



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Aus dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt
und aus der Universitätskinderklinik
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Analyse der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme zur Fehlbildungsprävention bei Frauen im reproduktiven Alter in Magdeburg

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades Dr. med. (doctor medicinae) an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Clara Wegner
aus Köln

Magdeburg 2023

Bibliographische Beschreibung

Wegner, Clara

Analyse der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme zur Fehlbildungsprävention bei Frauen im reproduktiven Alter in Magdeburg. -2023. - 101 Bl., 27 Abb., 30 Tab., 7 Anl.

Kurzreferat

Einleitung: Eine konsequent durchgeführte perikonzeptionelle Folsäureeinnahme (pFE) kann das Auftreten eines Teils von Neuralrohrdefekten (NRD) vermeiden. Trotz langjähriger Informationskampagnen zur pFE ist die NRD-Prävalenz in Deutschland nicht zurückgegangen.

Methode: Unserer Querschnittsstudie basierte auf einem Fragebogen, mit dem wir die Häufigkeit der Folsäureeinnahme und damit assoziierten Faktoren erfassten. Die Studie wurde an drei Geburtskliniken in Magdeburg durchgeführt und insgesamt 1004 Wöchnerinnen bzw. Schwangere befragt. Die erhobenen Daten wurden mit Daten aus dem gleichen Fragebogen zur pFE aus dem Jahr 2000 mit einer Stichprobe von 1224 Frauen verglichen.

Ergebnis: 91,3 % der Frauen nahmen zu irgendeinem Zeitpunkt in der Schwangerschaft Folsäure ein. An die perikonzeptionelle Einnahmeempfehlung hielten sich 40,2 %, insgesamt 30,4 % mehr als im Jahr 2000. Die pFE korrelierte signifikant mit den Faktoren „hoher Bildungsstand“, „höheres Alter“ und „Nullipara“. Die Schwangerschaftsplanung war ein von anderen Faktoren unabhängiger Prädiktor für eine pFE. Ärzt:innen stellten die häufigste Informationsquelle für die befragten Frauen dar.

Schlussfolgerung: Seit dem Jahr 2000 hat die pFE in der Studienregion zugenommen, aber ihre Effektivität bei der Prävention von NRDs bleibt unzureichend. Eine gezielte Informationsvermittlung an alle Frauen im reproduktiven Alter sollte regelmäßig im Rahmen der jährlichen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung erfolgen und Frauen ohne aktuelle Schwangerschaftsplanung einschließen. Eine Anreicherung von Mehl mit FS hat sich in anderen Ländern als effektiv bei der Vorbeugung von NRDs erwiesen und sollte daher auch in Deutschland in Betracht gezogen werden.

Schlüsselwörter

Neuralrohrdefekte, Prävention, perikonzeptionelle Folsäureeinnahme,
präkonzeptionelle Folsäureeinnahme, kongenitale Anomalien,
Schwangerschaftsplanung

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	1
1.1 FOLSÄURE – THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....	2
1.1.1 Aufbau und biochemische Funktion von Folsäure.....	2
1.1.2 Vorkommen und Verfügbarkeit im menschlichen Körper	3
1.1.3 Ursachen eines Folsäuremangels	3
1.1.4 Diagnostik eines Folsäuremangels	3
1.1.5 Zufuhrempfehlungen für Folsäure.....	4
1.1.6 Potenzielles Risiko erhöhter Folsäurezufuhr.....	5
1.2 MATERNALER FOLSÄUREMANGEL: AUSWIRKUNGEN AUF SCHWANGERSCHAFT UND KIND....	6
1.2.1 Neuralrohrdefekte.....	7
1.2.1.1 Epidemiologie	7
1.2.1.2 Verlaufs- und Sonderformen.....	8
1.2.1.3 Risikofaktoren.....	9
1.2.1.4 Prävention mit Folsäure.....	9
1.3 PRÄVENTIONSSTRATEGIEN	10
1.3.1 Aufklärungskampagnen in Deutschland und Europa	10
1.3.2 Mehlanreicherungsstrategien	11
1.4 PRÄVALENZEN VON NRDS IN SACHSEN- ANHALT	12
1.5 ZIELSETZUNG	14
2. Material und Methoden	15
2.1 MATERIAL.....	15
2.1.1 Datenkollektiv	15
2.1.2 Datenrekrutierung.....	15
2.1.3 Historisches Datenkollektiv.....	16
2.1.3.1 Rekrutierung des historischen Datenkollektivs.....	16
2.2 METHODEN.....	16
2.2.1 Instrumente zur Erfassung der Daten	16
2.2.2 Auswertung und Statistik	17
2.2.4 Ethikvotum.....	17
3. Ergebnisse	18
3.1 STUDIENKOLLEKTIV 2019: WISSENSSTAND ÜBER FOLSÄURE UND DIE EINNAHME DES VITAMINS	18
3.1.1 Zusammensetzung des Kollektivs 2019.....	18
3.1.2 Kenntnisstand.....	18

3.1.3 Einnahmepraxis.....	19
3.1.4 Informationsquellen	20
3.1.5 Ernährungsverhalten	20
3.1.6 Abhängigkeit der Folsäureeinnahme von verschiedenen soziodemographischen Gesichtspunkten.....	21
3.1.6.1 Alter	21
3.1.6.2 Familienstand	24
3.1.6.3 Schulabschluss.....	26
3.1.6.4 Berufsabschluss	28
3.1.6.5 Schwangerschaftsplanung.....	31
3.1.6.6 aktuelles Schwangerschaftsergebnis	33
3.1.6.7 Vorangegangene Geburten	35
3.1.6.8 Frühere Schwangerschaftsergebnisse.....	37
3.3 VERGLEICH MIT EINER HISTORISCHEN KOHORTE AUS DEM JAHR 2000.....	40
3.3.1 Kenntnisstand und Folsäureeinnahme im Vergleich	40
3.3.2 Vergleich der Kohorten im Hinblick auf soziodemographische Gesichtspunkte	42
3.3.3 Einfluss soziodemografischer Merkmale auf die perikonzeptionelle Folsäureeinnahme.....	42
3.3.3.1 Alter	42
3.3.3.2 Bildung	43
3.2.3.3 Schwangerschaftsplanung.....	44
3.3.3.4 vorangegangene Geburten	45
3.2.3.5 Risikofaktoren.....	46
4. Diskussion.....	47
4.1 WISSEN UND EINNAHME VON FOLSÄURE	47
4.1.1 Abhängigkeit von soziodemographischen Merkmalen	49
4.1.1.1 Alter	49
4.1.1.2 Bildung	50
4.1.1.3 Schwangerschaftsplanung.....	50
4.1.1.4 Aktuelles Schwangerschaftsergebnis.....	51
4.1.1.5 Vorangegangene Geburten	51
4.1.1.6 Risikofaktoren.....	52
4.2 HISTORISCHER VERGLEICH MIT DATEN AUS DEM JAHR 2000 IN SACHSEN-ANHALT.....	53
4.2.1 Folsäurekenntnisse und -einnahme	53
4.2.2 Soziodemographische Merkmale.....	54
4.2.3 Entwicklung der Folsäureeinnahme in den unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen	55

4.2.3.1	Alter	55
4.2.3.2	Bildung	55
4.2.3.3	Schwangerschaftsplanung.....	55
4.2.3.4	Vorangegangene Geburten	56
4.2.3.5	Risikofaktoren.....	56
4.3.	STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER STUDIE.....	57
4.4	SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK.....	58
5.	Zusammenfassung.....	60
6.	Literaturverzeichnis	I
7.	Danksagungen.....	XVII
8.	Ehrenerklärung.....	XVIII
9.	Darstellung des Bildungsweges.....	XIX
10.	Anhang.....	XX
10.1	Vergleich der soziodemografischen Charakteristiken der Kohorten von 2000 und 2019	XX
10.2	Vergleich der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme der Kohorten von 2000 und 2019	XXII
10.3	Literaturüberblick über die aktuelle Studienlage zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme	XXIII
10.4	Ethikvotum	XXIV
10.5	Aufklärungsbogen.....	XXVI
10.6	Fragebogen	XXVIII
10.7	Veröffentlichungen	XXX

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Referenzwerte für die tägliche Dosis an Folsäure zur Primärprävention und Prävention bei erhöhtem Risiko von NRDs.....	4
Tabelle 2: Folsäure Einnahmebeginn bei ausschließlich postkonzeptioneller Folsäureeinnahme.....	19
Tabelle 3: Informationsquellen der Befragten 2019.....	20
Tabelle 4: Kenntnisstand der Befragten in Abhängigkeit vom Alter	22
Tabelle 5: Folsäureeinnahme und Schwangerschaftsplanung in Abhängigkeit vom Alter	22
Tabelle 6: logistische Regression zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Bezug auf das Alter der Mütter.....	23
Tabelle 7: Folsäurekenntnisse in Abhängigkeit vom Familienstand	24
Tabelle 8: Schwangerschaftsplanung und Folsäureeinnahme in Abhängigkeit vom Familienstand.....	25
Tabelle 9: Logistische Regression zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Abhängigkeit vom Familienstand	25
Tabelle 10: Folsäurekenntnisse in Abhängigkeit vom Schulabschluss.....	26
Tabelle 11: Schwangerschaftsplanung und Folsäureeinnahme in Abhängigkeit vom Schulabschluss	27
Tabelle 12: logistische Regression zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Abhängigkeit vom Schulabschluss.....	28
Tabelle 13: Folsäurekenntnisse in Abhängigkeit vom Berufsabschluss	29
Tabelle 14: Schwangerschaftsplanung und Folsäureeinnahme in Abhängigkeit vom Berufsabschluss.....	29
Tabelle 15: logistische Regression zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Abhängigkeit vom Berufsabschluss	30
Tabelle 16: Folsäurekenntnisse in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsplanung.....	31
Tabelle 17: Folsäureeinnahme in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsplanung	32

Tabelle 18: logistische Regression zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsplanung.....	32
Tabelle 19: Folsäurekenntnisse in Abhängigkeit vom aktuellen Schwangerschaftsergebnis.	33
Tabelle 20: Schwangerschaftsplanung und Folsäureeinnahme in Abhängigkeit von dem aktuellen Schwangerschaftsergebnis	34
Tabelle 21: Logistische Regression zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Abhängigkeit vom aktuellen Schwangerschaftsergebnis.....	34
Tabelle 22: Folsäurekenntnisse in Abhängigkeit von den vorangegangenen Geburten	35
Tabelle 23: Schwangerschaftsplanung und Folsäureeinnahme in Abhängigkeit von den vorangegangenen Geburten.....	36
Tabelle 24: logistische Regression zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Abhängigkeit von vorangegangenen Geburten	37
Tabelle 25: Folsäurekenntnisse in Abhängigkeit von früheren Schwangerschaftsergebnissen	38
Tabelle 26: Schwangerschaftsplanung und Folsäureeinnahme in Abhängigkeit von früheren Schwangerschaftsergebnissen.....	38
Tabelle 27: logistische Regression zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Abhängigkeit von früheren Schwangerschaftsergebnissen	39
Tabelle 28: Vergleich der soziodemografischen Charakteristiken der Kohorten von 2000 und 2019	XX
Tabelle 29: Vergleich der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme zwischen den Kohorten aus den Jahren 2000 und 2019 in Abhängigkeit von ihren soziodemografischen Faktoren.....	XXII
Tabelle 30: Literaturüberblick zur aktuellen Studienlage	XXIII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl Publikationen im Zeitraum von 1996–2022.....	1
Abbildung 2: Darstellung eines Folsäuremoleküls.....	2
Abbildung 3: Spina bifida Formen nach (78).....	8
Abbildung 4: Länder mit Folsäureanreicherung im Mehl (Stand Oktober 2017) (115).....	11
Abbildung 5: Häufigkeiten der NRD in Sachsen- Anhalt im Zeitraum von 2000-2017 mit dem 95 %-Konfidenzintervall (Daten vom FBM Sachsen-Anhalt).....	12
Abbildung 6: Trendanalyse 1999-2017. Durchschnittliche jährliche prozentuale Veränderung der Prävalenz von NRDs mit dem 95 %-Konfidenzintervall (Daten vom FBM Sachsen-Anhalt).....	13
Abbildung 7: Anteil der befragten Frauen je Klinik an der Gesamtzahl der Befragten.....	15
Abbildung 8: kummulierter Anteil von Wöchnerinnen und Schwangeren an der gesamten Kohorte von 2019.....	18
Abbildung 9: Grafische Darstellung der zeitlichen Verteilung der Folsäureeinnahme im Jahr 2019.....	19
Abbildung 10: Altersverteilung der Teilnehmerinnen.....	21
Abbildung 11: Familienstand, Angabe der kumulierten Prozentwerte.....	24
Abbildung 12: Häufigkeiten der Schulabschlüsse.....	26
Abbildung 13: Verteilung der Berufsabschlüsse.....	28
Abbildung 14: Kumulierter Anteil geplanter und ungeplanter Schwangerschaften.....	31
Abbildung 15: Relative Häufigkeiten des Geburtsgewichts.....	33
Abbildung 16: Relative Häufigkeiten der Frühgeburten.....	33
Abbildung 17: Häufigkeiten vorangegangener Geburten.....	35
Abbildung 18: Frühere Schwangerschaftsergebnisse.....	37

Abbildung 19: Entwicklung des Kenntnisstands der Frauen zum Thema Folsäure in den letzten 19 Jahren	40
Abbildung 20: Entwicklung der Folsäureeinnahme in den letzten 19 Jahren.....	41
Abbildung 21: Vergleich des Einnahmebeginns von Folsäure bei ausschließlich postkonzeptionellem Gebrauch	41
Abbildung 22: Vergleich der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in den unterschiedlichen Altersgruppen in den letzten 19 Jahren	42
Abbildung 23: Vergleich der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in den unterschiedlichen Schulabschlussgruppen in den letzten 19 Jahren.....	43
Abbildung 24: Vergleich der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in den unterschiedlichen Berufsabschlussgruppen in den letzten 19 Jahren	44
Abbildung 25: Vergleich der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme nach Schwangerschaftsplanung in den letzten 19 Jahren.....	44
Abbildung 26: Vergleich der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in den letzten 19 Jahren in Abhängigkeit von vorangegangenen Geburten.....	45
Abbildung 27: Vergleich der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in den letzten 19 Jahren in Abhängigkeit von Risikofaktoren für die aktuelle Schwangerschaft.....	46

Abkürzungsverzeichnis

aOR	Adjusted Odds Ratio
aHF	Angeborene Herzfehler
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
cOR	Crude Odds Ratio
CI	Konfidenzintervall
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
EUROCAT	European Surveillance of Congenital Anomalies (European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins), europäisches Netzwerk populationsbezogener Register
EU	Europäische Union
FS	Folsäure
FE	Folsäureeinnahme
FBM	Fehlbildungsmonitoring
FAPSBA	Folic acid-preventable spina bifida and anencephaly
Ges.	Gesamt
HF	Herzfehler
KA	Kongenitale Anomalie
LG	Lebendgeborene
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
n	Anzahl
NRD	Neuralrohrdefekte
OR	Odds Ratio
pFE	Perikonzeptionelle Folsäureeinnahme
SB	Spina bifida
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
SWA	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
THF	Tetrahydrofolat
UFK	Unifrauenklinik
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Die in der Arbeit verwendete Bezeichnung „Frauen“ bezieht alle Menschen mit Uterus ein.

1. Einführung

In einer randomisierten, doppelblinden Studie aus dem Jahr 1991 wurde gezeigt, dass die perikonzeptionelle Folsäureeinnahme Neuralrohrdefekten (NRDs) bei Neugeborenen vorbeugen kann (1). Perikonzeptionell ist definiert als Folsäureeinnahme (FE) vier Wochen vor der Konzeption, sowie ihre Fortführung bis zum Ende der 12. Schwangerschaftswoche (2). Seither wird über die Konsequenzen des im Lancet veröffentlichten, wissenschaftlichen Ergebnisses diskutiert. Die USA entschied sich 1998 gemeinsam mit mehr als 70 weiteren Ländern wie Kanada, Chile, Australien und Südafrika für eine Strategie mit Mehlanreicherung mit Folsäure (FS). Durch eine zusätzliche Folsäurezufuhr von durchschnittlich 120 µg pro Person und Tag wird eine minimale Versorgung von Frauen im reproduktiven Alter mit Folsäure gewährleistet (3, 4). In den 20 Jahren seit Beginn der Mehlanreicherung konnte die Prävalenz von NRDs in diesen Ländern deutlich gesenkt werden (5, 6). Trotz dieser Erfolge gibt es nach wie vor wissenschaftliche Debatten darüber, ob eine flächendeckende Mehlanreicherung weltweit notwendig ist (7–9).

In Deutschland und den übrigen europäischen Ländern wurde auf eine Anreicherung von Mehl verzichtet und stattdessen auf Informationskampagnen zur pFE gesetzt. Diese Entscheidung wird vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) bis heute mit den nicht erkennbaren Auswirkungen einer Mehlanreicherung mit FS auf den restlichen Teil der Bevölkerung begründet (10).

Trotz der Informationskampagnen konnte in den letzten 20 Jahren keine signifikante Verminderung von NRDs in Europa beobachtet werden (11). Auch in Sachsen-Anhalt zeigten sich keine abnehmenden Trends (siehe Abbildung 6).

Die kontroverse wissenschaftliche Diskussion um die Prävention von NRDs mittels FS-Supplementierung spiegelt sich in der immer noch steigenden Zahl von Veröffentlichungen zu diesem Thema wider (siehe Abbildung 1).

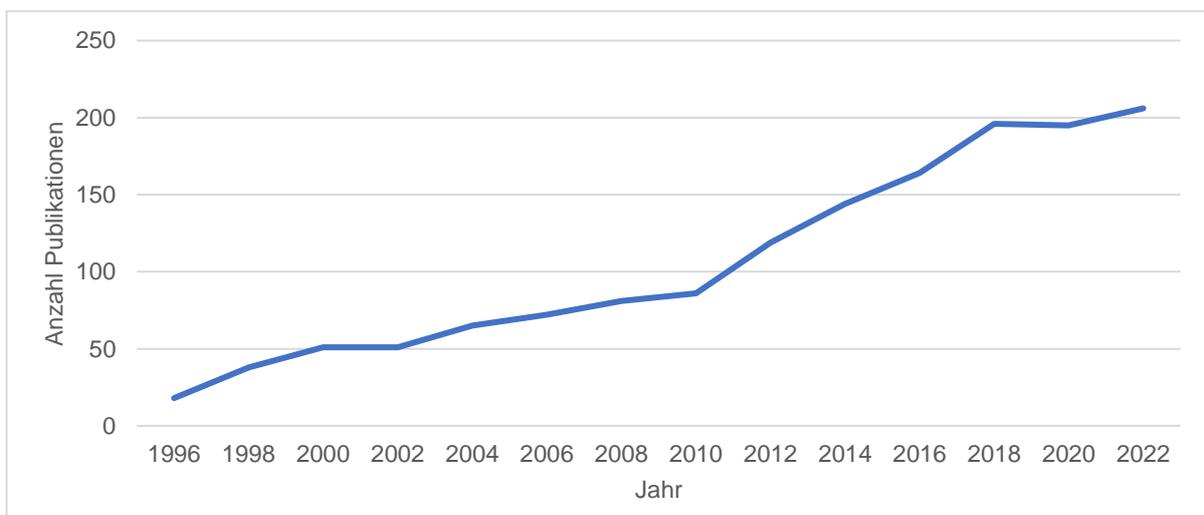


Abbildung 1: Anzahl Publikationen im Zeitraum von 1996–2022

Recherche in PubMed mit den Suchbegriffen „folic acid“, „pregnancy“ und „Supplementation“ am 20.02.23

1.1 Folsäure – theoretische Grundlagen

1.1.1 Aufbau und biochemische Funktion von Folsäure

Bei FS handelt es sich um ein essenzielles Vitamin, das zu den wasserlöslichen B-Vitaminen (Vitamin B9) gehört. FS besteht aus einem Pteridinring, einer p-Aminobenzoesäure und Glutamat (12).

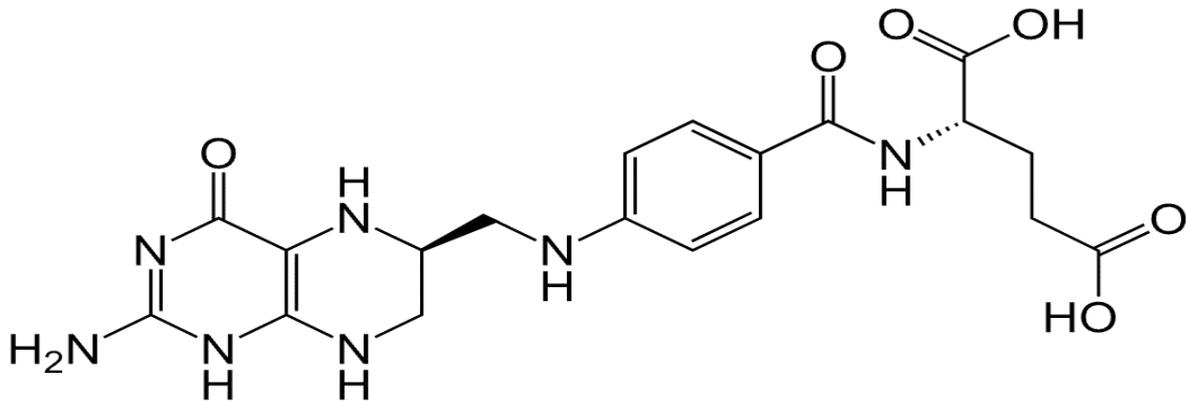


Abbildung 2: Darstellung eines Folsäuremoleküls

FS ist die synthetisch hergestellte und stabilste Form des natürlich vorkommenden Folats. Das in der Nahrung enthaltene Folat wird im Dünndarm über einen protonengekoppelten Transporter resorbiert und zu Methyltetrahydrofolat reduziert, welches die im Plasma vorherrschende Form der FS ist. Der Transport im Serum erfolgt über die Kopplung an FS-bindende Proteine (13). Intrazellulär wirkt FS in Form des Coenzym Tetrahydrofolat (THF) als Cofaktor für C1-Gruppenübertragungen in verschiedenen Synthese- und Stoffwechselwegen. THF ist Donator und Akzeptor für Methyl-, Methylen- und Formylgruppen zur Synthese von DNA, RNA und Proteinen. Darüber hinaus ist es beteiligt an der Synthese von wichtigen Bestandteilen der DNA, wie Purinbasen und desoxy-Thymidinmonophosphat (dTMP) (14). Gemeinsam mit Vitamin B12 trägt FS zur Methylierung von Homocystein zu Methionin bei und ist für den Homocysteinstoffwechsel von Bedeutung. Bei einer unzureichenden FS- oder Vitamin-B12-Versorgung kann es zu einer Akkumulation von Homocystein im Blut kommen (15).

FS ist ein wichtiger Bestandteil der DNA-Synthese und daher insbesondere bei Prozessen mit vielen Zellteilungen wichtig, wie beispielsweise in einer Schwangerschaft, im Knochenmark oder im Immunsystem. Fehlt Tetrahydrofolsäure infolge eines FS-Mangels, ist die DNA-Synthese und somit ein zentraler Schritt der Erythropoese eingeschränkt, was zu einer megaloblastären Anämie führen kann (16).

1.1.2 Vorkommen und Verfügbarkeit im menschlichen Körper

Folat kommt sowohl in pflanzlichen als auch in tierischen Lebensmitteln vor. Einen hohen Gehalt an Folat haben beispielsweise grünes Blattgemüse, Spargel, Tomaten, Orangen, Hefen, Getreide, Hülsenfrüchte und insbesondere Linsen. Bei tierischen Produkten sind vor allem die Kalbs- und Geflügelleber reich an FS.

Das Vitamin ist empfindlich gegenüber Licht, Sauerstoff, Schwermetallen, Wasser und hohen Temperaturen. Durch langes Kochen der Nahrungsmittel kann daher der Folatgehalt deutlich vermindert werden (17). Synthetische FS weist im Vergleich zu dem natürlich vorkommendem Folat eine höhere Stabilität auf und wird im Darm nahezu vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Folat ist niedriger als die der synthetisch hergestellten FS, da die als Polyglutamat vorkommenden Folate vor der Absorption im Darm enzymatisch zu Monoglutamat hydrolysiert werden müssen. Folat weist etwa 30 % (Spinat) bis 59 % (Hefe) der Bioverfügbarkeit von synthetischer FS auf (18).

1.1.3 Ursachen eines Folsäuremangels

Ein FS-Mangel kann durch eine zu geringe FS-Zufuhr, eine verminderte Absorption im Darm oder einen erhöhten Bedarf, zum Beispiel in der Schwangerschaft, verursacht werden.

In den meisten Fällen ist ein FS-Mangel in einer einseitigen Ernährung oder Alkoholmissbrauch begründet (19).

Grund für eine geringe FS-Zufuhr kann in Ländern mit Mehlanreicherung eine kohlenhydratarme Ernährung sein (20). Essstörungen wie Anorexia nervosa können die FS-Aufnahme ebenfalls beeinträchtigen (21). Erkrankungen, die mit einer Malabsorption im Darm einhergehen, wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen und seltener die Zöliakie, begünstigen einen FS-Mangel (22). Eine Darmresektion kann ebenfalls zu einer verminderten FS-Aufnahme führen (19). Auch Übergewicht kann durch einen gestörten Kohlenhydratstoffwechsel oder eine Darmdysbiose zu niedrigen FS-Spiegeln führen (23).

Einige Medikamente, darunter Folsäureantagonisten wie Methotrexat und Sulfasalazin, sowie Antiepileptika wie Phenytoin und Carbamazepin begünstigen ebenfalls verminderte Folsäurespiegel im Blut (24, 25).

1.1.4 Diagnostik eines Folsäuremangels

Die im Blut messbare Erythrozytenfolatkonzentration (RBC-Folat) spiegelt die FS-Speicher im Körper wider und bildet die FS-Versorgung der letzten 90 bis 120 Tage ab. Dagegen stellt die Plasmakonzentration die aktuellen FS-Spiegel im Blut dar. Die Messungengenauigkeit ist bei dem Untersuchungsverfahren der RBC-Folat-Konzentration größer als bei der Feststellung des FS-Spiegels im Plasma (26). Ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Parametern konnte für die Risikobestimmung eines NRD bisher nicht nachgewiesen werden.

Einige Autor:innen schlagen eine monatliche Serumuntersuchung bei Frauen mit festgestellten FS-Mangel aufgrund vorhandener Komorbiditäten vor, um eine adäquate Supplementierung sicherzustellen (27). Dennoch fehlen aktuell allgemeine Empfehlungen für ein Routine-Monitoring des FS-Spiegels.

1.1.5 Zufuhrempfehlungen für Folsäure

Der tägliche FS-Bedarf eines gesunden Erwachsenen liegt bei 300 µg. Schwangere und Frauen, die schwanger werden wollen, haben einen erhöhten Bedarf an FS. Dieser kann nicht vollständig durch die Ernährung gedeckt werden. Daher wurde in Deutschland bereits im Jahr 1995 eine erste Empfehlung für eine pFE ausgesprochen (28). Gegenwärtig wird Schwangeren weltweit eine FE von 400 µg vier Wochen vor Konzeption und bis zum Ende der 12. Schwangerschaftswoche empfohlen (29).

Frauen mit einem erhöhten Risiko für ein Kind mit einem NRD wird empfohlen FS in einer höheren Dosierung von 1 bis 4 mg einzunehmen. Die Höhe der Dosis ist abhängig vom Grund der Risikoerhöhung.

Die aktuellen Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) (30), sowie der Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) (27) sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Referenzwerte für die tägliche Dosis an Folsäure zur Primärprävention und Prävention bei erhöhtem Risiko von NRDs

	Folsäuremenge/Tag	Empfohlen durch
FS über die Nahrung ausreichend		
Gesunde Jugendliche und Erwachsene (30)	0,3 mg	DGE
Zusätzliche FS-Supplementierung empfohlen		
Frauen im reproduktiven Alter (27, 30)	0,4 mg ¹	DGE, SOGC
Schwangere (27, 30)	0,4 mg ¹	DGE, SOGC
Frauen, die bereits ein Kind mit einem NRD geboren haben (27, 30)	4 mg ²	DGE, SOGC
NRDs in der Familie (27)	1 mg ²	SOGC
Eigene Kinder mit KA oder Kinder mit KA in der Familie (27)	1 mg ²	SOGC
Diabetes (27, 31)	1 mg ²	SOGC
Mütterliche gastrointestinale Malabsorption (27)	1 mg ²	SOGC
Mütterliche Risikofaktoren (Lebererkrankungen, Dialyse, Alkoholabhängigkeit) (27)	1 mg ²	SOGC

¹Empfohlener Zeitraum: 4 Wochen vor Beginn der Schwangerschaft und mindestens bis Ende der 12 SSW

²Empfohlener Zeitraum: 3 Monate vor Beginn der Schwangerschaft und mindestens bis Ende der 12 SSW

Abkürzungen: DGE - Deutsche Gesellschaft für Ernährung, SOGC - Society of Obstetricians and Gynaecologists

Die Einnahmedauer, die erforderlich ist, um die empfohlenen Folatkonzentrationen zu erreichen, hängt von der ursprünglichen Konzentration sowie von der supplementierten Dosis ab. Wenn täglich 400 µg FS eingenommen werden, sind in der Regel 6 bis 8 Wochen notwendig, um eine Erythrozyten-Folatkonzentration von 906 nmol/l zu erreichen. Wenn die tägliche Dosis auf 800 µg FS erhöht wird, kann dieser Wert bereits nach etwa 4 Wochen erreicht werden (4, 32, 33). Manche Expert:innen fordern daher eine deutlich höhere FS-Supplementierung als die aktuelle Empfehlung mit 400 µg (31, 34).

Laut Nationaler Verzehrsstudie (NVS II) aus dem Jahr 2008 liegt die Zufuhr von Folatäquivalenten bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter im Median zwischen 153 und 185 µg/d (35) und damit unterhalb der empfohlenen Einnahmemenge.

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. hat in ihrem 13. Ernährungsbericht 2017 anhand im Serum gemessener Folatkonzentrationen auf die FS-Versorgungslage der Bevölkerung geschlossen (36). Die Daten zeigen, dass ein Großteil der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland adäquat mit Folat versorgt ist. Die empfohlene Serumfolatkonzentrationen von $\geq 4,4$ ng/ml wurde bei etwa 86 % der Erwachsenen erreicht (37). Für Frauen im reproduktiven Alter werden zur Prävention von NRD höhere Folatkonzentrationen im Blut empfohlen. Eine Erythrozytenfolatkonzentration von mindestens 400 ng/ml sollten - laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) – Frauen im reproduktiven Alter erreichen (38). Etwa 95 % der Frauen in Deutschland erreichen diese Folatkonzentrationen allerdings nicht (36).

1.1.6 Potenzielles Risiko erhöhter Folsäurezufuhr

Es wurden Bedenken geäußert, dass große Mengen synthetischer FS die Auswirkungen eines Vitamin-B12-Mangels maskieren könnten. Eine megaloblastäre Anämie würde verhindert werden, nicht jedoch die neurologischen Schäden eines Vitamin-B12-Mangels. Die Diagnose des B12-Mangels könnte dann verzögert sein und dadurch die Progression neurologischer und hämatologischer Symptome begünstigen (39). In verschiedenen Studien wurde nach Hinweisen für das Auftreten von Maskierungen durch FS bei Vitamin-B12-Mangel gesucht, jedoch konnten keine entsprechenden Nachweise gefunden werden, zusätzlich spielt mit den modernen labortechnischen Möglichkeiten eine solche Maskierung keine relevante Rolle mehr (40).

Darüber hinaus wurde vermutet, dass eine übermäßige FE Krebserkrankungen begünstigen könnte. In einer placebokontrollierten, randomisierten Follow-up-Studie über einen Zeitraum von 35 Jahren zur FS-Supplementierung in der Schwangerschaft wurde bei Frauen, die während dieser Zeit FS eingenommen hatten, ein leichter Anstieg der Brustkrebssterblichkeit festgestellt (41). In anderen Studien konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden (42–44).

Eine Studie aus dem Jahr 2014 von Keum et al. legt zusätzlich nahe, dass die sinkenden Darmkrebsinzidenzen in den USA mit der Folsäureanreicherung von Mehl in Verbindung gebracht werden können (45).

Eine Studie aus dem Jahr 2016 postulierte, dass eine übermäßige FS-Zufuhr bei Schwangeren negative Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung der Nachkommen haben könnte (46). Weitere Arbeiten über die Wirkung einer hochdosierten FE in der Frühschwangerschaft auf die neurokognitive Entwicklung von Neugeborenen zeigen widersprüchliche und nicht eindeutige Ergebnisse (47, 48).

FS spielt eine Rolle bei der DNA-Methylierung. Daher wurde diskutiert, dass die FE von Schwangeren zu fetalen epigenetischen Veränderungen mit langfristig negativen Wirkungen (49) wie einem erhöhten kindlichen Risiko für atopische Erkrankungen führen könnte. Bislang gibt die Studienlage dafür aber keinen Anhalt (50–52).

Insgesamt ist nach derzeitigem Forschungsstand eine übermäßige FS-Zufuhr über die Nahrung unwahrscheinlich und hat keine negativen Folgen (46). Darüber hinaus gibt es zahlreiche Studien, die die Sicherheit der Einnahme von Folsäurepräparaten unterstützen (9, 40, 43, 45, 53–55).

1.2 Maternaler Folsäuremangel: Auswirkungen auf Schwangerschaft und Kind

Folsäuremangel kann eine Störung des Zellwachstums, der Implantation und der Organogenese des Embryos bzw. des Feten bewirken (56).

Die Auswirkungen einer pFE auf Fehlbildungen, die nicht das Neuralrohr betreffen, sowie kindliche- oder Schwangerschaftserkrankungen sind Gegenstand aktueller Forschung. Die vorliegenden Studien liefern nicht immer eindeutigen Ergebnisse.

Eine 2015 erschienene Metaanalyse randomisierter Studien kam zu dem Ergebnis, dass eine FS-Supplementierung keinen signifikanten Effekt auf die Häufigkeit von kongenitalen Fehlbildungen wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten oder kongenitaler Herzfehler hat (57). In Ländern mit Mehlanreicherung mit FS hat die Häufigkeit dieser Fehlbildungen jedoch abgenommen (58–63).

Weitere Metaanalysen stellten einen Zusammenhang her zwischen einer FS-Supplementierung und einem geringeren Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht (64, 65).

Ein signifikanter Effekt auf das Risiko einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung konnte bisher nicht nachgewiesen werden (66, 67).

Eine Studie von Czeizel et al. konnte 2010 eine signifikante Reduktion der Frühgeburtlichkeit durch pFE feststellen (68). Jedoch war in einer 2014 erschienenen Metaanalyse randomisierter Studien mit über 5000 Schwangeren ohne vorangegangene Frühgeburten das Risiko einer Frühgeburt bei Schwangeren mit pFE nicht verringert (69). Eine prospektive Kohortenstudie mit Frauen, die nach vorangegangenen Fehlgeburten eine erneute Schwangerschaft planten, zeigte ebenfalls, dass niedrige Serumfolatwerte vor der Konzeption nicht mit einer erhöhten Rate an Fehlgeburten korrespondierten (70).

1.2.1 Neuralrohrdefekte

Der stärkste nachgewiesene Effekt perikonzeptioneller FS-Substitution ist die Vermeidung der NRDs (71). Unter der Bezeichnung NRD wird ein Spektrum angeborener Fehlbildungen des zentralen Nervensystems (ZNS) zusammengefasst. Diese embryonalen Spaltbildungen entstehen bereits intrauterin bis zum 28. Tag nach der Konzeption durch einen unvollständigen Verschluss des Neuralrohrs (72).

1.2.1.1 Epidemiologie

NRDs stellen die häufigsten Fehlbildungen des ZNS dar. Die Prävalenz von NRDs variiert weltweit stark. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2016 waren im Mittelmeerraum 21,9, in Südostasien 15,8, in Afrika 11,7 und in Amerika 11,6 von 10.000 Geburten betroffen (73). Die Prävalenz in Europa liegt bei 9,1 von 10.000 Geburten (11). Diese Unterschiede in der Prävalenz von NRDs könnten auf eine unterschiedliche genetische Veranlagung, den Einfluss von Umweltfaktoren, einer FS-Anreicherung von Lebensmitteln, sowie dem Zugang zu pränatalen Screeningmaßnahmen und der Möglichkeit eines Schwangerschaftsabbruchs zurückzuführen sein. Darüber hinaus könnten Unterschiede in der Erfassung ein Grund für die unterschiedlichen Prävalenzen sein. In Europa werden bei der Erfassung der NRD-Prävalenz sowohl Lebendgeburten, als auch der fetale Tod und die Beendigung der Schwangerschaft aufgrund der fetalen Anomalie erfasst (11).

Im Verlauf zeigen sich zwar einige Schwankungen, in den letzten 20 Jahren konnten aber keine offensichtlich fallenden Trends bei den europäischen Fallzahlen festgestellt werden (11). Ein großer Teil, der von NRDs betroffenen Schwangerschaften, wird nach sonographischer oder laborchemischer pränataler Feststellung beendet. Das EUROCAT (European network of population-based registries of the epidemiological surveillance of congenital anomalies) ist ein europäisches Fehlbildungsregister. EUROCAT ermittelte für die Jahre 1995-1999 im Rahmen einer europaweiten Studie eine induzierte Abortrate von 52 % bei von Spina bifida betroffenen Schwangerschaften, eine induzierte Abortrate von 85 % bei von Anencephalie betroffenen und 79 % bei Schwangerschaften, die einen Fetus mit Encephalocele aufwiesen (74).

1.2.1.2 Verlaufs- und Sonderformen

NRDs können in kraniale Spaltbildungen (Cranium bifidum) und in kaudale Spaltbildungen (Spina bifida) eingeteilt werden.

Das Cranium bifidum umfasst, je nach Einbeziehung von knöchernem Schädel und Gehirn, die Akranie, den Anenzephalus, die Enzephalozele und die kraniale Meningozele. Bei der Akranie fehlt die Schädelkalotte, wodurch die Lebenserwartung dieser Kinder bei wenigen Stunden liegt. Der Anenzephalus ist eine Variante der NRDs mit fehlender Ausbildung von Schädelkalotte und Großhirn; während Kleinhirn und Hirnstamm angelegt sind. Die Lebenserwartung nach der Geburt beträgt wenige Stunden (75). Die Enzephalozele ist eine Protrusion des Gehirns durch eine Schädellücke und tritt meist an Nasenwurzel, Stirn, Schädelbasis oder Hinterkopf auf. Die Prognose der Enzephalozele hängt stark von Lokalisation und Größe der Läsion ab. Eine operative Deckung mit unterschiedlich starken neurologischen Einschränkungen ist möglich (76).

Als Spina bifida werden Spaltbildungen am kaudalen Ende des Neuralrohrs, meist im unteren Lumbal- bis Sakralbereich bezeichnet. Kaudale Spaltbildungen sind die häufigsten Lokalisationen von NRDs und können in die Spina bifida occulta und die Spina bifida aperta eingeteilt werden. Bei der Spina bifida occulta besteht eine Schlussstörung des knöchernen Wirbelbogens (siehe Abbildung 3). Haut, Rückenmark und Meningen bleiben intakt. Die Kinder sind klinisch unauffällig, jedoch weist die Haut über der Fehlbildung oft kleine Veränderungen, wie eine verstärkte Behaarung, Lipome oder eine grubchenförmige Einziehung auf. Bei der Spina bifida aperta wölben sich die Meningen (Meningozele) und eventuell auch das Rückenmark (Meningomyelozele) durch die Haut nach außen vor (siehe Abbildung 3) (77).

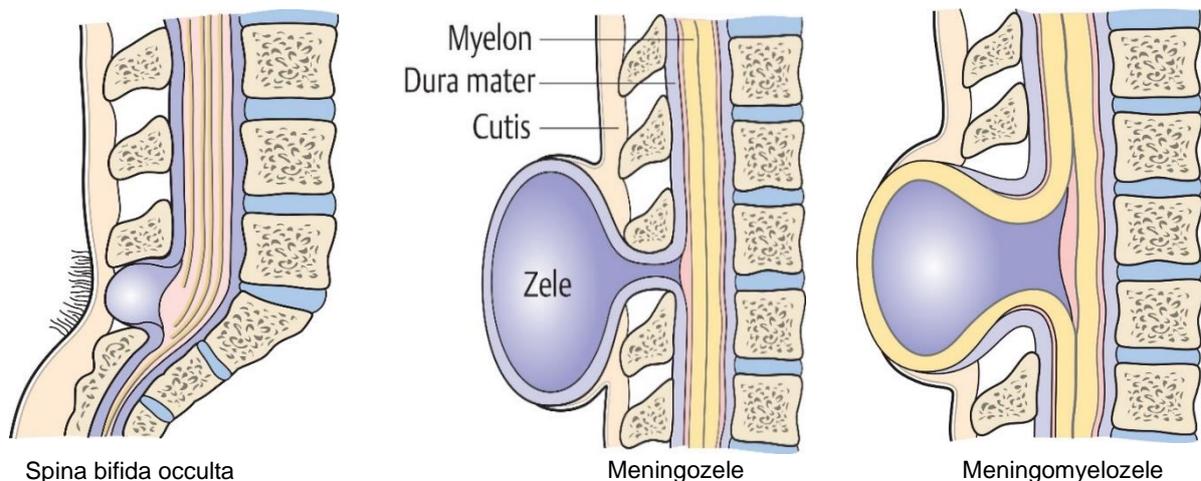


Abbildung 3: Spina bifida Formen nach (78)

Kinder mit Spina bifida aperta sind je nach Lokalisation und Ausmaß der neuronalen Schädigung lebenslang körperlich und geistig unterschiedlich stark beeinträchtigt. Meist tritt

eine Querschnittslähmung mit schlaffen Lähmungen, Fehlstellungen, Sensibilitätsstörungen sowie Blasen- und Mastdarmfunktionsstörungen auf. Zusätzlich kann ein Hydrozephalus bestehen (79).

1.2.1.3 Risikofaktoren

Die meisten NRDs entstehen durch eine Kombination aus FS-Mangel und genetischen sowie umweltbedingten Risikofaktoren (80). In Populationen mit hoher NRD-Prävalenz kommt eine genetische Variante des Enzyms Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) häufiger vor (81). MTHFR ist ein Schlüsselenzym im FS-Metabolismus. Geringe FS-Konzentrationen im Blut werden vor allem mit einer häufigen Mutation MTHFR 677C>T in Verbindung gebracht (82). Das Risiko, ein Kind mit einem NRD zu bekommen, ist bei dieser Mutation um das 1,8 fache erhöht (83). Die Konzentration von FS im Blut kann unabhängig vom MTHFR-Genotyp durch eine FS-Supplementierung deutlich angehoben werden (82).

FS-Antagonisten, zu denen Valproinsäure, Carbamazepin und Methotrexat gehören, erhöhen ebenfalls das Risiko für einen NRD beim Kind (84, 85).

Übergewicht und Diabetes gelten zusätzlich als signifikante Risikofaktoren für die Geburt eines Kindes mit einem NRD. Frauen mit Diabetes haben ein 2-fach erhöhtes Risiko, ein an Spina bifida erkranktes- und ein 3-fach erhöhtes Risiko ein an Anencephalie erkranktes Kind zu bekommen (86–88). Eine hohe Glucosekonzentration im Blut im Zeitraum der Konzeption kann auch bei Frauen ohne Diabetes das Risiko für ein Kind mit NRD erhöhen (89).

Ein Mangel an Vitamin-B12, welches in vielen Stoffwechselprozessen mit FS interagiert, ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für NRDs verbunden. Molloy et al. zeigten in einer Studie von 2009, dass Frauen mit einer B12-Konzentration von weniger als 250 ng/L im Blut ein erhöhtes Risiko aufweisen, weshalb Strategien zur Vitamin-B12 Substitution von Schwangeren diskutiert werden (90).

Eine Vielzahl mütterlicher Schadstoffexpositionen während der Schwangerschaft wird mit einem deutlich erhöhten Risiko für NRDs in Verbindung gebracht. Einigen Studien zufolge können mütterliche Hyperthermie, Durchfallerkrankungen zu Beginn der Schwangerschaft sowie Rauchen das Risiko für ein Kind mit einem NRD erhöhen (91–94).

1.2.1.4 Prävention mit Folsäure

Eine Substitution mit FS beugt NRDs beim Embryo im Mutterleib vor (95). Das konnte in vielen Placebo kontrollierten randomisierten Studien und großen prospektiven und retrospektiven Studien nachgewiesen werden (57, 71, 96–98). In einer solchen Interventionsstudie wurden bereits 1992 in Ungarn 7540 Frauen mit Kinderwunsch präkonzeptionell entweder ein Multivitaminpräparat mit FS oder ein Placebo verabreicht. Die Reduktion des Auftretens von NRD betrug 100 % (99).

In Nordchina, einer Region mit hoher Prävalenz von NRDs, führte die isolierte Gabe von 400 µg FS pro Tag bei Frauen im reproduktiven Alter zu einer Reduktion des Auftretens von NRDs um 79 %. In Südchina, einer Region mit niedriger Prävalenz für NRDs, wurde durch diese Maßnahme eine Abnahme der NRD-Fälle um 41 % beobachtet (100, 101). Der genaue Prozentsatz der NRDs, die durch FS verhindert werden können, ist unklar; Schätzungen reichen von weniger als 50 % bis über 70 % (102).

Eine FS-Supplementierung kann zudem das Wiederholungsrisiko eines erneuten NRD während einer Schwangerschaft signifikant vermindern. Die multizentrische Medical Research Council Vitamin Studie untersuchte 1991 randomisiert und doppelblind den Effekt von FS in den ersten zwölf Schwangerschaftswochen bei 1817 Frauen, bei denen in einer früheren Schwangerschaft bereits ein NRD aufgetreten war. In der Gruppe der Frauen, die FS isoliert oder mit anderen Vitaminen erhalten hatten, war die Rate eines erneuten NRD um 72 Prozent niedriger als in der Gruppe ohne FS-Zufuhr (1).

Eine FS-Substitution kann insbesondere bei den FS-sensitiven NRDs, Spina bifida und Anencephalie, vorbeugend wirken (103, 104). Etwa 75 % aller FS-sensitiven NRDs könnten durch adäquate Prävention mit FS verhindert werden (105). Dennoch werden aktuell nur 25% der durch FE vermeidbaren NRDs weltweit verhindert (106).

1.3 Präventionsstrategien

1.3.1 Aufklärungskampagnen in Deutschland und Europa

Seit 1995 wird international eine zusätzliche Zufuhr von 400 µg FS zur primären Prävention von NRDs empfohlen und über große Kampagnen in die Öffentlichkeit getragen (107). Diese Empfehlung richtet sich an alle Frauen im reproduktiven Alter ohne sicheren Konzeptionsschutz. Die tägliche FE in Tablettenform garantiert eine optimale Versorgung mit der notwendigen Menge FS.

Trotz intensive Öffentlichkeitsarbeit konnte in Ländern mit Informationskampagnen keine Abnahme der Prävalenz von Kindern mit NRDs festgestellt werden (11).

Unter Annahme einer 50%igen Reduktion der NRD Prävalenz durch eine Lebensmittelanreicherung mit FE könnten allein in Deutschland jedes Jahr 293 Schwangerschaften weniger von NRD betroffen sein (104). Das deutsche Gesundheitssystem würde jährlich 32,9 Millionen Euro Kosten sparen, die durch die lebenslange medizinische Unterstützung der Kinder mit Spina bifida entstehen (104). Viele Wissenschaftler:innen fordern daher eine Folsäureanreicherung von Lebensmitteln in Deutschland (108–112).

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) empfiehlt mit dem Verweis auf mögliche gesundheitliche Risiken jedoch keine flächendeckende Mehlanreicherungsmaßnahme (113). Laut BfR profitieren ausschließlich Frauen im reproduktiven Alter von einer Mehlanreicherung, die Risiken für ältere Personen und für Menschen mit genetischer Prädisposition für

Krebserkrankungen seien zu hoch. Stattdessen empfiehlt das BfR die pFE in Deutschland weiter durch Aufklärungskampagnen zu steigern (114).

1.3.2 Mehlanreicherungsstrategien

In den USA, Kanada sowie in über 70 weiteren Ländern wird Mehl seit 1998 prophylaktisch angereichert (siehe Abbildung 4).

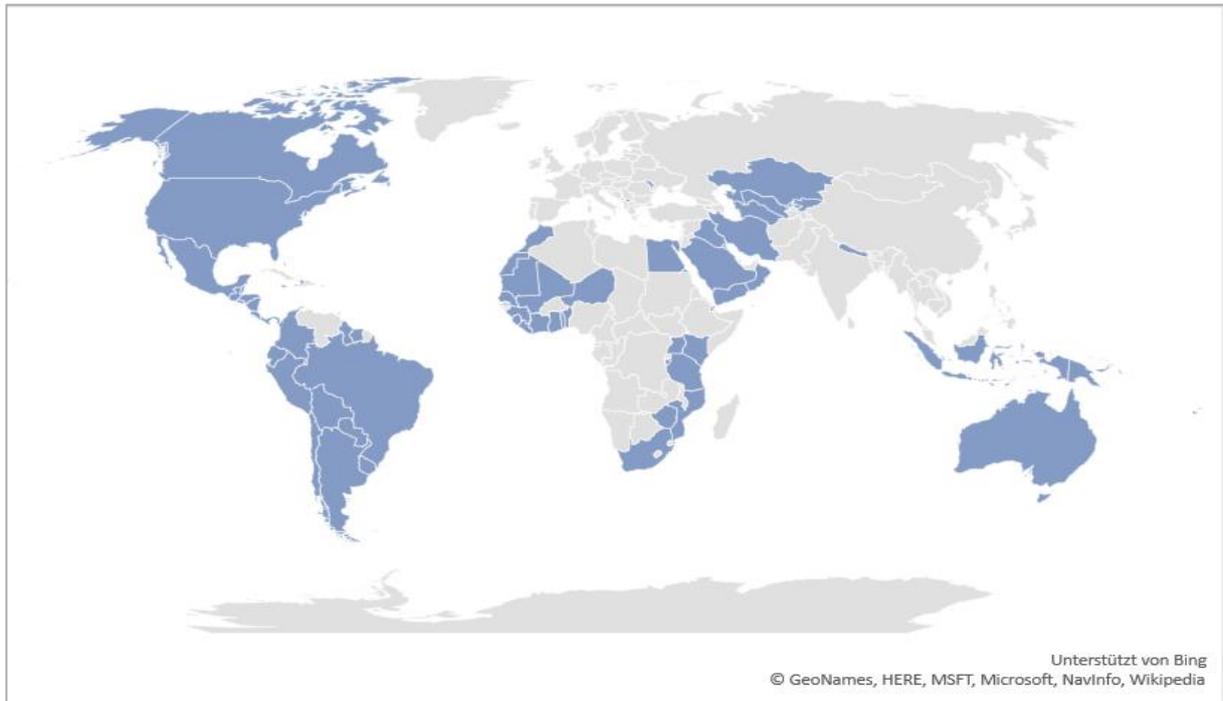


Abbildung 4: Länder mit Folsäureanreicherung im Mehl (Stand Oktober 2017) (115)

Die Anreicherung variiert stark je nach Land und Region. Im Durchschnitt wird eine zusätzliche FS-Zufuhr von 120 µg pro Kopf und Tag gewährleistet (3, 4).

Seit Beginn der Mehlanreicherung mit FS sind die Geburten von Kindern mit NRDs signifikant zurückgegangen (6, 116–118). In den USA sank je nach Region die Prävalenz von NRDs um 15,5-27,6 %, in Kanada zwischen 34-49,1 %. In Chile wird zusätzlich zum Getreidemehl auch Maismehl, Reis und Kuhmilch mit FS anreichert. Zwischen 1999 und 2009 konnte eine um 55 % verminderte Prävalenz von NRDs festgestellt werden (119, 120). Die Effektivität der Anreicherungsstrategie ist abhängig vom Gesundheitssystem, der Höhe der Mehlanreicherung sowie populationsbezogenen Prädispositionen. Darüber hinaus reicht die zusätzliche FS-Zufuhr über Mehl von durchschnittlich 120 µg pro Tag nicht aus, um den Bedarf in einer Schwangerschaft komplett zu decken. Sie ermöglicht lediglich, den FS-Spiegel im Blut vor Eintritt einer Schwangerschaft auf eine stabile Grundlage zu bringen (118).

1.4 Prävalenzen von NRDs in Sachsen- Anhalt

Sachsen-Anhalt ist, zusammen mit Mainz, eine der beiden Regionen in Deutschland mit einem aktiven System zur Überwachung von angeborenen Fehlbildungen. Das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt (FBM) verfolgt seit 1980 u.a. die Gesamtprävalenz von NRDs in Magdeburg. Seit dem Jahr 2000 erfasst das Register das gesamte Bundesland Sachsen-Anhalt mit über 2 Millionen Einwohner:innen und einer jährlichen Geburtenrate von etwa 17.000 Kindern. Das Überwachungssystem ist multizentrisch, bevölkerungsbezogen und erfasst alle Lebendgeburten, Totgeburten, Spontanaborte ab der 16. SSW sowie medizinisch induzierte Aborte aufgrund von Fehlbildungen, einschließlich NRDs.

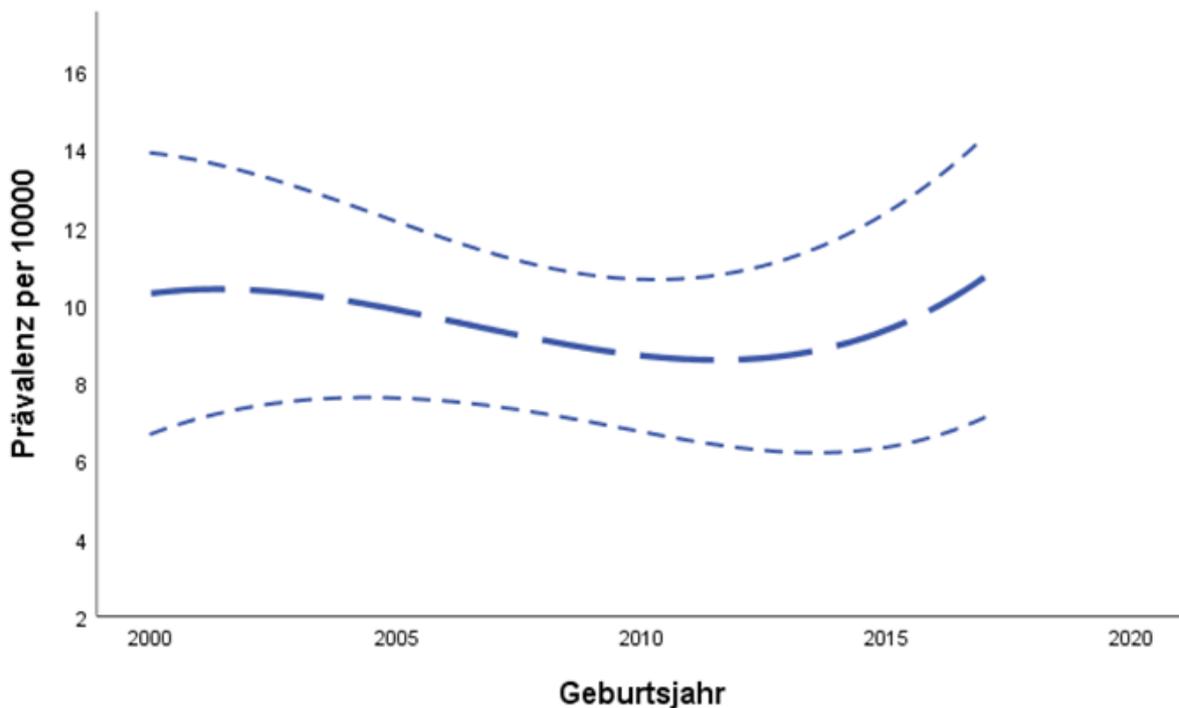


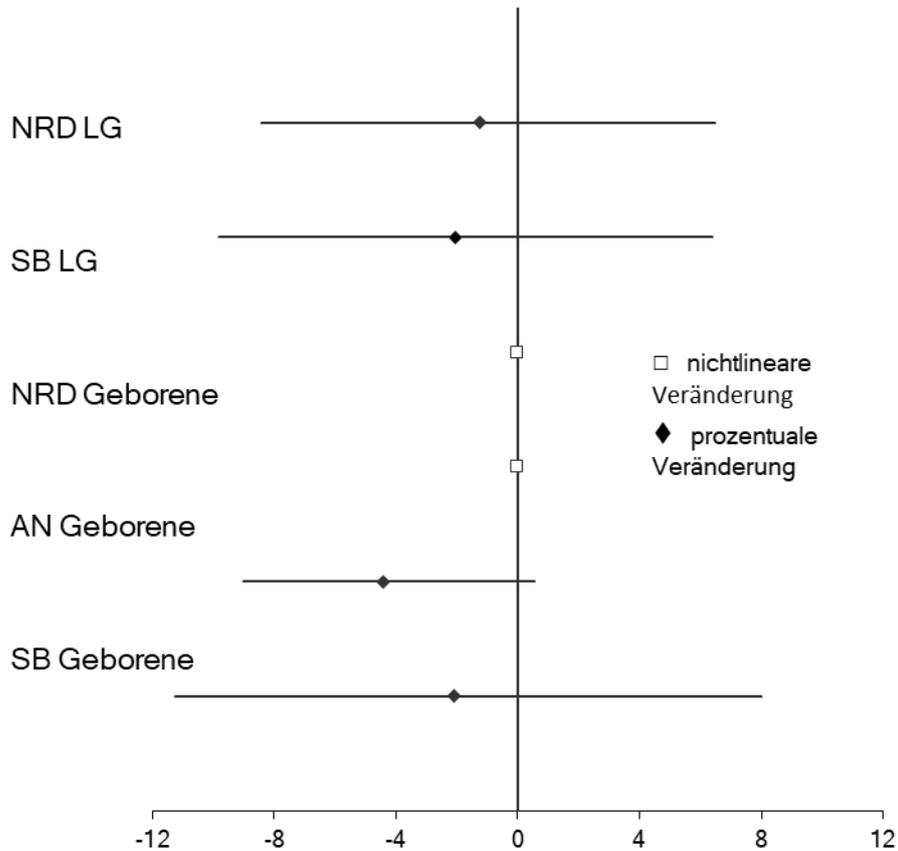
Abbildung 5: Häufigkeiten der NRD in Sachsen- Anhalt im Zeitraum von 2000-2017 mit dem 95 %-Konfidenzintervall (Daten vom FBM Sachsen-Anhalt)

Im Zeitraum von 2000 bis 2017 wurde vom Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt eine Prävalenz der NRDs von 9,6 pro 10.000 Geborenen erhoben. Bei 316.170 Geburten fanden sich 301 Fälle im Erhebungszeitraum (121).

Im Rahmen einer Trendanalyse des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt (siehe Abbildung 6) konnte im gleichen Zeitraum trotz einer Prävention mit FS, keine signifikante Abnahme der NRD-Prävalenzen in Sachsen-Anhalt festgestellt werden (121).

Ein wesentlicher Parameter in diesem Zusammenhang ist das Bestimmtheitsmaß R^2 , das eine Aussage zur Anpassungsgüte eines Modells trifft und zwischen 0 und 1 liegt. Bei der Untersuchung der Prävalenzen im Untersuchungszeitraum durch das FBM ergab sich im Hinblick auf die Linearität ein Bestimmtheitsmaß von 0,008, was deutlich gegen einen linearen

Trend spricht und keine signifikante Abnahme der NRD-Prävalenz in Sachsen- Anhalt erkennen lässt (107).



Abkürzungen: NRD - Neuralrohrdefekt, SB - Spina Bifida, AN – Anencephalie, LG - Lebendgeborene

Abbildung 6: Trendanalyse 1999-2017. Durchschnittliche jährliche prozentuale Veränderung der Prävalenz von NRDs mit dem 95 %-Konfidenzintervall (Daten vom FBM Sachsen-Anhalt)

1.5 Zielsetzung

Zahlreiche Studien haben die Häufigkeit der FE bei Frauen im reproduktiven Alter in europäischen Ländern erhoben, darunter eine Studie aus Berlin (122–129). Allerdings gibt es keine aktuellen Studien zur pFE aus kleineren Städten Deutschlands. Zielsetzung dieser Arbeit war es einen Überblick über die FS-Supplementierung in Magdeburg zu erhalten.

Im Rahmen unseres primären Untersuchungsgegenstandes erhoben und analysierten wir Daten über den Kenntnisstand und die Praxis der pFE von Frauen in Magdeburg im Zeitraum von Januar bis August 2019. Wir befragten in unserer Querschnittsstudie insgesamt 1004 Wöchnerinnen und Schwangere.

Zusätzlich verglichen wir in einem zweiten Analyseschritt unsere 2019 erhobenen Daten mit Daten einer historischen Kohorte aus dem Jahr 2000 (n=1224). Folgende erkenntnisleitende Fragestellungen wurden im Rahmen unserer Untersuchungen behandelt:

1. Mit welcher Häufigkeit nehmen Frauen in Magdeburg FS ein?
2. Wie wirken sich soziodemographische Faktoren, Schwangerschaftsplanung, vorangegangene Schwangerschaften sowie Risikofaktoren für eine Schwangerschaft auf die Compliance bezüglich der Einnahme von FS in unserer Studienkohorte aus?
3. Wie entwickelte sich die FE-Compliance junger Frauen in den letzten 20 Jahren vor dem Hintergrund der nicht abnehmenden NRD-Prävalenz in Sachsen-Anhalt?
4. Gibt es Unterschiede in der Häufigkeit einer pFE zwischen Frauen in Magdeburg und Frauen aus anderen Städten und Ländern?
5. Was sind mögliche Ursachen für eine unzureichende und ineffektive pFE?
6. Welche Faktoren limitieren den Erfolg der in Europa praktizierten Aufklärungskampagnen?
7. Was sind mögliche Ansatzpunkte für Verbesserungen der Wirksamkeit von Aufklärungskampagnen?
8. Wie könnte man die Folsäureversorgung von Frauen im reproduktiven Alter optimieren?

2. Material und Methoden

2.1 Material

In dieser Studie wurden Wöchnerinnen und Schwangere im letzten Trimenon ihrer Schwangerschaft zur Evaluierung ihres Kenntnisstandes und der Einnahmepraxis der pFE mittels eines anonymisierten Fragebogens befragt.

2.1.1 Datenkollektiv

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer multizentrischen klinischen Querschnittsstudie von 1004 Wöchnerinnen und Schwangeren im letzten Trimenon. Die quantitativen Daten wurden im Zeitraum von Januar bis Ende August 2019 erhoben und ausgewertet.

Die Befragung erfolgte an den drei Geburtskliniken der Stadt Magdeburg: der Universitätsklinik für Frauenheilkunde, dem Klinikum St. Marienstift und dem Klinikum Magdeburg.

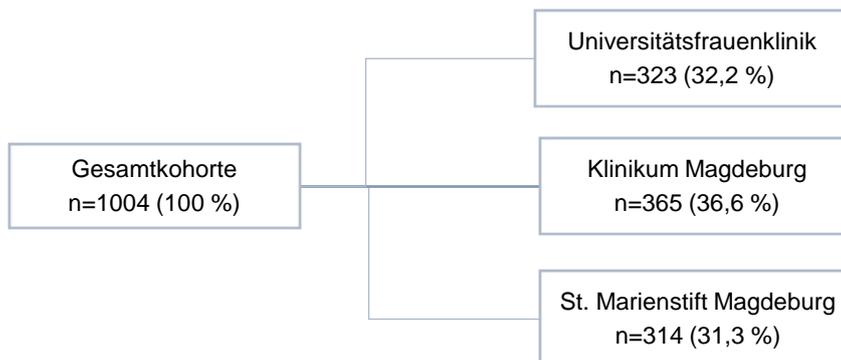


Abbildung 7: Anteil der befragten Frauen je Klinik an der Gesamtzahl der Befragten

2.1.2 Datenrekrutierung

Die Teilnehmerinnen wurden während des Aufenthalts in den Entbindungskliniken befragt. Alle Wöchnerinnen und Schwangere im letzten Trimester, die sich von Januar bis August 2019 in den Entbindungskliniken aufhielten, wurden angesprochen, um ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Befragung zu klären. Die Teilnehmerinnen hatten die Möglichkeit den Fragebogen selbst auszufüllen oder durch die Promovendin Clara Wegner (CW) bei der Beantwortung der Fragen unterstützt zu werden. Auf diese Weise konnten Verständnisfragen direkt geklärt und selektives Beantworten oder gar keine Antworten vermieden werden. Aufgrund der alleinigen Beteiligung einer Interviewerin (CW) an der Durchführung der Umfrage blieb der Datenerhebungsprozess unbeeinflusst von möglichen Variationen durch mehrere Befragende.

Von 1064 Frauen, die nach einer Teilnahmebereitschaft an der Studie gefragt wurden, haben 1004 Frauen an der Studie teilgenommen. 5,7 % der Frauen waren mit einem Interview oder einem selbstständigen Ausfüllen des Fragebogens nicht einverstanden.

2.1.3 Historisches Datenkollektiv

Der gleiche Fragebogen wurde bereits im Jahr 2000 von 1224 Frauen beantwortet. Die daraus hervorgehenden Daten lagen dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt vor und konnten retrospektiv ausgewertet und mit den aktuellen Daten verglichen werden. Die Stichprobe umfasste Wöchnerinnen des Bundeslandes Sachsen-Anhalt aus 56 Entbindungseinrichtungen, die zwischen September und November im Jahr 2000 entbunden hatten.

2.1.3.1 Rekrutierung des historischen Datenkollektivs

Krankenschwestern in den betroffenen Einrichtungen legten die Fragebögen den Unterlagen (Krankenhausvertrag, Informationsbögen) der Wöchnerinnen bei. Auf diese Weise konnte eine nicht selektive Auswahl der Stichprobe gewährleistet werden. Eine direkte Befragung in einem mündlichen Interview erfolgte nicht (125).

2.2 Methoden

2.2.1 Instrumente zur Erfassung der Daten

In dieser quantitativen Erhebung wurden retrospektiv Daten zur Einnahmepaxis von FS vor und während der Schwangerschaft erhoben. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde beim aktuellen Datenkollektiv der gleiche standardisierte Fragebogen, der bereits 1998/2000 zur Anwendung kam, verwendet. Auf diese Weise konnte eine vergleichende statistische Auswertung zwischen dem aktuellen- und dem historischen Datenkollektiv erfolgen.

Der Fragebogen gliederte sich in fünf Abschnitte (vgl. Anhang):

1. Daten der Mutter: Geburtsjahr und -monat, Familienstand, Schul- und Berufsabschluss.
2. Angaben zur Schwangerschaft und dem geborenen/ungeborenen Kind: Planung und erste Kenntnis der Schwangerschaft, Geburtsgewicht, errechneter Geburtstermin sowie der tatsächliche Tag der Geburt bzw. die Schwangerschaftswoche.
3. Fragen zur Kenntnis von FS, sowie der perikonzeptionellen Einnahmeempfehlung.
4. Feststellung der tatsächlichen prä- bzw. postkonzeptionellen Einnahme von FS, den entsprechenden Informationsquellen und etwaigen Veränderungen des Ernährungsverhaltens während der Schwangerschaft.

5. Angaben zu vorausgegangenen Schwangerschaften zur Eruiierung von Risikofaktoren für die aktuelle Schwangerschaft: frühere Fehlgeburten, Kinder mit kongenitalen Fehlbildungen und das Auftreten von kongenitalen Anomalien in der Familie.

2.2.2 Auswertung und Statistik

Die erhobenen Daten wurden vollständig pseudonymisiert. Zunächst wurden deskriptive Analysen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) für stetige Variablen oder als n (%) für diskrete Variablen ausgegeben.

Abhängigkeiten für kategoriale Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests untersucht. Vergleiche in einzelnen Gruppen bezüglich ordinaler und intervallgesteuerten Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. In der statistischen Analyse wurden p-Werte als Indikatoren für den Grad der Signifikanz interpretiert. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als signifikant gewertet, ein p-Wert von $\leq 0,01$ als sehr signifikant und ein p-Wert von $\leq 0,001$ als hoch signifikant.

Zusätzlich wurde die Odds Ratio auf Grundlage der logistischen Regression berechnet, um die Stärke des Zusammenhanges zwischen pFE und den soziodemografischen Charakteristika der Frauen zu quantifizieren.

Die Erstellung der Graphiken und Tabellen erfolgte mit Microsoft Word und Excel 2010 (Microsoft Office 365). Die statistische Analyse wurde mithilfe der Programme Excel 2010 und SPSS (Version 26 Software Package, Armonk, NY, USA) umgesetzt.

2.2.4 Ethikvotum

Die Studie erhielt am 17.12.2018 die Zustimmung der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg (Bescheid Nr.: 188/18, siehe Anhang).

3. Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv 2019: Wissensstand über Folsäure und die Einnahme des Vitamins

3.1.1 Zusammensetzung des Kollektivs 2019

Im Zeitraum von Januar bis Ende August 2019 wurden in den drei Geburtskliniken in Magdeburg (Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Klinikum Magdeburg, St. Marienstift Magdeburg) 2059 Geburten registriert. 1004 Frauen wurden im gleichen Zeitraum in diesen drei Geburtskliniken interviewt. 77,3 % (n=776) der befragten Frauen hatten bereits ihr Kind geboren (siehe Abbildung 8), so konnten etwa 37,7 % aller Geburten in diesem Zeitraum erfasst werden. Vermutlich wurde aber eine deutlich größere Zahl an Geburten registriert, da zusätzlich 22,7 % (n=228) schwangere Frauen interviewt wurden; davon hatten 34,2 % (n=78) bereits die 37. SSW beendet. 16,7 % (n=38) befanden sich zwischen der 35. und 37. SSW und 49,1 % (n=112) der Frauen waren weniger als 35 Wochen schwanger (siehe Abbildung 8). Mit der Annahme, dass alle zum Zeitpunkt des Interviews noch schwangeren Frauen bis Ende Juli ihr Kind bekommen haben, wären 48,8 % aller Geburten in diesem Zeitraum erfasst worden.

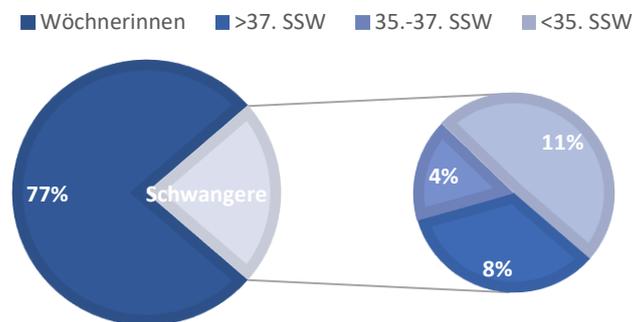


Abbildung 8: kumulierter Anteil von Wöchnerinnen und Schwangeren an der gesamten Kohorte von 2019

3.1.2 Kenntnisstand

94,8 % (n=951) der Befragten hatten den Begriff der FS schon gehört. Davon hatten 84,3 % (n=801) bereits vor Beginn der Schwangerschaft von FS erfahren. Neun von zehn Frauen (90,2 %, n=905) war die perikonzeptionelle Einnahmeempfehlung bekannt.

3.1.3 Einnahmepaxis

Die Rate der Frauen, die FS perikonzeptionell einnahmen lag bei 40,3 % (n=396). Abbildung 9 zeigt, dass 44,7 % (n=449) vor der Schwangerschaft mit einer Substitution begannen und insgesamt 91,2 % (n=916) der Frauen postkonzeptionell FS einnahmen. 8,7 % (n=87) nahmen keine FS ein.

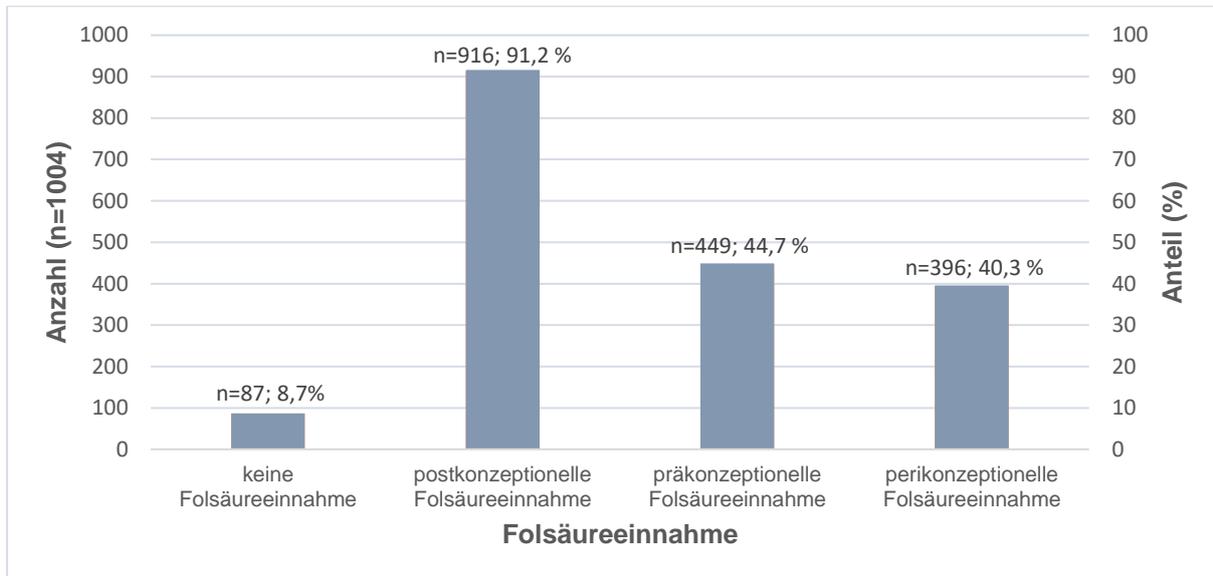


Abbildung 9: Grafische Darstellung der zeitlichen Verteilung der Folsäureeinnahme im Jahr 2019

Der Einnahmebeginn bei den Wöchnerinnen, die erst nach der Konzeption mit der Fehlbildungsprävention durch FS begannen (n=476), liegt zu 86,3 % (n=404) nach der 4. Schwangerschaftswoche. 13,7 % (n=64) der Frauen begannen mit der FE in den ersten vier Wochen der Schwangerschaft (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Folsäure Einnahmebeginn bei ausschließlich postkonzeptioneller Folsäureeinnahme

Schwangerschaftswoche	Anzahl (n)	Prozent (%)
1.-4.	64	13,7
5.-8.	285	60,9
≥9.	119	25,4

Die durchschnittliche Einnahmedauer der Folsäurepräparate betrug 32,4 Wochen, wobei über die Hälfte der Frauen (n=423; 52,2 %) angaben, Folsäure "aktuell noch" (n=225; 27,7 %) oder "bis zur Entbindung" (n=198; 24,4 %) eingenommen zu haben.

98,7 % (n=867) der Frauen nahmen die empfohlene Menge von 400 µg oder mehr FS pro Tag ein. Fast alle Frauen gaben die Anzahl an Tabletten an, die sie pro Tag einnahmen. Die meisten Präparate sind in Dosen von 400 µg FS pro Tablette erhältlich. Einzelne Präparate

werden auch in höheren Dosen (z.B. 5 mg) verschreibungspflichtig in der Apotheke verkauft. Es ist möglich, dass einzelne Frauen deutlich mehr als 400 µg FS pro Tag eingenommen haben.

Eine Patientin aus unserer Kohorte hatte bereits ein Kind mit einem NRD geboren und nahm in der aktuellen Schwangerschaft die für Risikogruppen empfohlene Dosis von 5 mg FS pro Tag ein.

3.1.4 Informationsquellen

84,3 % (n=801) der Frauen gaben an, bereits vor Beginn der Schwangerschaft von FS gehört zu haben, davon konnten nur 77,2 % (n=775) der Befragten ihre Informationsquellen vor Beginn der Schwangerschaft angeben. 377 Frauen (37,5 %) hatten mit Ärzt:innen über FS vor der Schwangerschaft gesprochen. 592 (59,0%) waren erst nach Beginn der Schwangerschaft von Ärzt:innen über FS informiert worden.

Für über FS informierte Wöchnerinnen und Schwangere war der/die behandelnde Ärzt:in mit 48,6 % (n=377) der Fälle vor der Schwangerschaft sowie mit 72,5 % (n=592) während der Schwangerschaft die häufigste Informationsquelle. Freund:innen wurden mit 17,0 % (n=132) vor der Schwangerschaft, sowie mit 6,7 % (n=55) während der Schwangerschaft als zweithäufigste Informationsquelle angegeben.

Tabelle 3: Informationsquellen der Befragten 2019

Informationsquellen	vor der Schwangerschaft		während der Schwangerschaft	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Ärzt:innen	377	48,6	592	72,5
Freund:innen	132	17,0	55	6,7
andere	96	12,4	44	5,4
Rundfunk/TV/Zeitungen	47	6,1	19	2,3
Verwandte	38	4,9	29	3,6
Apotheker:innen	31	4,0	29	3,6
Bücher	38	4,9	23	2,8
Partner:innen	15	1,9	15	1,8
Beratungsstelle	1	0,1	10	1,2

3.1.5 Ernährungsverhalten

35,2 % (n=353) der Frauen erklärten im Haushalt mit FS angereicherte Lebensmittel zu benutzen. Davon verwendeten 85,8 % (n=303) mit FS angereichertes Speisesalz. 17,0 % (n=60) gaben an, Frühstücksflocken mit FS zu essen. Aus den Angaben der Frauen war nicht

ersichtlich, ob die Produkte regelmäßig verwendet wurden. 53,7 % (n=539) der Befragten erklärten ihr Ernährungsverhalten in der Schwangerschaft verändert zu haben. Die häufigsten Angaben auf die offene Frage „was die Frauen genau an Ihrer Ernährung verändert hätten“ war mit 56,4 % (n=304) die „gesunde Ernährung“. 29,5 % (n=159) der Teilnehmerinnen erklärten „keine rohen Fleisch-, Fisch-, Eier- oder Milchprodukte“ gegessen zu haben. 25,5 % (n=138) hatten sich an die „Gestationsdiabetes gerechte Ernährung“ und 15,6 % (n=84) an „allgemeine Empfehlungen“ gehalten. Mehrfachantworten waren möglich und diese wurden in der Auswertung unter den oben genannten Kategorien zusammengefasst und differenziert.

3.1.6 Abhängigkeit der Folsäureeinnahme von verschiedenen soziodemographischen Gesichtspunkten

3.1.6.1 Alter

Die Mehrheit der Wöchnerinnen war zum Zeitpunkt der Befragung zwischen 30 und 34 Jahre alt (39,5 %, n=389). Der Anteil minderjähriger Frauen betrug 0,9 % (n=9), der Anteil der über 40 Jahre alten Frauen 2,3 % (n=23). Keine Angabe zum Alter machten 2,0 % (n=20) der Frauen.

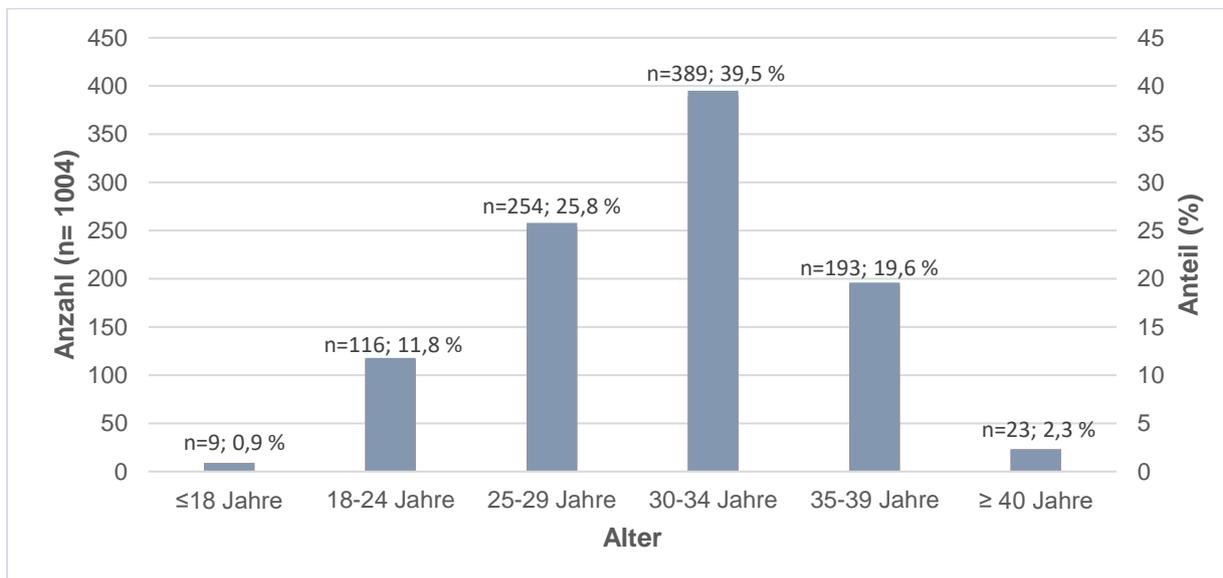


Abbildung 10: Altersverteilung der Teilnehmerinnen

Kenntnisse zum Thema FS und den aktuellen Empfehlungen zur Einnahme waren signifikant mit dem Alter der Frauen assoziiert. Mittels Chi-Quadrat-Test konnte gezeigt werden, dass Frauen unter 24 Jahre signifikant häufiger keine Kenntnisse zum Thema FS und über die Empfehlungen zur Einnahme hatten, als Frauen zwischen 30 und 39 Jahren ($p < 0,001$, siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Kenntnisstand der Befragten in Abhängigkeit vom Alter

Charakteristika	Alter							Gesamt	p-Wert ^a
	≤ 18	18-24	25-29	30-34	35-39	≥ 40			
n	9	116	254	389	193	23	984		
Kenntnisse über FS	%	0,6	10,3	25,9	40,6	20,2	2,4	933	<0,001 ^b
	n	6	96	242	379	188	22		
Empfehlung bekannt	%	0,6	9,4	26,4	40,6	20,7	2,4	887	<0,001 ^b
	n	5	83	234	360	184	21		

^a p-Werte des Chi-Quadrat-Tests

^b höchst signifikanter Unterschied

Abkürzungen: n - Anzahl

Schwangerschaften von Frauen zwischen 30 und 34 Jahren wurden signifikant häufiger geplant als die von Frauen unter 24 Jahren. Auch die FE korrelierte mit dem Alter der Mütter: Jüngere Frauen nahmen häufiger keine FS ein, während über 30-jährige Frauen FS signifikant häufiger prä-, post- und perikonzeptionell einnahmen (siehe Tabellen 5).

Tabelle 5: Folsäureeinnahme und Schwangerschaftsplanung in Abhängigkeit vom Alter

Charakteristika	Alter							Gesamt	p-Wert ^a
	≤ 18	18-24	25-29	30-34	35-39	≥ 40			
n	9	116	254	389	193	23	984		
Geplante SWA	%	0,3	7,5	25,0	44,6	19,9	2,7	707	<0,001 ^b
	n	2	53	177	315	141	19		
Keine FE	%	2,4	29,8	27,4	25,0	10,7	4,8	84	<0,001 ^b
	n	2	25	23	21	9	4		
FE nach der Konzeption	%	0,8	10,1	25,6	40,9	20,5	2,1	899	<0,001 ^b
	n	7	91	230	368	184	19		
FE vor der Konzeption	%	0,2	5,0	23,3	45,1	24,2	2,3	443	<0,001 ^b
	n	1	22	103	200	107	10		

^a p-Werte des Chi-Quadrat-Tests

^b höchst signifikanter Unterschied

Abkürzungen: n - Anzahl, SWA - Schwangerschaft

In der logistischen Regressionsanalyse modellierten wir die Beziehung zwischen der pFE und dem Alter der Teilnehmerinnen (siehe Tabelle 6). Wir haben die Wahrscheinlichkeit, FS perikonzeptionell einzunehmen, als Ergebnis regressiert, um die damit verbundenen soziodemografischen Faktoren, in diesem Fall das Alter, zu verstehen und daraus Interventionsstrategien abzuleiten.

Die Odds Ratio (OR) wurde als crude Odds Ratio (cOR) angegeben, ohne die wechselseitigen Beziehungen zwischen verschiedenen soziodemografischen Merkmalen zu berücksichtigen. Für Frauen zwischen 30 und 34 Jahren war die cOR 6,0 (95 % CI 3,4-10,53), für Frauen

Ergebnisse

zwischen 35 und 39 Jahren 6,6 (95 % CI 3,6-12,1) und für Frauen über 40 Jahren 5,1 (95 % CI 1,9-13,5), verglichen mit Frauen unter 24 Jahren. Die Konfidenzintervalle der cOR lagen über 1, was darauf hinweist, dass ein positiver Zusammenhang zwischen "höherem Alter" und "pFE" besteht. Ältere Frauen nahmen eher perikonzeptionell FS ein.

Die cOR (crude Odds Ratio) berücksichtigt nicht, ob die Beziehung zwischen den Variablen von anderen Faktoren beeinflusst wird. Zum Beispiel kann das Alter der Frauen bei Geburt von anderen soziodemografischen Merkmalen wie dem Bildungsstand beeinflusst werden. Um diese wechselseitigen Beziehungen zu berücksichtigen, haben wir eine adjusted Odds Ratio (aOR) berechnet. In diesem Fall enthalten alle Konfidenzintervalle der aOR für die Interaktion von Alter und pFE die Zahl 1, was darauf hinweist, dass kein signifikanter Zusammenhang mehr zwischen den Variablen festzustellen ist.

Tabelle 6: logistische Regression zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Bezug auf das Alter der Mütter

Charakteristika	Alter						Ges.	p-Wert ^a
	≤ 18	18-24	25-29	30-34	35-39	≥ 40		
n	9	116	254	389	193	23	984	
%	0,0	4,1	23,2	46,7	23,5	2,6	392	<0,001^b
pFE	n	0	16	91	183	92	10	
	cOR	Referenz		3,79	6,00	6,62	5,10	
	95 % CI	-		2,1-6,8 ^c	3,4-10,5 ^c	3,6-12,1 ^c	1,9-13,5 ^c	
	aOR	Referenz		1,78	2,29	2,91	1,84	
95 % CI	-		0,6-5,4 ^d	0,8-6,9 ^d	0,9-9,6 ^d	0,4-9,2 ^d		

^a p-Werte des Chi-Quadrat-Tests

^b höchst signifikanter Unterschied

^c logistische Regressionsanalyse mit cOR-CI >1: Die Wahrscheinlichkeit einer pFE für ältere Frauen ist höher als für jüngere Frauen.

^d (multiple) logistische Regressionsanalyse mit aOR-CI, dass die Zahl 1 enthält: Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Eintreten oder nicht Eintreten einer pFE.

Abkürzungen: n - Anzahl, aOR - adjusted Odds Ratio, cOR - crude Odds Ratio, Ges. - Gesamt, CI - Konfidenzintervall

3.1.6.2 Familienstand

Über die Hälfte der befragten Frauen waren ledig (51,8 %, n=520), darunter fielen auch die Frauen in einer festen Partnerschaft. 43,3 % (n=435) der Frauen waren verheiratet, 4,6 % (n=46) waren geschieden, 0,3 % der Frauen (n=3) machten keine Angabe (siehe Abbildung 11).

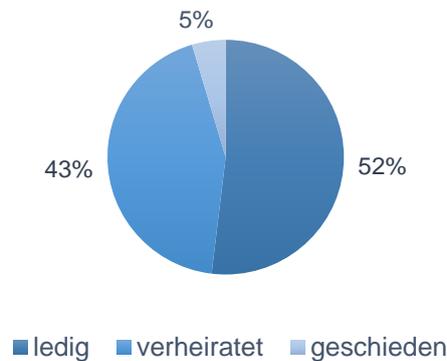


Abbildung 11: Familienstand, Angabe der kumulierten Prozentwerte

Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem „Familienstand“ und dem Parameter „Kenntnisse zum Thema Folsäure“ ($p=0,020$). Ledige Frauen hatten häufiger keine Kenntnis zu FS als verheiratete und geschiedene Frauen. In Bezug auf den Parameter „Einnahmeempfehlungen bekannt“ war nur eine dahingehende Tendenz zu erkennen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Folsäurekenntnisse in Abhängigkeit vom Familienstand

Charakteristika	Familienstand				p-Wert ^a
	ledig	verheiratet	geschieden	Gesamt	
n	520	435	46	1001	
Kenntnisse über FS	%	53,0	42,6	4,4	0,020^b
	n	503	404	42	
Empfehlung bekannt	%	52,9	42,7	4,3	0,094
	n	478	386	39	

^a p-Werte des Chi-Quadrat-Tests

^b signifikanter Unterschied

Abkürzungen: FS - Folsäure, n - Anzahl

Die Schwangerschaftsplanung war signifikant mit dem Familienstand der Frauen assoziiert ($p<0,001$). Ungeplante Schwangerschaften traten häufiger bei ledigen als bei verheirateten Frauen auf. Die FE vor der Konzeption, sowie die perikonzeptionelle Einnahme waren unter verheirateten Frauen signifikant häufiger als unter ledigen Frauen (siehe Tabellen 8 und 9).

Ergebnisse

Tabelle 8: Schwangerschaftsplanung und Folsäureeinnahme in Abhängigkeit vom Familienstand

Charakteristika	Familienstand				p-Wert ^a
	ledig	verheiratet	geschieden	Gesamt	
n	520	435	46	1001	
Geplante Schwangerschaften	%	46,6	49,4	3,9	<0,001^b
	n	334	354	28	
Keine FE	%	51,2	40,7	8,1	0,269
	n	44	35	7	
FE nach der Konzeption	%	52,0	43,8	4,3	0,264
	n	475	400	39	
FE vor der Konzeption	%	44,3	52,1	3,6	<0,001^b
	n	199	234	16	

^a p-Werte des Chi-Quadrat-Tests

^b höchst signifikanter Unterschied

Abkürzungen: FE - Folsäureeinnahme, n - Anzahl

Die logistische Regressionsanalyse (siehe Tabelle 9) mit dem Familienstand als Prädiktorvariable für die FE ergab, dass die Wahrscheinlichkeit für eine pFE bei ledigen oder geschiedenen Frauen signifikant geringer war als bei verheirateten Frauen. Bei der logistischen Regression unter Berücksichtigung weiterer Variablen (neben dem Familienstand bspw. andere soziodemografische Merkmale wie Alter oder Bildungsstand) und deren wechselseitigen Beziehungen waren entsprechende Unterschiede zwischen den drei Gruppen (ledige, verheiratete und geschiedene Frauen) nicht mehr festzustellen.

Tabelle 9: Logistische Regression zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Abhängigkeit vom Familienstand

Charakteristika	Familienstand				p-Wert ^a
	ledig	verheiratet	geschieden	Gesamt	
n	520	435	46	1001	
%	44,9	52,3	2,8	396	<0,001^b
n	178	207	11		
pFE	cOR	0,55	Referenz	0,34	
	95 % CI	0,4-0,7 ^c	-	0,2-0,7 ^c	
	aOR	0,73	Referenz	0,51	
	95 % CI	0,5-1,1 ^d	-	0,2-1,5 ^d	

^a p-Werte des Chi-Quadrat-Tests

^b höchst signifikanter Unterschied

^c logistische Regressionsanalyse mit cOR-CI<1: Die Wahrscheinlichkeit einer pFE ist für ledige und geschiedene Frauen geringer als für verheiratete Frauen.

^d (multiple) logistische Regressionsanalyse mit aOR-CI, das die Zahl 1 enthält: Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Eintreten oder nicht Eintreten einer pFE.

Abkürzungen: n - Anzahl, cOR - crude Odds Ratio, aOR - adjusted Odds Ratio, CI - Konfidenzintervall

3.1.6.3 Schulabschluss

Abbildung 12 zeigt, dass fast die Hälfte der befragten Frauen (46,3 %, n=459) das Abitur absolviert hatten. 10,8 % (n=107) der Frauen hatten einen Hauptschulabschluss und weitere 40,4 % (n=401) hatten die Schule mit der mittleren Reife abgeschlossen. 2,5 % (n=25) der Frauen hatten keinen Schulabschluss und 12 Frauen (1,2 %) machten keine Angaben.

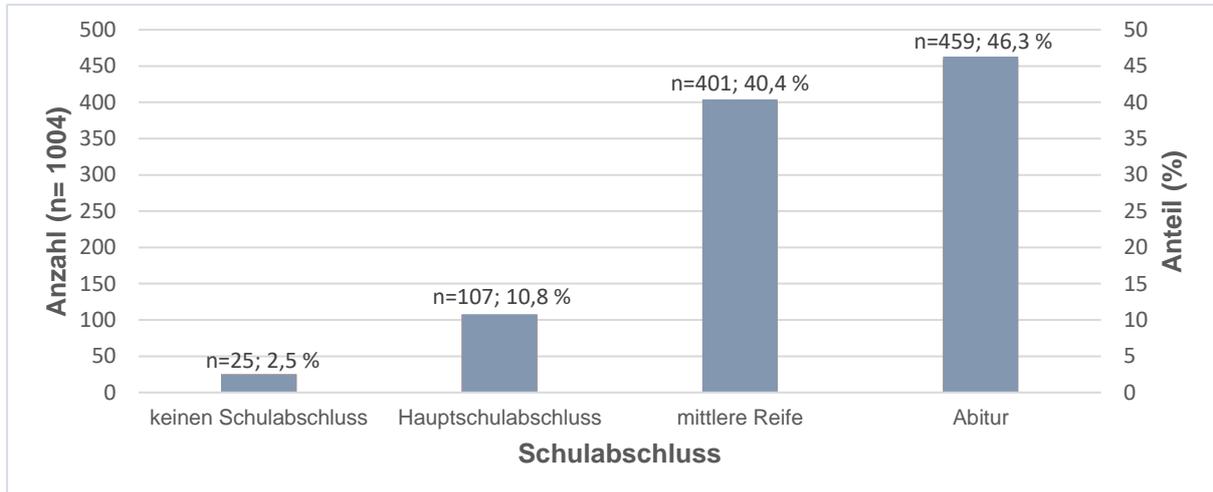


Abbildung 12: Häufigkeiten der Schulabschlüsse

Die Auswertung mittels Chi-Quadrat-Tests zeigte einen höchst signifikanten Zusammenhang zwischen dem Schulabschluss und den FS-Kenntnissen sowie den Einnahmeempfehlungen ($p < 0,001$). Frauen mit höherer Schulbildung hatten signifikant häufiger Kenntnisse über FS und die aktuellen Einnahmeempfehlungen (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Folsäurekenntnisse in Abhängigkeit vom Schulabschluss

Charakteristika	Schulabschluss					p-Wert ^a	
	Hauptschule	Mittlere Reife	Abitur	Kein Abschluss	Gesamt		
n	107	401	459	25	992		
Kenntnisse über FS	%	10,5	41,3	47,2	1,0	941	<0,001 ^b
	n	99	389	444	9		
Empfehlung bekannt	%	9,4	41,2	48,7	0,7	895	<0,001 ^b
	n	84	369	436	6		

^a p-Werte des Chi-Quadrat- Tests

^b signifikanter Unterschied

Abkürzungen: n – Anzahl

Frauen mit Abitur planten signifikant häufiger ihre Schwangerschaft als Frauen ohne oder mit geringerem Schulabschluss ($p < 0,001$). Unterschiede bei der FE zwischen Frauen mit unterschiedlichen Bildungsgraden zeigten sich ebenfalls mit höchster Signifikanz ($p < 0,001$). Der jeweils größte Anteil der Frauen, die vor bzw. nach der Konzeption FS einnahmen, findet

sich bei den Abiturientinnen, der jeweils kleinste Anteil bei den Frauen ohne Schulabschluss (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Schwangerschaftsplanung und Folsäureeinnahme in Abhängigkeit vom Schulabschluss

Charakteristika	Schulabschluss					p- Wert ^a	
	Hauptschule	Mittlere Reife	Abitur	Kein Abschluss	Gesamt		
n	107	401	459	25	992		
Geplante Schwangerschaften	%	6,6	38,7	52,8	1,8	710	<0,001 ^b
	n	47	275	375	13		
keine FE	%	19,0	41,7	19,0	20,2	84	<0,001 ^b
	n	16	35	16	17		
FE nach der Konzeption	%	10,0	40,2	48,8	0,9	907	<0,001 ^b
	n	91	365	443	8		
FE vor der Konzeption	%	5,8	36,1	57,6	0,4	446	<0,001 ^b
	n	26	161	257	2		

^a p-Werte des Chi-Quadrat- Tests

^b höchst signifikanter Unterschied

Abkürzungen: n - Anzahl

Die pFE korrelierte ebenfalls höchst signifikant mit dem Schulabschluss ($p < 0,001$, siehe Tabelle 12). Zusätzlich zeigte die logistische Regressionsanalyse, dass Frauen, die einen Haupt- oder Realschulabschluss hatten, eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine pFE aufwiesen als Frauen mit Abitur. Die adjustierte Regressionsanalyse konnte hingegen keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Die Gruppe von Frauen ohne Abschluss wurde aufgrund der geringen Fallzahl bei der Berechnung der logistischen Regression ausgeschlossen.

Tabelle 12: logistische Regression zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Abhängigkeit vom Schulabschluss

Charakteristika	Schulabschluss					p-Wert ^a
	Hauptschule	Mittlere Reife	Abitur	Kein Abschluss	Gesamt	
n	107	401	459	25	992	
%	4,1	35,2	60,3	0,5	395	<0,001^b
pFE	n	16	139	238	2	
	cOR	0,17	0,49	Referenz	-	
	95 % CI	0,1-0,3 ^c	0,4-0,7 ^c	-	-	
	aOR	0,72	0,64	Referenz	-	
	95 % CI	0,2-2,6 ^d	0,4-1,2 ^d	-	-	

^a p-Werte des Chi-Quadrat-Tests

^b höchst signifikanter Unterschied

^c logistische Regressionsanalyse mit cOR-CI <1: Die Wahrscheinlichkeit einer pFE ist für Frauen mit Hauptschulabschluss oder mittlere Reife geringer als für Frauen mit Abitur.

^d (multiple) logistische Regressionsanalyse mit aOR-CI, das die Zahl 1 enthält: Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Eintreten oder nicht Eintreten einer pFE für Frauen mit den unterschiedlichen Schulabschlüssen.

Abkürzungen: n - Anzahl, cOR - crude Odds Ratio, aOR - adjusted Odds Ratio, CI - Konfidenzintervall

3.1.6.4 Berufsabschluss

34,6 % (n=342) der Frauen hatten eine Lehre abgeschlossen, während 32,9 % (n=325) einen universitären Abschluss und 11,2 % (n=111) keine berufliche Ausbildung hatten (siehe Abbildung 13). 4,7 % (n=46) der Frauen ordneten sich der Kategorie „sonstiger Berufsabschluss“ zu. 1,5 % (n=15) machten keine Angabe zu ihrem Bildungsabschluss.

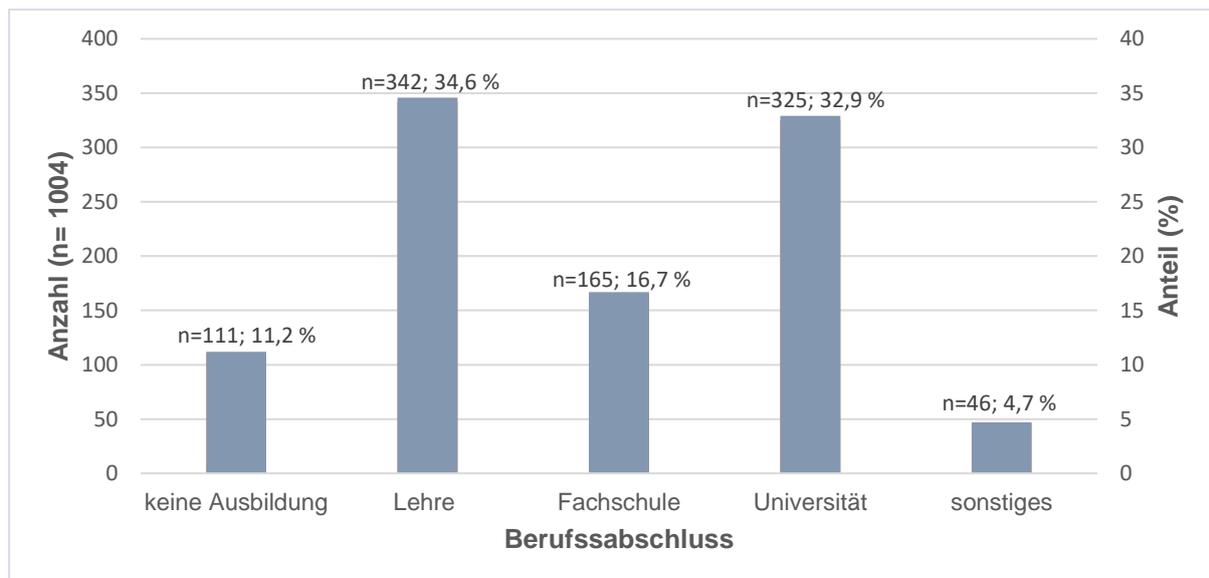


Abbildung 13: Verteilung der Berufsabschlüsse

Frauen mit einem höheren Berufsabschluss (Universitäts-, Fachschulabschluss oder Lehre) wussten signifikant häufiger von FS sowie den aktuellen Einnahmeempfehlungen als Frauen ohne Berufsausbildung ($p < 0,001$, siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Folsäurekenntnisse in Abhängigkeit vom Berufsabschluss

Charakteristika	Berufsabschluss						p-Wert ^a
	Lehre	Fachschule	Universität	sonstiges	Ohne Ausbildung	Gesamt	
n	342	165	325	46	111	979	
Kenntnisse über FS	%	36,1	17,6	33,8	4,6	7,9	<0,001^b
	n	338	165	317	43	74	
Empfehlung bekannt	%	35,4	18,0	35,2	4,4	7,0	<0,001^b
	n	316	161	314	39	62	

^a p-Werte des Chi-Quadrat- Tests

^b höchst signifikanter Unterschied

Abkürzungen: n – Anzahl

Ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen der Schwangerschaftsplanung und dem Berufsabschluss konnte mittels des Chi-Quadrat-Tests nachgewiesen werden. Frauen mit einem Universitäts- oder Fachschulabschluss planten signifikant häufiger ihre Schwangerschaft und nahmen FS vor und nach der Konzeption ein als Frauen ohne Ausbildung oder mit einer „sonstigen“ Ausbildung. Frauen, ohne Ausbildung nahmen mit 49,4 % ($n=42$) am häufigsten keine FS ein (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Schwangerschaftsplanung und Folsäureeinnahme in Abhängigkeit vom Berufsabschluss

Charakteristika	Berufsabschluss						p-Wert ^a
	Lehre	Fachschule	Universität	sonstiges	Ohne Ausbildung	Gesamt	
n	342	165	325	46	111	979	
geplante SWA	%	33,4	19,2	38,5	2,3	6,6	<0,001^b
	n	236	136	272	16	47	
keine FE	%	28,2	2,4	10,6	9,4	49,4	<0,001^b
	n	24	2	9	8	42	
FE nach der Konzeption	%	35,2	17,9	35,0	4,2	7,6	<0,001^b
	n	318	162	316	38	69	
FE vor der Konzeption	%	31,1	20,8	42,3	2,5	3,4	<0,001^b
	n	139	93	189	11	15	

^a p- Werte des Chi-Quadrat- Tests

^b höchst signifikanter Unterschied

Abkürzungen: n – Anzahl, SWA - Schwangerschaft

Frauen mit höheren Berufsabschlüssen hielten sich signifikant häufiger an die empfohlene pFE als Frauen mit niedrigeren Berufsabschlüssen ($p < 0,001$, siehe Tabelle 15). Auch in der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Berufsabschluss und der pFE. Die cOR für Frauen mit einem Universitätsabschluss lag bei 12,7 (95 % CI 6,2-26,0) und bei Frauen mit Fachschulabschluss bei 12,4 (95 % CI 5,9-26,3), bei Frauen mit einer Lehre bei 6,5 (95 % CI 3,2-13,4) verglichen mit Frauen ohne Berufsausbildung. Nach Berücksichtigung der wechselseitigen Beziehungen des Parameters „Berufsabschluss“ mit anderen soziodemografischen Faktoren und Adjustierung der OR ergaben sich 95 % Konfidenzintervalle, die die Zahl 1 enthielten und sich daher nicht als signifikant beurteilen lassen (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: logistische Regression zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Abhängigkeit vom Berufsabschluss

Charakteristika	Berufsabschluss						p-Wert ^a
	Lehre	Fachschule	Universität	sonstiges	Ohne Ausbildung	Gesamt	
n	342	165	325	46	111	979	
%	31,4	21,5	43,0	1,8	2,3	395	<0,001^b
n	124	85	170	7	9		
pFE	cOR	6,53	12,42	12,68	2,10	Referenz	
	95 % CI	3,2-13,4	5,9-26,3 ^c	6,2-26,0 ^c	0,7-6,1 ^c	-	
	aOR	4,01	5,98	3,42	2,10	Referenz	
	95 % CI	0,5-33,0	0,7-50,7 ^d	0,4-30,0 ^d	0,2-25,8 ^d	-	

^a p-Werte des Chi-Quadrat- Tests

^b höchst signifikanter Unterschied

^c logistische Regressionsanalyse mit cOR- CI >1: Die Wahrscheinlichkeit einer pFE ist bei Frauen, die eine Lehre, einen Fach- oder Hochschulabschluss absolviert haben ist höher als bei Frauen ohne Ausbildung.

^d (multiple) logistische Regressionsanalyse mit aOR-CI, das die Zahl 1 enthält: Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Eintreten oder nicht Eintreten einer pFE bei Frauen mit den unterschiedlichen Bildungsabschlüssen.

Abkürzungen: n - Anzahl, cOR - crude Odds Ratio, aOR - adjusted Odds Ratio, CI - Konfidenzintervall

3.1.6.5 Schwangerschaftsplanung

Etwa drei Viertel (73,8 %, n=717) der befragten Frauen hatten ihre Schwangerschaft geplant, ein weiteres Viertel (26,2 %, n=254) gab an, dass die Schwangerschaft nicht geplant war (siehe Abbildung 14). Keine Angabe zur Schwangerschaftsplanung machten 3,3 % (n=33) der Frauen.

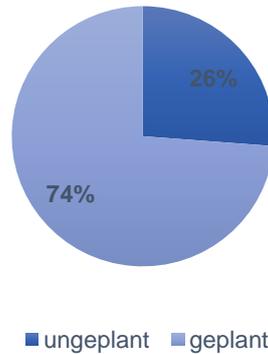


Abbildung 14: Kumulierter Anteil geplanter und ungeplanter Schwangerschaften

Frauen, die ihre Schwangerschaft planten, kannten signifikant häufiger die aktuellen FS-Einnahmeempfehlungen (75,2 %, n=662, p=0,002). Dagegen gaben unter den Frauen mit ungeplanten Schwangerschaften etwa ein Viertel an, über die FS-Einnahmeempfehlungen (24,8 %, n=218) informiert zu sein (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Folsäurekenntnisse in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsplanung

Charakteristika	Schwangerschaft			p-Wert ^a
	geplant	ungeplant	Gesamt	
n	717	254	971	
Kenntnisse über FS	%	74,3	25,7	0,110
	n	686	237	
Empfehlung bekannt	%	75,2	24,8	0,002^b
	n	662	218	

^a p-Werte des Chi-Quadrat- Tests

^b signifikanter Unterschied

Abkürzungen: n - Anzahl

Bei der FE konnte mittels Chi-Quadrat-Test höchst signifikante Unterschiede zwischen Frauen mit geplanter und ungeplanter Schwangerschaft berechnet werden (siehe Tabelle 17): Frauen mit geplanter Schwangerschaft nahmen signifikant häufiger FS sowohl vor als auch nach der Konzeption ein (p<0,001), während bei ungeplanten Schwangerschaften signifikant häufiger keine FS substituiert wurde (p<0,001).

Tabelle 17: Folsäureeinnahme in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsplanung

Charakteristika	Schwangerschaft			p-Wert ^a
	geplant	ungeplant	Gesamt	
n	717	254	971	
keine FE	%	56,3	43,8	<0,001^b
	n	45	35	
FE nach der Konzeption	%	75,4	24,6	<0,001^b
	n	671	219	
FE vor der Konzeption	%	96,1	3,9	<0,001^b
	n	424	17	

^a p-Werte des Chi-Quadrat- Tests

^b höchst signifikanter Unterschied

Abkürzungen: n - Anzahl

Insgesamt nahmen 97,9 % (n=382) der Frauen mit geplanten Schwangerschaften perikonzeptionell FS ein. Hieraus ergibt sich eine cOR von 36,6 (95 % CI 17,8-75,2). Unter Berücksichtigung des wechselseitigen Zusammenhangs zwischen geplanten Schwangerschaften und weiteren Variablen bzw. anderen soziodemografischen Faktoren, wurde eine aOR von 29,1 (95 % CI 11,7-75,2) berechnet. Dies zeigt einen - von anderen Variablen unabhängigen – starken Zusammenhang zwischen pFE und der Schwangerschaftsplanung (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: logistische Regression zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsplanung

Charakteristika	Schwangerschaft			p-Wert ^a
	geplant	ungeplant	Gesamt	
n	717	254	971	
%	97,9	2,1	390	<0,001^b
n	382	8		
pFE	cOR	36,60	Referenz	
	95 % CI	17,8-75,2 ^c	-	
	aOR	29,13	Referenz	
	95 % CI	11,7-72,7 ^d	-	

^a p-Werte des Chi-Quadrat- Tests

^b höchst signifikanter Unterschied

^c logistische Regressionsanalyse mit cOR-CI>1: Die Wahrscheinlichkeit einer pFE ist bei Frauen mit geplanten Schwangerschaften höher als bei Frauen ohne Ausbildung.

^d (multiple) logistische Regressionsanalyse mit aOR-CI>1: der Zusammenhang von geplanten Schwangerschaften und der pFE ist von anderen soziodemografischen Faktoren unabhängig.

Abkürzungen: n - Anzahl, cOR - crude Odds Ratio, aOR - adjusted Odds Ratio, CI - Konfidenzintervall

3.1.6.6 aktuelles Schwangerschaftsergebnis

Wie in Abbildung 16 zu sehen, sind 98,1 % (n=718) der Geburten nach vollendeter 37. Schwangerschaftswoche erfolgt. Eine Frühgeburt hatten 1,9 % (n=14) der Frauen. Etwa ein Viertel der Frauen (27,1 %, n=272) machten keine Angabe, wobei aber 228 Frauen dies auch nicht möglich war, weil aktuell noch eine Schwangerschaft bestand. Der tatsächliche Anteil der Frauen, die keine Angabe machen wollten, liegt bei 4,4 % (n=44).

94,7 % (n=726) der geborenen Kinder hatten ein Geburtsgewicht zwischen 2501 g und 4499 g. 4,3 % (n=33) der Kinder hatten ein niedriges Geburtsgewicht mit ≤ 2500 g und 1,0 % (n=8) ein erhöhtes Geburtsgewicht von ≥ 4500 g (siehe Abbildung 15). Bei Nichtberücksichtigung der zum Zeitpunkt der Befragung noch schwangeren Frauen, haben 0,9 % (n=9) der Frauen keine Angaben zum Geburtsgewicht ihres Kindes gemacht.

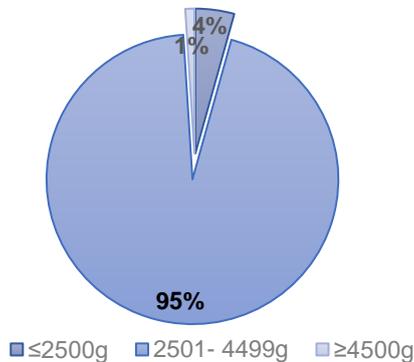


Abbildung 15: Kumulierte Häufigkeiten des Geburtsgewichts

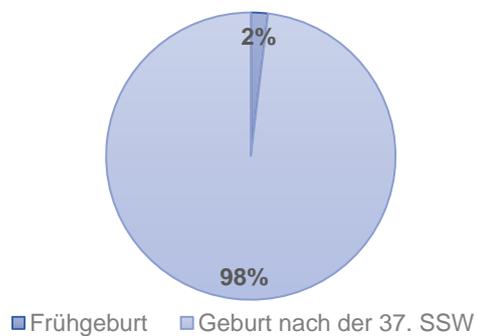


Abbildung 16: Kumulierte Häufigkeiten der Frühgeburten

Mittels Chi-Quadrat-Test ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen aktuellem Schwangerschaftsergebnis und dem Kenntnisstand zur FS und entsprechenden Einnahmeempfehlungen feststellen (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Folsäurekenntnisse in Abhängigkeit vom aktuellen Schwangerschaftsergebnis

Charakteristika	Aktuelles Schwangerschaftsergebnis								
		Früh- geburt	Ges.	p- Wert ^a	≤ 2500 g	2501- 4499 g	≥ 4500 g	Ges.	p- Wert ^a
n		14	732		33	726	8	767	
Kenntnisse über FS	%	2,0		0,653	4,4	94,5	1,1		0,816
	n	14	700		32	689	8	729	
Empfehlung bekannt	%	1,9		0,843	4,3	94,5	1,2		0,755
	n	13	668		30	657	8	695	

^a p-Werte des Chi-Quadrat- Tests

Abkürzungen: Ges. - gesamt, n – Anzahl

Ergebnisse

Eine Frühgeburtlichkeit oder das kindliche Geburtsgewicht waren nicht mit der Planung einer Schwangerschaft oder der FE assoziiert (siehe Tabelle 20). Im Chi-Quadrat-Test ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 20: Schwangerschaftsplanung und Folsäureeinnahme in Abhängigkeit von dem aktuellen Schwangerschaftsergebnis

Charakteristika	Aktuelles Schwangerschaftsergebnis							
	Früh- geburt	Ges.	p- Wert ^a	≤2500g	2501- 4499g	≥4500g	Ges.	p- Wert ^a
n	14	732		33	726	8	767	
Geplante SWA	%	1,5	0,347	4,6	94,5	0,9	547	0,706
	n	8		25	517	5		
keine FE	%	1,8	1,000	9,5	88,9	1,6	63	0,082
	n	1		6	56	1		
FE nach der Konzeption	%	1,9	0,943	3,8	95,2	1,0	704	0,082
	n	13		27	670	7		
FE vor der Konzeption	%	1,8	0,866	3,4	95,4	1,1	348	0,601
	n	6		12	332	4		

^a p-Werte des Chi-Quadrat-Tests

Abkürzungen: Ges. - Gesamt, n – Anzahl, SWA - Schwangerschaft

Mit der Regressionsanalyse konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer pFE und dem Schwangerschaftsergebnis gezeigt werden (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Logistische Regression zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Abhängigkeit vom aktuellen Schwangerschaftsergebnis

Charakteristika	Aktuelles Schwangerschaftsergebnis							
	Früh- geburt	Ges.	p-Wert ^a	≤2500g	2501-4499g	≥4500g	Ges.	p-Wert ^a
n	14	732		33	726	8	767	
pFE	%	2,0	0,886	3,9	94,8	1,3	310	0,755
	n	6		12	294	4		
pFE	cOR	1,08 ^c		Referenz	1,23	1,75		
	95 % CI	0,4-3,1 ^b		-	0,6-2,5 ^b	0,4-8,3 ^b		
	aOR	2,34 ^c		Referenz	1,06	2,27		
	95 % CI	0,3-16,5 ^b		-	0,3-3,6 ^b	0,2-24,4 ^b		

^a p-Werte des Chi-Quadrat- Tests

^badjustierte und nicht adjustierte logistische Regression mit einem CI das die Zahl 1 enthält: Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Eintreten oder nicht Eintreten einer pFE.

^cReferenz waren hier die Gruppe der Kinder, die nach vollendeter 36. SSW geboren wurden.

Abkürzungen: Ges. - Gesamt, n = Anzahl, cOR - crude Odds Ratio, aOR - adjusted Odds Ratio, CI - Konfidenzintervall

3.1.6.7 Vorangegangene Geburten

Etwa die Hälfte der Frauen (48.5 %, n=487) hatten vor der aktuellen Schwangerschaft bzw. Geburt noch keine Kinder geboren. 33,9 % (n=340) der Frauen waren zum Zeitpunkt der Befragung mit ihrem zweiten Kind schwanger oder hatten vor wenigen Tagen ihr zweites Kind geboren. 16,2 % (n=162) der Frauen hatten bereits zwei oder mehr Kinder geboren (siehe Abbildung 17).

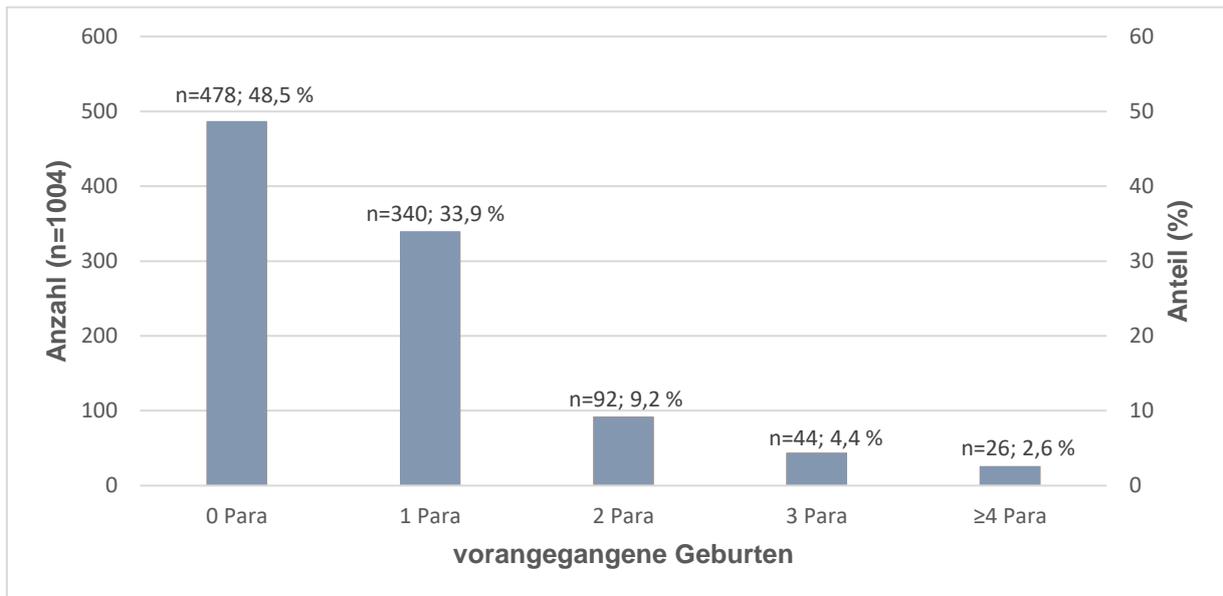


Abbildung 17: Häufigkeiten vorangegangener Geburten

Es gab signifikante Unterschiede zwischen Frauen mit und ohne vorangegangene Geburt im Hinblick auf Kenntnisse über FS und das Wissen über entsprechende Einnahmeempfehlungen. Frauen, die noch kein Kind geboren hatten und Frauen mit einem Kind, hatten signifikant häufiger Kenntnisse über FS und die Einnahmeempfehlungen als Frauen mit mehreren Kindern (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Folsäurekenntnisse in Abhängigkeit von den vorangegangenen Geburten

Charakteristika	Vorangegangene Geburten					Gesamt	p-Wert ^a	
	keine	1	2	3	≥4			
n	487	340	92	44	26	989		
Kenntnisse über FS	%	49,7	34,9	9,0	4,3	2,1	936	<0,001 ^b
	n	465	327	84	40	20		
Empfehlung bekannt	%	49,6	35,2	9,1	4,3	1,9	890	<0,001 ^b
	n	441	313	81	38	17		

^a p-Werte des Chi-Quadrat- Tests

^b höchst signifikanter Unterschied

Abkürzungen: n - Anzahl

Es konnte zudem festgestellt werden, dass Frauen, die bereits 2 oder mehr Kinder hatten, signifikant weniger häufig FS vor und nach der Konzeption einnahmen als Frauen, die kein oder 1 Kind bekommen hatten. Frauen mit keinem oder einem Kind planten Schwangerschaften signifikant häufiger als Frauen mit zwei oder mehr Kindern (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Schwangerschaftsplanung und Folsäureeinnahme in Abhängigkeit von den vorangegangenen Geburten

Charakteristika	Vorangegangene Geburten						Gesamt	p-Wert ^a
	keine	1	2	3	≥4			
n	487	340	92	44	26	989		
Geplante Schwangerschaften	%	51,3	37,0	7,2	2,8	1,7	708	<0,001^b
	n	363	262	51	20	12		
keine FE	%	29,1	31,4	19,8	8,1	11,6	86	<0,001^b
	n	25	27	17	7	10		
FE nach der Konzeption	%	51,2	34,6	8,3	4,1	1,8	902	<0,001^b
	n	462	312	75	37	16		
FE vor der Konzeption	%	55,3	33,9	7,4	2,7	0,7	443	<0,001^b
	n	245	150	33	12	3		

^a p-Werte des Chi-Quadrat- Tests

^b höchst signifikanter Unterschied

Abkürzungen: n - Anzahl

Mittels des Chi-Quadrat-Tests stellten wir fest, dass mit steigender Zahl an vorangegangenen Geburten FS auch signifikant seltener perikonzeptionell eingenommen wurde (siehe Tabelle 24).

In der logistischen Regression ergab sich, dass Frauen mit einer oder mehr vorangegangenen Geburten eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine pFE hatten als die Referenzgruppe von Frauen ohne vorangegangene Geburten. Nach Adjustierung der OR blieb dieser Zusammenhang nur in der Gruppe der Frauen mit einer vorangegangenen Geburt signifikant.

Tabelle 24: logistische Regression zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Abhängigkeit von vorangegangenen Geburten

Charakteristika	Vorangegangene Geburten						p-Wert ^a
	Keine	1	2	3	≥4	Gesamt	
n	487	340	92	44	26	989	
%	57,2	32,1	7,7	2,3	0,8	390	<0,001^b
n	223	125	30	9	3		
pFE	cOR	Referenz	0,68	0,55	0,30	0,15	
	95 % CI	-	0,5-0,9 ^c	0,3-0,9 ^c	0,1-0,6 ^c	0,05-0,5 ^c	
	aOR	Referenz	0,49	0,80	0,60	1,36	
	95 % CI	-	0,3-0,8 ^c	0,3-1,9 ^d	0,2-2,3 ^d	0,2-10,8 ^d	

^a p-Werte des Chi-Quadrat- Tests

^b höchst signifikanter Unterschied

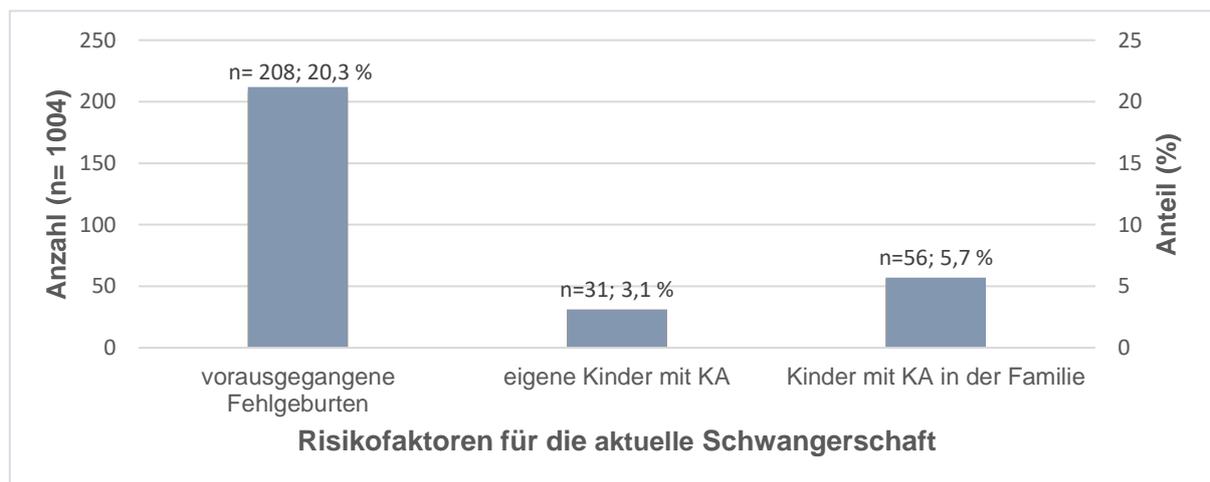
^c adjustierte und nicht adjustierte logistische Regression mit einem CI<1: Die Wahrscheinlichkeit einer pFE ist bei Frauen mit vorangegangenen Geburt(en) niedriger als in der Referenzgruppe.

^d (multiple) logistische Regression mit einem aOR-CI, dass die Zahl 1 enthält: Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen einer pFE.

Abkürzungen: n - Anzahl, cOR - crude Odds Ratio, aOR - adjusted Odds Ratio, CI - Konfidenzintervall

3.1.6.8 Frühere Schwangerschaftsergebnisse

Der aktuellen Schwangerschaft bzw. Geburt vorangegangene Fehlgeburten traten mit einer Häufigkeit von 20,3 % (n=208) auf. 3,1 % (n=31) der Frauen hatten bereits ein Kind mit einer kongenitalen Anomalie (KA) geboren und 5,7 % (n=56) der Frauen berichteten von einer KA in der Verwandtschaft (siehe Abbildung 18).



Abkürzungen: KA - kongenitale Anomalie

Abbildung 18: Frühere Schwangerschaftsergebnisse

Unsere Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Outcome von vorherigen Schwangerschaften und den Kenntnissen der Frauen zu FS und den Einnahmeempfehlungen (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Folsäurekenntnisse in Abhängigkeit von früheren Schwangerschaftsergebnissen

Charakteristika	Frühere Schwangerschaftsergebnisse								
	Fehl- geburten			Eigene Kinder mit KA			Kinder in der Familie mit KA		
		Ges.	p- Wert ^a		Ges.	p- Wert ^a		Ges.	p- Wert ^a
n		208		31				56	
Kenntnisse über FS	%	21,5	0,509	3,2	936	0,729	5,9	932	0,356
	n	199		30			55		
Empfehlung bekannt	%	22,0	0,137	3,3	890	0,578	6,0	886	0,244
	n	193		29			53		

^a p-Werte des Chi-Quadrat-Tests, verglichen mit Frauen ohne Fehlgeburt/ohne eigene Kinder mit KA/ohne Kinder mit KA in der Familie

Abkürzungen: n - Anzahl, KA - kongenitale Anomalie, Ges. - Gesamt

Der Chi-Quadrat-Test ergab, dass Frauen mit mindestens einer Fehlgeburt in der Anamnese signifikant häufiger ihre Schwangerschaft planten ($p < 0,001$) und häufiger FS vor der Konzeption ($p = 0,008$) einnahmen. Es konnte kein Zusammenhang mit einer häufigeren FE nach der Konzeption ($p = 0,673$) oder gar keiner FE ($p = 0,714$) errechnet werden.

Das Auftreten einer KA bei den eigenen Kindern oder in der Familie war weder mit einer signifikant häufigeren Schwangerschaftsplanung noch mit einer signifikant häufigeren prä- oder postkonzeptionellen FE assoziiert (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Schwangerschaftsplanung und Folsäureeinnahme in Abhängigkeit von früheren Schwangerschaftsergebnissen

Charakteristika	Frühere Schwangerschaftsergebnisse								
	Fehl- geburten			Eigene Kinder mit KA			Kinder in der Familie mit KA		
		Ges.	p- Wert ^a		Ges.	p- Wert ^a		Ges.	p- Wert ^a
n		208		31				56	
Geplante SWA	%	24,0	<0,001^b	3,0	705	0,434	5,1	704	0,417
	n	167		21			36		
Keine FE	%	19,8	0,714	3,5	86	1,000	1,2	85	0,081
	n	17		3			1		
FE nach der Konzeption	%	21,5	0,673	3,1	901	1,000	6,1	898	0,082
	n	191		28			55		
FE vor der Konzeption	%	25,2	0,008^b	3,9	438	0,232	6,2	436	0,545
	n	109		17			27		

^b p-Werte des Chi-Quadrat- Tests, verglichen mit Frauen ohne Fehlgeburt/ohne eigene Kinder mit KA/ohne Kinder mit KA in der Familie.

^b höchst signifikanter Unterschied

Abkürzungen: n - Anzahl, KA - kongenitale Anomalie, Ges. - Gesamt

Ergebnisse

Frauen mit einer oder mehreren Fehlgeburten nahmen signifikant häufiger FS perikonzeptionell ein ($p=0,030$). Kongenitale Anomalien eigener Kinder oder Kinder in der Familie waren tendenziell mit einer signifikant häufigeren pFE assoziiert. Die logistische Regression ergab nach Adjustierung für die aOR eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine pFE bei Frauen, die bereits ein Kind mit einer KA hatten, im Vergleich zu der Referenzgruppe von Frauen ohne betroffene Kinder (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: logistische Regression zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Abhängigkeit von früheren Schwangerschaftsergebnissen

Charakteristika	Frühere Schwangerschaftsergebnisse								
	Fehlgeburten	Ges.	p-Wert ^a	Eigene Kinder mit KA	Ges.	p-Wert ^a	Kinder in der Familie mit KA	Ges.	p-Wert ^a
n	208			31			56		
%	24,8	380	0,030^b	4,4	386	0,084	6,0	385	0,677
n	92			17			23		
cOR	1,42			1,87			1,12		
pFE 95 % CI	1,03-1,9 ^d			0,9-3,8 ^d			0,6-2,0 ^d		
aOR	1,18			7,09			2,01		
95 % CI	0,7-2,0 ^d			1,4-35,2 ^c			0,7-5,5 ^d		

^a p-Werte des Chi-Quadrat-Tests, verglichen mit Frauen ohne Fehlgeburt/ohne eigene Kinder mit KA/ohne Kinder mit KA in der Familie.

^b signifikanter Unterschied

^c logistische Regression mit cOR-CI>1: Die Wahrscheinlichkeit einer pFE ist bei Frauen mit eigenen Kindern mit KA höher als bei Frauen ohne Kinder mit KA.

^d logistische Regression mit einem CI, das die Zahl 1 enthält: die Gruppen nehmen mit gleicher Wahrscheinlichkeit perikonzeptionell Folsäure ein.

Abkürzungen: n - Anzahl, cOR - crude Odds Ratio, aOR - adjusted Odds Ratio, CI - Konfidenzintervall, KA - kongenitale Anomalie

3.3 Vergleich mit einer historischen Kohorte aus dem Jahr 2000

Im Folgenden werden die aktuellen Daten zur FE von Schwangeren und Wöchnerinnen (n=1004) mit den Daten der historischen Kohorte aus dem Jahr 2000 (n=1223) verglichen.

3.3.1 Kenntnisstand und Folsäureeinnahme im Vergleich

Der Chi-Quadrat-Test ergab, dass signifikant mehr Frauen als vor 19 Jahren FS und die Einnahmeempfehlungen kannten. Im Jahr 2000 waren 87,0 % (n=1053) der Frauen über FS und 68,0 % (n=821) über die Einnahmeempfehlungen informiert. 19 Jahre später erhöhte sich der Anteil der Frauen, die von FS gehört hatten, um 7,8 % auf 94,8 % (n=951), weitere 22,2 % der Frauen wussten über die Einnahmeempfehlungen Bescheid (90,2 %, n=905) (siehe Abbildung 19). Beide Entwicklungen waren höchst signifikant ($p < 0,001$).

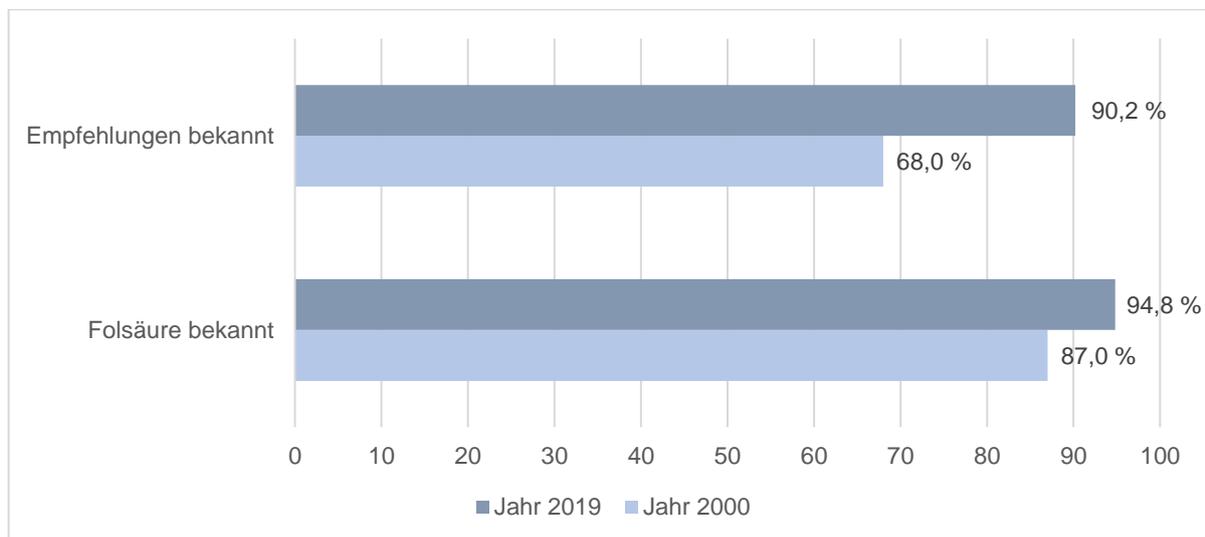


Abbildung 19: Entwicklung des Kenntnisstands der Frauen zum Thema Folsäure in den letzten 19 Jahren

Die Datenanalyse ergab für die FE in den Jahren 2000-2019 einen signifikanten Anstieg. Der Anteil der Frauen ohne FE während der Schwangerschaft sank von 23,8 % (n=286) im Jahr 2000 auf 8,7 % (n=87) im Jahr 2019 ($p < 0,001$). Im Jahr 2000 nahmen 15,9 % (n=193) der Frauen FS präkonzeptionell ein. 19 Jahre später war dieser Anteil mit 44,7 % (n=449) signifikant höher ($p < 0,001$). Das Segment von Frauen mit postkonzeptioneller FE stieg um 15,9 Prozentpunkte von 2000 (75,3 %, n=912) bis 2019 (91,2 %, n=916) ebenfalls signifikant an ($p < 0,001$). Der Anteil der Frauen mit pFE stieg von 9,8 % (n=115) im Jahr 2000 auf 40,3 % (n=396) im Jahr 2019 ($p < 0,001$). 2019 nahmen bereits 91,2 % (n=916) der Frauen FS zu irgendeinem Zeitpunkt in der Schwangerschaft ein ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 20).

Ergebnisse

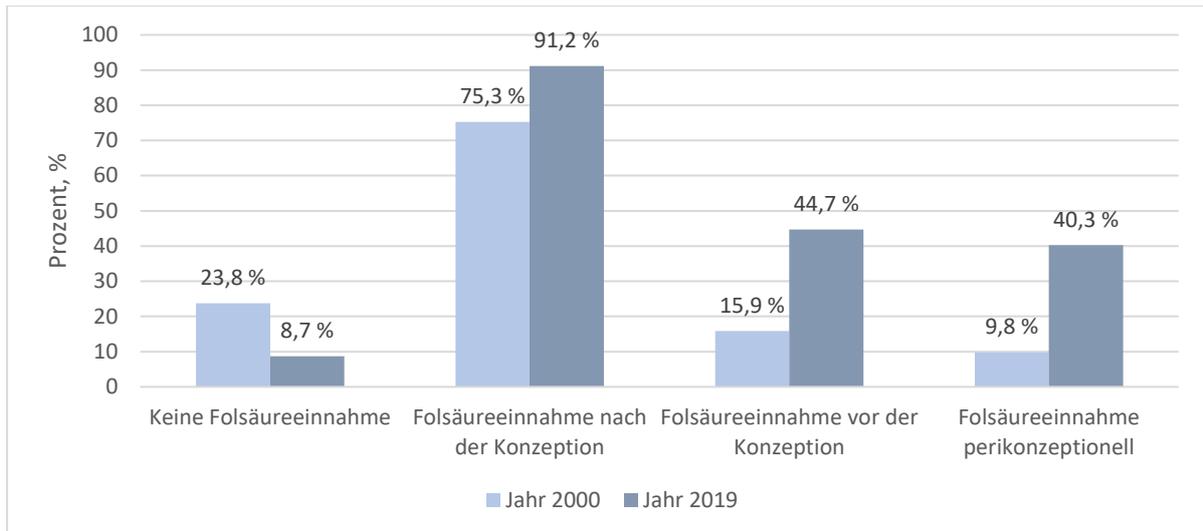


Abbildung 20: Entwicklung der Folsäureeinnahme in den letzten 19 Jahren

Es zeigte sich zusätzlich eine höchst signifikante Entwicklung des Einnahmebeginns von FS bei ausschließlich postkonzeptionellem Gebrauch ($p < 0,001$, siehe Abbildung 21). Während im Jahr 2000 noch der größere Teil der Frauen (61,4 %, $n=752$) nach der 9. Schwangerschaftswoche mit der FE begann, haben die meisten Frauen im Jahr 2019 früher mit der FE angefangen. 60,1 % ($n=286$) der Frauen begannen 2019 zwischen der 5. und 8. SSW mit der FE und 25,8 % ($n=123$) der Frauen taten dies während oder nach der 9. Schwangerschaftswoche. Der Anteil der Frauen, die in den ersten vier Wochen der Schwangerschaft mit der FE einsetzten, stieg von 11,4 % ($n=140$) im Jahr 2000 auf 14,1 % ($n=67$) im Jahr 2019.

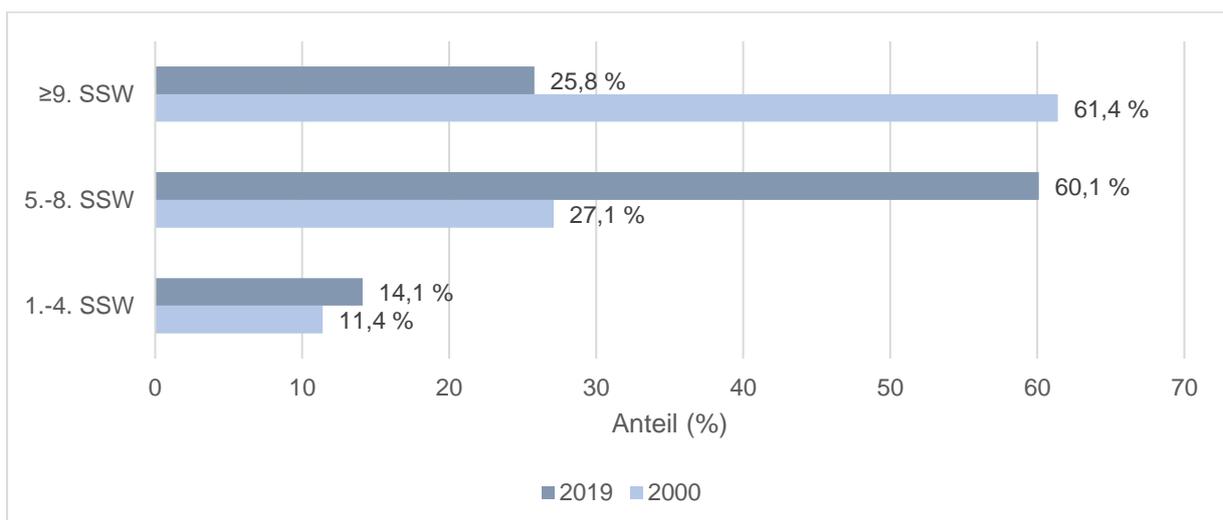


Abbildung 21: Vergleich des Einnahmebeginns von Folsäure bei ausschließlich postkonzeptionellem Gebrauch

3.3.2 Vergleich der Kohorten im Hinblick auf soziodemographische Gesichtspunkte

Mit dem Chi-Quadrat-Test berechneten wir den Unterschied der Kohorten von 2000 und 2019 bezüglich ihrer soziodemographischen Merkmale (siehe Tabelle 28 im Anhang). Die befragten Wöchnerinnen und Schwangeren waren 2019 im Durchschnitt signifikant älter, hatten einen höheren Schul- und Berufsabschluss und erfuhren von ihrer Schwangerschaft in einer früheren Schwangerschaftswoche als die Frauen im Jahr 2000. Alle Unterschiede zwischen den Kohorten waren höchst signifikant ($p < 0,001$). Die Kohorten unterschieden sich nicht in Hinblick auf den Familienstand, die Schwangerschaftsplanung, die Anzahl vorangegangener Schwangerschaften, den Geburtsausgang oder Risikofaktoren wie Fehlgeburten oder Kinder mit KA.

3.3.3 Einfluss soziodemografischer Merkmale auf die perikonzeptionelle Folsäureeinnahme

Einen Überblick über den Vergleich der pFE zwischen den Kohorten aus den Jahren 2000 und 2019 in Abhängigkeit von ihren soziodemografischen Merkmalen zeigt Tabelle 29 im Anhang.

3.3.3.1 Alter

Eine höchst signifikante Steigerung der pFE konnte vor allem in den Altersgruppen von 25 bis 39 Jahren festgestellt werden ($p < 0,001$). Auch in der Gruppe der 18–24-jährigen Frauen wurde eine signifikante Erhöhung der Einnahmehäufigkeit ($p = 0,002$) festgestellt. In der Altersgruppe der über 40 Jahre alten Frauen kam es dagegen nicht zu einer häufigeren pFE ($p = 0,252$). Bei unter 18 Jahre alten Müttern gab es in beiden Kohorten keine Frau, die perikonzeptionell FS eingenommen hatte; in Abbildung 22 ist diese Gruppe daher nicht aufgeführt. In der Gruppe der 35-39-Jährigen konnte die größte Veränderung nachgewiesen werden: während im Jahr 2000 7,9 % ($n=7$) der Frauen FS perikonzeptionell einnahmen, waren es in der gleichen Gruppe 19 Jahre später 50,0 % ($n=92$) ($p < 0,001$, siehe Abbildung 22).

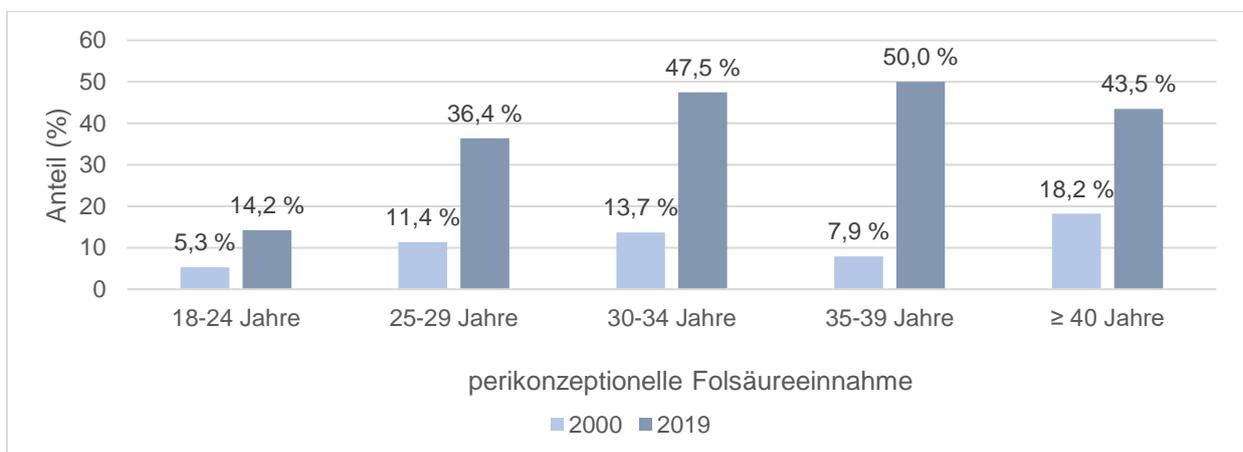


Abbildung 22: Vergleich der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in den unterschiedlichen Altersgruppen in den letzten 19 Jahren

3.3.3.2 Bildung

Für alle Frauen mit einem Schulabschluss war die Entwicklung zu einer häufigeren pFE in den letzten 19 Jahren höchst signifikant ($p < 0,001$, siehe Abbildung 23). Hingegen konnte bei den Frauen ohne Schulabschluss in den letzten 19 Jahren kein signifikanter Anstieg der pFE beobachtet werden ($p = 0,599$). Der deutlichste Anstieg war in der Gruppe der Abiturientinnen zu verzeichnen, während im Jahr 2000 15,8 % ($n = 43$) der Frauen mit Abitur FS perikonzeptionell einnahmen, waren es im Jahr 2019 52,7 % ($n = 238$) (siehe Abbildung 23).

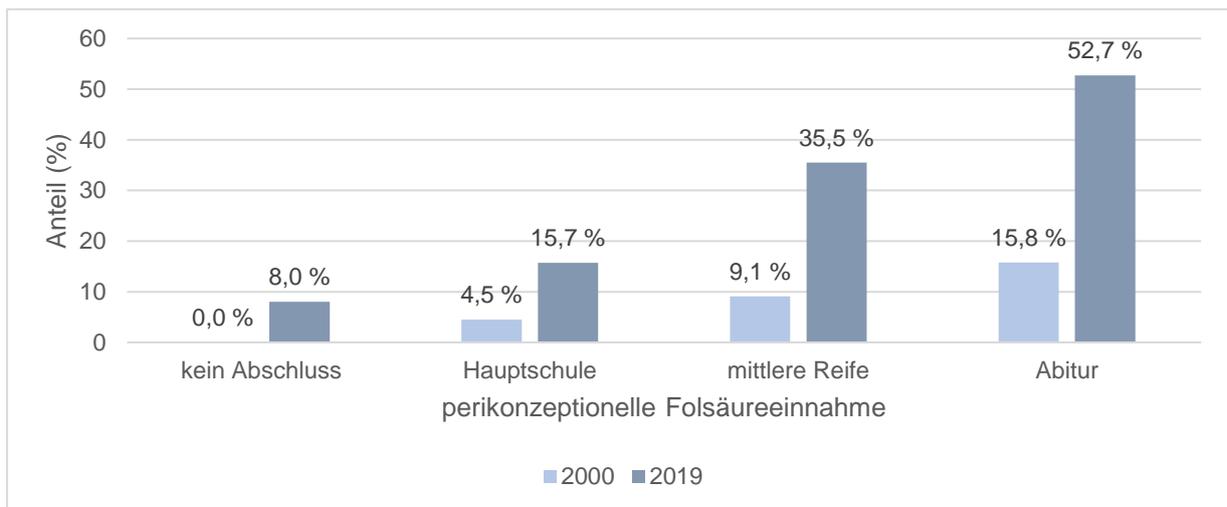


Abbildung 23: Vergleich der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in den unterschiedlichen Schulabschlussgruppen in den letzten 19 Jahren

Die Entwicklung der pFE in den letzten 20 Jahren je nach Berufsabschluss zeigt Abbildung 24. Mit dem Chi-Quadrat-Test berechneten wir in allen Berufsabschlussgruppen eine signifikant häufigere pFE. Eine besonders deutliche Steigerung der pFE ließ sich vor allem bei Frauen, mit einem Universitäts- oder Fachschulabschluss feststellen ($p < 0,001$). Im Jahr 2000 nahmen 12,7 % ($n = 27$) der Frauen mit Fachschulabschluss FS perikonzeptionell ein, während es 2019 52,8 % ($n = 85$) waren. Unter den Frauen mit Universitätsabschluss nahmen im Jahr 2000 15,2 % ($n = 27$) der Frauen FS perikonzeptionell ein, während es 19 Jahre später 53,3 % ($n = 170$) waren.

Auch die Frauen ohne Berufsausbildung nahmen 2019 signifikant häufiger FS perikonzeptionell ein ($p = 0,004$).

Ergebnisse

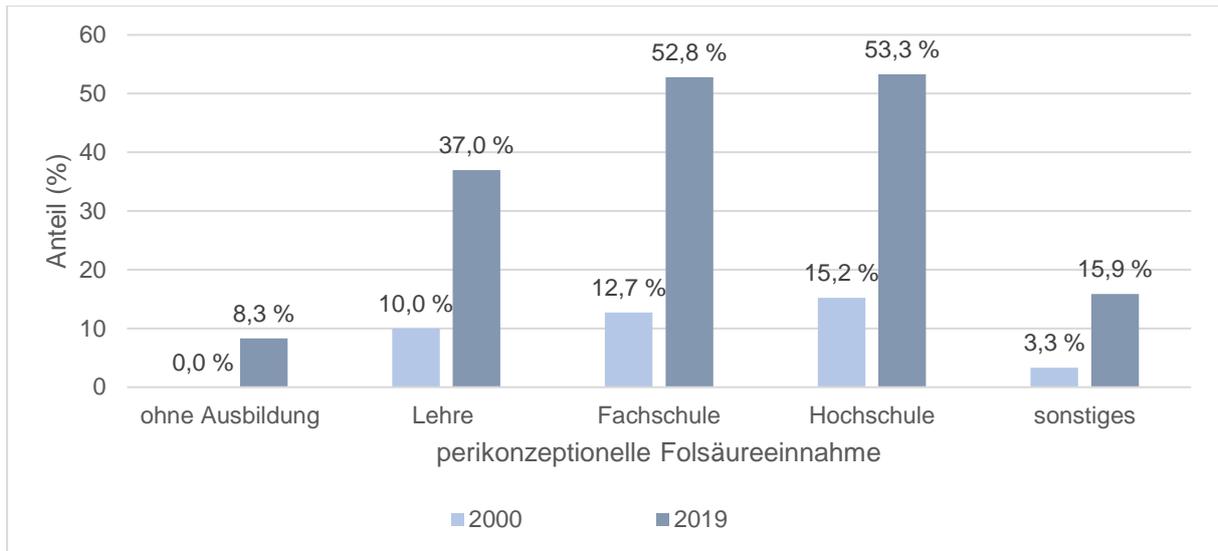


Abbildung 24: Vergleich der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in den unterschiedlichen Berufsabschlussgruppen in den letzten 19 Jahren

3.2.3.3 Schwangerschaftsplanung

Eine signifikant häufigere pFE konnte in der Gruppe der Frauen mit geplanten Schwangerschaften nachgewiesen werden ($p < 0,001$), in der Gruppe der Frauen mit ungeplanten Schwangerschaften nicht (siehe Abbildung 25). Im Jahr 2000 nahmen 13,7 % ($n=106$) der Frauen mit geplanten Schwangerschaften FS perikonzeptionell ein, 19 Jahre später waren es 54,6 % ($n=382$) der Frauen. Bei Frauen mit ungeplanten Schwangerschaften konnte keine signifikante Verbesserung der pFE festgestellt werden ($p=0,311$). 2019 nahmen 3,2 % ($n=8$) dieser Frauen FS ein, während es 19 Jahre früher 1,9 % ($n=6$) waren.

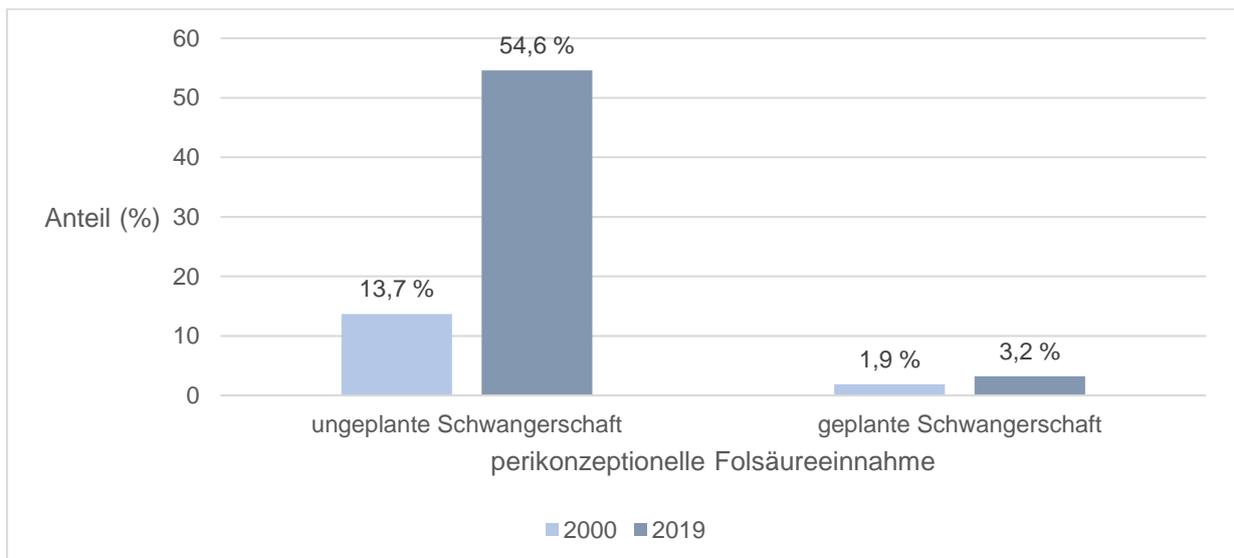


Abbildung 25: Vergleich der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme nach Schwangerschaftsplanung in den letzten 19 Jahren

3.3.3.4 vorangegangene Geburten

Mittels des Chi-Quadrat-Tests konnte bei Frauen mit 0 bis 2 vorangegangenen Geburten eine signifikante Veränderung der pFE in den letzten 19 Jahren festgestellt werden ($p < 0,001$). Frauen, die bereits drei ($p = 0,068$) oder vier und mehr ($p = 0,237$) Kinder geboren hatten, nahmen nach diesem Zeitraum nicht signifikant häufiger FS perikonzeptionell ein (siehe Abbildung 26).

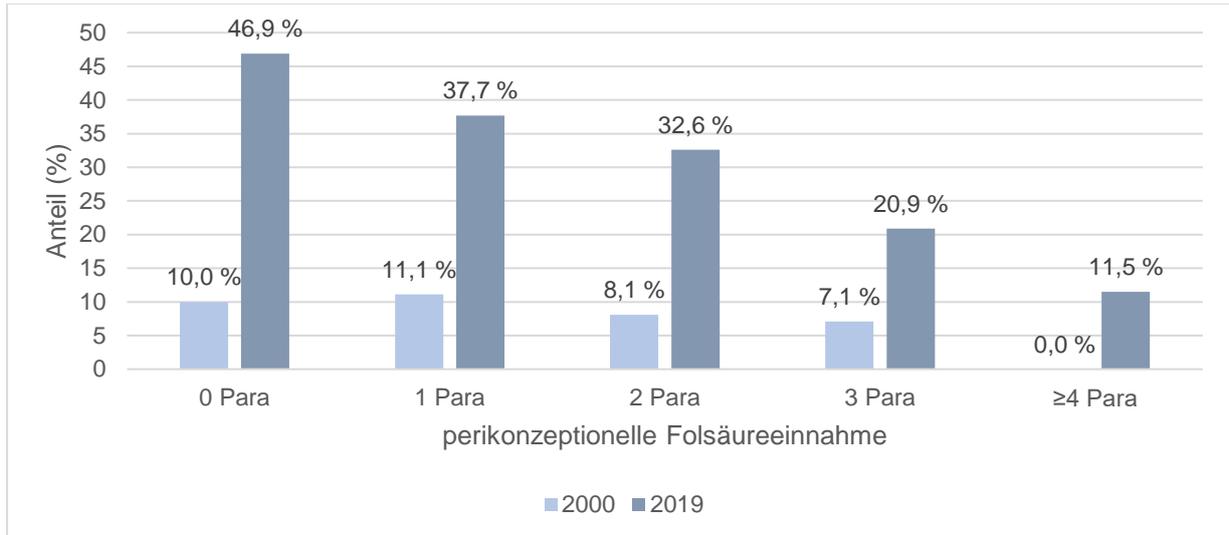
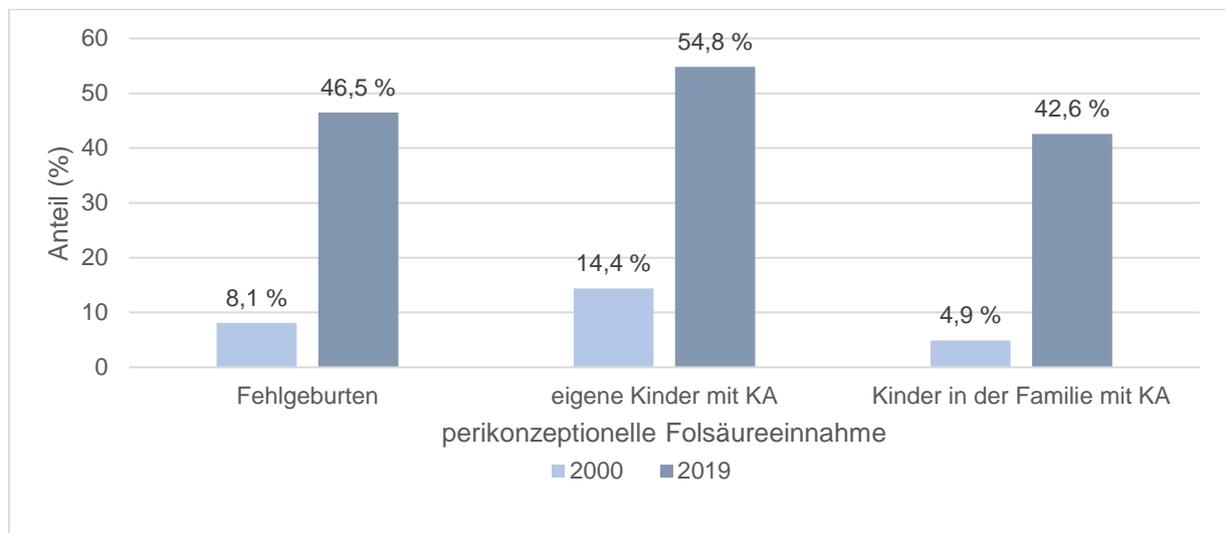


Abbildung 26: Vergleich der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in den letzten 19 Jahren in Abhängigkeit von vorangegangenen Geburten

3.2.3.5 Risikofaktoren

Der Vergleich der Daten von 2000 und 2019 mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests zeigte, dass Frauen mit einer oder mehreren Fehlgeburten in der Anamnese sowie Frauen mit einem eigenen Kind mit KA oder einem Kind mit KA in der Familie im Jahr 2019 signifikant häufiger FS einnahmen, als vor 19 Jahren (siehe Abbildung 27). 8,1 % (n=72) der Frauen mit einer oder mehreren Fehlgeburten in der Anamnese hatten im Jahr 2000 FS perikonzeptionell eingenommen, 19 Jahre später waren es 46,5 % (n=92) ($p < 0,001$). Der Anteil der Frauen mit einem Kind mit einer KA, die FS in der aktuellen Schwangerschaft bereits perikonzeptionell eingenommen hatten, stieg um 40,5 Prozentpunkte von 14,3 % (n=3) im Jahr 2000 auf 54,8 % (n=17) im Jahr 2019 ($p = 0,003$). Im Jahr 2000 hatten 4,9 % (n=3) der Frauen mit KA in der Familie FS perikonzeptionell eingenommen, 2019 waren es 42,6 % (n=23, $p < 0,001$).



Abkürzungen: KA – kongenitale Anomalie

Abbildung 27: Vergleich der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in den letzten 19 Jahren in Abhängigkeit von Risikofaktoren für die aktuelle Schwangerschaft

4. Diskussion

Adäquate Serumfolatspiegel bei Eintritt der Schwangerschaft tragen zur Reduktion des Risikos eines NRD beim ungeborenen Kind bei. Aktuell ist die Datenlage bezüglich der Compliance deutscher Frauen begrenzt (123, 125). Zahlreiche Studien aus dem europäischen Ausland zeigen aber, dass die Empfehlungen zur FS-Prävention von Frauen im reproduktiven Alter nicht konsequent eingehalten werden (siehe Tabelle 30 im Anhang). Der Wissenstand der Frauen bezüglich FS hat seit Beginn der Informationskampagnen zwar stark zugenommen, die perikonzeptionelle Umsetzung erfolgt aber, nach einer europaweiten Studie aus dem Jahr 2013, nur in 28 % der Fälle (124). Limitierende Faktoren könnten auch in Zukunft eine weitere Verbesserung der perikonzeptionellen Einnahmepaxis bei Frauen verhindern, denn Informationskampagnen erreichen derzeit bevorzugt die Zielgruppe der Frauen mit geplanten Schwangerschaften und höheren Sozialschichten.

4.1 Wissen und Einnahme von Folsäure

Die bisher in Europa erhobenen Daten lassen eine unzureichende Folsäureversorgung der Schwangeren zu Beginn ihrer Schwangerschaft erkennen. Eine Studie aus Berlin, in der Wöchnerinnen kurz nach der Geburt noch auf der Geburtsstation des Virchow-Klinikums in den Jahren 2011-2014 befragt wurden, zeigte, dass nur 37,8 % der Frauen präkonzeptionell FS eingenommen hatten (123). Eine 2014 veröffentlichte Schweizer Studie verglich eine Gruppe von 287 Frauen aus einem Kantonsspital, die im Jahr 2000 befragt wurden, mit 305 Frauen, die 10 Jahre später befragt wurden und ermittelte einen Anstieg der präkonzeptionellen FE um 13,2 Prozentpunkte von 27,5 % auf 40,7 % (130). Ein Review im British Journal of Gynecology and Obstetrics von 34 Studien, die zwischen 1992 und 2001 in 8 Ländern durchgeführt wurden, zeigte, dass durchschnittlich etwa 25 % der Frauen präkonzeptionell FS einnahmen und dies maximal bei 50 % der Frauen der Fall war (131). In Irland zeigten die Daten von 42.362 Frauen aus den Jahren 2009 bis 2013 aus dem Universitätsklinikum Dublin, das 43,9 % der Frauen präkonzeptionell mit der FE begonnen hatten (127). In Frankreich nahmen laut einer nationalen Befragung lediglich 14,8 % der Frauen FS präkonzeptionell ein (128). Die Daten von annähernd einer halben Millionen Frauen aus England im Jahr 2011/12 ergaben einen Anteil von 31 % der Frauen mit pFE (122). In Italien ermittelte eine Befragung aus den Jahren 2013 und 2014 einen Anteil von 19,4 % Frauen, die präkonzeptionell FS eingenommen hatten (132). Eine 2007 veröffentlichte Studie evaluierte retrospektiv 7 Studien aus dem Norden der Niederlande und ermittelte einen Anteil der Frauen mit pFE von 51 % (133).

Die Häufigkeit der pFE variiert stark je nach Land und Jahr der Befragung. Die hohe Variabilität kann teilweise auf die Methode und das Jahr der Datenerhebung, sowie auf die Effizienz der

jeweiligen Landesempfehlungen zurückgeführt werden. In keinem dieser europäischen Länder wurde zum Zeitpunkt der Befragungen Mehl mit FS angereichert. Nur in England wurde angekündigt eine Mehlanreicherung mit FS in Kürze zu implementieren (134).

Insgesamt lässt sich länderübergreifend feststellen, dass die Empfehlungen zur präkonzeptionell beginnenden FE nicht konsequent umgesetzt werden. Im Anhang in Tabelle 30 ist ein Literaturüberblick zu den aktuellen europäischen Studien zur FE dargestellt.

Die Daten unserer Erhebungen zeigen eine Häufigkeit der präkonzeptionellen FE im Jahr 2019 von 44,7 % (n=449). Dieser Anteil liegt damit etwas über dem Durchschnitt im europäischen Vergleich. Unterschiede könnten vor allem mit dem Jahr der Befragung zusammenhängen. Unsere Datenerhebung erfolgte später als die der anderen Studien. Denkbar ist außerdem, dass Unterschiede in der Häufigkeit der pFE durch das Einzugsgebiets des jeweiligen Krankenhauses der Befragung zustande kommt. In Regionen mit einer höheren Zahl von Frauen mit Migrationshintergrund oder niedrigerem Bildungsstand ist es wahrscheinlich, dass weniger Frauen FS einnehmen. Zusätzlich könnte die Methodik der Datenerhebung Auswirkungen auf die Ehrlichkeit der Antworten gehabt haben. Insbesondere kann die Durchführung -anonym oder im Rahmen eines Interviews- Einfluss auf die Bereitschaft der Teilnehmerinnen haben, offen und ehrlich zu antworten.

Die Berliner Studie, die in den Jahren 2011-2014 ihre Befragung durchführte, kommt auf einen um 6,9 % geringeren Anteil an Frauen mit präkonzeptioneller FE als in unserer Studie (123). Der Unterschied kann auf zwei Faktoren begründet werden: einerseits ist das Jahr der Durchführung der Befragung von Bedeutung und andererseits könnte der höherer Anteil von 26,3 % nicht-deutschen Teilnehmerinnen in der Berliner Studie zu der etwas selteneren FE geführt haben. Unsere Studie erfasste die Nationalität der Teilnehmerinnen nicht, insgesamt liegt der Anteil an Menschen mit Migrationshintergrund in Magdeburg aber mit 15 % deutlich unter dem bundesdeutschen Durchschnitt von 26,6 % (135). Einer Studie aus Amsterdam zeigte, dass Frauen mit Migrationshintergrund, die die Sprache des Landes, in dem sie wohnten, nicht verstanden, signifikant weniger oft FS vor der Empfängnis einnahmen (136).

Unsere Daten zeigen eine hohe Diskrepanz zwischen einem hohen Wissenstand der Frauen und einer deutlich selteneren Umsetzung der Empfehlungen: Ein hoher Prozentsatz der Frauen hatte von FS gehört (94,7 %, n=951) und kannte die Empfehlungen zur FE (90,1 %, n=905). Dennoch nahmen nur 40,3 % (n=396) der Frauen FS perikonzeptionell ein. Unsere Ergebnisse zeigen außerdem, dass Frauen, die von FS und den Einnahmeempfehlungen gehört haben, signifikant häufiger FS einnehmen und damit die Empfehlungen umsetzen. Neun von zehn Frauen (91,2 %, n=916) nahmen FS zu irgendeinem Zeitpunkt in der Schwangerschaft ein, was für eine gute Compliance der in Deutschland lebenden Frauen hinsichtlich der Empfehlungen zur FE spricht. Dennoch ist fraglich, warum trotz

funktionierender Informationskampagnen und guter Compliance immer noch weniger als die Hälfte der Frauen in den ersten vier Wochen der Schwangerschaft den Einnahmeempfehlungen folgen. Die FE ist gerade in diesem Zeitraum essenziell für die effektive Prävention von NRD. Mit Blick auf diese Problematik könnte der Informationszeitpunkt eine bedeutende Rolle spielen. Nur 37,5 % (n=377) der Frauen in unserer Erhebung gaben an, bereits vor Beginn der Schwangerschaft alle Informationen zur FS vom Arzt erhalten zu haben, 59,0 % (n=592) erhielten die Informationen erst nach Beginn der Schwangerschaft. Ärzt:innen scheinen eine FE nur bei ausdrücklich formuliertem Kinderwunsch bereits präkonzeptionell zu empfehlen. Die postkonzeptionelle FE beginnt bei 86,3 % (n=404) der befragten Frauen erst nach der fünften Schwangerschaftswoche und eine präventive Wirkung für die Entstehung eines NRD ist damit nicht mehr gegeben.

4.1.1 Abhängigkeit von soziodemographischen Merkmalen

Internationale Studien zeigen, dass die in Europa praktizierte freiwillige FE vor der Schwangerschaft an ihre Grenzen stößt. Limitierende Faktoren stellen ungeplante Schwangerschaften, ein niedrigerer Bildungsgrad, Teenagerschwangerschaften sowie ein Migrationshintergrund für die präkonzeptionelle Compliance junger Frauen dar.

4.1.1.1 Alter

Studien aus China und Japan zeigen, dass vor allem junge Frauen seltener FS substituieren (137–139). Beide Länder reichen derzeit ebenfalls keine FS in Mehl an, sondern setzen auf Informationskampagnen. Auch in unserer Studie nahm keine der Frauen unter 18 Jahre perikonzeptionell FS ein und bei den unter 24-Jährigen waren es lediglich 12,8 %.

Ein Grund könnte die deutlich geringere Rate an geplanten Schwangerschaften bei jungen Frauen sein. In einer Studie von Sriprasert et al. aus Thailand haben weniger als die Hälfte der Frauen unter 24 Jahren ihre Schwangerschaft geplant, verglichen mit weniger als ein Fünftel ungeplanter Schwangerschaften unter den 30 bis 34-jährigen (140). Auch eine Studie aus England zeigt einen Anteil ungeplanter Schwangerschaften von etwa 50 % (141). Frauen mit ungeplanten Schwangerschaften erfahren häufig erst nach Feststellung der Schwangerschaft von der notwendigen Folsäureprophylaxe, sind aber gleichzeitig deutlich mehr Risikofaktoren wie Rauchen oder ungesunde Ernährung für ein Kind mit einem NRD ausgesetzt (142). Zusätzlich haben Frauen unter 18 Jahren ein stärkeres Risiko vorzeitiger Wehen und einer Frühgeburtlichkeit (143). Daher könnten gerade diese jungen Frauen von einer Folsäureprophylaxe profitieren.

Unsere Daten zeigen auch, dass Frauen zwischen 30 und 34 signifikant häufiger Kenntnisse über FS und die Einnahmeempfehlungen haben, ihre Schwangerschaft häufiger planen und

FS oft bereits präkonzeptionell einnehmen. Ältere Frauen profitieren von einem oftmals höheren Bildungsstand und der Möglichkeit - im Rahmen der Schwangerschaftsplanung - über fehlbildungspräventive Maßnahmen informiert zu werden.

4.1.1.2 Bildung

Die Untersuchung der Kenntnisse über FS und die Einnahmep Praxis der Frauen zeigt die hohe Bedeutung des Faktors Bildung. Wöchnerinnen mit höherer Bildung haben häufiger Kenntnisse über FS und führen demzufolge häufiger eine pFE als Frauen mit niedrigerem Bildungsniveau durch. Auch Frauen mit Abitur oder Universitätsabschluss kennen die Empfehlungen zur FE häufiger als Frauen ohne Schul- oder Ausbildungsabschluss. Es kannten 96,7 % der Frauen mit Hochschulabschluss den Begriff FS und 94,9 % waren über die entsprechende Empfehlung zur Einnahme informiert. Wesentlich weniger Kenntnisse über FS hatten Frauen mit keinem Abschluss. Nur 55,9 % der Frauen hatten von den Einnahmeempfehlungen gehört und 8,1 % supplementierten FS in der Phase, in der sich das Neuralrohr schließt. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in den meisten Arbeiten zur Einnahme von FS, so auch in einer Studie aus China, die 2008/09 4290 Frauen befragte (144) und einer 2015 erschienen Studie aus Italien mit 2301 Teilnehmerinnen (145). Frauen mit höherem Bildungsniveau planen ihre Schwangerschaft häufiger, informieren sich über fehlbildungsprophylaktische Maßnahmen für eine Schwangerschaft und versorgen sich mit Informationsmaterialien.

4.1.1.3 Schwangerschaftsplanung

In unserer Befragung 2019 gaben 73,8 % der Frauen an, ihre Schwangerschaft geplant zu haben während 26,2 % der Frauen diese nicht planten. Diese prozentuale Verteilung stimmt unter anderem mit Daten aus Deutschland (123), Frankreich (128), den Niederlanden (133) und Australien (146) überein. Der Anteil der Frauen, die ihre Schwangerschaft geplant hatten, nahm mit dem Alter und dem Bildungsgrad zu (69, 147). Außerdem planten Frauen, die noch kein Kind bekommen hatten, sowie Frauen, die bereits eine oder mehrere Fehlgeburten hatten, häufiger ihre Schwangerschaft (148).

Diese Ergebnisse entsprechen unseren Daten. Frauen, die ihre Schwangerschaft planen, haben öfter Wissen über FS und die Einnahmeempfehlungen und nehmen FS auch häufiger ein. Hingegen nahmen nur 3,1 % der Frauen mit einer ungeplanten Schwangerschaft FS perikonzeptionell ein.

Unsere Regressionsanalyse zeigte, dass die Schwangerschaftsplanung unabhängig von anderen soziodemografischen Faktoren die entscheidendste Prädiktorvariable für pFE ist. Dieses Ergebnis verdeutlicht die Wichtigkeit einer Schwangerschaftsplanung für die Prävention von Fehlbildungen beim Kind. Die Bereitschaft zur FE bei den befragten Frauen

war vorhanden, das verdeutlicht der hohe Anteil an postkonzeptioneller FE. Informationen zur Folsäureprävention scheinen die Frauen jedoch erst nach Beginn der Schwangerschaft zu erreichen. Effektiver könnte es sein, alle Frauen im reproduktiven Alter über die Notwendigkeit einer FE in den ersten Wochen der Schwangerschaft zu informieren, um zu verhindern, dass die Frauen erst bei ihrem ersten Vorsorgetermin in der Schwangerschaft von der notwendigen FE erfahren. Informationen müssten sich beispielsweise auch mehr an Frauen ohne sicheren Konzeptionsschutz richten, um mehr Frauen mit ungeplanten Schwangerschaften zu erreichen.

4.1.1.4 Aktuelles Schwangerschaftsergebnis

Ob eine Folsäuresubstitution während der Schwangerschaft einer Frühgeburt und einem geringen Geburtsgewicht vorbeugen kann wird kontrovers diskutiert (68, 69). In unseren Ergebnissen zeigten sich keine Auswirkungen einer pFE auf das Geburtsalter oder das Geburtsgewicht. Eine Studie aus Ungarn- welche eine signifikante Assoziation zwischen keiner FE und einer Frühgeburtlichkeit, sowie einem geringem Geburtsgewicht festgestellt hatte- erfasste insgesamt 38.151 Neugeborene (68).

Eine Gesamtzahl von 14 Frühgeburten und 33 Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht in unserer Studie war zu klein, um etwaige Auswirkungen von FS auf die Frühgeburtlichkeit zu erfassen.

4.1.1.5 Vorangegangene Geburten

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Mütter, die bereits drei oder mehr Kinder geboren haben, seltener von FS und den Einnahmeempfehlungen wussten. Diese Frauen nahmen auch weniger häufig FS-Präparate ein als Erstgebärende. Ähnliche Daten finden sich auch in Studien aus anderen Ländern wie Frankreich und Norwegen (149, 150). Ursächlich könnte bei drei oder mehr Kindern eine weniger aktive Familienplanung sein und eine geringere Auseinandersetzung mit der Fehlbildungsprävention. Eigene gesunde Kinder könnten viele Mütter veranlassen, zu glauben, dass nach Kindern ohne Fehlbildung auch die Folgenden nicht betroffen sein werden. Zusätzlich könnten Frauen mit vorangegangenen Schwangerschaften, in der Frühschwangerschaft weniger häufig Ärzt:innen aufsuchen, da sie annehmen, aufgrund der letzten Schwangerschaften schon ausreichendes Wissen zu haben. Frauen mit vorangegangenen Geburten planten in anderen Studien ihre Schwangerschaften weniger häufig (148, 151, 152). Das zeigen auch unsere Daten. Es könnte nicht erforderlich sein, eine präzise Planung für ein weiteres Kind vorzunehmen, wenn bereits Kinder vorhanden sind und eine entsprechende Ausrichtung des Lebens auf die Elternschaft besteht.

4.1.1.6 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren für kindliche Fehlbildungen zählen die vorangegangene Geburt eines Kindes mit kongenitaler Anomalie oder das Auftreten angeborener Erkrankungen in der Familie (153–156). Für Frauen mit prädisponierenden Risikofaktoren für NRD oder früheren Aborten ist eine Prävention mit FS besonders wichtig.

Jede fünfte Teilnehmerin unserer Studie hatte bereits eine oder mehrere Fehlgeburten, in andere Studien konnten ähnliche Ergebnisse gezeigt werden (157, 158). Eine 2021 im Lancet veröffentlichte Übersichtsarbeit, die neun Studien und insgesamt 4.638.974 Schwangerschaften einschloss, ermittelte eine Abortrate von 15,3 % (159). Das Wissen über FS und die Einnahmeempfehlungen von Frauen mit vorherigen Aborten in unserer Studie unterschied sich nicht im Vergleich mit anderen Teilnehmerinnen. Eine plausible Erklärung für das Fehlen signifikanter Unterschiede könnte die bereits hohe Bekanntheit der Einnahmeempfehlungen (90,2 %) in der untersuchten Kohorte sein, was eine wesentliche Verbesserung schwierig machte. Die Umsetzung der pFE erfolgte jedoch bei Frauen mit vorangegangenen Aborten signifikant häufiger ($p=0,030$). Nach vorangegangenen Fehlgeburten planten die Frauen ihre nächste Schwangerschaft häufiger ($p<0,001$) und setzten die Fehlbildungsprävention mit FS bereits vor Konzeption um.

Der Anteil eigener Kinder mit angeborenen Fehlbildungen oder aufgetretener angeborener Erkrankungen in der Familie betrug in unserer Studie 3,1 % bzw. 5,7 %. Wir unterschieden in unserer Befragung nicht, ob die aktuelle Geburt betroffen war, oder ob die Kinder mit KA aus vorangegangenen Schwangerschaften stammten. Im Erhebungsjahr unserer Studie registrierte das FBM Sachsen-Anhalt für die Region eine Häufigkeit von 37,5 Kindern mit KA pro 1000 Geburten (121). Europaweit wurden 2005 bis 2009 26,9 Kindern mit KA pro 1000 Geburten ermittelt (160).

Die Vermutung, dass Frauen mit eigenen Kindern mit KA oder betroffenen Kindern in der Familie sich häufiger über mögliche fehlbildungsprophylaktische Maßnahmen informierten, konnte nicht bestätigt werden. In unserer Kohorte nahmen betroffene Frauen nicht häufiger FS ein. Eine mögliche Ursache könnte die geringe Anzahl an Frauen mit betroffenen Kindern sein, was signifikante Ergebnisse möglicherweise verhinderte.

Eine Teilnehmerin mit einem leiblichen Kind mit einem NRD nahm die empfohlene erhöhte Dosis von 4 mg pro Tag ein.

4.2 Historischer Vergleich mit Daten aus dem Jahr 2000 in Sachsen-Anhalt

Trotz der Informationskampagnen zeigen die vom Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt erhobenen Daten keine Reduktion der NRD-Häufigkeiten in den letzten 20 Jahren.

4.2.1 Folsäurekenntnisse und -einnahme

Eine deutliche Steigerung der FE lässt sich im Vergleich mit den Daten aus dem Jahr 2000 feststellen. Die pFE stieg von 9,8 % im Jahr 2000 um 30,5 Prozentpunkte auf 40,3 %. Die postkonzeptionelle Einnahme stieg im gleichen Zeitraum von 75,3 % auf 91,2 % und konnte damit ebenfalls deutlich verbessert werden. Auch in anderen Ländern lassen sich ähnliche Entwicklungen feststellen. Eine Schweizer Studie ermittelte beispielsweise einen Anstieg der präkonzeptionellen FE von 25,5 % im Jahr 2000 auf 40,7 % im Jahr 2010 (130). Eine große Studie mit insgesamt 61.056 Teilnehmerinnen aus Dublin ermittelte zwischen den Jahren 2000 und 2007 einen Anstieg der FS Einnahme von 17 % auf 35 % (161).

2019 begannen Frauen in Deutschland durchschnittlich zu einem früheren Zeitpunkt in der Schwangerschaft mit der FE, die Mehrzahl der Frauen begann schon zwischen der 5. und 8. SSW. Im Jahr 2000 begannen die meisten Frauen erst nach der 9. SSW mit der FE. Dies hängt vermutlich mit der durch moderne Methoden möglichen früheren Feststellung der Schwangerschaft zusammen, die in der Folge auch zu einer früher beginnenden Einnahme des Vitamins führt.

Die ärztliche Aufklärung der Frauen zur Prävention der NRDs mit FS konnte in den letzten 19 Jahren verbessert werden. Der Anteil der Frauen, die vor der Schwangerschaft über FS informiert wurden, stieg um 26,3 %.

37,5 % der Frauen gaben 2019 an, bereits vor der Schwangerschaft von den Ärzt:innen über die erforderliche FE aufgeklärt worden zu sein, während 59,0 % alle erforderlichen Informationen erst nach Beginn der Schwangerschaft erhielten. 19 Jahre zuvor informierten die Ärzt:innen nur 11,2 % der Frauen vor Beginn der Schwangerschaft, 64,1 % der Frauen und damit 5,1 % mehr als im Jahr 2019, wurden nach Beginn der Schwangerschaft von den Ärzt:innen informiert. Anzunehmen ist, dass das ärztliche Personal aktuell den Schwerpunkt darauf legt die Informationen zur FE bereits vor Eintritt der Schwangerschaft zu vermitteln. Deshalb werden aktuell weniger Frauen nach der Konzeption zur FE aufgeklärt, da das Unterrichten der Einnahmeempfehlungen teilweise bereits präkonzeptionell erfolgte.

Insgesamt lässt sich eindeutig feststellen, dass immer noch ein zu geringer Teil der Frauen präkonzeptionell zur FE informiert wird. Es sollten mindestens jene 71,4 % der Frauen mit geplanten Schwangerschaften präkonzeptionell informiert werden. Eine Schwierigkeit könnte sein, dass nicht jede Frau mit der Planung ihrer Schwangerschaft auch an ihre:n Gynäkolog:in

herantritt. Eine 2013 veröffentlichte Studie mit 22.925 Frauen aus ganz Europa zeigte, dass 56 % der Frauen, die ihre Kontrazeption absetzten, zuvor keine Ärzt:in aufgesucht hatten (124). Langfristig sollte daher im Rahmen der jährlichen Kontrolluntersuchung eine Unterrichtung aller Frauen im reproduktiven Alter erwogen werden.

4.2.2 Soziodemographische Merkmale

Die Kohorten aus den Jahren 2000 und 2019 unterscheiden sich in Bezug auf das Alter der Mütter sowie den Schul- und Berufsabschluss. Die Wöchnerinnen im Jahr 2019 waren im Durchschnitt älter als 19 Jahre zuvor. Während im Jahr 2000 die meisten Frauen im Alter von 25 bis 29 ein Kind bekamen, waren die Frauen in der aktuellen Befragung meist zwischen 30 und 34 Jahre alt. Bei der Geburt ihrer Kinder betrug das mittlere Alter der Frauen im Jahr 2019 30,4 Jahre. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den 2017 erhobenen Daten des statistischen Landesamt, das in Sachsen-Anhalt ein durchschnittliches Alter der Mutter von 30,1 Jahren bei der Geburt ihres Kindes ermittelte (162). Das Alter der Mütter liegt damit in Sachsen-Anhalt etwas unter dem bundesdeutschen Schnitt von 31,2 Jahren. Die Zahlen des statistischen Bundesamts zeigen ebenfalls eine ähnliche Entwicklung des Alters der Mutter zu immer älter werden Frauen bei der Geburt ihres Kindes (163).

Während im Jahr 2019 32,9 % der Frauen einen Universitätsabschluss hatten, war der Anteil der Frauen im Jahr 2000 mit 15,5 % nur etwa halb so groß. Auch diese Entwicklung spiegelt sich in den Daten des statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2018 für Deutschland wider: 30 % der 30- bis 34-jährigen Frauen hatten hier einen Hochschulabschluss (164).

Der Anteil ungeplanter Schwangerschaften (25 %) veränderte sich im Laufe der letzten 19 Jahre nicht. Die Berliner Studie über FE ermittelte 2011 bis 2014 ebenfalls eine Rate von 25 % ungeplanter Schwangerschaften (123). Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) stellte 2016 in telefonischen Interviews bei 4002 Frauen im Alter von 20 bis 44 Jahren eine Rate von 33,7 % ungeplanter Schwangerschaften in den Bundesländern Sachsen, Niedersachsen, Berlin und Baden-Württemberg fest (165). Eine mögliche Erklärung dieser Schwankung könnte auf die unterschiedliche Erhebungsmethode zurückzuführen sein. Während die BZgA fragte, ob eine Schwangerschaft „nicht auf den Zeitpunkt gewollt war“, wurde bei unserer Studie nach einer „ungeplanten“ Schwangerschaft gefragt.

2018 ermittelte eine im Lancet erschienene Übersichtsarbeit zur weltweiten Entwicklung ungeplanter Schwangerschaften über einen Zeitraum von 10 Jahren ebenfalls eine stagnierende Anzahl ungeplanter Schwangerschaften in Westeuropa. Weltweit nimmt die Zahl weiterhin ab (166).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass in Deutschland die Rate ungeplanter Schwangerschaften seit einigen Jahren auf einem vergleichsweise niedrig stabilen Niveau bleibt (29,2 % im Jahr 2000

und 26,2 % in 2019). In westlichen Ländern wird von Eltern oft angestrebt, den Abstand zwischen Geburten zu kontrollieren. Dennoch kommt es zu einer gewissen Rate ungeplanten Schwangerschaften. Dies kann daran liegen, dass Verhütungsmethoden eine Fehlerquote aufweisen und nicht immer korrekt und konsequent angewendet werden. Fraglich ist, wie stark weitere Aufklärungsarbeit den Anteil ungeplanten Schwangerschaften senken kann. Ein Handlungsansatz zur häufigeren Umsetzung pFE durch Verringerung ungeplanter Schwangerschaften wäre damit nur schwer umsetzbar.

4.2.3 Entwicklung der Folsäureeinnahme in den unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen

4.2.3.1 Alter

Bei der Analyse der Entwicklung der pFE von 2000 bis 2019 konnte festgestellt werden, dass es in allen Altersklassen zu einer verbesserten Einnahme kam. Die deutlichste Verbesserung konnte in der Gruppe der Frauen zwischen 29 und 35 Jahren erzielt werden. Nahmen zum Beispiel im Jahr 2000 nur 7,9 % der Frauen zwischen 35 und 39 Jahren perikonzeptionell FS ein, so waren es 2019 bereits 50,0 %. In der Studie konnte keine Verbesserung der pFE in den letzten 19 Jahren bei Frauen unter 18 Jahren und über 40 Jahren festgestellt werden. Ein Grund für das Fehlen von Verbesserungen bei Frauen unter 18 Jahren ist die geringe Anzahl geplanter Schwangerschaften in diesem Alterssegment, was zu einer unzureichenden Information durch Gynäkolog:innen über Präventionsmaßnahmen bezüglich NRD führt. Bei Frauen über 40 Jahren, die noch Kinder bekommen, ist eine geringere Überzeugung hinsichtlich der Notwendigkeit von NRD-Prävention zu vermuten, da einige bereits gesunde Kinder geboren haben.

4.2.3.2 Bildung

Eine Zunahme der pFE im Vergleich 2000/2019 ließ sich vor allem bei höher gebildeten Frauen mit Abitur oder Universitätsabschluss feststellen. Die Informationskampagnen scheinen vor allem Frauen mit hohem Bildungsniveau zu erreichen. Hier ist davon auszugehen, dass bei höherem Bildungsgrad eine ausgeprägtere Bereitschaft zur selbständigen Informationsbeschaffung vorliegt.

4.2.3.3 Schwangerschaftsplanung

In der Gruppe der Frauen mit geplanten Schwangerschaften konnte 2019 im Vergleich mit dem Jahr 2000 eine um 40,9 Prozentpunkte verbesserte pFE festgestellt werden. In der Gruppe der Frauen mit ungeplanten Schwangerschaften konnte kein Anstieg der pFE verzeichnet werden. Nur 3,2 % der 2019 befragten Frauen, die ungeplant schwanger

geworden waren, hatten FS präkonzeptionell eingenommen. Deutlich wird, dass die pFE fast ausschließlich von Frauen im Rahmen der Schwangerschaftsplanung umgesetzt wird. Die Informationskampagnen erreichen nicht die Zielgruppe aller Frauen im reproduktiven Alter. Zielführender wäre eine Aufklärungsstrategie, die sich gerade auf sehr junge Frauen, Frauen über 40 Jahre und Frauen mit niedrigem formalem Bildungsgrad fokussiert.

4.2.3.4 Vorgegangene Geburten

In der Gruppe der Erstgebärenden konnte die deutlichste Entwicklung zu einer häufigeren pFE festgestellt werden. Diese Frauen erreicht vermutlich besonders häufig Informationsmaterial, da sie aufgrund ihrer Unerfahrenheit rechtzeitig die Beratung durch die Gynäkolog:innen suchen und deren Empfehlungen befolgen. In der Studie konnte bei Frauen mit drei oder mehr Kindern keine Verbesserung der FS-Einnahmehäufigkeit festgestellt werden. Die Überzeugung, bereits ausreichend Wissen zu haben, und die Annahme, dass auch das nächste Kind gesund sein wird, könnten Gründe für das Fehlen von Verbesserungen in dieser Gruppe sein. Um ein Verpassen des optimalen Zeitpunktes für eine erneute Substitution zu verhindern, könnte ein häufigeres Erfragen eines weiteren Kinderwunsches durch Gynäkolog:innen hilfreich sein.

4.2.3.5 Risikofaktoren

In allen Gruppen der Frauen mit Risikofaktoren konnte im Jahr 2019 eine Verbesserung der pFE im Vergleich zum Jahr 2000 festgestellt werden. Frauen mit Fehlgeburten, eigenen Kindern mit einer kongenitalen Anomalie oder Anomalien in der Familie konsultieren wahrscheinlich regelmäßig Gynäkolog:innen bei Kinderwunsch und sind bereit, die Empfehlungen auch umzusetzen. Die deutlich verbesserte Aufklärungsarbeit der Gynäkolog:innen wird hier deutlich. Frauen mit einem Risiko für die Schwangerschaft werden häufiger rechtzeitig über die Möglichkeit der Prävention von NRD informiert.

4.3. Stärken und Schwächen der Studie

Eine wichtige Stärke unserer Studie ist der große Stichprobenumfang von 1004 Frauen. 94,4 % der befragten Frauen beantworteten unseren Fragebogen und dabei wurden 37 % aller Frauen erreicht, die während des Studienzeitraums in einer der drei Geburtskliniken in Magdeburg ein Kind zur Welt brachten. Diese Faktoren sind Indizien sowohl für eine starke externe Validität als auch für die Repräsentativität der Stichprobe für den Studienzeitraum.

Ein und dieselbe Person führte die Befragungen durch, sodass Ergebnisverzerrungen durch unterschiedliche interviewende Personen vermieden werden konnten.

Durch die Nutzung des gleichen Fragebogens ist die Vergleichbarkeit der aktuellen Daten aus 2019 mit denen der Kohorte aus dem Jahr 2000 gegeben. Eine weitere Stärke der Studie ist die Durchführung in einer der beiden Überwachungsregionen für angeborenen Fehlbildungen in Deutschland. Vor diesem Hintergrund konnte die Korrelation zwischen niedriger Häufigkeit der pFE und konstant bleibender Prävalenz von NRD in der Studienregion in den letzten 20 Jahren bestätigt werden.

Eine mögliche Fehlerquelle der Studie besteht darin, dass die Antworten über die Einnahme von FS auf Selbstauskünften beruhten. Es konnte nicht überprüft werden, ob die Angaben zur FE mit dem tatsächlichen Einnahmeverhalten übereinstimmen. Die Mehrheit der Frauen war sich der Bedeutung der FE während der Schwangerschaft bewusst. Diese soziale Wünschbarkeit kann zu einer Abweichung der entsprechenden Angaben vom tatsächlichen Einnahmeverhalten führen. Wir gehen davon aus, dass die tatsächliche FE niedriger war als es die Ergebnisse unserer Umfrage ausweisen. Eine weitere Limitation unserer Befragung ergibt sich aus der Verwendung des nicht aktualisierten Fragebogens aus dem Jahr 2000, um eine Vergleichbarkeit beider Kohorten (2000/2019) zu gewährleisten. Daher waren Fragen nach weiteren Einflussfaktoren auf die pFE wie beispielsweise einem möglichen Migrationshintergrund, Risikofaktoren wie Rauchen und Alkoholkonsum und Informationsquellen aus neueren sozialen Medien, wie Instagram und Tiktok, nicht Teil des Fragebogens.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse unserer Befragung zeigen eine Verbesserung der pFE in den letzten 20 Jahren. Insgesamt ist die pFE der Frauen im reproduktiven Alter aber unzureichend. Die nicht abnehmende Prävalenz der NRDs in unserer Studienregion zeigt deutlich die Limitationen der Informationskampagnen in Deutschland. Die Aufklärung über entsprechende Einnahmeempfehlungen erfolgt überwiegend erst nach Feststellung der Schwangerschaft. Vielen Frauen ist daher die Wichtigkeit der FE in den ersten vier Schwangerschaftswochen nicht bewusst. Zusätzlich erreichen die Informationen Frauen mit ungeplanten Schwangerschaften nicht. Das aus medizinischer Sicht anzustrebende Ziel einer täglichen FE bei allen Frauen im reproduktiven Alter wird bisher nicht erreicht. Um ein genaueres Verständnis darüber zu erlangen, ob und wie diese Zielgruppe erreicht werden kann, ist eine Querschnittsstudie erforderlich, die die Häufigkeit von FE bei Frauen im reproduktiven Alter ohne konkreten Kinderwunsch erfasst.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass verschiedene Ansatzpunkte der Informationskampagnen verbessert und parallel andere ergänzende Ansätze zur NRD-Prävention in Betracht gezogen werden sollten:

Ein erster wichtiger Ansatzpunkt für eine verbesserte Informationsvermittlung sind niedergelassene Gynäkolog:innen, deren Informationen aufgrund der hohen Fachkompetenz und damit verbundenen Glaubwürdigkeit sehr wirkungsvoll sind. In den Praxen sollten Aushänge in den Wartezimmern angebracht werden und Informationen zur Fehlbildungsprävention ausliegen, die auch die Zielgruppe der jungen Frauen ohne Kinderwunsch ansprechen. Zusätzlich sollte das ärztliche Fachpersonal proaktiv informieren: Vor allem Frauen mit niedrigem Bildungsstand, Frauen unter 18 und über 40 Jahren, sowie Multipara müssen aufgeklärt werden. Die jährliche Vorsorgeuntersuchung oder ein ärztliches Gespräch über Verhütungsmethoden kann sich dafür eignen. Insbesondere beim Absetzen von Kontrazeptiva oder der Verwendung einer Verhütungsmethode mit hohem Pearl-Index sind Informationen über FS-Supplementation notwendig.

Hinweise zur FS-Prophylaxe könnten beispielsweise auch auf Beipackzetteln hormoneller Kontrazeptiva, des Intrauterinpessars oder auf Kondomverpackungen aufgeführt werden. Weiterhin ist Öffentlichkeitsarbeit von staatlichen Trägern wie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) notwendig. Eine mögliche Erweiterung der Zielgruppenansprache kann durch die Implementierung von Social-Media-Kampagnen auf Plattformen wie Tiktok und Instagram erfolgen, bei denen Influencer:innen als Mittel fungieren. Auf diese Weise kann eine größere Reichweite bei der angestrebten Zielgruppe erreicht werden.

Die Fehlbildungsprävention nimmt in der fachärztlichen Ausbildung in den Kliniken der Gynäkologie und Geburtshilfe nur einen untergeordneten Stellenwert ein und wird in der Weiterbildungsordnung nicht explizit aufgeführt. Eine obligatorische Integration in den fachärztlichen Ausbildungskatalog könnte zu einem verbesserten Verständnis und einer damit verbundenen sachgerechteren Informationsvermittlung der zukünftigen ambulant tätigen Ärzt:innen führen.

Nur 1,9 % der Teilnehmerinnen hatten vor der Schwangerschaft ihre Informationen zur FE von den Partner:innen erhalten. Die Aufklärung der Partner:innen, beispielsweise mit ausliegendem Informationsmaterial bei Hausärzt:innen, könnte ein weiterer Ansatzpunkt sein. Eine frühzeitige Thematisierung der Fehlbildungsprävention in der Schule im Rahmen der Sexualaufklärung im Unterricht kann ebenfalls eine zusätzliche Maßnahme sein.

Weitere Forschungsarbeiten, die sich auf die Identifizierung der effektivsten Informationsquellen und praktisch umsetzbaren Verbesserungsmöglichkeiten der Wissensvermittlung konzentrieren, könnten einen zielgerichteten Ansatz bieten.

Die von zahlreichen Expert:innen geforderte obligatorische Anreicherung von Grundnahrungsmitteln wie Mehl mit FS (11, 110, 122, 167) sollte in Zukunft als ergänzender Ansatz in Deutschland berücksichtigt werden. Mit dieser Maßnahme können die Grenzen der bisherigen nicht ausreichend wirksamen Informationskampagnen überwunden werden, die bisher durch das individuelle Gesundheitsverhalten der Frauen limitiert waren. Eine 2021 veröffentlichte Studie ermittelte, dass die Nichtanreicherung von Mehl mit FS zu schätzungsweise 15.000-20.000 vermeidbaren NRD-Schwangerschaften in der EU zwischen 1998 und 2017 geführt hat (168). 1000 betroffene Schwangerschaften in der EU könnten jedes Jahr durch eine Lebensmittelsupplementierung verhindert werden (168).

5. Zusammenfassung

Seit 1991 ist wissenschaftlich belegt, dass ein Teil der Neuralrohrdefekte (NRD) durch perikonzeptionelle Folsäureeinnahme verhindert werden kann (1). Seit 20 Jahren bestehen Informationskampagnen zur Folsäureeinnahme in Deutschland. Die Anzahl der NRD-Schwangerschaften ist dennoch gleichbleibend (11). In Ländern in denen Mehl mit Folsäure angereicht wird, sinkt die Prävalenz der NRD hingegen (169–171). Auch andere kongenitale Fehlbildungen treten in diesen Ländern seltener auf (58–63).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit führten wir eine fragebogengestützte Querschnittsstudie im Zeitraum von Januar bis Ende August 2019 in den drei Geburtskliniken in Magdeburg (UFK Magdeburg, Klinikum Magdeburg, Krankenhaus St. Marienstift) durch und ermittelten die Prädiktoren und die Häufigkeit der Folsäureeinnahme der teilnehmenden 1004 Frauen.

40,3 % der Teilnehmerinnen nahmen Folsäure perikonzeptionell ein. Die statistische Analyse zeigte, dass signifikant weniger Frauen mit niedrigem Bildungsstand, ungeplanten Schwangerschaften, mehr als drei vorangegangenen Geburten und niedrigem Alter (<18 Jahre) Folsäure wie empfohlen substituierten. Die Schwangerschaftsplanung stellte einen von anderen Faktoren unabhängigen Prädiktor für die perikonzeptionelle Folsäureeinnahme dar. Ärzt:innen wurden als die häufigste und Partner:innen als seltene Informationsquelle ermittelt.

Unsere erhobenen Daten verglichen wir mit Daten eines Patientinnenkollektivs aus dem Jahr 2000, um die Entwicklung der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme (pFE) im zeitlichen Verlauf zu ermitteln. Die pFE stieg signifikant um 30,5 % im Zeitraum von 19 Jahre.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass sich die praktische Umsetzung der FS-Einnahmeempfehlungen verbessert hat, aber weiterhin vorrangig Frauen mit geplanten Schwangerschaften durch Informationskampagnen erreicht werden. Insgesamt ist die perikonzeptionelle Folsäureversorgung in unserer Studienregion unzureichend und somit die stagnierende Zahl von NRDs erklärbar.

Eine gezielte Wissensvermittlung und eine Aufklärung über die Bedeutsamkeit der entsprechenden praktischen Umsetzung im Rahmen des individuellen Gesundheitsverhaltens sollte u.a. regelmäßig in gynäkologischen und allgemeinmedizinischen Praxen im Rahmen der jährlichen Vorsorgeuntersuchungen und über soziale Medien durchgeführt werden und sich auch an Frauen richten, die aktuell keine Schwangerschaft planen.

Ein ergänzender Ansatz durch eine Mehlanreicherung mit FS muss in Betracht gezogen werden, um Limitationen der aktuellen Informationskampagnen zu vermindern.

6. Literaturverzeichnis

1. MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338(8760): 131–7.
2. Wilson RD, Audibert F, Brock J-A, et al.: Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37(6): 534–52.
3. Barker M, Dombrowski SU, Colbourn T, et al.: Intervention strategies to improve nutrition and health behaviours before conception. *The Lancet* 2018; 391(10132): 1853–64.
4. Obeid R, Schön C, Wilhelm M, Pietrzik K, Pilz S: The effectiveness of daily supplementation with 400 or 800 µg/day folate in reaching protective red blood folate concentrations in non-pregnant women: a randomized trial. *Eur J Nutr* 2018; 57(5): 1771–80.
5. Dean JH, Pauly R, Stevenson RE: Neural Tube Defects and Associated Anomalies before and after Folic Acid Fortification. *J Pediatr* 2020; 226: 186-194.e4.
6. Mosley BS, Cleves MA, Siega-Riz AM, et al.: Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States. *Am J Epidemiol* 2009; 169(1): 9–17.
7. Kancherla V, Botto LD, Rowe LA, et al.: Preventing birth defects, saving lives, and promoting health equity: an urgent call to action for universal mandatory food fortification with folic acid. *The Lancet Global Health* 2022; 10(7): e1053-e1057.
8. Smith AD, Sobczyńska-Malefora A, Green R, Reynolds EH, Refsum H: Mandatory food fortification with folic acid. *The Lancet Global Health* 2022; 10(10): e1389.
9. Kancherla V, Botto LD, Rowe LA, et al.: Mandatory food fortification with folic acid - Authors' reply. *The Lancet Global Health* 2022; 10(10): e1391-e1392.
10. Bundesinstitut für Risikobewertung: Nutzen-Risiko-Abwägung einer flächendeckenden Anreicherung von Mehl mit Folsäure: Stellungnahme Nr. 027/2017 des BfR vom 13. September 2017. otw1OpenAgrar - Bundesinstitut für Risikobewertung.

11. Khoshnood B, Loane M, Walle H de, et al.: Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ* 2015; 351: h5949.
12. Lucock M: Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Genet Metab* 2000; 71(1-2): 121–38.
13. Ebara S: Nutritional role of folate. *Congenit Anom (Kyoto)* 2017; 57(5): 138–41.
14. Hubner RA, Houlston RS: Folate and colorectal cancer prevention. *Br J Cancer* 2009; 100(2): 233–9.
15. Pfeiffer CM, Osterloh JD, Kennedy-Stephenson J, et al.: Trends in circulating concentrations of total homocysteine among US adolescents and adults: findings from the 1991-1994 and 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Clin Chem* 2008; 54(5): 801–13.
16. Haidar J: Prevalence of Anaemia, Deficiencies of Iron and Folic Acid and Their Determinants in Ethiopian Women. *J Health Popul Nutr* 2010; 28(4): 359–68.
17. McNulty H, Pentieva K: Folate bioavailability. *Proc Nutr Soc* 2004; 63(4): 529–36.
18. Hannon-Fletcher MP, Armstrong NC, Scott JM, et al.: Determining bioavailability of food folates in a controlled intervention study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(4): 911–8.
19. Green R, Datta Mitra A: Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. *Med Clin North Am* 2017; 101(2): 297–317.
20. Desrosiers TA, Siega-Riz AM, Mosley BS, Meyer RE: Low carbohydrate diets may increase risk of neural tube defects. *Birth Defects Res* 2018; 110(11): 901–9.
21. Hanachi M, Dicembre M, Rives-Lange C, et al.: Micronutrients Deficiencies in 374 Severely Malnourished Anorexia Nervosa Inpatients. *Nutrients* 2019; 11(4).
22. Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN: Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31(4): 311–9.
23. Rubini E, Schenkelaars N, Rousian M, et al.: Maternal obesity during pregnancy leads to derangements in one-carbon metabolism and the gut microbiota: implications for fetal development and offspring wellbeing. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 227(3): 392–400.
24. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA: Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343(22): 1608–14.

25. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al.: Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *The Lancet Neurology* 2011; 10(7): 609–17.
26. Gunter EW, Bowman BA, Caudill SP, Twite DB, Adams MJ, Sampson EJ: Results of an international round robin for serum and whole-blood folate. *Clin Chem* 1996; 42(10): 1689–94.
27. Wilson RD, O'Connor DL: Guideline No. 427: Folic Acid and Multivitamin Supplementation for Prevention of Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2022; 44(6): 707-719.e1.
28. Koletzko B, Kries R von: Prävention von Neuralrohrdefekten durch Folsäurezufuhr in der Frühschwangerschaft. Gemeinsame Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, Gynäkologie und Geburtshilfe, Humangenetik, Kinderheilkunde. Gesellschaft für Neuropädiatrie. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1995; 35(1): 2–5.
29. Gomes S, Lopes C, Pinto E: Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. *Public Health Nutr* 2016; 19(1): 176–89.
30. Krawinkel MB, Strohm D, Weissenborn A, et al.: Revised D-A-CH intake recommendations for folate: how much is needed? *Eur J Clin Nutr* 2014; 68(6): 719–23.
31. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S137-S143.
32. Brämswig S, Prinz-Langenohl R, Lamers Y, et al.: Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women. *Int J Vitam Nutr Res* 2009; 79(2): 61–70.
33. Pietrzik K, Lamers Y, Brämswig S, Prinz-Langenohl R: Calculation of red blood cell folate steady state conditions and elimination kinetics after daily supplementation with various folate forms and doses in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(5): 1414–9.
34. Wald NJ, Morris JK, Blakemore C: Public health failure in the prevention of neural tube defects: time to abandon the tolerable upper intake level of folate. *Public Health Rev* 2018; 39: 2.

35. Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel: Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht. Karlsruhe 2008.
36. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V: 13. DGE-Ernährungsbericht. Bonn 2017.
37. Mensink GBM, Weißenborn A, Richter A: Folatversorgung in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 1(2) 2016: 26–30.
38. WHO. Guideline: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age 2015.
39. Mills JL, Molloy AM, Reynolds EH: Do the benefits of folic acid fortification outweigh the risk of masking vitamin B(12) deficiency? *BMJ* 2018; 360: k724.
40. Berry RJ: Lack of historical evidence to support folic acid exacerbation of the neuropathy caused by vitamin B12 deficiency. *Am J Clin Nutr* 2019; 110(3): 554–61.
41. Charles D, Ness AR, Campbell D, Davey Smith G, Hall MH: Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer. *BMJ* 2004; 329(7479): 1375–6.
42. Kim SJ, Zhang CXW, Demsky R, et al.: Folic acid supplement use and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174(3): 741–8.
43. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, et al.: Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50 000 individuals. *The Lancet* 2013; 381(9871): 1029–36.
44. Oakley GP, Mandel JS: Folic acid fortification remains an urgent health priority. *BMJ* 2004; 329(7479): 1376.
45. Keum N, Giovannucci EL: Folic acid fortification and colorectal cancer risk. *Am J Prev Med* 2014; 46(3 Suppl 1): S65-72.
46. Patel KR, Sobczyńska-Malefora A: The adverse effects of an excessive folic acid intake. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71(2): 159–63.
47. Valera-Gran D, Navarrete-Muñoz EM, Garcia de la Hera, Manuela, et al.: Effect of maternal high dosages of folic acid supplements on neurocognitive development in children at 4-5 y of age: the prospective birth cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) study. *Am J Clin Nutr* 2017; 106(3): 878–87.

48. Chatzi L, Papadopoulou E, Koutra K, et al.: Effect of high doses of folic acid supplementation in early pregnancy on child neurodevelopment at 18 months of age: the mother-child cohort 'Rhea' study in Crete, Greece. *Public Health Nutr* 2012; 15(9): 1728–36.
49. Geraghty AA, Lindsay KL, Alberdi G, McAuliffe FM, Gibney ER: Nutrition During Pregnancy Impacts Offspring's Epigenetic Status-Evidence from Human and Animal Studies. *Nutr Metab Insights* 2015; 8(Suppl 1): 41–7.
50. Crider KS, Cordero AM, Qi YP, Mulinare J, Dowling NF, Berry RJ: Prenatal folic acid and risk of asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 98(5): 1272–81.
51. Magdelijns FJH, Mommers M, Penders J, Smits L, Thijs C: Folic acid use in pregnancy and the development of atopy, asthma, and lung function in childhood. *Pediatrics* 2011; 128(1): e135-44.
52. Granell R, Heron J, Lewis S, Davey Smith G, Sterne JAC, Henderson J: The association between mother and child MTHFR C677T polymorphisms, dietary folate intake and childhood atopy in a population-based, longitudinal birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(2): 320–8.
53. Field MS, Stover PJ: Safety of folic acid. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1414(1): 59–71.
54. Mills JL, Kohorn I von, Conley MR, et al.: Low vitamin B-12 concentrations in patients without anemia: the effect of folic acid fortification of grain. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(6): 1474–7.
55. Boyles AL, Yetley EA, Thayer KA, Coates PM: Safe use of high intakes of folic acid: research challenges and paths forward. *Nutr Rev* 2016; 74(7): 469–74.
56. Koletzko B, Pietrzik K: Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101: A 1670–1681 [Heft 23].
57. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P: Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(12): CD007950.
58. Liu S, Joseph KS, Luo W, et al.: Effect of Folic Acid Food Fortification in Canada on Congenital Heart Disease Subtypes. *Circulation* 2016; 134(9): 647–55.

59. Ionescu-Ittu R, Marelli AJ, Mackie AS, Pilote L: Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada. *BMJ* 2009; 338: b1673.
60. Xu A, Cao X, Lu Y, et al.: A Meta-Analysis of the Relationship Between Maternal Folic Acid Supplementation and the Risk of Congenital Heart Defects. *Int Heart J* 2016; 57(6): 725–8.
61. Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C: Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2007; 79(1): 8–15.
62. Qu Y, Lin S, Zhuang J, et al.: First-Trimester Maternal Folic Acid Supplementation Reduced Risks of Severe and Most Congenital Heart Diseases in Offspring: A Large Case-Control Study. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(13): e015652.
63. Di Wang, Jin L, Zhang J, Meng W, Ren A: Maternal Periconceptional Folic Acid Supplementation and Risk for Fetal Congenital Heart Defects. *J Pediatr* 2022; 240: 72–8.
64. Zhang Q, Wang Y, Xin X, et al.: Effect of folic acid supplementation on preterm delivery and small for gestational age births: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2017; 67: 35–41.
65. Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, Gardosi J, Ismail KM: Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2015; 122(4): 478–90.
66. Shim S-M, Yun Y-U, Kim YS: Folic acid alone or multivitamin containing folic acid intake during pregnancy and the risk of gestational hypertension and preeclampsia through meta-analyses. *Obstet Gynecol Sci* 2016; 59(2): 110–5.
67. Hua X, Zhang J, Guo Y, et al.: Effect of folic acid supplementation during pregnancy on gestational hypertension/preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy* 2016; 35(4): 447–60.
68. Czeizel AE, Puhó EH, Langmar Z, Acs N, Bánhidy F: Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 148(2): 135–40.
69. Mantovani E, Filippini F, Bortolus R, Franchi M: Folic acid supplementation and preterm birth: results from observational studies. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 481914.

70. DeVilbiss EA, Mumford SL, Sjaarda LA, et al.: Preconception folate status and reproductive outcomes among a prospective cohort of folate-replete women. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221(1): 51.e1-51.e10.
71. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP: Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(10): CD007950.
72. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS: Spina bifida. *The Lancet* 2004; 364(9448): 1885–95.
73. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, et al.: Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. *PLoS ONE* 2016; 11(4): e0151586.
74. Garne E, Loane M, Dolk H, et al.: Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(1): 6–11.
75. Jaquier M, Klein A, Boltshauser E: Spontaneous pregnancy outcome after prenatal diagnosis of anencephaly. *BJOG* 2006; 113(8): 951–3.
76. Holmes AD, Meara JG, Kolker AR, Rosenfeld JV, Klug GL: Frontoethmoidal encephaloceles: reconstruction and refinements. *J Craniofac Surg* 2001; 12(1): 6–18.
77. Fletcher JM, Brei TJ: Introduction: Spina Bifida—A Multidisciplinary Perspective. *Dev Disabil Res Rev* 2010; 16(1): 1–5.
78. Ludwig Gortner SM: *Duale Reihe Pädiatrie*. 5th ed. Stuttgart: Thieme 2018.
79. Bowles D, Wasiak R, Kissner M, et al.: Economic burden of neural tube defects in Germany. *Public Health* 2014; 128(3): 274–81.
80. Copp AJ, Stanier P, Greene NDE: Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *The Lancet Neurology* 2013; 12(8): 799–810.
81. Botto LD, Yang Q: 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000; 151(9): 862–77.
82. Crider KS, Zhu J-H, Hao L, et al.: MTHFR 677C-T genotype is associated with folate and homocysteine concentrations in a large, population-based, double-blind trial of folic acid supplementation. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(6): 1365–72.

83. Amorim MR, Lima MAC, Castilla EE, Orioli IM: Non-Latin European descent could be a requirement for association of NTDs and MTHFR variant 677C T: a meta-analysis. *Am J Med Genet A* 2007; 143A(15): 1726–32.
84. Wen SW, Walker M: Risk of fetal exposure to folic acid antagonists. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26(5): 475–80.
85. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA: Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001; 153(10): 961–8.
86. Dheen ST, Tay SSW, Boran J, et al.: Recent studies on neural tube defects in embryos of diabetic pregnancy: an overview. *Curr Med Chem* 2009; 16(18): 2345–54.
87. Sukanya S, Bay BH, Tay SSW, Dheen ST: Frontiers in research on maternal diabetes-induced neural tube defects: Past, present and future. *World J Diabetes* 2012; 3(12): 196–200.
88. Loeken MR: Current perspectives on the causes of neural tube defects resulting from diabetic pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 135C(1): 77–87.
89. Shaw GM, Quach T, Nelson V, et al.: Neural tube defects associated with maternal periconceptional dietary intake of simple sugars and glycemic index. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(5): 972–8.
90. Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, et al.: Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic Acid fortification. *Pediatrics* 2009; 123(3): 917–23.
91. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G: Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2005; 16(2): 216–9.
92. Felkner M, Hendricks K, Suarez L, Waller DK: Diarrhea: a new risk factor for neural tube defects? *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2003; 67(7): 504–8.
93. Suarez L, Felkner M, Brender JD, Canfield M, Hendricks K: Maternal exposures to cigarette smoke, alcohol, and street drugs and neural tube defect occurrence in offspring. *Matern Child Health J* 2008; 12(3): 394–401.
94. Dreier JW, Andersen A-MN, Berg-Beckhoff G: Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics* 2014; 133(3): e674-88.

95. Czeizel AE, Dudás I, Paput L, Bánhidly F: Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Ann Nutr Metab* 2011; 58(4): 263–71.
96. Sarmah S, Muralidharan P, Marrs JA: Common congenital anomalies: Environmental causes and prevention with folic acid containing multivitamins. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2016; 108(3): 274–86.
97. Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, Middleton JC, Coker-Schwimmer E JL, Nicholson WK: Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: An Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017; 317(2): 190–203.
98. Grosse SD, Collins JS: Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2007; 79(11): 737–42.
99. Czeizel AE, Dobó M, Vargha P: Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2004; 70(11): 853–61.
100. Czeizel AE, Dudás I: Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327(26): 1832–5.
101. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al.: Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999; 341(20): 1485–90.
102. Mills JL: Preventing folate-related neural tube defects: Problem solved, or not? *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2015; 103(6): 469–70.
103. Blencowe H, Kancherla V, Moorthie S, Darlison MW, Modell B: Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1414(1): 31–46.
104. Obeid R, Pietrzik K, Oakley GP, Kancherla V, Holzgreve W, Wieser S: Preventable spina bifida and anencephaly in Europe. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2015; 103(9): 763–71.
105. Bell KN, Oakley GP: Tracking the prevention of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2006; 76(9): 654–7.

106. Youngblood ME, Williamson R, Bell KN, Johnson Q, Kancherla V, Oakley GP: 2012 Update on global prevention of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2013; 97(10): 658–63.
107. Cawley S, Mullaney L, McKeating A, Farren M, McCartney D, Turner MJ: A review of European guidelines on periconceptional folic acid supplementation. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70(2): 143–54.
108. Obeid R, Oexle K, Reißmann A, Pietrzik K, Koletzko B: Folate status and health: challenges and opportunities. *J Perinat Med* 2016; 44(3): 261–8.
109. Obeid R, Pietrzik K: Neuralrohrdefekte: Das Veto gegen Folsäure im Mehl sollte überdacht werden. *Deutsches Ärzteblatt*; 2018(115): 27–8.
110. Herrmann W, Obeid R: The mandatory fortification of staple foods with folic acid: a current controversy in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(15): 249–54.
111. Vijaya Kancherla: Countries with an immediate potential for primary prevention of spina bifida and anencephaly: Mandatory fortification of wheat flour with folic acid. Wiley 2018.
112. Burton A: Folic acid: time for Europe to mandate fortified flour? *The Lancet Neurology* 2016; 15(12): 1208–9.
113. Weißenborn A, Ehlers A, Hirsch-Ernst K-I, Lampen A, Niemann B: Ein Vitamin mit zwei Gesichtern Folsäure – Prävention oder Promotion von Dickdarmkrebs? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2017; 60(3): 332–40.
114. Weißenborn A, Bakhiya N, Demuth I, et al.: Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln. *J Consum Prot Food Saf* 2018; 13(1): 25–39.
115. Food Fortification Initiative. <https://www.ffinetwork.org/>.
116. Ahrens K, Yazdy MM, Mitchell AA, Werler MM: Folic acid intake and spina bifida in the era of dietary folic acid fortification. *Epidemiology* 2011; 22(5): 731–7.
117. Atta CAM, Fiest KM, Frolkis AD, et al.: Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Public Health* 2016; 106(1): e24-34.
118. Daly S, Mills JL, Molloy AM, et al.: Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *The Lancet* 1997; 350(9092): 1666–9.

119. Castillo-Lancellotti C, Tur JA, Uauy R: Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. *Public Health Nutr* 2013; 16(5): 901–11.
120. Kancherla V, Oakley GP, Brent RL: Urgent global opportunities to prevent birth defects. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19(3): 153–60.
121. Fehlbildungsmonitoring Sachsen- Anhalt (ed.): Jahresbericht 2018: Jahresbericht des Bundeslandes Sachsen- Anhalt zur Häufigkeit von congenitalen Fehlbildungen und Anomalien sowie genetisch bedingter Erkrankungen 2018 2019.
122. Bestwick JP, Huttly WJ, Morris JK, Wald NJ: Prevention of neural tube defects: a cross-sectional study of the uptake of folic acid supplementation in nearly half a million women. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e89354.
123. Birkenberger A, Henrich W, Chen F: Folic Acid Intake Among Women in Berlin According to Their Socio-Economic Status. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2019; 223(4): 213–20.
124. Bitzer J, Stenglin A von, Bannemerschult R: Women's awareness and periconceptional use of folic acid: data from a large European survey. *Int J Womens Health* 2013; 5: 201–13.
125. J. Heinz S. Kästner, M. Seewald, S. Pötzsch: Unzureichende Umsetzung der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme zur Prävention von Neuralrohrdefekten. *Geburtsh Frauenheilk* 2006(66): 156–62.
126. Knudsen VK, Orozova-Bekkevold I, Rasmussen LB, Mikkelsen TB, Michaelsen KF, Olsen SF: Low compliance with recommendations on folic acid use in relation to pregnancy: is there a need for fortification? *Public Health Nutr* 2004; 7(7): 843–50.
127. McKeating A, Farren M, Cawley S, Daly N, McCartney D, Turner MJ: Maternal folic acid supplementation trends 2009-2013. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(7): 727–33.
128. Tort J, Lelong N, Prunet C, Khoshnood B, Blondel B: Maternal and health care determinants of preconceptional use of folic acid supplementation in France: results from the 2010 National Perinatal Survey. *BJOG* 2013; 120(13): 1661–7.
129. Toivonen KI, Lacroix E, Flynn M, et al.: Folic acid supplementation during the preconception period: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2018; 114: 1–17.

130. Grosskopf AU, Brühwiler H, Eggimann T, Rautenberg W, Raio L: Die Perikonzeptionelle Folsäureprophylaxe im Einzugsgebiet des Kantonsspitals Münsterlingen(KSM)/Thurgau: Was hat sich verändert von 2000 bis 2010? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2014; 218(4): 149–52.
131. Ray JG, Singh G, Burrows RF: Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *BJOG* 2004; 111(5): 399–408.
132. Maraschini A, D'Aloja P, Lega I, et al.: Do Italian pregnant women use periconceptional folate supplementation? *Ann Ist Super Sanita* 2017; 53(2): 118–24.
133. Walle HEK de, Jong-van den Berg LTW de: Ten years after the Dutch public health campaign on folic acid: the continuing challenge. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(5): 539–43.
134. Department of Health and Social Care UK: Folic acid added to flour to prevent spinal conditions in babies 2021.
135. Wie viele Menschen mit ausländischer Staatsangehörigkeit leben derzeit in Magdeburg? Stadtverwaltung Magdeburg Stand 2021.
136. van Eijsden M, van der Wal MF, Bonsel GJ: Folic acid knowledge and use in a multi-ethnic pregnancy cohort: the role of language proficiency. *BJOG* 2006; 113(12): 1446–51.
137. Yan J, Zheng YZ, Cao LJ, Liu YY, Li W, Huang GW: Periconceptional Folic Acid Supplementation in Chinese Women: A Cross-sectional Study. *Biomed Environ Sci* 2017; 30(10): 737–48.
138. Obara T, Nishigori H, Nishigori T, et al.: Prevalence and determinants of inadequate use of folic acid supplementation in Japanese pregnant women: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(5): 588–93.
139. Yamamoto S, Wada Y: Awareness, use and information sources of folic acid supplementation to prevent neural tube defects in pregnant Japanese women. *Public Health Nutr* 2018; 21(4): 732–9.
140. Sriprasert I, Chaovitsaree S, Sribanditmongkhol N, Sunthornlimsiri N, Kietpeerakool C: Unintended pregnancy and associated risk factors among young pregnant women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2015; 128(3): 228–31.

141. Finer LB, Zolna MR: Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception* 2011; 84(5): 478–85.
142. Gipson JD, Koenig MA, Hindin MJ: The effects of unintended pregnancy on infant, child, and parental health: a review of the literature. *Stud Fam Plann* 2008; 39(1): 18–38.
143. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH: Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N Engl J Med* 1995; 332(17): 1113–7.
144. Xing X-Y, Tao F-B, Hao J-H, et al.: Periconceptional folic acid supplementation among women attending antenatal clinic in Anhui, China: data from a population-based cohort study. *Midwifery* 2012; 28(3): 291–7.
145. Dante G, Morani L, Bronzetti D, et al.: Poor Folate Intake in a North Italian Pregnant Population: an Epidemiological Survey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015; 29(6): 501–4.
146. Malek L, Umberger W, Makrides M, Zhou SJ: Poor adherence to folic acid and iodine supplement recommendations in preconception and pregnancy: a cross-sectional analysis. *Aust N Z J Public Health* 2016; 40(5): 424–9.
147. Wellings K, Jones KG, Mercer CH, et al.: The prevalence of unplanned pregnancy and associated factors in Britain: findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *The Lancet* 2013; 382(9907): 1807–16.
148. Yanikkerem E, Ay S, Piro N: Planned and unplanned pregnancy: effects on health practice and depression during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(1): 180–7.
149. Pouchieu C, Lévy R, Faure C, et al.: Socioeconomic, lifestyle and dietary factors associated with dietary supplement use during pregnancy. *PLoS ONE* 2013; 8(8): e70733.
150. Haugen M, Brantsaeter AL, Alexander J, Meltzer HM: Dietary supplements contribute substantially to the total nutrient intake in pregnant Norwegian women. *Ann Nutr Metab* 2008; 52(4): 272–80.
151. Goossens J, van den Branden Y, van der Sluys L, et al.: The prevalence of unplanned pregnancy ending in birth, associated factors, and health outcomes. *Hum Reprod* 2016; 31(12): 2821–33.
152. Enthoven CA, El Marroun H, Koopman-Verhoeff ME, et al.: Clustering of characteristics associated with unplanned pregnancies: the generation R study. *BMC Public Health* 2022; 22(1): 1957.

153. Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M: Pregnancy outcome following recurrent spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118(1): 61–5.
154. Fawzy M, Saravelos S, Li TC, Metwally M: Do women with recurrent miscarriage constitute a high-risk obstetric population? *Hum Fertil (Camb)* 2016; 19(1): 9–15.
155. Glinianaia SV, Tennant PWG, Rankin J: Risk estimates of recurrent congenital anomalies in the UK: a population-based register study. *BMC Med* 2017; 15(1): 20.
156. Basso O, Olsen J, Christensen K: Recurrence risk of congenital anomalies--the impact of paternal, social, and environmental factors: a population-based study in Denmark. *Am J Epidemiol* 1999; 150(6): 598–604.
157. Adolfsson A, Larsson P-G: Cumulative incidence of previous spontaneous abortion in Sweden in 1983-2003: a register study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(6): 741–7.
158. Hemminki E, Forssas E: Epidemiology of miscarriage and its relation to other reproductive events in Finland. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(2): 396–401.
159. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al.: Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet* 2021; 397(10285): 1658–67.
160. Boyle B, Addor M-C, Arriola L, et al.: Estimating Global Burden of Disease due to congenital anomaly: an analysis of European data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103(1): F22-F28.
161. McGuire M, Cleary B, Sahm L, Murphy DJ: Prevalence and predictors of periconceptional folic acid uptake--prospective cohort study in an Irish urban obstetric population. *Hum Reprod* 2010; 25(2): 535–43.
162. Federal Statistical Office: Mean age of women at childbirth, by Länder. <https://www.destatis.de/EN/Themes/Society-Environment/Population/Births/Tables/mean-age-bio-laender.html>.
163. Statistisches Bundesamt (Destatis): Daten der Lebendgeborenen nach Altersgruppen der Mütter für die Jahre 2014 bis 2018. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-alter.html>.

164. Statistisches Bundesamt (Destatis): Anteil der Akademikerinnen bei 30- bis 34-Jährigen doppelt so hoch wie vor einer Generation. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2018/09/PD18_332_217.html.
165. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung: Frauen leben 3: Familienplanung im Lebenslauf von Frauen. Schwerpunkt: ungewollte Schwangerschaften. Köln 2016.
166. Bearak J, Popinchalk A, Alkema L, Sedgh G: Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014: estimates from a Bayesian hierarchical model. *The Lancet Global Health* 2018; 6(4): e380-e389.
167. Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, et al.: International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ* 2005; 330(7491): 571.
168. Morris JK, Addor M-C, Ballardini E, et al.: Prevention of Neural Tube Defects in Europe: A Public Health Failure. *Front Pediatr* 2021; 9: 647038.
169. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY: Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285(23): 2981–6.
170. Wals P de, Tairou F, van Allen MI, et al.: Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007; 357(2): 135–42.
171. Sayed A-R, Bourne D, Pattinson R, Nixon J, Henderson B: Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2008; 82(4): 211–6.
172. Cawley S, Mullaney L, Kennedy R, Farren M, McCartney D, Turner MJ: Duration of periconceptional folic acid supplementation in women booking for antenatal care. *Public Health Nutr* 2017; 20(2): 371–9.
173. Friberg AKH, Jørgensen FS: Few Danish pregnant women follow guidelines on periconceptional use of folic acid. *Dan Med J* 2015; 62(3).
174. Braekke K, Staff AC: Periconceptional use of folic acid supplements in Oslo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(7): 620–7.
175. Köken GN, Derbent AU, Erol O, Saygın N, Ayık H, Karaca M: Awareness and use of folic acid among reproductive age and pregnant women. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2013; 14(2): 87–91.

176. Lane IR: Preventing neural tube defects with folic acid: nearly 20 years on, the majority of women remain unprotected. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31(7): 581–5.
177. Conlin ML, MacLennan AH, Broadbent JL: Inadequate compliance with periconceptional folic acid supplementation in South Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46(6): 528–33.
178. Mukhtar A, Kramer MR, Oakley GP, Kancherla V: Race and ethnicity and preconception folic acid supplement use among pregnant women in Georgia, PRAMS 2009 to 2011. *Birth Defects Res* 2017; 109(1): 38–48.
179. Dessie MA, Zeleke EG, Workie SB, Berihun AW: Folic acid usage and associated factors in the prevention of neural tube defects among pregnant women in Ethiopia: cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17(1): 313.
180. Aoun A, Faddoul L, El Jabbour F, El Osta N, Hlais S, El Osta L: Are the Level of Knowledge and Practices of Pregnant Women Regarding Folic Acid Supplementation Still Inadequate? A Cross-Sectional Study in a Middle Eastern Urban Setting. *J Diet Suppl* 2018; 15(5): 692–703.

7. Danksagungen

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

8. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Analyse der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme zur Fehlbildungsprävention bei Frauen im reproduktiven Alter in Magdeburg

in der Universitätskinderklinik und im Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt mit Unterstützung durch Frau Prof. Dr. med. Anke Reißmann ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Köln, den 28.07.2023

Clara Wegner

9. Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

10. Anhang

10.1 Vergleich der soziodemografischen Charakteristiken der Kohorten von 2000 und 2019

Tabelle 28: Vergleich der soziodemografischen Charakteristiken der Kohorten von 2000 und 2019

Charakteristika	Soziodemografische Charakteristika				p-Wert ^a	
	Jahr 2000 (n=1224)		Jahr 2019 (n=1004)			
	n	%	n	%		
Alter (Jahre)	≤18	23	1,9	9	0,9	<0,001
	18-24	346	28,5	116	11,8	
	25-29	410	33,8	254	25,8	
	30-34	330	27,2	389	39,5	
	35-39	93	7,7	193	19,6	
	≥ 40	11	0,9	23	2,3	
	Gesamt	1213		984		
Familienstand	ledig	581	49,2	520	51,9	0,450
	verheiratet	541	45,8	435	43,5	
	geschieden	58	4,9	46	4,6	
	Gesamt	1180		1001		
Schulabschluss	Hauptschule	135	11,0	107	10,8	<0,001
	Mittlere Reife	704	57,5	401	40,4	
	Abitur	288	23,5	459	46,3	
	keinen Abschluss	9	0,7	25	2,5	
	sonstiges	88	7,2	0	0,0	
	Gesamt	1224		992		
Berufsausbildung	Lehre	590	48,2	342	34,6	<0,001
	Fachschule	222	18,1	165	16,7	
	Hochschule	190	15,5	325	32,9	
	oA	94	7,7	111	11,2	
	sonstiges	128	10,5	46	4,7	
	Gesamt	1224		979		
SWA-Planung	Geplant	806	70,8	717	73,8	0,116
	ungeplant	333	29,2	254	26,2	
	Gesamt	1139		971		
SWA-Kenntnis	1.-4. Woche	211	18,3	249	25,3	<0,001
	5.-8. Woche	743	64,4	626	63,7	
	9.-39. Woche	199	17,3	108	11,0	
	Gesamt	1153		983		
Frühgeburt	ja	33	2,7	14	1,9	0,274
	Gesamt	1224		732		

Anhang

Charakteristika	Soziodemografische Charakteristika				p-Wert	
	Jahr 2000 (n=1224)		Jahr 2019 (n=1004)			
	n	%	n	%		
Geburtsgewicht	≤2500g	56	4,8	33	4,3	0,167
	2501-4499g	1092	93,1	726	94,7	
	≥4500g	25	2,1	8	1,0	
	Gesamt	1173		767		
Vorangegangene Geburten	0	663	54,2	487	48,5	0,012
	1	327	26,7	340	33,9	
	2	117	9,6	92	9,2	
	3	44	3,6	44	4,4	
	≥4	23	1,8	26	2,6	
	Gesamt	1174		989		
Fehlgeburten		219	19,1	208	21,3	0,200
	Gesamt	1148		976		
Eigne Kinder mit kA		22	1,9	31	3,1	0,075
	Gesamt	1140		988		
Kinder in der Familie mit kA		67	5,8	56	5,7	0,902
	Gesamt	1152		984		

^ap - Werte nach Chi-Quadrat-Test

Abkürzungen: kA – kongenitale Anomalie, SWA – Schwangerschaft, oA – ohne Ausbildung

10.2 Vergleich der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme der Kohorten von 2000 und 2019

Tabelle 29: Vergleich der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme zwischen den Kohorten aus den Jahren 2000 und 2019 in Abhängigkeit von ihren soziodemografischen Faktoren

Charakteristika	Perikonzeptionelle Folsäureeinnahme							p- Wert ^a
	Kohorte 2000			Kohorte 2019				
	n	%	Ges.	n	%	Ges.		
Alter	≤ 18 J.	0	0,0	23	0	0,0	9	-
	18-24 J.	18	5,3	337	16	14,2	113	0,002
	25-29 J.	45	11,4	396	91	36,4	250	<0,001
	30-34 J.	43	13,7	313	183	47,5	385	<0,001
	35-39 J.	7	7,9	89	92	50,0	184	<0,001
	≥ 40 J.	2	18,2	11	10	43,5	23	0,252
Schulabschluss	Abitur	43	15,8	272	238	52,7	452	<0,001
	mittlere Reife	62	9,1	679	139	35,5	392	<0,001
	Hauptschule	6	4,5	133	16	15,7	102	0,004
	Kein Abschluss	0	0,0	9	2	8,0	25	0,599
Berufsabschluss	Lehre	57	10,0	570	124	37,0	335	<0,001
	Fachschule	27	12,7	213	85	52,8	161	<0,001
	Universität	27	15,2	178	170	53,3	319	<0,001
	Sonstiges	4	3,3	122	7	15,9	44	0,008
	oA	0	0,0	94	9	8,3	109	0,004
SWA- Planung	Geplant	106	13,7	775	382	54,6	699	<0,001
	Ungeplant	6	1,9	321	8	3,2	251	0,311
Parität	0	62	10,0	621	223	46,9	475	<0,001
	1	35	11,1	314	125	37,7	332	<0,001
	2	9	8,1	111	30	32,6	92	<0,001
	3	3	7,1	42	9	20,9	43	0,068
	4	0	0,0	23	3	11,5	26	0,237
Fehlgeburten	72	8,1	893	92	46,5	198	<0,001	
Eigene Kinder mit kongenitaler Anomalie	3	14,3	21	17	54,8	31	0,003	
Kinder in der Familie mit kongenitaler Anomalie	3	4,9	61	23	42,6	54	<0,001	

^a p-Werte des Chi-Quadrat-Tests

Abkürzungen: pFE – perikonzeptionelle Folsäureeinnahme, oA – ohne Abschluss, Ges. – Gesamt

10.3 Literaturüberblick über die aktuelle Studienlage zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme

Tabelle 30: Literaturüberblick zur aktuellen Studienlage

Land	Methode	Jahr	n	geplante SWA	Präkonz. FE	Lit.
Europa						
Frankreich	FB-Befragung 3-4 Tage nach der Geburt	2010	12.646	75,0 %	14,8 %	(128)
Deutschland	FB-Befragung auf den Geburtsstationen	2000	1.224	66,0 %	4,0 %	(125)
Deutschland	FB-Befragung auf den Geburtsstationen	2011-2014	1.340	75,0 %	37,8 %	(123)
Irland	FB-Befragung von Schwangeren Frauen im ersten Trimester	2014-2016	856	62,9 %	44,0 %	(172)
Irland	FB-Befragung von Frauen, die zu einer Vorsorgeuntersuchung kamen	2009-2013	42.362	59,5-62,7 %	43,9 %	(127)
Italien	FB-Befragung 2-3 Tage nach der Geburt	2015	2.301	-	0,9 %	(145)
Italien	FB-Befragung nach der Geburt auf der Geburtsstation	2013/14	562	82,2 %	19,4 %	(132)
Niederlande	FB-Befragung von Frauen bei Vorsorgeuntersuchungen	2012	462	82,3 %	10,4 %	(173)
Niederlande	Metaanalyse von sechs Studien mit FB-Befragungen bei schwangeren Frauen	2005	448	78,0 %	51,0 %	(133)
Norwegen	FB-Befragung von Frauen bei Vorsorgeuntersuchungen	2001	1.541	-	17,0 %	(174)
Schweiz	Interviews von Frauen nach der Geburt in 2000/02 (A) und 2009/10 (B)	2000/02 2009/10	A: 287 B: 305	-	A: 27,5 % B: 40,7 %	(130)
Türkei	FB-Befragung von schwangeren und nicht schwangeren Frauen	2012	817	88,2 %	14,2 %	(175)
England	FB-Befragung bei Ultraschall-Untersuchungen für Down-Syndrom und NTDs	A: 1999-2001; B: 2011-2012	466.860	-	A:35 % B: 31 %	(122)
Wales-England	FB-Befragung von Frauen bei Vorsorgeuntersuchungen	2010	386	-	30,8 %	(176)
18 EU-Länder	Online FB-Befragung bei Frauen im Alter von 15- 49 Jahren	2009	22.925	53,0 % - 75,0 %	28,0 %	(124)
Nicht europäische Länder						
Australien	Online Befragung von schwangeren Frauen	2013	857	74,0 %	27,0 %	(146)
Australien	Online Befragung von schwangeren Frauen	2005	304	60,2 %	30,0 %	(177)
China	FB-Befragung von Frauen bei Vorsorgeuntersuchungen	2008/09	4.290	27,8 %	32,8 %	(144)
China	FB-Befragung von Frauen 6-12 Wochen nach der Geburt	2015/16	1.921	-	14,4 %	(137)
USA, Georgia	Datenanalyse des "pregnancy risk assessment monitoring system"	2009-2011	3.277	48,2 %	25,0 %	(178)
Äthiopien	FB-Befragung von Frauen die zu Vorsorgeuntersuchungen kamen	2014	417	71,0 %	1,9 %	(179)
Japan	FB-Befragung von Frauen bei Vorsorgeuntersuchungen	2014/15	1.862	-	20,5 %	(139)
Nord Libanon	FB-Befragung von schwangeren Frauen in Geburtskliniken	2013	465	46,9 %	26,9 %	(180)

Abkürzungen: n – Anzahl, präkonz. – präkonzeptionell, Lit. – Literatur, SWA – Schwangerschaft, FB - Fragebogen

10.4 Ethikvotum

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
MAGDEBURG A.Ö.R.



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



Ethik-Kommission, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Leipziger Str. 44 Haus 28, 39120 Magdeburg

Frau Dr. med. A. Reißmann
Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt
Universitätsklinikum Magdeburg
Leipziger Str.44
39120 Magdeburg

Ethik-Kommission der
Otto-von-Guericke-
Universität an der
Medizinischen Fakultät und
am Universitätsklinikum
Magdeburg A.ö.R.

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth
Vorsitzender

Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer

Datum
17.12.2018

Telefon: +49 391 67-14314
Telefax: +49 391 67-14354
elektr.Fax: +49 391 67-290185
eMail: ethikkommission@ovgu.de

188/18

Untersuchungen zum Kenntnisstand und der Einnahmepraxis von Frauen zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme für die Fehlbildungsprävention und der Vergleich mit einer historischen Kohorte

Sehr geehrte Frau Dr. Reißmann,
sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen.
Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

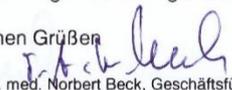
Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt.

Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Hinsichtlich der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO), welche ab 25.05.2018 Wirksamkeit entfaltet, werden folgende Hinweise gegeben: Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur cursorisch geprüft. Diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Um die Übersendung von studienbezogenen Jahresberichten / Abschlussberichten / Publikationen wird unter Nennung unserer Registrationsnummer gebeten.

Mit freundlichen Grüßen


(i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)
Prof. Dr. med. C. Huth
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Ethik-Kommission
der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Vorsitzender Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth

Anlage zum Votum der Studie 188/18 vom 17.12.2018

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg:

Herr Prof. Dr. med. Norbert Bannert	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Pädiater
Frau Prof. Dr. phil. Eva Brinkschulte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Bereich Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin
Herr Prof. Dr.-Ing. Rolf Findeisen	Fakultät für Elektrotechnik und Informations- technik, Institut für Automatisierungstechnik
Herr Prof. Dr. med. Christof Huth	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Frau Assessorin Ute Klanten	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Stabsstelle Recht
Herr Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Mathematiker, Biometriker
Herr Dr. med. Werner Kuchheuser	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Rechtsmedizin
Herr Prof. Dr. med. Frank Peter Meyer	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Klinischer Pharmakologe
Herr Prof. Dr. med. Jens Schreiber	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Pneumologie
Herr Prof. Dr.-Ing. Klaus Tönnies	Fakultät für Informatik, Institut für Simulation und Graphik, AG Bildverarbeitung/Bildverstehen

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg ist unter Beachtung entsprechender internationaler Richtlinien (ICH, GCP) und nationaler Richtlinien (AMG, GCP-V, MPG, MPKPV) tätig, nach Landesrecht (Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 25a, Verordnung über Ethik-Kommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - Ethik-Kom-VO LSA - i. d. akt. Fassung) legitimiert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 28g Röntgenverordnung (EK-043/R) und § 92 Strahlenschutzverordnung (EK-046/S) sowie beim Office for Human Research Protections, reg. no. IRB00006099, Rockville, MD, U.S.A..


Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer der Ethik-Kommission

10.5 Aufklärungsbogen



mail: monz@med.ovgu.de

web: www.angeborene-fehlbildungen.com

Befragung zur Folsäureeinnahme **vor** und **während** der Schwangerschaft

Liebe werdende Eltern,

das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt führt im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung eine anonyme Befragung zur Folsäureeinnahmegewohnheit in der Schwangerschaft durch.

Verschiedene wissenschaftliche Untersuchungen konnten zeigen, dass Fehlbildungen, die mit unvollständigem Verschluss des Rückenmarks (offener Rücken) einhergehen, durch die regelmäßige Einnahme von Folsäure vermindert und zum Teil sogar vermieden werden können. Von medizinischen Fachgesellschaften wird daher die regelmäßige Einnahme von Folsäure bei Kinderwunsch schon vor Eintritt der Schwangerschaft empfohlen. Es gibt Hinweise darauf, dass diese Empfehlung den Frauen in Deutschland nur ungenügend bekannt ist. Ziel dieser Untersuchung ist es, das Wissen und die Einnahmegewohnheiten von Folsäure vor und während der Schwangerschaft durch die werdenden Mütter zu analysieren, um in Zukunft ggf. Frauen im gebärfähigen Alter besser beraten und versorgen zu können.

Aus diesem Grund möchten wir Sie bitten, einen Fragebogen auszufüllen, der Fragen zu Ihrer Schwangerschaft enthält, sowie Fragen zu einer eventuellen Folsäureeinnahme in der Schwangerschaft.

Schweigepflicht und Datenschutz

Die im Fragebogen erfassten Daten sind anonym und werden im Rahmen einer Doktorarbeit wissenschaftlich ausgewertet. Für die Datenverarbeitung verantwortlich ist der Studienleiter. Die Datenerhebung erfolgt ausschließlich zum Zweck des oben genannten Forschungsvorhabens. Die Daten werden in anonymisierter Form, d. h. ohne Bezug zu Ihrem Namen, elektronisch gespeichert und ausgewertet. Die Bestimmungen des aktuellen Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Zugriff auf Ihre Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremdem Zugriff geschützt.

Erreichbarkeit

Wir würden uns freuen, wenn Sie sich bereit erklären, an dieser Befragung teilzunehmen.



mail: monz@med.ovgu.de

web: www.angeborene-fehlbildungen.com

Dazu leiten wir Ihnen diesen Fragebogen weiter, den Sie ganz unkompliziert gleich hier ausfüllen und abgeben oder mit dem adressierten und frankierten Rückumschlag an uns zurücksenden können.

Für Rückfragen stehen Ihnen jederzeit gern als Ansprechpartner zur Verfügung:

Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

www.angeborene-fehlbildungen.com

Medizinische Fakultät

Medizinstudentin C. Wegner

Frau Dr. med. A. Reißmann

E-Mail: monz@med.ovgu.de

Leipziger Str. 44, Haus 39

Tel.: 0391/ 67 14174

39120 Magdeburg

Fax: 0391/ 67 14176

Wir möchten uns schon einmal ganz herzlich für Ihre Mitarbeit bedanken!

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. A. Reißmann

C. Wegner

Leiterin Fehlbildungsmonitoring

Medizinstudentin

10.6 Fragebogen



mail: monz@med.ovgu.de web: www.angeborene-fehlbildungen.com

Befragung zur Vitaminversorgung vor und während der Schwangerschaft

1. Wann sind Sie geboren (MM/JJJJ)? ___ / ___
2. Welchen Familienstand haben Sie? ___ Ledig ___ Verheiratet ___ Geschieden
3. Welchen Schulabschluss haben Sie? ___ Hauptschule ___ Mittlere Reife ___ Abitur
4. Welchen Berufsabschluss haben Sie? ___ Lehre (beruflich-betriebliche Ausbildung)
 ___ Berufsfachschule/Handelsfachschule o.A. ___ Fachschule)Meisterschule/Fachakademie)
 ___ Universität/Fachhochschule ___ Sonstigen Ausbildungsabschluß
 ___ Noch in Ausbildung (Azubi/Studentin) ___ keine berufliche Ausbildung
6. Wann war der errechnete Geburtstermin? ___ / ___ / ___
7. Was hat Ihr Kind bei der Geburt gewogen? _____ g
8. War Ihre Schwangerschaft... ___ geplant ? ___ ungeplant ? ___ keine Angabe
9. Ab welcher Schwangerschaftswoche war Ihnen die Schwangerschaft bewusst? _____ SSW
10. Haben Sie schon einmal etwas von Folsäure gehört? ___ Ja ___ Nein
 Wenn ja: ___ vor der Schwangerschaft ___ während der Schwangerschaft ___ nach der Schwangerschaft
11. Haben Sie schon einmal gehört oder gelesen, dass die Einnahme von Folsäure vor der Empfängnis und in den ersten Wochen der Schwangerschaft empfohlen wird? ___ Ja ___ Nein
12. Haben Sie vor der Empfängnis Folsäure oder Vitaminpräparate eingenommen? ___ Ja ___ Nein
 Wenn ja, wie lange vorher? ___ Wochen
13. Haben Sie während der Schwangerschaft Folsäure- oder Vitaminpräparate eingenommen? ___ Ja ___ Nein
 Wenn ja, in welcher Schwangerschaftswoche haben Sie mit der Einnahme begonnen? __ SSW
14. Welches Präparat haben Sie rund um die Schwangerschaft eingenommen? (Mehrfachantworten möglich; Zutreffendes bitte ankreuzen; Sonstige Vitamin- oder Folsäurepräparate/ ggf. auch Säfte bitte eintragen)

Name des Präparates	Ja	Menge/Tag	Name des Präparates	Ja	Menge/Tag
Folio			Altapharma Vitalstoffe + DHA Natal		
Neovin			Das Gesunde Plus A-Z Mama		
Femibion			Doppelherz Aktiv Vitalstoffe für Schwangere + Mütter		
Folicombin			Elevit Gynvital		
Folcur			Menssana Multi für Schwangere		
Plastulen N			Nestlé Materna DHA		
Lafol			Orthomol Natal		
Folsan			Tetesept Femi Baby		
Folsäure Hevert			Twardy Femi-Peri		
Gynvital Gravida			Andere: _____		



mail: monz@med.ovgu.de web: www.angeborene-fehlbildungen.com

15. Wie lange haben Sie das Präparat eingenommen? ____ Wochen

16. Wer hat Ihnen die Einnahme von Vitaminpräparaten empfohlen? (Zutreffendes bitte ankreuzen)

	vor der Schwangerschaft	während der Schwangerschaft
Partner/Ehegatte		
Freunde/Bekannte		
Verwandte		
Arzt		
Apotheker		
Rundfunk/Fernsehen/Zeitungen		
Bücher		
Beratungsstellen		
Andere Informationsquellen		

17. Verwenden Sie im Haushalt mit Folsäure angereicherte Lebensmittel? ____ Ja ____ Nein

Wenn Ja, zum Bsp.: ____ Speisesalz ____ Frühstücksflocken ____ Sonstige Lebensmittel mit Folsäure angereichert: _____

18. Haben Sie in der Schwangerschaft Ihr Ernährungsverhalten geändert ____ Ja ____ Nein

Wenn ja, was haben Sie geändert? (bitte notieren) _____

Und nun noch ein paar Fragen zu vorangegangenen Schwangerschaften.

19. Waren sie schon einmal schwanger? ____ Ja ____ Nein

Wenn ja, wie oft waren Sie schwanger? ____ -mal

20. Haben Sie bereits Kinder? ____ Ja ____ Nein Wenn ja, wie viele Kinder haben Sie? ____

21. Haben Sie ein Kind / Kinder mit einer angeborenen Fehlbildung? ____ Ja ____ Nein

Wenn ja: ____ „offener Rücken“ ____ Lippen-Kiefer-Gaumenspalte ____ Down-Syndrom
 ____ Herzfehler ____ Gliedmaßen-Fehlbildung ____ Sonstiges

22. Gibt es in der Familie Kinder mit angeborenen Fehlbildungen? ____ Ja ____ Nein

Wenn ja: ____ „offener Rücken“ ____ Lippen-Kiefer-Gaumenspalte ____ Down-Syndrom
 ____ Herzfehler ____ Gliedmaßen-Fehlbildung ____ Sonstiges

23. Hatten Sie bei früheren Schwangerschaften Fehlgeburten? ____ Ja ____ Nein

Wenn ja, in welcher Schwangerschaftswoche? ____ SSW

Wir bedanken uns für Ihre Unterstützung!

10.7 Veröffentlichungen

„Periconceptional folic acid supplement use among women of reproductive age and its determinants in central rural Germany: Results from a cross sectional study“

Clara Wegner, Vijaya Kancherla, Anke Lux, Andrea Köhn, Dirk Bretschneider, Kristina Freese, Mathias Heiduk, Anke Redlich, Daniela Schleef, Gerhard Jorch, Anke Rissmann

Artikel in: „Birth Defects Research published by Wiley Periodicals“ veröffentlicht.

Periconceptional folic acid supplement use among women of reproductive age and its determinants in central rural Germany: Results from a cross sectional study“

Clara Wegner, Vijaya Kancherla, Anke Lux, Andrea Köhn, Dirk Bretschneider, Kristina Freese, Mathias Heiduk, Anke Redlich, Daniela Schleef, Gerhard Jorch, Anke Rissmann

Posterpräsentation auf der virtuellen Konferenz der „society of epidemiologic research (SER)“, 16.-18. Dezember 2020

„Perikonzeptionelle Folsäure – Wo stehen wir in Sachsen- Anhalt?“

C. Wegner

Präsentation auf dem Einsendertreffen des Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, 04. November 2020



Periconceptional folic acid supplement use among women of reproductive age and its determinants in central rural Germany: Results from a cross sectional study

Clara Wegner¹, Vijaya Kancherla², Anke Lux³, Andrea Köhn³, Dirk Bretschneider⁴, Kristina Freese⁵,
Mathias Heiduk⁶, Anke Redlich⁷, Daniela Schlee⁸, Gerhard Jorch⁹, Anke Rissmann¹

¹Malformation Monitoring Centre Saxony-Anhalt, Medical Faculty Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany ² Department of Epidemiology, Emory University Rollins School of Public Health, Atlanta, Georgia, USA ³ Institute for Biometrics and Medical Informatics, University Magdeburg, Magdeburg, Germany, ⁴ Department of Pediatrics, Hospital Marienstift Magdeburg, Magdeburg, Germany, ⁵ Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Marienstift Magdeburg, Magdeburg, Germany, ⁶ Department of Pediatrics, Hospital Magdeburg GmbH, Magdeburg, Germany, ⁷ Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany, ⁸ Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Magdeburg GmbH, Magdeburg, Germany, ⁹ Department of Paediatrics, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany



Neural tube defects – spina bifida
Photo: CDC

BACKGROUND

Many countries in Europe, including Germany, do not have mandatory fortification of staple foods with folic acid to prevent neural tube defects (NTDs). Alternately, these countries rely on voluntary intake of folic acid supplements by women of reproductive age as a primary prevention strategy for NTDs. NTDs are serious, disabling, and sometimes life-threatening birth defects that affect the brain and/or the spinal cord. They form early in pregnancy (28th day of gestation) before most women are aware of their pregnancies and start taking prenatal folic acid supplement pills.

Figure 1, using EUROCAT data, shows a stable trend in total prevalence of NTDs in Saxony-Anhalt Region birth defects surveillance since year 2000 with no reductions. Many of these NTDs can be prevented through maternal intake of folic acid.



Figure 1: Trends in total prevalence of neural tube defects in Saxony-Anhalt Birth Defects Registry in Central Germany since year 2000. Source: EUROCAT.

AIMS

We examined the prevalence of periconceptional folic acid supplement use and associated demographic, clinical, and life-style factors among German women of reproductive age who were either pregnant seeking prenatal care, or were women in early postpartum identified in the hospital maternity wards.

METHODS

- Cross-sectional survey was conducted in hospital-based maternity units in rural Germany with a representative sample.
- A sample of 1,004 women of reproductive age, either pregnant or in their early postpartum period, took interviewer/self-administered paper-based survey questionnaire.
- Data were collected from Jan – Jul, 2019.
- Prevalence of periconceptional folic acid supplement use was assessed, where periconception was defined as 1 month prior to and 3 months post-conception. Optimal folic acid was defined as 400 mcg pill intake daily during periconception.
- Prevalence odds ratios (POR) and 95% confidence intervals (CI) using crude and adjusted logistic regression analysis were estimated to examine determinants of folic acid supplement use.
- Ethical approval for the study was obtained from the Medical Faculty Otto-von-Guericke University, Magdeburg.

RESULTS

- A total of 1,004 women (228 pregnant and 776 in post-partum) participated in the study with a response rate of 94.3%.
- Overall prevalence of periconceptional folic acid supplement use was 41.5% (95% CI=37.7, 45.7), same at pregnancy and postpartum.
- Multivariable analysis showed no education (aPOR=3.62; 95% CI=1.30, 10.06), unplanned pregnancy (aPOR=19.79; 95% CI=10.07, 38.88), late pregnancy diagnosis (aPOR=4.02; 95% CI=1.87, 8.63), increased parity (3 or above) (aPOR=2.71; 95% CI=1.13, 6.50), and not having an awareness of folic acid's importance (aPOR=8.85; 95% CI=1.84, 42.56) were significant predictors of women not taking periconceptional folic acid supplements.
- Overall, doctors (37.55%) and friends (13.15%) were the main sources of information for the majority of participants to get information about folic acid before they were pregnant.

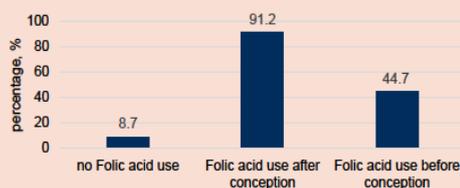


Figure 2. Prevalence of folic acid supplement intake at various periods before and after pregnancy

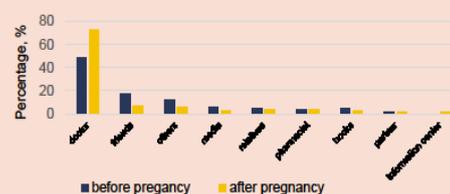


Figure 3. Source of information related to folic acid use before pregnancy

STRENGTHS LIMITATIONS

- Large sample from an active birth defects surveillance registry region; high response rate that is highly representative.
- Data were collected on multiple potential predictor variables.
- Folic acid supplement intake was self-reported. Inability to determine compliance accurately.
- Social desirability for folic acid intake can result in over-reporting folic acid use.
- Unmeasured confounders can limit our ability to adjust for all potential confounding in our reported associations.

CONCLUSION

- Less than 50% of women in the study took periconceptional folic acid. Targeted promotion of timely folic acid supplement use should be done by gynecologists and primary care physicians during annual medical screenings, especially focusing on women with lower education and women not planning pregnancies, to prevent NTDs.
- Other more proven and more effective NTD prevention strategies, including fortification of staple foods with folic acid, should be considered to avoid dependence on individual health behaviors for timely folic acid intake.