073791>

65. World Health Organisation (2006) WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. World Health Organisation 1–312
66. World Health Organisation (2007) WHO child growth standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: methods and development. World Health Organization
67. World Health Organisation (2011) Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System World Health Organisation
68. World Health Organisation (2019) Nutrition Landscape Information System (NLIS) country profile indicators: interpretation guide 2nd edition. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516952>
69. World Health Organisation (2021) Anaemia in women and children. URL: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children
70. World Health Organisation (2021) Infant and young child feeding. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>
71. World Health Organisation (2023) Accelerating anaemia reduction: a comprehensive framework for action. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240074033>
72. World Health Organisation (2023) Malnutrition. URL: https://www.who.int/health-topics/malnutrition#tab=tab_1
73. World Health Organisation regional office for the EMR (2020) Nutrition country profile Syrian Arab Republic. WHO Global Health Observatory Report
74. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER (2019) Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem* 26:2948–2961

11. Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Publikation:

Radhee M. Adi, Marie Koenig, Ahmad Alwan, Sami El Khatib, Stefan Eber, Sahar Chamaa and Rima Obeid

“Anemia, Growth Impairment, and Micronutrients Status in Syrian Children Aged 12 – 60 months”

Research Article publiziert im “International Journal of Pediatrics” am 26. Februar 2025

12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich bedanke mich bei Frau Prof. Dr. rer. nat. Rima Obeid und Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Geisel, Direktor der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin des Zentrallabors der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar für die Möglichkeit die Thematik im Rahmen dieser Studie zu bearbeiten.

Besonderer Dank geht an Frau Prof. Dr. rer. nat. Rima Obeid für die herzliche Betreuung, die wissenschaftliche Unterstützung und die Geduld bei der Erstellung dieser Arbeit.

Weiterer Dank gebührt Frau Prof. Dr. rer. nat. Rima Obeid und Herrn Radhee Muhammad Adi für die Bereitstellung der Daten zu den Probanden und Plasma-Konzentrationen von Folat, Vitamin B12, Cholin und Betain.

Auch allen wissenschaftlichen Mitarbeitern des Labors, insbesondere Herrn Christoph Möller, die mich in die Untersuchungstechniken und Analyseverfahren eingewiesen haben und dadurch wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen möchte ich danken.

Den größten Dank richte ich an meine Familie, die mich in vielfältiger Weise bei der Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt hat. Großer Dank gilt auch meinen Eltern, ohne deren Vertrauen und immerwährende Unterstützung während des Studiums und darüber hinaus dies alles nicht möglich gewesen wäre.

13. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.