

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie

Direktor Prof. Dr. Fritz Jänicke

Möglichkeiten der Beeinflussung der weiblichen Fruchtbarkeit durch Mikronährstoffe - systematische Übersichtsarbeit -

**Dissertation
zur Erlangung des
Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg**

vorgelegt von:

Donata Samantha Grajecki

geboren in Hamburg

Hamburg 2010

**Angenommen von der medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 11.01.2011**

**Veröffentlichung mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. K. Bühling

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. H.-P. Beck-Bornholdt

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. F. Jänicke

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund und Einleitung	5
1.1. Einführung.....	5
1.2. Definition der Unfruchtbarkeit.....	7
1.3. Prävalenz und Ursachen der Einschränkung der weiblichen Fruchtbarkeit.....	8
1.4. Vorstellung der Referenzempfehlungen und der Mikronährstoffe.....	10
1.4.1. Grundlagen der Referenzwerte.....	10
1.4.2. Vorstellung der Mikronährstoffe.....	12
1.5. Bedeutung der Mikronährstoffe für die weibliche Fruchtbarkeit.....	36
2. Methodik	37
2.1. Einführung.....	37
2.2. Studienprotokoll.....	38
2.2.1. Hintergrund.....	39
2.2.2. Inhalt und Ziel der Arbeit.....	39
2.2.3. Auswahlkriterien der Studien.....	39
2.2.4. Suchstrategie.....	40
2.2.5. Datenselektion.....	42
2.2.6. Datenextraktion.....	42
2.2.7. Qualitätsbeurteilung.....	42
2.2.8. Ergebnisse.....	43
2.2.8.1. Ergebnisse der Studiensuche.....	43
3. Ergebnisse	48
3.1. Einleitung.....	48
3.2. Ergebniszusammenstellung der gemeinsamen Auswertung der randomisiert-kontrollierten Studien.....	48
3.2.1. Studiencharakteristika.....	48
3.2.2. Ergebniszusammenfassung.....	52
3.3. Ergebniszusammenstellung der gemeinsamen Auswertung der prospektiven Kohortenstudien.....	58
3.3.1. Studiencharakteristika.....	58
3.3.2. Ergebniszusammenfassung.....	60
3.4. Ergebniszusammenstellung der gemeinsamen Auswertung der prospektiven Kohortenstudien mit und ohne Verlaufskontrolle.....	74
3.4.1. Studiencharakteristika.....	74
3.4.2. Ergebniszusammenfassung.....	80

3.5. Ergebniszusammenstellung der Studie „Effects of ascorbic acid supplementation on serum progesterone levels in patients with a luteal phase defect“	89
3.5.1. Studiencharakteristika	89
3.5.2. Ergebniszusammenfassung	90
3.6. Ergebniszusammenfassung der Studie „Red cell magnesium and glutathione peroxidase in infertile women – effects of oral supplementation with magnesium and selenium“	93
3.6.1. Studiencharakteristika	93
3.6.2. Ergebniszusammenfassung	95
3.7. Ergebniszusammenfassungen der Studie „Schilddrüsenfunktionsstörungen und Sterilität der Frau“	98
3.7.1. Studiencharakteristika	98
3.7.2. Ergebniszusammenfassung	99
4. Diskussion	103
4.1. Diskussion der Ergebnisse.....	103
4.2. Schlussfolgerung	105
5. Zusammenfassung	106
6. Literaturverzeichnis und Anhang	107
6.1. Literaturverzeichnis.....	107
6.2. Anhang 1	116
6.3. Anhang 2	119
6.4. Anhang 3	121
7. Danksagung	124
8. Lebenslauf	125
9. Erklärung	126

1. Hintergrund und Einleitung

1.1. Einführung

1954 formulierte Rubin im Rahmen eines Artikels über Diagnose und Therapie der weiblichen Sterilität: "Among the causes that make the ovum incapable of fertilisation and the follicle unable to rupture:...Malnutrition and obesity. Avitaminose, as well as excessive vitamin intake, is a responsible factor. Inadequate mineral intake also predisposes to ovarian malfunction" (Rubin IC 1954).

In den folgenden Jahrzehnten war es aber vor allem die Makronährstoffversorgung sowie ihre Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit, die im Blickfeld des wissenschaftlichen Interesses standen.

So konnten verschiedene Autoren zeigen, dass Übergewicht und eine stammbetonte Fettverteilung die Fruchtbarkeit beider Geschlechter reduzieren können (Gesink Law DC et al. 2007), (Pasquali R 2006), (Sallmen M et al. 2006).

Übergewicht und metabolisches Syndrom stellen auch einen prädisponierenden Faktor für das Polycystische Ovarsyndrom (PCOS) dar, das sich unter anderem durch Hyperandrogenämie, Oligo- oder Anovulation kennzeichnet und somit direkten Einfluß auf die Fruchtbarkeit der Frau hat (Gambineri A et al. 2002), (Pasquali R, Gambineri A 2006). Gleichfalls ursächlich kann aber auch eine Unterversorgung mit Fetten, Kohlenhydraten und Proteinen sein. Charakteristischer Weise entwickelt sich bei Unterschreitung eines individuellen Schwellenwertes eine hypogonadotrope normoprolaktinämische Ovarialinsuffizienz, die auf einen Ausfall der GnRH-Sekretion, Gonadotropin-Releasing-Hormon, zurückzuführen ist. Klinische Symptome sind die sekundäre Amenorrhö, die idiopathische Entwicklungsverzögerung sowie eine Mangelernährung auf Grundlage einer Anorexia nervosa oder Bulimie (Lunenfeld B et al. 1992), (Diedrich K et al. 2007).

Die Bedeutung von Vitaminen und Spurenelementen für die weibliche Fruchtbarkeit sind dagegen bisher nur wenig untersucht.

In einer umfassenden Literaturarbeit aus 1998 zeigten Ramakrishnan et al. auf, dass es vielfach Hinweise auf Nutzen der Mikronährstoffe für den Verlauf und den Ausgang einer Schwangerschaft gibt (Ramakrishnan R et al. 1998).

Aktuellere Studien, die die Wirkung der Mikronährstoffe in der Schwangerschaft systematisch beurteilten, sind unter anderem von Rumbold, Haider und Hofmeyr erstellt worden (Rumbold A et al. 2009), (Haider BA, Bhutta ZA 2006), (Hofmeyr GJ et al. 2006).

Bisher finden sich jedoch nur wenige systematische Übersichtsarbeiten, die sich mit den Auswirkungen einer präkonzeptionellen Mikronährstoffeinnahme befassen.

So konnte das systematische Review von Evelyne Muggli und Jane Halliday eine moderate Evidenz für die präkonzeptionelle Folsäuresubstitution und der erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Zwillingschwangerschaft aufzeigen (Muggli EE, Halliday JL 2007).

Eine weitere Arbeit von Lumley aus 2008 fasste vier Studien zur präkonzeptionellen Folsäure und/oder Multivitaminsubstitution zur Vermeidung von Neuralrohrschäden zusammen und bestätigte die allgemeine Praxis der Folsäureprävention.

Es konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von Folsäure, nicht aber von Multivitaminen, das Risiko eines Kindes mit Neuralrohrdefekt deutlich reduziert (Lumley J et al. 2008).

Weitere Effekte wie Reduktion der orofacialen Fehlbildungen, Frühgeburtlichkeit oder ektopen Schwangerschaften wiesen dagegen keine statistische Signifikanz auf.

In diesem Zusammenhang konnte für Folsäure auch kein fördernder Effekt auf die Empfängnis nachgewiesen werden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Mahomed et al., die ein systematisches Review zur Wirkung einer präkonzeptionellen Zinksubstitution und der Wirkung auf den Schwangerschaftsverlauf erstellten. Hierbei konnte lediglich ermittelt werden, dass die Verabreichung von Zink zu einer geringen, aber signifikanten Reduktion der Frühgeburtlichkeit führt (Relatives Risiko 0.86; Konfidenzintervall 0.76 – 0.98) (Mahomed K et al. 2007). Mögliche Wirkungen auf die Fruchtbarkeit wurden jedoch nicht untersucht.

Die Anzahl der systematischen Analysen über die möglichen Wirkungen oder auch Schäden einer präkonzeptionellen Über- und Unterversorgung mit Mikronährstoffen ist, verglichen mit dem Wissen über die Makronährstoffe, vergleichsweise übersichtlich.

Die evidenzbasierten Aspekte stehen im Kontrast zu dem gesellschaftlichen Stellenwert der weiblichen Fruchtbarkeit bzw. Fruchtbarkeitseinschränkung:

Weltweit sind etwa 10% der Bevölkerung im reproduktiven Alter von primärer oder sekundärer Sterilität betroffen (Fidler A, Bernstein J 1999), (Butler P 2003).

In den Entwicklungsländern sind es vor allem sexuell-übertragbare Erkrankungen, die zu Infertilität führen können. Die Bedeutung eines Mikronährstoffmangels für die weibliche Fruchtbarkeit tritt daher ebenfalls durch Mangelernährung bedingte Erkrankungen aller Art in den Hintergrund und ist damit nur schwer als alleinige Ursache einer Unfruchtbarkeit in den Entwicklungsländern zu dokumentieren.

In den Industrienationen ist es dagegen der zunehmend immer später auftretende Kinderwunsch, der der gleichzeitig abnehmenden Fruchtbarkeit der Frauen gegenübersteht. Entsprechend bedeutend ist das Interesse der betroffenen Frauen durch verschiedenste Präparate die Möglichkeiten für eine Konzeption zu verbessern (Vayenna E et al. 2002), (Strauß B 2004).

So nehmen laut aktueller Nationaler Verzehrsstudie II 27,6% aller Befragten Nahrungsergänzungsmittel ein (Max Rubner Institut 2008c).

Hierbei sind es vor allem die substituierenden Frauen, die mit 30,9% (Männer 24,2%) den Anteil dieser Bevölkerungsgruppe erhöhen.

Die geringe evidenzbasierte Studienlage steht im Gegensatz zum großen gesellschaftlichen Interesse und erfordert daher Aussagen über die Wirkung der Mikronährstoffverabreichung auf die weibliche Fruchtbarkeit.

Die Einordnung der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Wirkung von Vitaminen und Spurenelementen soll mithilfe eines systematischen Reviews erfolgen, so dass bei ausreichenden evidenzbasierten Belegen Empfehlungen ausgesprochen werden können.

1.2. Definition der Unfruchtbarkeit

Die Fruchtbarkeit oder auch Fertilität (lat. fertilis – zum Fruchttrogen geeignet) bezeichnet laut Duden die Fähigkeit Nachkommen hervorzubringen.

Das Antonym Infertilität wird heute mit dem Begriff Sterilität, auch aufgrund der gleichwertigen Verwendung im angelsächsischen Raum, synonym gebraucht.

Sterilität ist eine Erkrankung, die durch die Scientific Group on the Epidemiology of Infertility der World Health Organization, WHO, definiert worden ist. Sie bezeichnet das Nicht-Eintreten einer Schwangerschaft innerhalb von 24 Monaten, trotz regelmässiger ungeschützter Kohabitation (American College of Obstetrics and Gynecology 2002), (WHO 1997).

Hierbei können zwei verschiedene Formen der Sterilität unterschieden werden.

Primäre Sterilität (Impotentia concipiendi) bezeichnet einen Zustand in dem es bisher zu keiner Konzeption gekommen ist. Bei der sekundären Sterilität ist eine Schwangerschaft vorausgegangen, die zu einem lebenden Kind, einem Abort oder einer Extrauterin gravidität geführt hat.

Der Begriff der sekundären Sterilität wird heute zunehmend durch den Begriff der sekundären Infertilität oder Subfertilität ersetzt, da die Ursache im überwiegenden Fall nicht der Wortbedeutung entspricht (Gnoth C 2005), (Kaufmann M et al. 2006).

Neue Definitionen über Abstufungen der Fruchtbarkeit der Frau nach Aussicht auf eine Spontanschwangerschaft sind in den vergangenen Jahren immer wieder Gegenstand der Diskussion, da so den verschiedenen Ursachen der Fruchtbarkeitsstörungen individuelle Empfehlungen folgen können (Evers JL 2002), (Habbema JDF et al. 2004), (Gnoth C 2005).

In der vorliegenden Arbeit werden neben dem Begriff Fertilität die Antonyme Sub- und Infertilität für reduzierte Fruchtbarkeit oder Unfruchtbarkeit verwendet, da so eine linguistische Abgrenzung zur (primären) Sterilität möglich wird.

1.3. Prävalenz und Ursachen der Einschränkung der weiblichen Fruchtbarkeit

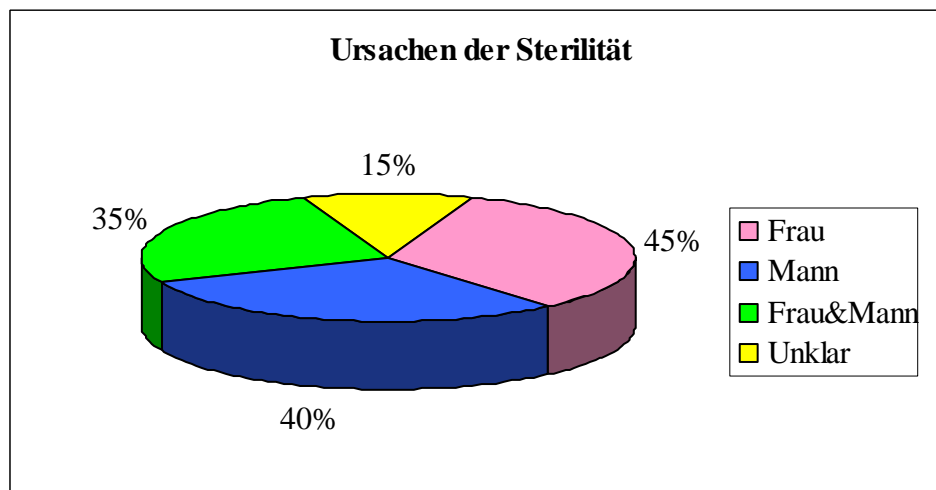
Die Ursachen der Einschränkung der weiblichen Fruchtbarkeit sind aufgrund weltweit stark variierenden Ursachen und Prävalenzen schwer einzuschätzen (Belsey MA 1988), (Wagner GW, Stephenson PA 1992). Zahlen zur Prävalenz Mikronährstoffmangel-bedingter Unfruchtbarkeit liegen bisher nicht vor.

Schätzungen zufolge leidet etwa jedes zehnte Paar weltweit unter primärer oder sekundärer Sterilität, wobei ein Großteil der Betroffenen in Entwicklungsländern lebt (Fidler A, Bernstein J 1999), (Butler P 2003).

Laut World Health Organization sind 186 Millionen Frauen in den Entwicklungsländern, mit Ausnahme China, infertil (Rutstein SO, Shah IH 2004). Besonders betroffen sind hierbei zentralafrikanische Staaten, in denen der Anteil von Frauen (Alter 25-49) mit sekundärer Sterilität fast 30% beträgt.

Nach Angaben der WHO trifft dies auch für einen Großteil der etwa 2 Milliarden Mikronährstoff unterversorgten Personen zu (World Health Organization 2007). Daten zur Epidemiologie weiblicher Fruchtbarkeitsstörungen in Industrienationen liegen aus länderspezifischen oder regionalen Studien vor und betragen zwischen 5-15% (Templeton A 1995), (Bräher E et al. 2001), (Oakley L et al. 2008). Folgendes Kreisdiagramm gibt eine allgemeine Übersicht zur Verteilung der Ursachen der Sterilität (Schultze-Mosgau A et al. 2007).

Abb. 1

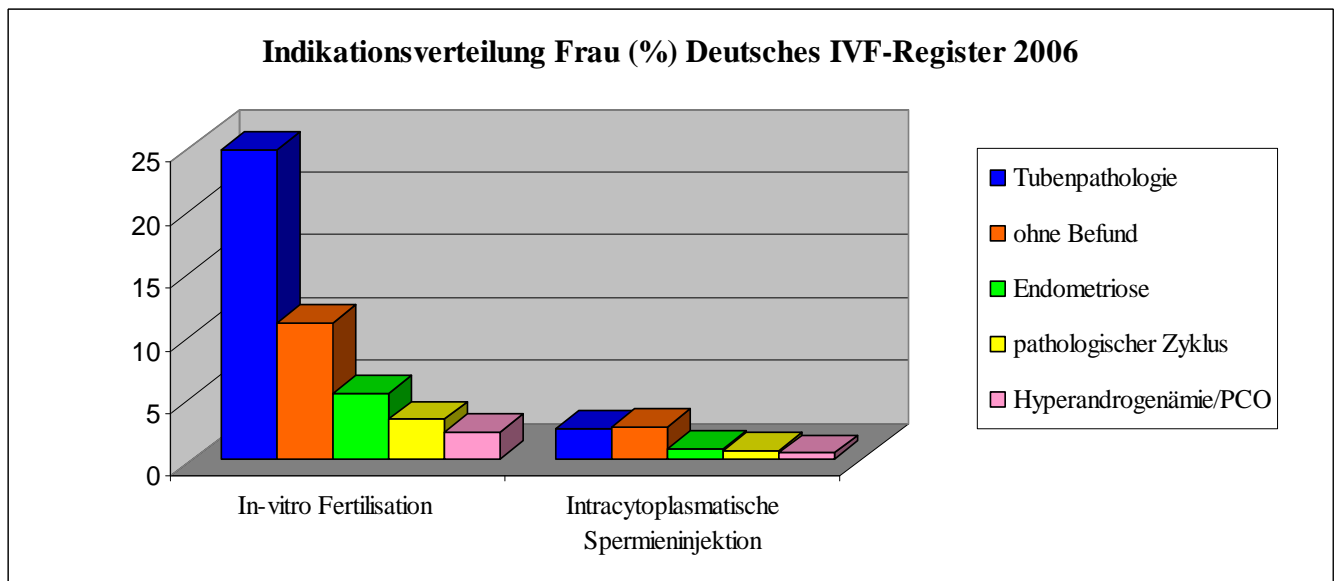


erstellt nach (Schultze-Mosgau A et al. 2007)

Grundsätzlich ist immer zu bedenken, dass Störungen der Fruchtbarkeit erst bei Kinderwunsch bzw. Kinderwunschbehandlungen zahlenmässig erfassbar werden und zudem nicht fortdauernd bestehen müssen (Strauß B, Meyer K 2004).

Die nachfolgenden Graphiken basieren daher auf der Indikationsverteilung für reproduktionsmedizinische Maßnahmen des Deutschen In-vitro-Fertilisations (IVF) - Registers im Jahr 2006, das ein Abbild der Häufigkeit fruchtbarkeitslimitierender Störungen ermöglicht (Deutsches IVF-Register 2006).

Abb. 2



erstellt nach (Deutsches IVF-Register 2006)

1.4. Vorstellung der Referenzempfehlungen und der Mikronährstoffe

1.4.1. Grundlagen der Referenzwerte

Die im Folgenden dargestellten Referenzwerte der Mikronährstoffe basieren auf den Empfehlungen der DACH 2000, die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, DGE, der Österreichischen Gesellschaft für Ernährung, ÖGE, und der Schweizer Gesellschaft für Ernährung, SGE und SVE, erstmals im Jahr 2000 herausgegeben wurden (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Grundlage der Erstellung dieser Empfehlungen sind die Mengen an Nährstoffen, die zum Zeitpunkt des Verzehrs noch im Lebensmittel durchschnittlich vorhanden sind. Ziel ist es, bei nahezu allen gesunden Personen der Bevölkerung metabolische, physische und psychische Funktionen sicherzustellen. Bevölkerungsgruppenspezifische und vor allem individuelle Nährstoffbedürfnisse werden somit nicht berücksichtigt.

In Anbetracht der interdisziplinär bestehenden kontroversen Auffassungen über die Häufigkeit und den Schweregrad der Vitaminversorgungszustände in der Bevölkerung werden ergänzend auch die vier Kenngrößen der Dietary Reference Intakes des Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (USA) aufgeführt (Institute of Medicine 1997), (Institute of Medicine 1998a), (Institute of Medicine 1998b), (Institute of Medicine 2000), (Institute of Medicine 2001b). Hier werden einzelne Bevölkerungsgruppen wie Schwangere noch in Altersgruppen unterteilt.

Folgende Referenzwerte werden in der Darstellung von Vitaminen und Spurenelementen Verwendung finden:

Estimated Average Requirement (EAR)

Die EAR bezeichnet eine Nährstoffmenge, bei deren täglicher Aufnahme der Bedarf von 50% der gesunden Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts gedeckt ist. Die Größenordnung dieser Empfehlung dient dabei vor allem der quantitativen Erfassung des Bevölkerungsanteils, der suboptimal versorgt ist.

Recommended Dietary Allowance (RDA)

Die Recommended Dietary Allowance (RDA) wird, soweit statistisch möglich, aus der EAR ermittelt. Dieser Wert ist als die Zufuhrmenge definiert, die ausreicht den Bedarf von 98% der gesunden Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts in vergleichbarer Lebenssituation zu decken.

Adequate Intake (AI)

Können dagegen EAR und RDA nicht ermittelt werden, wird stattdessen der Adequate Intake (AI) angegeben. Dieser Referenzwert basiert auf der geschätzten oder experimentell ermittelten Aufnahmemenge eines Mikronährstoffes, der ausreicht die physiologische Entwicklung aufrecht zu erhalten.

Tolerable Upper Intake Level (UL)

Der Tolerable Upper Intake Level (UL) bezeichnet dagegen die höchste Aufnahmemenge eines Mikronährstoffes, die selbst bei täglicher und vor allem langfristiger Aufnahme nicht mit negativen Einflüssen auf die Gesundheit assoziiert ist. Grundlage für diesen Richtwert sind Schlussfolgerungen auf Basis einer wissenschaftlichen Risikobewertung. Geschaffen wurde dieser Richtwert um der zunehmenden Nährstoffanreicherung in Lebensmitteln sowie des Konsums von Supplementen Rechnung zu tragen. Sofern UL von Seiten des Food and Nutrition Board aufgeführt sind, werden diese angegeben.

Ergänzend werden auch die aktuellen, aber regionalen Ergebnisse der Deutschen Nationalen Verzehrsstudie II des Max Rubner Institutes von 2008 einbezogen (Max Rubner Institut 2008c), (Max Rubner Institut 2008a), (Max Rubner Institut 2008b).

1.4.2. Vorstellung der Mikronährstoffe

Die Vorstellung der einzelnen Mikronährstoffe beinhaltet neben einer allgemeinen Darstellung schwerpunktmäßig die Bedeutung der einzelnen Mikronährstoffe für die Fruchtbarkeit der Frau.

Vitamin A und Betacarotin

Vitamin A ist ein Oberbegriff für eine Reihe von Verbindungen, die die biologische Aktivität des Retinols, einem aus vier Isoprenelementen bestehenden Alkohol, aufweisen. Retinol als auch seine Ester werden klar von den Retinoiden abgegrenzt, die aus Isopreneinheiten bestehen und zum Teil keine Vitamin A Wirkung besitzen (Bässler KH 1988). Vitamin A ist neben dem Sehvorgang essentiell für Wachstum und Differenzierung von Epithel- und Knochengewebe und wirkt über eine Induktion der Glykoproteinsynthese auch auf die Funktion des Immunsystems. Zudem ist es maßgeblich an der Spermatogenese beteiligt (Eskild W, Hansson W 1994), (Biesalski HK 1997).

Bedeutend für die Regulation der Genexpression sind vor allem die Retinoate, die über Retinoat-Rezeptoren (RAR) als Homodimer und als Retinoat-X-Rezeptoren (RXR) mit Vitamin D oder Schilddrüsenhormonen Heterodimere bilden. So werden auch Embryogenese und Morphogenese reguliert (Löffler G, Petrides PE 2003). Bereits zu Beginn des vergangenen Jahrhunderts konnte tierexperimentell die Unerlässlichkeit von Vitamin A für die embryonale Entwicklung gezeigt werden (Hale F 1933), (Wilson JG, Roth B, Warkany J 1953).

Retinol kann jedoch in höherer Dosierung zu fetalen Schäden führen und teratogen wirken (Cochlan SQ 1953), (Rosa FW et al. 1986), (Rothmann KJ et al. 1995).

Daher wird Frauen, die planen schwanger zu werden, geraten nicht mehr als 3 mg Retinol beziehungsweise 18 mg all-trans-Betakarotin zu sich zu nehmen.

Laut Ernährungsbericht 2004 liegt die tägliche Zufuhr der deutschen Bevölkerung über den empfohlenen Referenzwerten, wozu neben tierischen Vitamin A Lieferanten auch die pflanzlichen Karotinoide (siehe unten) beitragen (DGE 2004).

Diese Einschätzung ergibt sich auch aus der Nationalen Verzehrsstudie II, aus der ersichtlich wird, dass nur 10% der Frauen die von der DACH empfohlenen Referenzwerte nicht erreichen. Es ergeben sich folgende Empfehlungen für Erwachsene und Schwangere:

Tab. 1

Empfohlene Vitamin A Zufuhr in mg RÄ/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	1,1	0,9
25 bis unter 51 Jahre	1,0	0,8
Schwangere		1,1

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

1 mg Retinol = 1 mg Retinoläquivalent = 6 mg all-trans Betacarotin

Tab. 2

Empfohlene Vitamin A Zufuhr in µg/Tag, Institute of Medicine			
Frauen	EAR	RDA	UL
14 bis unter 18 Jahre	485	700	2800
19 bis unter 30 Jahre	500	700	3000
31 bis unter 50 Jahre	500	700	3000
Schwangere			
Bis 18 Jahre		750	2800
19 bis unter 30 Jahre		770	3000
31 bis unter 50 Jahre		770	3000

modifiziert nach (Institute of Medicine 2001b)

Betacarotin, das bisher bedeutendste Carotinoid, ist für den Menschen kein essentieller Nährstoff und wird daher auch nicht in den oben aufgeführten Empfehlungen dargestellt. Es besitzt jedoch Provitamin-Wirkung und kann in den Mukosazellen zu Retinal gespalten und zu Retinol reduziert werden.

Vitamin D

Die medizinisch bedeutsamen Vitamine D2 Ergocalciferol sowie das D3 Cholecalciferol, die mit der Nahrung aufgenommen aber auch unter Einfluss von UVB-Licht gebildet werden können, fungieren als Prohormone und steuern den Calcium- und Phosphat-haushalt. Hauptwirkorte sind hierbei Darm, Knochen und Niere (DGE, ÖGE, SVE Umschau-Verlag), (Schauder P, Ollenschläger G 2003).

Vitamin-D-Rezeptoren konnten jedoch auch in mehr als 30 weiteren Gewebetypen nachgewiesen werden, wobei neben Inselzellen des Pankreas, aktivierten B- und T-Lymphozyten auch Rezeptoren in reproduktiven Organen wie Ovarien oder Plazenta gefunden wurden (Luca HF, de Zierold C 1998), (Zittermann A 2003).

Eine mögliche Assoziation zwischen Vitamin D und Fruchtbarkeit ergab sich aus einer Studie von 2006, in der eine Assoziation zwischen hoher UVB Lichtexposition und der Fruchtbarkeitsrate von Frauen zwischen dem 15.-19. Lebensjahr gefunden wurde (Garland CF et al. 2006b). Die Wechselwirkung mit Vitamin-A-Derivaten an RXR wurde bereits unter Vitamin A aufgeführt. Einflüsse auf die Fruchtbarkeit durch Vitamin D werden von der DACH 2000 nicht herausgestellt. Innerhalb der Schwangerschaft empfehlen die drei Gesellschaften keine zusätzliche Vitamin-D-Substitution; das Institute of Medicine spricht ebenfalls keine zusätzlichen Adequate Intake Werte für Schwangere aus. Während die DACH den Vitamin-D-Bedarf noch mehr als gedeckt bezeichnet, kommt die aktuelle Verzehrsstudie zu anderen Ergebnissen: Insgesamt erreichen 82% der Männer sowie 91% der Frauen die täglich empfohlene Menge an Vitamin D nicht (DGE 2004), (Max Rubner Institut 2008a).

Tab. 3

Empfohlene Vitamin D Zufuhr in µg/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	5	5
25 bis unter 51 Jahre	5	5
Schwangere		5

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

Tab. 4

Empfohlene Vitamin D Zufuhr in µg/Tag, Institute of Medicine		
Frauen	AI	UL
14 bis unter 18 Jahre	5	50
19 bis unter 30 Jahre	5	50
31 bis unter 50 Jahre	5	50
Schwangere		
Bis 18 Jahre	5	50
19 bis unter 30 Jahre	5	50
31 bis unter 50 Jahre	5	50

modifiziert nach (Institute of Medicine 1997)

Vitamin E

Vitamin E bezeichnet eine Gruppe von Tocol-, und Tocotrienderivaten, die qualitativ die biologische Wirkung des RRR- α -Tocopherols besitzen, welches etwa 90% des menschlichen Vitamin-E-Gehaltes ausmacht. Bereits mit Entdeckung der Tocopherole wurde die Bedeutung des Vitamin E für die Reproduktion dargelegt: So zeigte sich, dass die Atrophie reproduktiver Organe der Ratte durch einen fettlöslichen Nahrungsfaktor verhindert werden konnte (Evans HM, Bishop KS 1922).

Tocopherole schützen, wie heute bekannt ist, nicht nur Zellmembranbestandteile vor der Oxidation, sondern wirken auch immunmodulatorisch, antiinflammatorisch und neuroprotektiv (Pietrzik K et al. 2008).

Bedeutend ist auch die vasodilatatorische und antithrombotische Wirkung. Tocopherole fördern die Expression von Phospholipase A2 sowie der Cyclooxygenase (COX), was wiederum zu einer vermehrten Synthese von Prostacyclin, einem wirksamen Vasodilatator und Aggregationshemmer, führt (Tran K, Chan AC 1990), (Chan AC et al. 1998).

Allgemeiner Konsens über den Bedarf von Vitamin E, das vor allem in pflanzlichen Ölen vorkommt, besteht nicht.

Innerhalb einer Schwangerschaft, in der die Energiezufuhr um 13% erhöht werden sollte, wird eine Erhöhung um 1 mg Tocopherol-Äquivalent empfohlen.

Insgesamt erreichen jedoch nur 51% der Frauen überhaupt den empfohlenen Referenzwert (Max Rubner Institut 2008a).

Eine für Erwachsene tolerable Substitution laut DACH 2000 liegt zwischen 200-800 mg, wobei über 200 mg bereits mit nicht näher spezifizierten Nebenwirkungen gerechnet werden muss (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Tab. 5

Empfohlene Vitamin E Zufuhr in mg TÄ/Tag, DACH 2000 (Schätzwerte)		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	15	12
25 bis unter 51 Jahre	15	12
Schwangere		13

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

1 mg RRR- α -Tocopherol = 1 mg RRR- α -Tocopheroläquivalent

Tab. 6

Empfohlene Vitamin E Zufuhr in mg/Tag, Institute of Medicine			
Frauen	EAR	RDA	UL
14 bis unter 18 Jahre	12	15	800
19 bis unter 30 Jahre	12	15	1000
31 bis unter 50 Jahre	12	15	1000
Schwangere			
Bis 18 Jahre		15	800
19 bis unter 30 Jahre		15	1000
31 bis unter 50 Jahre		15	1000

modifiziert nach (Institute of Medicine 2000)

Vitamin K

Vitamin K bezeichnet eine Gruppe von Verbindungen bestehend aus K1-K4, deren Grundgerüst das 2-Methyl-1,4-naphthochinon ist. Die Aufnahme von Vitamin K erfolgt vor allem durch grünes Gemüse. Vitamin K2 wird aber auch von E.coli und Lactobacillus acidophilus des terminalen Ileum und Colons gebildet und mit Hilfe von Gallensäuren und Pankreaslipase resorbiert.

Neben der Bedeutung von Vitamin K für die Carboxylierung von Glutaminresten der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X konnten weitere γ -carboxyglutaminsäurehaltige Proteine wie das Osteocalcin (Bone-Gla-Protein, BGP) und das Matrix-Gla-Protein (MGP) nachgewiesen werden (Suttie JW), (Price PA 1988).

Osteocalcin macht 15-20% der Nicht-Kollagen-Proteine des Knochens aus. Hervorzuheben ist hierbei besonders, dass die nicht-carboxylierte Vorstufe des Osteocalcins durch Osteoblasten synthetisiert wird, die wiederum durch das Vitamin-D-Hormon reguliert werden. Damit kommt Vitamin K ebenfalls eine entscheidende Rolle im Knochenhaushalt zu, was bereits durch Interventions- und epidemiologische Studien gesichert werden konnte (Weber P 1999).

Da Vitamin K wie auch Vitamin D und E nur in geringem Umfang über die Plazenta transportiert werden, sind Neugeborene für Vitamin K-Mangelzustände anfällig (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag). Vitamin K-Mangel kann beim Neugeborenen zum Krankheitsbild des Morbus haemorrhagicus neonatorum führen, dem durch prophylaktische Verabreichung von Vitamin K kurz nach der Geburt, zwischen 2. bis 7. Lebenstag und bei vollgestillten Kindern gegen Ende der Stillzeit begegnet wird (Schauder P, Ollenschläger G 2003). Gute Vitamin-K-Quellen sind grünes Gemüse, aber auch Fleisch, Eier und Getreide. Eine mögliche Höchstdosis durch Substitution ist aufgrund der sehr geringen Toxizität bisher nicht publiziert worden (DGE 2004). Über den Bedarf von Vitamin K besteht nach wie vor Unklarheit.

Tab. 7

Empfohlene Vitamin K Zufuhr in μg TÄ/Tag, DACH 2000 (Schätzwerte)		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	70	60
25 bis unter 51 Jahre	70	60
Schwangere		60

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

Tab. 8

Empfohlene Vitamin K Zufuhr in µg/Tag, Institute of Medicine	
Frauen	AI
14 bis unter 18 Jahre	75
19 bis unter 30 Jahre	75
31 bis unter 50 Jahre	90
Schwangere	
Bis 18 Jahre	75
19 bis unter 30 Jahre	75
31 bis unter 50 Jahre	90

modifiziert nach (Institute of Medicine 2001b)

Vitamin B1

Thiamin besteht aus einem Pyrimidin- sowie Thiazolring, die über eine Methylengruppe verbunden sind. Thiamin selbst wird therapeutisch als wasserlösliches Salz oder als lipophiles Derivat (Allithiamin), welches sich durch eine offene Ringstruktur auszeichnet, eingesetzt. Die biochemische Funktion des Thiamins als Thiamindiphosphat sind Coenzymfunktionen im Kohlenhydratstoffwechsel innerhalb des 2-Oxosäuren-Dehydrogenase-Komplexes, des Pyruvatdehydrogenasekomplexes sowie der Transketolase im Pentosephosphatzyklus (Pietrzik K et al. 2008).

Über die Coenzymfunktion hinaus werden spezifische Funktionen von Thiamintriphosphat (TTP) im Nervensystem vermutet, da gezeigt werden konnte, dass eine Depolarisation zu einer Dephosphorylierung des TTP, welches am Na-Kanal gebunden ist, führt (von Muralt A 1947), (Itokawa Y, Copper JR 1970), (Schoffeniels E 1983).

Ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung von Thiamin für die Funktion des Nervensystems ergibt sich neben dem Wernicke-Korsakow-Syndrom aus der Pathogenese des Leigh Syndroms. Es handelt sich hierbei um einen autosomal-rezessiv vererbten Defekt, der vermutlich auf einer Störung der Thiamintriphosphat-Synthese beruht.

Die häufig schon im Säuglingsalter betroffenen Patienten zeigen neurologische Ausfallserscheinungen, die auf nekrotisierende Prozesse im Hirnstamm, Kleinhirn und Rückenmark zurückzuführen sind. Verbesserungen im Krankheitsverlauf konnten durch hohe Thiamindosen erreicht werden (Pietrzik K et al. 2008).

DGE, ÖGE sowie SGE/SVE begründen die vermehrte Einnahmeempfehlung mit der veränderten Stoffwechselsituation in der Schwangerschaft (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag). Im Allgemeinen kann jedoch von einer guten Thiaminversorgung ausgegangen werden, was vermutlich auch auf die fleisch- und backwarenreichen Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen ist (DGE 2004).

Dies bestätigt auch die Nationale Verzehrsstudie II, in der die Mediane für Vitamin B1 über alle Altersgruppen hinweg deutlich über den empfohlenen Werten liegen. Vitamin B1 Überdosierungen wurden bisher nicht beschrieben.

Tab. 9

Empfohlene Vitamin B1 Zufuhr in mg/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	1,3	1,0
25 bis unter 51 Jahre	1,2	1,0
Schwangere		1,2*

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

*Dies gilt ab dem 4. Monat der Schwangerschaft

Tab. 10

Empfohlene Vitamin B1 Zufuhr in mg/Tag, Institute of Medicine		
Frauen	EAR	RDA
14 bis unter 18 Jahre	0,9	1,0
19 bis unter 30 Jahre	0,9	1,1
31 bis unter 50 Jahre	0,9	1,1
Schwangere		
Bis 18 Jahre		1,4
19 bis unter 30 Jahre		1,4
31 bis unter 50 Jahre		1,4

modifiziert nach (Institute of Medicine 1998a)

Vitamin B2

Riboflavin, chemisch 7,8 Dimethyl-10-(1-D-ribityl)isoalloxazin, ist Bestandteil der Coenzyme bzw. prosthetischen Gruppen Flavinmononukleotid (FMN) und Flavindinukleotid (FAD), die zahlreiche Oxidoreduktasen in ihrer Funktion unterstützen.

Diese aufgrund der gelben Farbe der Coenzyme bezeichneten Flavoproteine übertragen Wasserstoff unter anderem in der Atmungskette, spielen eine Rolle im Harnsäureabbau und bei der Reduktion oxidierten Glutathions.

In der Schwangerschaft findet sich ein erhöhter Riboflavinbedarf, der neben dem veränderten mütterlichen Stoffwechsel auch auf einen aktiven diaplazentaren Transport zurückzuführen ist (Zempleni J et al. 1992).

In Bezug auf Fruchtbarkeit und Kinderwunsch ist hierbei hervorzuheben, dass sich Hinweise zwischen langfristiger Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und erniedrigtem Vitamin B2-Spiegeln fanden (Newman LJ et al. 1978).

Der erhöhte Bedarf innerhalb der Schwangerschaft wird bei den Mikronährstoffempfehlungen der DACH 2000 und dem Institute of Medicine berücksichtigt. Allgemein liegt die Versorgung mit Vitamin B2 oberhalb der empfohlenen Zufuhrempfehlungen, was durch das breite Vorkommen von Riboflavin erklärbar ist (DGE 2004), (Max Rubner Institut 2008a). Beschränkungen der Zufuhr durch die DACH 2000 als auch der Upper Levels (UL) des Institute of Medicine werden nicht angegeben (DGE, ÖGE, SVE Umschau-Verlag), (Institute of Medicine 1998a).

Tab. 11

Empfohlene Vitamin B2 Zufuhr in mg/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	1,5	1,2
25 bis unter 51 Jahre	1,4	1,2
Schwangere		1,5*

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

*Dies gilt ab dem 4. Monat der Schwangerschaft

Tab. 12

Empfohlene Vitamin B2 Zufuhr in mg/Tag, Institute of Medicine		
Frauen	EAR	RDA
14 bis unter 18 Jahre	0,9	1,0
19 bis unter 30 Jahre	0,9	1,1
31 bis unter 50 Jahre	0,9	1,1
Schwangere		
Bis 18 Jahre		1,4
19 bis unter 30 Jahre		1,4
31 bis unter 50 Jahre		1,4

modifiziert nach (Institute of Medicine 1998a)

Niacin

Niacin ist ein Sammelbegriff für Nikotinsäure, deren Amid Nikotinamid sowie den biologisch aktiven Coenzymen Nikotinamidadenindinukleotid (NAD) und Nikotinamid-adenindinukleotidphosphat (NADP). Während Nikotinsäure vor allem aus pflanzlichen Lebensmitteln aufgenommen wird, stammt Nikotinamid vorzugsweise aus tierischen Quellen. Darüber hinaus besitzt der Organismus die Fähigkeit Nikotinamid aus der Aminosäure Tryptophan zu synthetisieren.

Grundlage hierfür ist eine ausreichende Proteinzufuhr (60 mg Tryptophan entspricht 1 mg Nikotinsäureamid) sowie eine ausreichende Versorgung mit Folat, Vitamin B2 und B6, die an der Synthese beteiligt sind.

NAD-abhängige Dehydrogenasen finden sich insbesondere in mitochondrialen Komponenten, wo sie maßgeblich an der Atmungskette beteiligt sind. NADP-abhängige Dehydrogenasen sind im Zytosol lokalisiert. Fettsäuresynthese, Hydroxylierungsreaktionen aber auch die ADP-Ribosylierung, die der Proteinmodifikation dient, benötigen NADP.

Nikotinamid ist plazentagängig; der Bedarf in der Schwangerschaft ist laut DACH 2000 durch den erhöhten Stoffwechsel gesteigert (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Die Niacinversorgung der Bevölkerung, bedingt durch hohen Fleisch- aber auch Kaffeekonsum, ist laut DGE Ernährungsbericht 2004 gesichert (DGE 2004).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch die Nationale Verzehrsstudie II, die ermittelt hat, dass lediglich 1% der Männer und 2% der Frauen die täglich empfohlene Zufuhr nicht erreichen. Die Höchstmenge Niacin, die pro Tag laut DACH 2000 aufgenommen werden sollte, beträgt 35 mg. Es ergeben sich folgende Empfehlungen:

Tab. 13

Empfohlene Niacin Zufuhr in mg/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	17	13
25 bis unter 51 Jahre	16	13
Schwangere		15

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

*Dies gilt ab dem 4. Monat der Schwangerschaft

60 mg Tryptophan = 1 mg Niacin

Tab. 14

Empfohlene Niacin Zufuhr in mg/Tag, Institute of Medicine			
Frauen	EAR	RDA	UL
14 bis unter 18 Jahre	11	14	30
19 bis unter 30 Jahre	11	14	35
31 bis unter 50 Jahre	11	14	35
Schwangere			
Bis 18 Jahre		18	35
19 bis unter 30 Jahre		18	35
31 bis unter 50 Jahre		18	35

modifiziert nach (Institute of Medicine 1998a)

Vitamin B6

Vitamin B6 setzt sich aus den Derivaten des 3-Hydroxy-2-methylpyridin Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin zusammen. Pyridoxin findet sich vorrangig in pflanzlichen Lebensmitteln, während Pyridoxal und Pyridoxamin auch in Coenzymform in tierischen Produkten vorkommen (DGE, ÖGE, SVE Umschau-Verlag).

Das biologisch wirksame Coenzym Pyridoxal-5'-phosphat spielt eine bedeutende Rolle im Aminosäurestoffwechsel sowie bei der Glykogenfreisetzung (Palm D et al. 1990).

Neben der Coenzymwirkung tritt Pyridoxalphosphat als Modulator von Hämoglobin in Erscheinung, indem es die Affinität für Sauerstoff erhöht (Ink SL 1982). Auch für die Cholesterinausscheidung bedarf es indirekt Pyridoxin. Es wird bei der Synthese von Taurin benötigt, an welchem Cholesterin gebunden ausgeschieden wird (Friedrich W 1987).

Für den weiblichen Organismus ist insbesondere die Tatsache bedeutend, dass die langfristige Einnahme hormoneller Kontrazeptiva zu einem Pyridoxinmangel führen kann, welcher sich in Stoffwechselstörungen wie etwa erhöhter Xanthurensäureausscheidung ausdrückt (Ahmed F 1975), (Bermond P 1982).

So konnte bei Schwangeren, die zuvor lange hormonell verhütet hatten, ein Vitamin-B6-Defizit festgestellt werden (Roebke JLB, Kirksey A 1979).

Die Wechselwirkung von Vitamin B6 und dem Steroidhormonhaushalt ergibt sich auch aus möglichen, bisher jedoch noch kontrovers diskutierten Therapieansätzen des prämenstruellen Syndroms mit Pyridoxin (Bermond P 1982), (Souza MC 2000). Hierbei wird vermutet, dass Pyridoxin den Abbau der Östrogene beschleunigt und so zu einem erhöhten Gestagen-Östrogen-Quotienten führen könnte. Diese Vermutung könnte auch durch die verbesserte Ausscheidung durch Bereitstellung von Taurin gestützt werden.

Eine systematische Übersichtsarbeit, die die Effekte einer Vitamin B6 Substitution auf das prämenstruelle Syndrom untersuchte, konnte darlegen, dass sich das Vitamin ab einer Dosierung von bis zu 100 mg/Tag vermutlich positiv beeinflussend auswirkt. Allerdings war die Aussagefähigkeit des Reviews durch die geringe Studienqualität limitiert (Wyatt KM et al. 1999). Die Pyridoxinversorgung der deutschen Bevölkerung ist laut DGE durch den hohen Fleisch- und Backwarenkonsum mehr als gedeckt (DGE 2004).

Die maximale Aufnahme sollte jedoch laut DACH 2000 und Institute of Medicine nicht 100 mg übersteigen (DGE, ÖGE, SVE Umschau-Verlag), (Institute of Medicine 1998a).

Tab. 15

Empfohlene Vitamin B6 Zufuhr in mg/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	1,5	1,2
25 bis unter 51 Jahre	1,5	1,2
Schwangere		1,9*

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

*Dies gilt ab dem 4. Monat der Schwangerschaft

Tab. 16

Empfohlene Vitamin B6 Zufuhr in mg/Tag, Institute of Medicine			
Frauen	EAR	RDA	UL
14 bis unter 18 Jahre	1,0	1,2	80
19 bis unter 30 Jahre	1,1	1,3	100
31 bis unter 50 Jahre	1,1	1,3	100
Schwangere			
Bis 18 Jahre		1,9	100
19 bis unter 30 Jahre		1,9	100
31 bis unter 50 Jahre		1,9	100

modifiziert nach (Institute of Medicine 1998a)

Folsäure/Folate

Der verbreitete Begriff Folsäure bezeichnet im eigentlichen Sinn die synthetische Pteroylmonoglutaminsäure, während sich die natürlichen Folate durch mindestens einen weiteren Glutamatrest auszeichnen. Die biologisch aktive Form ist das 5,6,7,8-Tetrahydrofolat, welches das wichtigste Coenzym für Übertragungen von Hydroxymethyl- und Formylgruppen ist.

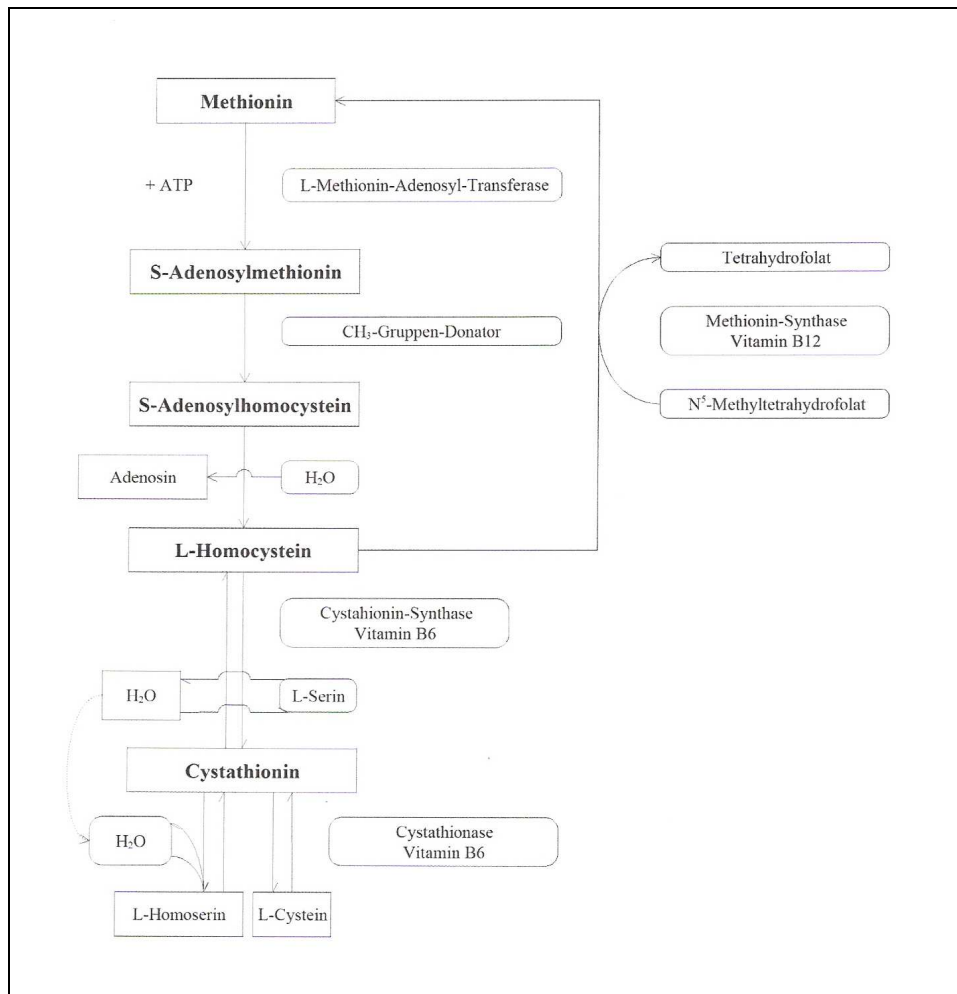
Benötigt werden diese unter anderem für die Purinsynthese, Erythropoese und DNA-Synthese sowie für die Remethylierung von Homocystein zu Methionin, für die auch die Vitamin B12-abhängige Methionin-Synthase notwendig ist.

Das Methionin ist als S-Adenoylmethionin der wichtigste Methylgruppendonator im Zellstoffwechsel und dient beispielsweise der Cholin- oder auch Noradrenalin-synthese.

Das anschliessend anfallende Homocystein wird entweder mithilfe von Methyltetrahydrofolat remethyliert oder über einen Vitamin-B6-abhängigen Schritt zu Homoserin und Cystein abgebaut (Löffler G, Petrides PE 2003).

Folgende Graphik veranschaulicht die enge Verknüpfung der drei Vitamine innerhalb des Methionab- und umbaus:

Abb. 3



erstellt nach (Löffler G, Petrides PE 2003)

Ein Mangel an Cobalamin, Folsäure oder Pyridoxalphosphat kann zu erhöhten Plasmahomocysteinspiegeln führen. Erhöhte Homocysteinspiegel sind nicht nur ein Risikofaktor für die Entstehung der Arteriosklerose, sie finden sich auch gehäuft bei Patientinnen mit Schwangerschaftskomplikationen wie Preeklampsie, Abruptio placentae und Fehlgeburten (Quere I et al. 2001), (Eskes TK 2000), (Stegers-Theunissen RPM 2004).

Die bis heute vorhandene Unterversorgung, 86% der Frauen erreichen die täglich empfohlene Folat-Äquivalent Zufuhr nicht, ist besonders in der Schwangerschaft kritisch (Max Rubner Institut 2008a), (Pietrzik K et al. 2008).

Durch Anlage der Placenta, Vergrößerung des Uterus und Zunahme der Erythrozytenzahl zu Beginn der Schwangerschaft erhält der Fetus keine ausreichende Folat-Versorgung. Folge können Störungen des Verschlusses des Neuralrohres oder Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten sein (Pietrzik K et al. 2008).

In experimentellen Studien konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Folatmangel zu einer signifikanten Zunahme der Apoptoserate von Eizellen, Trophoblasten und T-Lymphozyten führen kann (James SJ et al. 1994), (Courtemanche C et al. 2004), (Stegers-Theunissen RPM 1993).

Die gängige Praxis der präventiven perikonzeptionellen Folsäuresubstitution wurde in den vergangenen Jahrzehnten immer wieder durch zahlreiche Studien gesichert und Anfang 2008 nochmals durch ein systematisches Review bestätigt (Lumley J et al. 2008). Innerhalb dieser Arbeit konnte auch gezeigt werden, dass eine Folatsubstitution keinen Effekt auf die Empfängnis hat.

Aufgrund der inadäquaten Versorgung der Bevölkerung mit frischem Obst und Gemüse empfehlen die Gesellschaften daher übereinstimmend eine präkonzeptionelle Folsäureeinnahme, um so kindlichen Fehlbildungen vorzubeugen. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass Folsäure auch überdosiert werden kann. Die maximale Zufuhr sollte 1000 µg nicht übersteigen (DGE 2004), (Institute of Medicine 1998a), (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Tab. 17

Empfohlene Folat Zufuhr in µg/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	400	400*
25 bis unter 51 Jahre	400	400*
Schwangere		600*

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

*Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder schwanger sein könnten, sollten 400 µg Folsäure zusätzlich substituieren, um so Neuralrohrdefekten vorzubeugen.

Tab. 18

Empfohlene Folat Zufuhr in µg/Tag, Institute of Medicine			
Frauen	EAR	RDA	UL
14 bis unter 18 Jahre	330	400	800
19 bis unter 30 Jahre	320	400	1000
31 bis unter 50 Jahre	320	400	1000
Schwangere			
Bis 18 Jahre	520	600	1000
19 bis unter 30 Jahre	520	600	1000
31 bis unter 50 Jahre	520	600	1000

modifiziert nach (Institute of Medicine 1998a)

Panhotensäure

Panhotensäure wurde erstmals 1931 als essentieller Wachstumsfaktor von Hefen, später auch von Küken und Ratten entdeckt. Chemisch setzt sich die Panhotensäure aus β-Alanin und 2,4 Dihydroxy-3,3-dimethyl-butytrat zusammen und ist wirksamer Bestandteil des Coenzym A sowie des Acyl-Carrier Proteins des Fettsäure-Synthase-Komplexes.

Coenzym A dient auch der Übertragung von Acylresten auf Amine und Aminozucker sowie der Acetylierung innerhalb des Citratzyklus, bei der Ketonkörpersynthese und auch der Erythropoese.

Der Bedarf an Panhotensäure für den Menschen ist bisher aufgrund technischer Schwierigkeiten sowie selten isoliert auftretenden Mangelerscheinungen kaum bezifferbar. Die jeweiligen Empfehlungen stützen sich daher auf Verzehrserhebungen, da davon aus-

gegangen wird, dass die mit der Nahrung aufgenommene Menge an Panthotensäure aus Fleisch, Innereien und Getreide den Bedarf offensichtlich deckt (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Die Bedeutung von Panthotensäure als ubiquitärer Wachstumsfaktor lässt jedoch nicht ausschließen, dass der Bedarf in der Schwangerschaft erhöht ist. Dies ergibt sich auch aus der Tatsache, dass Muttermilch 2-3 mg Panthotensäure pro Liter enthält; dies wird für Stillende mit Zufuhrempfehlung von 7 mg/Tag durch das Institute of Medicine berücksichtigt (Friedrich W 1987), (Institute of Medicine 1998a).

Aufgrund der bestehenden Unsicherheit ergeben sich abweichende Empfehlungen (DGE, ÖGE, SVE Umschau-Verlag).

Tab. 19

Empfohlene Panthotensäure Zufuhr in mg/Tag, DACH 2000 (Schätzwerte)		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	6	6
25 bis unter 51 Jahre	6	6
Schwangere		6

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

Tab. 20

Empfohlene Panthotensäure Zufuhr in mg/Tag, Institute of Medicine	
Frauen	AI
14 bis unter 18 Jahre	5
19 bis unter 30 Jahre	5
31 bis unter 50 Jahre	5
Schwangere	
Bis 18 Jahre	6
19 bis unter 30 Jahre	6
31 bis unter 50 Jahre	6

modifiziert nach (Institute of Medicine 1998a)

Biotin

Cis-Hexahydro-2-oxo-1H-thieno(3,4,d)-imidazol-4-yl-valeriansäure wurde wie viele essentielle Mikronährstoffe Anfang des vergangenen Jahrhunderts ebenso als Wachstumsfaktor identifiziert.

Biotin ist Coenzym zahlreicher Carboxylase-, Transcarboxylase- sowie Decarboxylase-reaktionen. Damit ist es an Vorgängen wie der Gluconeogenese, Fettsäuresynthese und des Fettsäureabbaus sowie an der Verstoffwechslung der Aminosäuren Methionin, Threonin und Isoleucin im Citratzyklus beteiligt.

Die Biotinzufuhr, vor allem aus tierischer Nahrung, unterliegt beträchtlichen Schwankungen. Da eine Biotinsynthese auch durch Mikroorganismen im Kolon erfolgt, es jedoch bisher keine Hinweise auf den Resorptionsmechanismus gibt, können keine genauen Angaben zum Bedarf gemacht werden. Ein isolierter Biotinmangel tritt zudem sehr selten auf (Bonjour JP 1985), (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Es wird davon ausgegangen, dass unter den gegebenen Ernährungsbedingungen der Bedarf der Bevölkerung gedeckt ist. Dies gilt auch für Schwangerschaft und Stillzeit, obwohl der Gehalt an Biotin in der Muttermilch etwa 10 µg/l beträgt (Souci SW 2000). Hypervitaminosen sind nicht bekannt (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Tab. 21

Empfohlene Biotin Zufuhr in mg/Tag, DACH 2000 (Schätzwerte)		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	30-60	30-60
25 bis unter 51 Jahre	30-60	30-60
Schwangere		30-60

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

Tab. 22

Empfohlene Biotin Zufuhr in mg/Tag, Institute of Medicine	
Frauen	AI
14 bis unter 18 Jahre	25
19 bis unter 30 Jahre	30
31 bis unter 50 Jahre	30
Schwangere	
Bis 18 Jahre	30
19 bis unter 30 Jahre	30
31 bis unter 50 Jahre	30

modifiziert nach (Institute of Medicine 1998a)

Vitamin B12

Vitamin B12 ist ein Sammelbegriff für Corrinoid, besteht aus einem Corrin-Ring-System sowie einem zentralen Cobaltatom, wobei therapeutisch nur die Derivate des Cyanocobalamins und des Hydroxycobalamins eine Rolle spielen. Es handelt sich um Prodrugs, die im Organismus zu den aktiven Coenzymen Methylcobalamin und 5`-Adenosylcobalamin umgewandelt werden. Methylcobalamin dient als Methylgruppenträger bei der Methioninsynthese, wobei der Methylrest von Tetrahydrofolat gestellt wird. An dieser Reaktion ist auch 5`-Adenosylcobalamin beteiligt.

Im Wesentlichen ist jedoch 5`-Adenosylcobalamin intramitochondrial lokalisiert, wo es beim Abbau von ungeradzahigen Fettsäuren und Aminosäuren beteiligt ist, so dass diese in den Citratzyklus eingespeist werden können (Pietrzik K 2008).

Die Bedeutung einer adäquaten Vitamin B12 Versorgung ergibt sich nicht nur aus der Tatsache der möglichen Folgen wie perniziöse Anämie oder funikuläre Myelose, sondern gerade auch aus dem Zusammenspiel zwischen Vitamin B12, Folat und Vitamin B6.

Bekannt ist, dass bei Vitamin B12 Mangel eine Folatzufuhr die hämatologischen Symptome beheben kann, da die fehlende Regeneration von 5-Methyltetrahydrofolsäure zu Tetrahydrofolat umgangen wird.

In einer Studie über die Auswirkungen von Folsäureanreicherung von Lebensmitteln bei älteren Menschen konnte jedoch gezeigt werden, dass bei hohen Folatspiegeln und Vitamin B12 Mangel der Anteil der Personen mit Anämien und Makrozytosen höher war als bei Personen mit schlechtem Folat- und Vitamin-B12-Spiegel (Smith AD 2007), (Morris MS 2007).

Die Vitamin B12 Zufuhr liegt aufgrund der fleisch- und milchproduktreichen Kost vor allem bei Männern weit über den empfehlenden Referenzwerten. Der Mehrbedarf von 0,5 µg in Schwangerschaft und 1,0 µg in der Stillzeit ist auch bei Frauen mehr als sichergestellt (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag), (Max Rubner Institut 2008a).

Maximale Zufuhrempfehlungen werden sowohl von der DACH 2000 als auch durch das Institute of Medicine nicht gegeben (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag), (Institute of Medicine 1998a).

Tab. 23

Empfohlene Vitamin B12 Zufuhr in µg/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	3,0	3,0
25 bis unter 51 Jahre	3,0	3,0
Schwangere		3,5*

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

* Die Empfehlung dient insbesondere zur Erhaltung der Nährstoffdichte

Tab. 24

Empfohlene Vitamin B12 Zufuhr in µg/Tag, Institute of Medicine		
Frauen	EAR	RDA
14 bis unter 18 Jahre	2,0	2,4
19 bis unter 30 Jahre	2,0	2,4
31 bis unter 50 Jahre	2,0	2,4
Schwangere		
Bis 18 Jahre		2,6
19 bis unter 30 Jahre		2,6
31 bis unter 50 Jahre		2,6

modifiziert nach (Institute of Medicine 1998a)

Vitamin C

Unter Vitamin C versteht man das L-Threo-hrx-2-enno-1,4-lacton sowie dessen Derivate mit Wirkung der L-Ascorbinsäure. Im Gegensatz zu den B-Vitaminen ergibt sich für Vitamin C keine besondere Wirkform – es nimmt vielmehr unspezifisch als Reduktionsmittel an vielen Redoxreaktionen teil. So reagiert Ascorbinsäure mit Superoxidationradikalen unter Bildung von Wasserstoffperoxid und Semidehydroascorbinsäure, welches wiederum zu Ascorbinsäure regeneriert werden kann und erneut als Radikalfänger wirkt.

Vitamin C spielt aber auch bei mikrosomalen Hydroxylierungsreaktionen durch Cytochrom P450 eine Rolle, die für die Inaktivierung von Arzneimitteln und Giften bedeutend ist.

Auch an Oxygenasereaktionen nimmt Ascorbinsäure teil, die unter anderem der Synthese des Corticotropin-releasing-Faktor, Calcitonins, Thyreotropins, Oxytocins, Gastrins oder Cholecystokinins dienen (Pietrzik K 2008), (Degkwitz E 1985), (Englard S, Seifter S 1986). Neben der vielfach beschriebenen Beeinflussung des Immunsystems durch Vitamin C verbessert Ascorbinsäure auch die intestinale Eisenresorption durch Reduktion zu Fe²⁺, was gerade für den weiblichen Eisenmangel-prädisponierten Organismus bedeutend ist (Prinz W 1977), (Hallberg L 1985).

Da Vitamin C aktiv über die Plazenta transportiert wird, so dass die kindlichen Spiegel die der Mutter post partum übersteigen, ist der Bedarf innerhalb der Schwangerschaft erhöht. Dies trifft auch auf Stresssituationen (Verletzungen, psychische Leistungsanforderungen) zu, in der der Bedarf an Vitamin C durch gesteigerte Katecholaminbildung erhöht ist (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Eine Risikogruppe für Vitamin C-Mangel, die auch in den Empfehlungen Berücksichtigung findet, stellen Raucher bzw. Passivraucher dar. So konnte 2001 gezeigt werden, dass sowohl Raucher als auch kindliche Passivraucher eine signifikant niedrigere Ascorbinsäurekonzentration aufwiesen als Nichtraucher (Wei W 2001), (Strauss RS 2001).

Allgemein ist die Versorgung der Bevölkerung durch Grüngemüse, Zitrusfrüchte aber auch durch Vitaminisierung von Säften und Konservierung ausreichend (DGE 2004), (Max Rubner Institut 2008a).

Der Bedarf von Vitamin C wird, ebenso wie die maximale Zufuhr, kontrovers diskutiert. Laut DACH 2000 sollte diese 1000 mg/Tag nicht übersteigen und weicht damit von den Upper Level des Institute of Medicine ab (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Tab. 25

Empfohlene Vitamin C Zufuhr in mg/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	100*	100*
25 bis unter 51 Jahre	100*	100*
Schwangere		110*

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

*Raucher benötigen 150 mg/Tag

Tab. 26

Empfohlene Vitamin C Zufuhr in mg/Tag, Institute of Medicine			
Frauen	EAR	RDA	UL
14 bis unter 18 Jahre	56	65	1800
19 bis unter 30 Jahre	60	75	2000
31 bis unter 50 Jahre	60	75	2000
Schwangere			
Bis 18 Jahre		80	1800
19 bis unter 30 Jahre		85	2000
31 bis unter 50 Jahre		85	2000

modifiziert nach (Institute of Medicine 2000)

Spurenelemente

Die nachfolgend aufgeführten Spurenelemente beinhalten Eisen, Jod, Fluor, Zink, Kupfer, Selen, Mangan, Chrom und Molybdän, basierend auf der Einteilung durch die DACH 2000. Auf die Spurenelemente Kobalt und Nickel wird nachfolgend nicht näher eingegangen.

Eisen

Das Metall Eisen liegt in der Natur zwei- und dreiwertig als Hämeisen in tierischen Lebensmitteln und als pflanzliches Nicht-Hämeisen vor. 70% des Körperbestandes findet sich im Hämoglobin, wo es für die Bindung des Sauerstoffs essentiell ist. Darüber hinaus finden sich eisenhaltige Metalloenzymkomplexe, die bei der Inaktivierung von Wasserstoffsuperoxid, im Intermediärstoffwechsel oder auch in der mitochondrialen Atmungskette mitwirken.

Trotz der fleischreichen Ernährungsgewohnheiten gehört Eisenmangel zu den häufigsten Mangelerscheinungen überhaupt (Bender DA, Bender AE 1997). Dies liegt zum einen am täglichen Verlust von 1 mg über passive Epithelabschilferung, aber auch an der geringen Resorptionsrate von etwa 10%.

Besonders anfällig für einen Eisenmangel sind Kinder und Frauen im reproduktiven Alter. Frauen verlieren pro Monat zusätzlich etwa 1,4 mg pro Tag Menses und nehmen im Vergleich zu Männern auch weniger eisenreiche Lebensmittel auf (11 mg versus 13 mg) (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag), (Beard JL 2000), (Schauder P, Ollenschläger G 2003).

Lediglich 42% der deutschen Frauen erreichen die täglich empfohlene Eisenzufuhr (Max Rubner Institut 2008a). So konnten Hinweise ermittelt werden, dass sich niedrige Eisenspeicher bereits zu Beginn der Schwangerschaft negativ auf den Schwangerschaftsverlauf auswirken könnten. Eisenmangel bewirkt niedrige Isoferritin-H Werte, ein Plazenta-ständiges immunregulierendes Protein, welches die zelluläre Immunantwort in der Schwangerschaft herabsetzen kann (Sirota L 1989).

Signifikant niedrigere Isoferritin-Spiegel wurden unter anderem bei Frühgeburten und bei fetaler Wachstumsretardierung gefunden (Moroz C 1987), (Auerbach L 1999).

Der gesamte Eisenbedarf einer Schwangerschaft beträgt 1040 mg, wobei der Bedarf erst ab der 20. SSW massiv ansteigt und zum Ende der Schwangerschaft Werte zwischen 10-12 mg Eisen/Tag erreicht (Hallberg L 1988), (Courtemanche C 2004).

Da die gleichzeitig ansteigende Resorptionsrate nur 5,4 mg/Tag erreicht, kommt es zu einem Abbau der Eisenspeicher. Zwar besteht auch in der Stillzeit ein erhöhter Eisenbedarf von 1,1 mg/Tag, doch findet meist durch die immer noch erhöhte Resorptionsrate eine Erholung des Speichereisens statt (Courtemanche C 2004).

Eine Eisenüberladung des Körpers findet sich nur unter pathologischen Bedingungen wie Alkoholismus oder Hämochromatose (National Research Council 1979).

Es ergeben sich folgende Referenzwerte:

Tab. 27

Empfohlene Eisenzufuhr in mg/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	12	15
25 bis unter 51 Jahre	10	15
Schwangere		30

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

Tab. 28

Empfohlene Eisen Zufuhr in mg/Tag, Institute of Medicine		
Frauen	RDA	UL
14 bis unter 18 Jahre	15	45
19 bis unter 30 Jahre	18	45
31 bis unter 50 Jahre	18	45
Schwangere		
Bis 18 Jahre	27	45
19 bis unter 30 Jahre	27	45

modifiziert nach (Institute of Medicine 2001a)

Jod

Jod, ein Element aus der Gruppe der Halogene, ist als organisch gebundenes Jodat oder Jodid essentiell für den Aufbau der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). Weltweit sind etwa 200 Millionen Menschen von einer Struma betroffen, die zu 90% auf alimentären Jodmangel zurückzuführen ist (WHO, Regional Office for Europe 2000), (Hörmann R 2005).

Deutschland zählt trotz Maßnahmen wie der Jodierung des Speisesalzes immer noch zu den Jodmangelgebieten.

So könnte der Anteil der jodunterversorgten Bevölkerung, der kein jodiertes Speisesalz konsumiert, von 96% bei Männern und 97% bei Frauen unter ausschließlicher Verwendung von jodiertem Speisesalz auf 28% bzw. 53% gesenkt werden (Max Rubner Institut 2008a).

Die Schilddrüsenhormone sind an zahlreichen Stoffwechselprozessen wie etwa der Glyconeogenese, Glycogenolyse, Lipogenese, Cholesterinsynthese und der Regulation des Sauerstoffverbrauchs nahezu aller Gewebe beteiligt. Desweiteren fördern sie das Körperwachstum indirekt durch Stimulation der STH-Synthese sowie direkt über Wirkung auf die Knochen.

Neben ergänzenden Wirkungen zwischen dem Vitamin-D-Hormon und den Schilddrüsenhormonen findet sich darüber hinaus eine Beziehung zur Selenversorgung, da dieses als Selenocystein Bestandteil der Thyroxin-5'-Dejodase ist, welche T4 in das biologisch aktive T3 umbaut (Arthur JR 1999).

Bedeutend ist auch die Wirkung des aktivierten T3-Rezeptors, der mit Retinoat-X-Rezeptoren (RXR) Dimere bildet und so die Expression spezifischer Gene wie beispielsweise des Laminins stimuliert. Laminine fördern die Zelladhäsion, -wanderung, -proliferation und -differenzierung und gehören zu den wirksamsten Stimulatoren der Auswanderung von Axonen (Löffler G, Petrides PE 2003).

Neben erhöhten Raten für Aborte, Fehlgeburten sowie Fehlbildungen des Kindes führt Jodmangel zu Zyklusstörungen und Unfruchtbarkeit der Frau (Großklaus R 1993), (Pfannenstiel P 1999).

Ursächlich hierfür sind Störungen des Hormonhaushaltes und damit der Ovulation, Einnistung und Eireifung (Strickland DM 1990), (Redmond GP 2004), (Poppe K, Velkeniers B 2004). Selbst leichter Jodmangel in der Schwangerschaft kann beim Kind zu einer eingeschränkten Gehirnentwicklung, Hördefekten und psychomotorischen Entwicklungsverzögerungen führen.

Eine entsprechende Korrektur einer Jodunterversorgung sollte laut Großklaus und Hesse daher präkonzeptionell erfolgen, da die fetale Schilddrüse erst in der zweiten Schwangerschaftshälfte mit der Produktion beginnt (Großklaus R 1993), (Hesse V).

Die Bedeutung der Jodversorgung vor, wohl aber innerhalb der Schwangerschaft, wird von der DACH 2000 nicht explizit herausgestellt (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag). Die maximale Jodaufnahme sollte laut DGE nicht mehr als 1 mg/Tag betragen (WHO/UNICEF/ICCIDD 1996).

Tab. 29

Empfohlene Jod Zufuhr in µg/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	200	200
25 bis unter 51 Jahre	200	200
Schwangere		230

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

Tab. 30

Empfohlene Jod Zufuhr in µg/Tag, Institute of Medicine		
Frauen	RDA	UL
14 bis unter 18 Jahre	150	900
19 bis unter 30 Jahre	150	1100
31 bis unter 50 Jahre	150	1100
Schwangere		
Bis 18 Jahre	220	900
19 bis unter 30 Jahre	220	1100
31 bis unter 50 Jahre	220	1100

modifiziert nach (Institute of Medicine 2001a)

Fluor

Fluor, ein Element der 7. Hauptgruppe, gehört als Fluorid zwar nicht zu den essentiellen Spurenelementen, wirkt aber durch seine hohe Affinität zum Knochen- und Zahnhartgewebe protektiv gegen Karies (Farley JR 1983), (Newesely H 1961), (Varughese K, Moreno EC 1981), (Bergmann RL, Bergmann KE).

Neben der lokalen Wirkung auf die Zahnoberfläche durch Zahnpflegemittel besteht auch eine systemische Wirkung des Fluorids, welches überwiegend aus fluoriertem Speisesalz stammt. Diese beruht auf Verdrängung des Hydroxylions durch Fluorid unter Bildung des Fluorapatits, was den Zahnschmelz aber auch den anorganischen Knochenanteil gegenüber Säuren widerstandsfähiger macht. Fluorid spielt daher auch bei der Behandlung der Osteoporose eine Rolle (Löffler G, Petrides PE 2003). Laut DGE besteht im Erwachsenenalter keine Notwendigkeit für eine Fluorsubstitution.

Tab. 31

Empfohlene Fluor Zufuhr in mg/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	3,2	2,9
25 bis unter 51 Jahre	3,8	3,1
Schwangere		3,1

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

Tab. 32

Empfohlene Fluor Zufuhr in mg/Tag, Institute of Medicine		
Frauen	RDA	UL
14 bis unter 18 Jahre	3	10
19 bis unter 30 Jahre	3	10
31 bis unter 50 Jahre	3	10
Schwangere		
Bis 18 Jahre	3	10
19 bis unter 30 Jahre	3	10
31 bis unter 50 Jahre	3	10

modifiziert nach (Institute of Medicine 1997)

Zink

Die Bedeutung von Zink ergibt sich aus seiner Beteiligung als Bestandteil oder Cofaktor an mehr als 300 Enzymen wie der Carboanhydrase, Pankreascarboxypeptidase, Alkoholdehydrogenase, Lactatdehydrogenase u.a.m.

Hierbei ermöglicht es entweder durch koordinative Bindung mehrerer Aminosäureketten eines Enzyms die Einleitung einer Reaktion oder aber direkt durch Bindung und Polarisierung des Substrates.

Weiterhin wirkt Zink als Bestandteil genregulatorischer Transkriptionsfaktoren, die aus Cysteinyl- oder Histididylresten bestehen und mit jeweils zwei oder drei Zinkionen Zinkfinger-, Zinkcluster- oder Zinkdrehungsproteine bilden. Zink ist auch für die biologische Aktivität des Thymulin bedeutend, das für Aktivität von T-Lymphozyten erforderlich ist. Zink kann nur in geringem Umfang gespeichert werden. Es findet sich jedoch in hohen Konzentrationen in den Inselzellen des Pankreas, wo es an der Insulinspeicherung beteiligt ist, darüber hinaus auch in Leber, Lunge und Zähnen.

Besonders hohe Konzentrationen finden sich in Prostata, Epididymis, Testes und Ovarien (Löffler G, Petrides PE 2003).

Verzögerte Entwicklung, verminderte männliche Fertilität, gestörte Wundheilung aber auch reduzierte Immunabwehr wurden bisher mit Zinkmangel in Verbindung gebracht (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Eine mögliche Bedeutung zwischen Zink und reduzierter weiblicher Fruchtbarkeit wurde erstmals 1970 durch Apgar publiziert, die bei Ratten mit Zinkmangel entsprechende Schlußfolgerungen zog (Biesalski HK et al. 1970).

Nachfolgende Studien, die auf einen Zusammenhang zwischen mütterlichem Zinkmangel, Wachstumsverzögerung und reduzierter Gehirnentwicklung zielten, konnten im Rahmen eines systematischen Review entkräftet werden (Mahomed K et al. 2007).

Über die möglichen Wirkungen von Zink innerhalb der Schwangerschaft wird aufgrund der Adaptationsmöglichkeit des weiblichen Organismus sowie fehlenden Vorteilen debattiert.

Eine Erhöhung der Zufuhrempfehlungen ab dem 2. Trimester ist laut DACH 2000 vertretbar (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Im Allgemeinen ist die Zinkzufuhr der deutschen Bevölkerung durch Fleisch und Milchprodukte oberhalb der empfohlenen Werte angesiedelt. Dies bestätigt auch die aktuelle Nationale Verzehrsstudie II, in der die Mediane aller Altersgruppen und in beiden Geschlechtern über den Referenzwerten liegen (Max Rubner Institut 2008a). Grundsätzlich sollten nicht mehr als 30 mg Zink pro Tag aufgenommen werden (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Tab. 33

Empfohlene Zink Zufuhr in mg/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	10	7
25 bis unter 51 Jahre	10	7
Schwangere		10

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

Tab. 34

Empfohlene Zink Zufuhr in mg/Tag, Institute of Medicine		
Frauen	RDA	UL
14 bis unter 18 Jahre	9	34
19 bis unter 30 Jahre	8	40
31 bis unter 50 Jahre	8	40
Schwangere		
Bis 18 Jahre	12	34
19 bis unter 30 Jahre	11	40
31 bis unter 50 Jahre	11	40

modifiziert nach (Institute of Medicine 2001a)

Selen

Selen ist als Selenocystein Bestandteil der Gluthadionperoxidase, der Typ I –Thyroxin-5`-Dejodase und der plasmaständigen Selenoproteine P und W. Die Gluthadionperoxidase dient der Eliminierung von Lipidperoxiden - durch oxidativen Stress modifizierte Membranbestandteile und Lipoproteine.

Die Typ I –Thyroxin-5`-Dejodase dagegen ist für die Überführung des Thyroxin (T4) in das biologisch aktive Trijodthyronin (T3) zuständig. Die enzymatische Funktion ist von der Anwesenheit Selenocysteins abhängig, so dass ein Mangel zu einer Beeinträchtigung der T3 Bildung führt (Löffler G, Petrides PE 2003).

Hinweise darauf, dass Selen eine protektive Wirkung gegen Herzinfarkt, Krebs oder Immunsystemfunktionsstörungen besitzt, werden kontrovers diskutiert (Clark LC et al. 1980), (Biesalski HK et al. 1997). Dies gilt auch für die allgemeinen Nährstoffempfehlungen der DACH 2000.

Aufgrund der engen Verknüpfung zwischen Trijodthyroninsynthese und Selenhaushalt kann in Anbetracht des Jodmangels in Deutschland keine isolierte Mehraufnahme empfohlen werden. Die Zurückhaltung ergibt sich auch aus der bisherigen Unklarheit über mögliche Wirkungen einer Selenspeicherung. Die Bedeutung von Selen in Schwangerschaft und Stillzeit sind Gegenstand der wissenschaftlichen Debatte.

Allgemein ist die Selenversorgung der Bevölkerung mit Fleisch, Eiern und Fisch zufriedenstellend (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Die folgenden Referenzwerte orientieren sich daher an der notwendigen Selenmenge zur Sicherstellung der Funktion der plasmaständigen Selenoproteine, was aufgrund schwankender Selenspiegel innerhalb eines Referenzintervalls erfolgt. Innerhalb einer therapeutischen Substitution bis 400 µg/Tag sind bisher keine Nebenwirkungen aufgetreten (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Tab. 35

Empfohlene Selen Zufuhr in µg/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	30-70	30-70
25 bis unter 51 Jahre	30-70	30-70
Schwangere		30-70

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

Tab. 36

Empfohlene Selen Zufuhr in mg/Tag, Institute of Medicine		
Frauen	RDA	UL
14 bis unter 18 Jahre	55	400
19 bis unter 30 Jahre	55	400
31 bis unter 50 Jahre	55	400
Schwangere		
Bis 18 Jahre	60	400
19 bis unter 30 Jahre	60	400
31 bis unter 50 Jahre	60	400

modifiziert nach (Institute of Medicine 2001a)

Kupfer

Kupferionen sind vielfach an der Funktion von Oxidasen wie der Cytochrom-c-Oxidase der Atmungskette, Superoxiddismutase der Erythrozyten und an der Synthese von Neuropeptiden beispielsweise durch die Dopamin-β-Hydroxylase beteiligt.

Über die Lysloxidase ist Kupfer auch an der Kollagen- und Elastinsynthese beteiligt. Die Leber ist zentrales Organ des Kupferstoffwechsels. Kupfer wird hier entweder gespeichert oder an Caeruloplasmin gebunden ins Plasma sezerniert.

Hervorzuheben ist, dass der Kupferstoffwechsel durch zahlreiche Hormone wie Schilddrüsen- und Geschlechtshormone aber auch durch Zytokine beeinflussbar ist. So steigt der Gesamtplasmakupferspiegel in der Schwangerschaft und unter Einnahme von Ovulationshemmern an (Löffler G, Petrides PE 2003).

Es finden sich Hinweise, dass Kupfermangel hypochrome, mikrozytäre Anämien, Leuko- und Granulozytopenien, aber auch Aneurysmen durch gestörte Kollagen- und Elastinsynthese verursachen kann (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Wohl aufgrund der hohen Bioverfügbarkeit von Kupfer zwischen 35-70% und den gängigen Ernährungsgewohnheiten (Getreide, Innereien, Kakao, Kaffee) ist die durchschnittliche Zufuhr mit 1,2 mg bei Männern und 1,2 mg bei Frauen höchstwahrscheinlich ausreichend (Commission of the European Communities 1993), (Fairweather-Tait SJ 1997), (Anke M 1998). Der Kupfergehalt der Muttermilch schwankt zwischen 0,2-0,6 mg pro Liter (Souci SW 2000). Eine erhöhte Zufuhr in der Schwangerschaft oder Stillzeit wird nicht durch die DACH 2000, wohl aber durch das Institute of Medicine empfohlen. Eine Kupferüberladung des Organismus findet sich unter pathologischen Zuständen wie bei Morbus Wilson.

Tab. 37

Empfohlene Kupfer Zufuhr in mg/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	1,0-1,5	1,0-1,5
25 bis unter 51 Jahre	1,0-1,5	1,0-1,5
Schwangere		1,0-1,5

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

Tab. 38

Empfohlene Kupfer Zufuhr in µg/Tag, Institute of Medicine		
Frauen	RDA	UL
14 bis unter 18 Jahre	890	8000
19 bis unter 30 Jahre	900	10000
31 bis unter 50 Jahre	900	10000
Schwangere		
Bis 18 Jahre	1000	8000
19 bis unter 30 Jahre	1000	10000
31 bis unter 50 Jahre	1000	10000

modifiziert nach (Institute of Medicine 2001a)

Mangan

Mangan findet sich im menschlichen Körper in der Pyruvatdecarboxylase und der PEP-Carboxykinase, die der Gluconeogenese dienen sowie in der Arginase und der Mangan-Superoxiddismutase. Im Rahmen der Mucopolysaccharid-Protein-Komplex-Synthese des Knorpels wird ebenfalls Mangan benötigt. Während Manganmangel bisher nur unter parenteraler Ernährung beobachtet wurde, fanden sich in Tierversuchen entsprechende Mangelerscheinungen wie Störungen des Wachstums, Defekte des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels sowie reduzierte Fertilität.

Mangan wird auf bisher unbekannte Weise resorbiert und an β_1 -Globulin gebunden transportiert. Hohe Mangankonzentrationen finden sich in Mitochondrien, so dass mitochondrienreiche Gewebe entsprechend auch manganreich sind (Löffler G, Petrides PE 2003).

Die tägliche Manganaufnahme entspricht 2,7 mg bei Männern und 2,4 mg bei Frauen, so dass unter durchschnittlichen Ernährungsbedingungen der Bedarf gedeckt ist (Pennington JA 1989), (Anke M 1998). Gute Manganquellen sind vor allem pflanzliche Lebensmittel wie Spinat, Erdbeeren oder Haferflocken.

Der Anteil von 7-14 µg Mangan in der Muttermilch ist verschwindend gering (Souci SW 2000). Mangan ist in höherer Dosierung toxisch. Eine maximale Zufuhrmenge ist jedoch nicht ermittelbar.

Tab. 39

Empfohlene Mangan Zufuhr in mg/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	2,0-5,0	2,0-5,0
25 bis unter 51 Jahre	2,0-5,0	2,0-5,0
Schwangere		2,0-5,0

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

Tab. 40

Empfohlene Mangan Zufuhr in mg/Tag, Institute of Medicine		
Frauen	AI	UL
14 bis unter 18 Jahre	1,6	9
19 bis unter 30 Jahre	1,6	11
31 bis unter 50 Jahre	1,8	11
Schwangere		
Bis 18 Jahre	2,0	9
19 bis unter 30 Jahre	2,0	11
31 bis unter 50 Jahre	2,0	11

modifiziert nach (Institute of Medicine 2001a)

Chrom

Die Bedeutung von Chrom für den menschlichen Organismus ist trotz vielfacher Hinweise noch unklar. 1986 wurden erstmals Folgeerscheinungen eines Chrommangels nach parenteraler Ernährung publiziert. Sie reichten von Insulin-resistenter Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Gewichtsverlust bis zu peripheren Neuropathien (Brown RO 1986). Im Rahmen einer chromarmen Ernährung an Ratten konnte eine verminderte Glukosetoleranz ermittelt werden; ein entsprechend chromhaltiger Glukosetoleranzfaktor konnte bisher jedoch nicht ermittelt werden (Löffler G, Petrides PE 2003). Durch Chromgaben konnte der Kohlenhydratstoffwechsel von Patienten mit gestörter Glukosetoleranz verbessert werden (Anderson RA 1998).

Die Chromversorgung in Deutschland wird auf etwa $84 \pm 55 \mu\text{g}/\text{Tag}$ bei Männern und auf $61 \pm 31 \mu\text{g}/\text{Tag}$ bei Frauen geschätzt, womit die Chromversorgung der Bevölkerung laut DACH 2000 gedeckt ist (Anke M 1998).

Grundlagen der Chromversorgung sind unter anderem Fleisch, Leber, Eier, Tomaten und Pilze. Bisher wurden keine Nebenwirkungen nach übermässiger Einnahme von Chrompräparaten beschrieben.

Tab. 41

Empfohlene Chrom Zufuhr in $\mu\text{g}/\text{Tag}$, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	30-100	30-100
25 bis unter 51 Jahre	30-100	30-100
Schwangere		30-100

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

Tab. 42

Empfohlene Chrom Zufuhr in µg/Tag, Institute of Medicine	
Frauen	AI
14 bis unter 18 Jahre	24
19 bis unter 30 Jahre	25
31 bis unter 50 Jahre	25
Schwangere	
Bis 18 Jahre	29
19 bis unter 30 Jahre	30
31 bis unter 50 Jahre	30

modifiziert nach (Institute of Medicine 2001a)

Molybdän

Molybdän nimmt am Elektronentransfer der Flavoenzyme wie Xanthin-, Aldehyd- und Sulfitoxidase teil. Aufgrund der stufenweise ablaufenden Redoxreaktionen ist für die Xanthin-, Aldehydoxidase die Anwesenheit weiterer Metalle wie etwa Eisen notwendig (Löffler G, Petrides PE 2003). Molybdänmangel ist bisher nur unter parenteraler Ernährung beschrieben worden, wobei sich Funktionsstörungen des zentralen und peripheren Nervensystems zeigten (Abumrad NN 1981), (Rajagopalan KV 1988).

Die tägliche Aufnahme über kohlenhydratreiche Gemüse und Getreide beträgt 100 µg bei Männern und 89 µg bei Frauen, was dem oberen Referenzbereich der DACH 2000 entspricht (Holzinger S 1998), (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Ein plazentarer Transport ist aufgrund hoher Molybdänkonzentrationen von 15 µg/l im Mekonium nicht ausgeschlossen, vor allem da dieser Wert innerhalb der Stillzeit auf 1-2 µg/l absinkt (Casey CE 1987). Molybdän ist aufgrund seiner geringen praktischen Bedeutung in der Ernährung kaum untersucht. Eine maximale Zufuhrempfehlung wird von Seiten der DACH 2000 nicht gegeben (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag).

Tab. 43

Empfohlene Molybdän Zufuhr in µg/Tag, DACH 2000		
Jugendliche/Erwachsene	m	w
15 bis unter 19 Jahre	50-100	50-100
25 bis unter 51 Jahre	50-100	50-100
Schwangere		50-100

modifiziert nach (DGE, ÖGE, SVE 2000 Umschau-Verlag)

Tab. 44

Empfohlene Molybdän Zufuhr in µg/Tag, Institute of Medicine		
Frauen	RDA	UL
14 bis unter 18 Jahre	43	1700
19 bis unter 30 Jahre	45	2000
31 bis unter 50 Jahre	45	2000
Schwangere		
Bis 18 Jahre	50	1700
19 bis unter 30 Jahre	50	2000
31 bis unter 50 Jahre	50	2000

modifiziert nach (Institute of Medicine 2001a)

1.5. Bedeutung der Mikronährstoffe für die weibliche Fruchtbarkeit

Die Bedeutung der Vitamine und Spurenelemente ergibt sich definitionsgemäß aus ihrer Essentialität für den menschlichen Körper. Das bisher gesicherte Wissen über die Funktionen der einzelnen Mikronährstoffe ist sehr heterogen.

Für die Vitamine A, B1, B2, Folate, Vitamin C und die Spurenelemente Eisen und Jod ergaben sich vielfach Funktionshinweise für das untersuchte Zielkriterium Konzeption. Dies gilt nicht unbedingt für die verbliebenen Vitamine und Spurenelemente.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die systematische Analyse der vorgestellten Mikronährstoffe anhand vorhandener Studien, die die Wirkung auf die weibliche Fruchtbarkeit untersuchen. Bei entsprechender Evidenz sollen generelle Aussagen oder Empfehlungen ausgesprochen werden.

Angesichts der Möglichkeit einer Selbstmedikation interessieren hierbei auch Nebenwirkungen und Folgen einer Substitution, gerade wenn die Dosierung den empfehlenden Referenzwert übersteigt.

Anfang 2008 wurde bereits in einem systematischen Review von Lumley die Bedeutung der Folsäure bei der Prävention von Neuralrohrdefekten verdeutlicht.

In diesem Zusammenhang konnte ermittelt werden, dass Folsäure keinen Effekt auf die Empfängnis hat (Lumley J et al. 2008).

Mögliche Wirkungen einer Folsäurekombinationstherapie wurden hier jedoch nicht untersucht. In der vorliegenden Arbeit wird daher diesem Aspekt nochmals besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

2. Methodik

2.1. Einführung

Die vorliegende Arbeit ist eine systematische Übersichtsarbeit, die auf Grundlage der von der Cochrane Collaboration festgelegten Richtlinien erstellt worden ist.

Im ersten Schritt wurde das Studienprotokoll erstellt, in dem die methodischen Grundlagen wie etwa einzelne Kriterien zur Studiensuche, Ein- und Ausschlusskriterien oder auch Zielkriterien definiert worden sind und die so als Leitfaden dienen.

Im Rahmen der Protokollerstellung wurden auch die Suchstrategien für die einzelnen elektronischen Datenbanken erarbeitet, die nachfolgend noch ausführlich behandelt werden.

Die Suche nach relevanten Studien erfolgte durch den ersten Reviewer bzw. durch die Autorin, was nachfolgend näher erläutert wird.

Um die Qualität der systematischen Übersichtsarbeit sicherzustellen, erfolgte nach Beschaffung sämtlicher Studien, die nicht von vornherein durch Titel und/oder Abstract ausgeschlossen werden konnten, eine unabhängige Begutachtung durch den zweiten Reviewer, Frau Dr. Zyriax.

Frau Dr. Zyriax ist Ernährungswissenschaftlerin im Zentrum für Klinische Studien, Hamburg.

Ergaben sich Abweichungen im Bewertungsergebnis wurde der dritte Reviewer Herr PD Dr. Bühling hinzugezogen.

Die Datenextraktion der eingeschlossenen Studien erfolgte mit einem Datenerhebungsbogen, der auf Grundlage der Empfehlungen des NHS, Center for Reviews and Dissemination, erstellt und entsprechend an die Fragestellung angepasst wurde.

Die Qualitätsbewertung der Studien wurde mithilfe eines Qualitätsbewertungsbogens vorgenommen.

Aufgrund der sehr geringen Anzahl an randomisiert kontrollierten Studien sowie der gleichzeitig grossen Anzahl an Kohortenstudien wurden diese, abweichend von der Praxis der Cochrane Collaboration, mit in die Analyse einbezogen.

Eine quantitative Auswertung der Studien war geplant, war aber aufgrund der Heterogenität nicht möglich.

Es erfolgte daher eine qualitative Analyse der eingeschlossenen Studien.

Das Studienprotokoll wurde im Verlauf der Arbeit nicht verändert.

Im Folgenden ist das Studienprotokoll im Einzelnen dargestellt.

2.2. Studienprotokoll

Die Bedeutung der Mikronährstoffe für die weibliche Fruchtbarkeit Systematische Übersichtsarbeit

**Donata Grajecki, donata_grajecki@web.de,
Dr. Birgit Christiane Zyriax, zyriax@t-online.de
PD Dr. Kai J. Bühling, KJBuehling@aol.com**

**Beratung durch:
Ulrike Schulz, Statistikerin**

2.2.1. Hintergrund

Die Bedeutung der Ernährung für den weiblichen Organismus ist in der Frauenheilkunde unumstritten.

Während die Mangel- und Überversorgung mit Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten sowie ihr Einfluss auf die weibliche Fruchtbarkeit vielfach als mitverursachender Faktor für Fruchtbarkeitsbeeinträchtigungen ermittelt werden konnte, sind vergleichbare Aussagen bisher nur für einige wenige Vitamine und Spurenelemente formuliert.

So wird zum Beispiel ein Defizit an Folsäure als ursächlich für die Entstehung eines Neuralrohrdefektes oder ein Jodmangel mit nachfolgender Hypothyreose als fertilitätseinschränkend angesehen.

Vitamin A wird in der Schwangerschaft vermehrt für die Entwicklung und Differenzierung des Fetus benötigt, zeigte sich aber im Tierversuch in höherer Dosierung teratogen.

Die klinische Wirkung einzelner Mikronährstoffe auf die weibliche Fruchtbarkeit ist bisher nicht vollständig geklärt.

2.2.2. Inhalt und Ziel der Arbeit

In Anbetracht der beschränkten Angaben über die Wirkung der Mikronährstoffe auf die weibliche Fruchtbarkeit bedarf es einer evidenzbasierten Analyse des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes, was Inhalt dieser Arbeit sein wird.

Ziel ist es auf Basis möglichst evidenzhoher Studien explizite Aussagen zur Wirkung eines Vitamins oder Spurenelementes auf die weibliche Fruchtbarkeit zu machen.

2.2.3. Auswahlkriterien der Studien

Einschlusskriterien

Studienart

- Randomisiert-Placebo-kontrollierte Studien
- Randomisiert kontrollierte Studien mit Vergleichsgruppe
- Nicht-randomisiert kontrollierte Studien
- Kohortenstudien mit passender Verlaufsgruppe
- Kohortenstudien ohne passende Verlaufsgruppe
- Kohortenstudien mit Verlaufskontrolle

Intervention

Präkonzeptionelle Substitution, oral von

- Vitaminen, einzeln oder in Kombination
- Spurenelementen, einzeln oder in Kombination
- Kombinationspräparaten (Vitamine und Spurenelemente)

Erhebung und Beobachtung eines Mikronährstoffstatus

Patientinnenkollektiv

- Probandinnen/Patientinnen mit/ohne eingeschränkter Fruchtbarkeit
- Probandinnen/Patientinnen mit sekundärer Sterilität
- Probandinnen/Patientinnen bis einschließlich 12. Schwangerschaftswoche
- Probandinnen/Patientinnen, die eine Schwangerschaft anstreben

Ausschlusskriterien

Studienart

- Tierexperimentelle Studien
- Studien zur Wirkung in vitro
- Studien zur Pharmakokinetik- und dynamik
- Fall-Kontroll-Studien
- Querschnittstudien
- Fall-Berichte
- Übersichtsarbeiten

Intervention

- Parenterale Verabreichung
- Intravasale Verabreichung

Patientenkollektiv

- Schwangere ab der 12. Schwangerschaftswoche
- Patientinnen mit chronischen Erkrankungen
- Patientinnen mit genetisch oder organisch bedingter (primärer) Sterilität wie z.B. Turner-Syndrom oder Tubendefekten
- Paare mit beidseitiger Einschränkung der Fruchtbarkeit
- Paare/Patientinnen in reproduktionsmedizinischer Therapie (Insemination, In-vitro-Fertilisation, IVF und Intracytoplasmatische Spermien-Injektion, ICSI)

Angestrebte Studienresultate

Die einzelnen Resultate der eingeschlossenen Studien können untereinander abweichen, da so eine umfassende Analyse des vorhandenen Kenntnisstandes möglich sein sollte.

Um Aussagen über einen Effekt einer Mikronährstoffsubstitution auf die weibliche Fruchtbarkeit machen zu können, wird die Auswertung der Studienresultate in Gruppen erfolgen. Vorrangig werden die Resultate sein, die einen direkten Effekt von einer Vitamin- und Spurenelementsubstitution auf die weibliche Konzeption haben, z.B. ermittelt durch die Zeitspanne bis zur eingetretenen Schwangerschaft.

Weiterhin werden, soweit möglich, gleichartige Kollektive und Interventionen miteinander verglichen und ausgewertet.

2.2.4. Suchstrategie

Die Suche mittels elektronischer Datenbanken erfolgt über die Plattform Ovid ® im Zeitraum 16.-20. Woche 2008. Hierbei wird auf folgende Datenbanken zugegriffen:

- Books@Ovid, Journals@Ovid Full Text, Your Journals@Ovid
- Datenbanken der Evidenzbasierten Medizin:
 - EBM Reviews ACP Journal Club 1991 to March/April 2008,
 - EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials 2nd Quarter 2008
 - EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews 1st Quarter 2008,
 - EBM Reviews – Cochrane Methodology Center 2nd Quarter 2008,
 - EBM Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects 2nd Quarter 2008,
 - EBM Reviews – Health Technology Assessment 2nd Quarter 2008,
 - EBM Reviews – NHS Economic Evaluation Database 2nd Quarter 2008,

All EBM Reviews – Cochrane DSR, ACP, Journal Club, DARE, CCTP, CMR, HTA and NHSEED

- CAB Abstracts 1910 – April 2008
- Embase 1980 – April 2008
- Medline 1950 April 2008

Nach Auswahl der gewünschten Datenbank erfolgt die Eingabe zweier Suchbegriffe, die über die Verknüpfungsfunktion AND miteinander verbunden werden können. Dabei wird die Suche in zwei Schritten durchgeführt. Nach einer allgemeinen Suchanfrage, 16.-18. Woche, erfolgt in der 18.-20. Woche eine mikronährstoff- spezifische Suche.

Suchbegriffe der allgemeinen Suchanfrage:

micronutrient\$ AND fertility\$
micronutrient\$ AND infertility\$
micronutrient\$ AND fertility disorder\$

Suchbegriff der spezifischen Suchanfrage, Beispiel

vitamin A AND fertility
vitamin A AND infertility
vitamin A AND fertility disorder

Die allgemeinen Suchbegriffe werden jeweils mit dem Trunkierungszeichen \$ versehen, so dass sie als jedwede Begriffsform im Suchergebnis angezeigt werden.

Subheadings werden keine Verwendung finden. So kann sichergestellt werden, dass Studien mit einer falschen oder unzulänglichen Schlagwortzuordnung nicht von vornherein ausgeschlossen werden (Greenhalgh T).

Im Rahmen der spezifischen Suche werden die Suchbegriffe mithilfe der automatischen Suchergänzung .mp versehen. Der Begriff .mp steht für „multiple places“ und bedeutet, dass die angezeigten Studien durch Suche in allen Textstellen wie Titel, Abstract, Text, Quellen usw. ermittelt werden.

Aufgrund der zum Teil heterogenen Datenlage wird auf eine Einschränkung der Studienart verzichtet, um so beispielsweise unsystematische Übersichtsarbeiten angezeigt zu bekommen, die wiederum Hinweise auf relevante aber nicht elektronisch ermittelbare Studien enthalten.

Ergeben sich mehr als 250 Suchergebnisse werden diese durch den Begriff „human.mp“ und weiter durch „female.mp“ eingegrenzt.

Die Auswahl möglicher Treffer erfolgt nach den vorgegebenen Kriterien im ersten Schritt durch den ersten Reviewer nach Titel und/oder Abstract, wobei nur englisch- und deutschsprachige Veröffentlichungen eingeschlossen werden können.

Fällt die jeweilige Studie hierbei unter keine der bereits genannten Ausschlusskriterien, wird diese in das Suchergebnis aufgenommen.

Dies gilt auch für Studien, die nicht als eindeutig irrelevant ausgeschlossen werden können. Kann der Abstract nicht eingesehen werden, oder ist ein Zugriff auf den Volltext nicht möglich, erfolgt die Bestellung über die Deutsche Zentralbibliothek für Medizin, Köln.

Über die Datenbank Pubmed, einem Service der U.S. National Library of Medicine and National Institute of Health, wird stets eine ergänzende Suchanfrage mit den oben genannten Begriffen durchgeführt.

Hierbei wird ab 250 Suchergebnissen eine Einschränkung durch die Limitsetzung von „human“, dann „female“ und schließlich „all adult 19+“ ermöglicht.

Weiter wird versucht über die Deutsche Gesellschaft für Ernährung, DGE, Literaturempfehlungen und Hinweise auf relevante Studien zu erhalten.

2.2.5. Datenselektion

Nach der Studierermittlung und Beschaffung durch den ersten Reviewer folgt die unabhängige Begutachtung der zuvor ermittelten Studien durch den ersten und zweiten Reviewer. Die für diesen Schritt geltenden Ein- und Ausschlusskriterien finden sich in Abschnitt 3.3.

Abweichungen in der Beurteilung, aber auch die übereinstimmend ausgeschlossenen Studien, werden tabellarisch dokumentiert. Die unterschiedlich bewerteten Studien werden zur abschließenden Beurteilung dem dritten Reviewer vorgelegt. Ergeben sich im Rahmen der unabhängigen Beurteilung der einzelnen Studie Hinweise aus der Referenzliste auf eine oder mehrere relevante Quellen, werden diese vermerkt und durch den ersten Reviewer ermittelt. Finden sich hierbei keine Hinweise darauf, dass die jeweilige Studie unter die Ausschlusskriterien fällt, wird sie im Volltext ermittelt und ebenfalls einer unabhängigen Begutachtungsrunde zugeführt.

2.2.6. Datenextraktion

Die Datenerhebung aller eingeschlossenen Studien erfolgt mithilfe eines Datenextraktionsbogens, der auf Basis einer Vorlage des NHS Center for Reviews and Dissemination, University of York erstellt wird (Khan KS, Kleijnen J).

Dieser umfasst Beschreibungen der Studiencharakteristika, methodische Qualität der Studien, Interventionsformen, Zielgrößen und statistische Mittel, die von beiden Reviewern unabhängig erhoben werden. Die entsprechenden Ergebnisse werden anschließend verglichen, wobei unterschiedlich bewertete Studien dem dritten Reviewer zur abschließenden Begutachtung vorgelegt werden.

Der Datenextraktionsbogen findet sich zur Einsicht im Anhang 1.

2.2.7. Qualitätsbeurteilung

Die Qualitätsbewertung der Studien wird wie die Datenerhebung von dem ersten und zweiten Reviewer unabhängig durchgeführt und bei Kontroversen wiederum dem dritten Reviewer zugeführt.

Auch die Beurteilung der methodischen Güte der Studien erfolgt durch einen Qualitätsbewertungsbogen, der sich an den Vorgaben der Cochrane Collaboration, des NHS Center for Reviews and Dissemination und der Delphi List orientiert (Cochrane Collaboration 2006), (Khan KS et al.), (Verhagen AP 1998).

Der Qualitätsbewertungsbogen findet sich in Anhang 2.

Besondere Berücksichtigung werden Nebenwirkungen und ethische Gesichtspunkte finden. Über die qualitative Bewertung hinaus wird eine quantitative Analyse möglichst aller Studien sowie ggf. Sensitivitätsanalysen angestrebt. Die hierfür benötigten statistischen Größen werden, wenn nicht angegeben, aus dem Datenmaterial ermittelt.

2.2.8. Ergebnisse

2.2.8.1. Ergebnisse der Studiensuche

Insgesamt wurden durch die allgemeine Suche relevanter Artikel nach Titel und Abstract 626 Studien begutachtet, wovon 609 aus- und somit 17 eingeschlossen wurden. Die nachfolgenden Tabellen stellen die einzelnen Suchergebnisse dar.

Tab. 45

Ergebnis der allgemeinen Suche, Suchbegriffe micronutrient\$ AND fertility\$

Datenbanken, Zugriff über Ovid	gesamt	ausgeschlossen	eingeschlossen
Books, Journals and your Journals@Ovid	157	151	6
EBM Reviews	2	2	0
CAB Abstracts	24	24	0
Embase	29	29	0
Medline	30	30	0
Pubmed	91	87	4

Tab. 46

Ergebnis der allgemeinen Suche, Suchbegriffe micronutrient\$ AND infertility\$

Datenbanken, Zugriff über Ovid	gesamt	ausgeschlossen	eingeschlossen
Books, Journals and your Journals@Ovid	124	123	1
EBM Reviews	1	1	0
CAB Abstracts	7	7	0
Embase	11	11	0
Medline	15	15	0
Pubmed	110	104	6

Tab. 47

Ergebnis der allgemeinen Suche, Suchbegriffe micronutrient\$ AND fertility disorder

Datenbanken, Zugriff über Ovid	gesamt	ausgeschlossen	eingeschlossen
Books, Journals and your Journals@Ovid	0	0	0
EBM Reviews	0	0	0
CAB Abstracts	0	0	0
Embase	0	0	0
Medline	0	0	0
Pubmed	25	25	0

Im Rahmen der spezifischen Suchanfrage wurden aus insgesamt 16 803 Suchergebnissen 46 Studien betrachtet und eingeschlossen.

Tab. 48

Ergebnis der spezifischen Suche, detailliert¹

Suchbegriffe	Datenbanken						Summe
	Books&Journals@ Ovid	EBM Reviews	CAB Abstracts	Embase	Medline	Pubmed	
Vitamin A							
fertility	484 (0)	24 (0)	12 (0)	16 (0)	65 (0)	79 (1)	1
infertility	416 (0)	25 (1)	173 (0)	8 (0)	54 (0)	59 (0)	1
fertility disorder	0	0	0	0	1 (0)	3 (0)	0
Vitamin D							
fertility	480 (0)	6 (0)	110 (1)	57 (0)	53 (0)	68 (0)	1
infertility	165 (0)	1 (0)	38 (0)	93 (0)	23 (0)	28 (0)	0
fertility disorder	2 (0)	0	0	0	0	3 (0)	0
Vitamin E							
fertility	247 (0)	6 (0)	22 (0)	48 (0)	134 (1)	135 (0)	1
infertility	233 (0)	13 (0)	136 (0)	49 (0)	113 (1)	118 (0)	1
fertility disorder	1 (0)	0	0	0	0	2 (0)	0
Vitamin K							
fertility	123 (0)	1 (0)	22 (0)	26 (0)	15 (0)	17 (0)	0
infertility	97 (0)	0	3 (0)	21 (0)	8 (0)	8 (0)	0
fertility disorder	0	0	0	0	0	0	0
Vitamin B1							
fertility	16 (1)	1 (0)	85 (0)	0	0	4 (0)	1
infertility	15 (0)	0	11 (0)	0	0	4 (0)	0
fertility disorder	0	0	0	0	0	0	0
Vitamin B2							
fertility	10 (0)	0	91 (1)	0	0	11 (0)	1
infertility	6 (0)	0	8 (0)	2 (0)	1 (0)	3 (0)	0
fertility disorder	0	0	0	0	0	0	0
Niacin							
fertility	45 (0)	1 (0)	53 (0)	0	2 (0)	3 (0)	0
infertility	0	0	4 (0)	0	0	0	0
fertility disorder	0	0	0	0	0	0	0
Vitamin B6							
fertility	63 (1)	2 (0)	4 (1)	3 (1)	1 (0)	12 (0)	3
infertility	50 (0)	2 (0)	1 (0)	4 (1)	2 (0)	9 (0)	1
fertility disorder	0	0	0	0	0	0	0
Folsäure							
fertility	156 (0)	11 (1)	57 (1)	139 (3)	66 (1)	91 (0)	6
infertility	127 (0)	7 (0)	21 (3)	189 (1)	64 (1)	68 (0)	5
fertility disorder	0	0	0	0	0	5 (0)	0
Panthotensäure							
fertility	11 (0)	1 (0)	47 (0)	4 (0)	4 (0)	3 (0)	0
infertility	3 (0)	0	3 (0)	2 (1)	1 (0)	2 (0)	1
fertility disorder	0	0	0	0	0	1 (0)	0
Biotin							
fertility	390 (0)	0	50 (0)	16 (0)	22 (0)	21 (0)	0
infertility	430 (0)	0	14 (0)	31 (0)	47 (0)	50 (0)	0
fertility disorder	0	0	0	0	0	0	0

Suchbegriffe	Datenbanken						Summe
Vitamin B12	Books&Journals@ Ovid	EBM Reviews	CAB Abstracts	Embase	Medline	Pubmed	
fertility	170 (2)	4 (0)	82 (1)	16 (0)	14 (0)	25 (0)	3
infertility	168 (0)	2 (0)	25 (1)	17 (0)	14 (0)	41 (0)	1
fertility disorder	0	0	0	0	0	0	0
Vitamin C							
fertility	197 (0)	6 (0)	14 (0)	18 (0)	37 (0)	8 (0)	0
infertility	160 (0)	9 (0)	56 (0)	28 (0)	35 (0)	16 (1)	1
fertility disorder	1 (0)	0	0	0	0	0	0
Eisen							
fertility	285 (0)	9 (0)	31 (1)	125 (2)	106 (0)	160 (0)	3
infertility	216 (2)	6 (0)	79 (0)	135 (0)	83 (0)	91 (0)	2
fertility disorder	0	0	0	0	0	0	0
Jod							
fertility	156 (0)	2 (0)	19 (0)	81 (1)	99 (0)	118 (0)	1
infertility	238 (1)	8 (0)	169 (1)	110 (0)	106 (0)	107 (1)	3
fertility disorder	0	0	0	0	0	0	0
Fluor							
fertility	208 (0)	0	61 (0)	36 (0)	21 (1)	22 (0)	1
infertility	0	0	13 (0)	17 (0)	4 (0)	9 (0)	0
fertility disorder	0	0	0	0	0	0	0
Zink							
fertility	327 (0)	7 (0)	41 (0)	145 (1)	212 (0)	233 (0)	1
infertility	276 (0)	10 (0)	137 (1)	226 (0)	61 (0)	241 (0)	1
fertility disorder	0	0	0	0	0	0	0
Selen							
fertility	192 (0)	1 (0)	35 (0)	97 (1)	118 (0)	117 (0)	1
infertility	153 (0)	7 (0)	103 (0)	83 (0)	72 (2)	71 (0)	2
fertility disorder	0	0	0	0	0	0	0
Kupfer							
fertility	153 (1)	27 (0)	27 (0)	235 (1)	246 (1)	145 (0)	3
infertility	169 (0)	7 (0)	214 (0)	134 (0)	144 (0)	193 (0)	0
fertility disorder	0	0	0	0	0	35 (0)	0
Mangan							
fertility	134 (0)	1 (0)	21 (0)	67 (0)	50 (0)	50 (0)	0
infertility	63 (0)	0	96 (0)	44 (0)	43 (0)	45 (0)	0
fertility disorder	0	0	0	0	0	0	0
Chrom							
fertility	76 (0)	0	132 (0)	55 (0)	19 (0)	24 (0)	0
infertility	40 (0)	0	8 (0)	30 (0)	15 (0)	15 (0)	0
fertility disorder	0	0	0	0	0	2 (0)	0
Molybdän							
fertility	41 (0)	0	4 (0)	11 (0)	15 (0)	14 (0)	0
infertility	5 (0)	0	50 (0)	6 (0)	7 (0)	8 (0)	0
fertility disorder	0	0	0	0	0	0	0

¹ In den Klammern ist die Anzahl der eingeschlossenen Suchergebnisse angegeben

Durch Mehrfachnennungen, Doppelveröffentlichungen etc. reduzierte sich diese Zahl von 63 auf 35 Studien.

In der nachfolgenden Tabelle werden die insgesamt 24 ausgeschlossenen Studien und ihre Ausschlußursachen dargelegt. In den eckigen Klammern wird die jeweilige Position innerhalb der Artikelliste im Anhang 3 wiedergegeben.

Tab. 49

Ausgeschlossene Studien und Ausschlußursachen

	Ausschlußursachen			
	Design	Intervention	Teilnehmer	Zielsetzung
Soltan MH (1983) [1]	X			
Dillon JC (2000) [2]		X		X
Ellimann A (1998) [4]	X	X	X	X
Glander HJ (1973) [5]	X		X	
Bayer R (1956) [6]	X			
Chan A (1995) [7]	X		X	X
El-Sayed H (1969) [8]	X	X	X	X
Bennett M (2001) [9]	X	X		
Ebisch IMW (2007) [11]	X			
Junien C (2006) [14]	X			
Carmichel SL (2005) [15]	X		X	X
Stang J (2002) [16]		X		X
Nielsen RM (2006) [18]		X		X
Jackson I (1967) [19]	X			
Rotondi M (2000) [20]	X			X
Rushton DH (1991) [21]	X			X
Schachter M (2007) [24]			X	
San-Filippo JS (1993) [27]	X	X		X
Freni SC (1994) [28]	X			
Helwig JP (2007) [29]	X			
Ahmaed R (2005) [31]	X			
Longombe AO (1997) [33]	X	X		
Hall M (1968) [34]	X			
Czeizel AE (1998) [35]	X			

Im Rahmen der Durchsicht der Referenzlisten der Studien wurden 2 Studien ermittelt, die potenziell relevant für die Arbeit erschienen. Diese wurden einstimmig eingeschlossen. Damit ergaben sich insgesamt 13 Studien.

Eine Auflistung aller 37 Studien findet sich in der Artikelliste, Anhang 3.

Tabelle 50 stellt die Basis-Charakteristika der insgesamt 13 eingeschlossenen Studien dar.

Tab. 50

Basischarakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Design	Studiengröße	Intervention/Vergleich von Gruppen	(Haupt)zielsetzung
Westphal LM (2004) [3]	RCT	30	Verabreichung eines Kombinationspräparates	<i>Optimierung der Schwangerschaftsrate¹</i>
Czeizel AE (1994) [17]	RCT	7 905	Verabreichung eines Kombinationspräparates	<i>Optimierung der Konzeptionsrate/Monat</i>
Czeizel AE (1996) [36]	RCT	7 905	Verabreichung eines Kombinationspräparates	<i>Optimierung der Schwangerschaftsrate</i>
Cavaro JE (2008) [10]	Prospektive Kohortenstudie	18 555	Multivitamineinnahme und Korrelation mit ovulationsbedingter Unfruchtbarkeit	Inzidenz/Korrelation/Risiko Unfruchtbarkeit - Multivitamineinnahme
Cavaro JE (2008) [26]	Prospektive Kohortenstudie	18 555	Milchprodukteverzehr und Korrelation mit ovulationsbedingter Unfruchtbarkeit	Inzidenz Unfruchtbarkeit/Korrelation/Risiko Milchprodukteverzehr
Cavaro JE (2008) [13]	Prospektive Kohortenstudie	18 555	Eisenaufnahme und Korrelation mit ovulationsbedingter Unfruchtbarkeit	Inzidenz Unfruchtbarkeit/Korrelation/Risiko Eisenaufnahme
Cavaro JE (2008) [25]	Prospektive Kohortenstudie	17 544	Ermittlung verschiedenster Parameter - ovulationsbedingter Unfruchtbarkeit	Ermittlung eines Fertility Scores
Ronnenberg (2007) [12]	Prospektive Kohortenstudie	364	B-Vitamine-Status - hcG-Spiegel - Homocystein (Hcy)-spiegel	Konzeptionrate/Vitamin - Hcy -Status
Leeda (1997) [37]	Kohortenstudie mit Verlaufskontrolle	207	Verabreichung Folsäure und Vitamin B6	Inzidenz Hyperhomocysteinämie bei Pat. mit Preeklampsie in der Vorgeschichte
Kilicdag (2005) [23]	Prospektive randomisierte Studie	60	Verabreichung B-Vitamine/Folsäure unter Metformintherapie - Hcy-Status	Inzidenz Hyperhomocysteinämie unter Metformin und Vitamintherapie
Hemni (2003) [22]	Prospektive randomisierte Studie	150	Verabreichung von Vitamin C	<i>Optimierung des Progesteronspiegels</i>
McLaren Howard J (1994) [30]	Prospektive Interventionsstudie	12	Verabreichung von Magnesium und Selen	<i>Optimierung des Mg-Spiegels und des Gluthadionstoffwechsel</i>
Bals-Pratsch M (1990) [32]	Kohortenstudie mit Kontrollgruppe	168	Verabreichung von Jodid,- und/oder L-Thyroxin	<i>Inzidenz Schilddrüsenpathologie und Fertilitätsstörungen</i>

¹ Eine kursive Schreibweise beinhaltet, dass die einzelnen Zielkriterien nicht genannt waren, aber erschlossen werden konnten.

3. Ergebnisse

3.1. Einleitung

Insgesamt wurden über die im Methodenteil dargestellte Suchstrategie 17 412 Literaturstellen identifiziert, wovon zunächst 37 Studien beurteilt wurden. Nach Abschluß des Auswahlverfahrens verblieben 11 Studien. Zwei weitere Studien wurden nach Durchsicht der Referenzlisten einstimmig in die Analyse eingeschlossen.

So ergaben sich zusammenfassend 13 Studien, die in diese Arbeit eingeschlossen wurden.

Wie Tabelle 50 veranschaulicht fand sich innerhalb der eingeschlossenen Studien eine klinische Heterogenität. Bei näherer Begutachtung ergab sich darüber hinaus, dass auch eine statistische Heterogenität vorlag.

Daher wurde von der Durchführung einer Metaanalyse und Subgruppenauswertungen sowie von der Verwendung einer Qualitäts-Punkteskala Abstand genommen (Jüni P 2001).

Wie sich bei näherer Untersuchung der Studien weiterhin herausstellte, muss bei mehreren der Artikel davon ausgegangen werden, dass es sich um Mehrfachveröffentlichungen von Studienergebnissen mit unterschiedlichen Auswertungsschwerpunkten handelt.

Diese Studien werden nachfolgend, soweit möglich, gemeinsam mit Studien, die ähnliche klinische Parameter wie Studienteilnehmer, Interventionen und Zielsetzung aufwiesen, qualitativ beurteilt um so ggf. generelle Aussagen tätigen zu können.

Die Nachweise der einzelnen Veröffentlichungen sind in eckigen Klammern hinter den Titeln angegeben und verweisen auf die Position in der Artikelliste des Anhang 3.

3.2. Ergebniszusammenstellung der gemeinsamen Auswertung der randomisiert-kontrollierten Studien

Nachfolgend werden die randomisiert-kontrollierten Studien, die eine ähnliche Intervention als auch Zielsetzung verbindet, vorgestellt und analysiert. Zwei der drei Studien sind womöglich Doppelveröffentlichungen und werden daher gemeinsam ausgewertet.

Die wesentlichen Studiencharakteristika, die Studienqualität wie auch die Studienergebnisse finden sich in den Tabellen 52, 53 und 54, die der ausführlichen Beschreibung angefügt sind.

3.2.1. Studiencharakteristika

Bei der Studie von **Westphal (2004) [3]**, handelte es sich um eine randomisierte doppelverblindete Studie an 30 Patientinnen, die über 12 Wochen das Präparat „Fertility Blend“ bzw. einen Placebo erhielten.

Detaillierte Beschreibungen zum Aufbau der Studie wie statistische Überlegungen vor Studienbeginn, Rekrutierungs- und Randomisierungsverfahren der Teilnehmerinnen fehlten. Laut den Einschlusskriterien handelte es sich um Patientinnen zwischen 24-46 Jahren, mit einem Durchschnittsalter 35,3 Jahren, die seit 6-36 Monaten erfolglose Konzeptionsversuche aufwiesen.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die sich schon einmal einer pharmakologischen Fertilitätsbehandlung unterzogen hatten. Die Interventionsgruppe unterschied sich von der Kontrollgruppe durch die Anzahl der erfolglosen Versuchsmonate von durchschnittlich 16,8 zu 14,2 Monate.

Auch der Anteil der Nulligravida lag in der Interventionsgruppe mit 10 zu 14 Patientinnen in der Kontrollgruppe deutlich höher, was statistisch mittels χ^2 -Homogenitätstest ($p = 0.02$) verifiziert wurde.

Die Lebensumstände der Frauen wurden im Einzelnen nicht genannt. Ebenso lag der Anteil der Endometriosepatientinnen mit 2 Patientinnen über dem der Kontrollgruppe. Die Zielsetzungen der Studie wurden nicht genannt, waren aber zu erschliessen. Neben Schwangerschaftsrate, Länge des Zyklus, Länge der Lutealphase, mitlutealer Progesteronspiegel und Körpertemperatur sollten auch Nebenwirkungen erfasst werden.

Außer dem Progesteronspiegel, der standardisiert ermittelt wurde, wurden die Messgrößen durch die Patientinnen selbst ermittelt. Die Verabreichung der Intervention erfolgte oral in Kapselform, wobei Angaben ob Placebo und Verum vergleichbar aussahen, fehlten.

Auch die genaue Einnahmemodalität ist unklar. Das Verum ist nach Abschluß der Dokumentation an alle Studienteilnehmerinnen verteilt worden und wurde dann als Nachbeobachtung bewertet. Die Compliance war nicht beschrieben. Die Auswertung war nicht verblindet.

Neben einer tabellarischen Darstellung der Basischarakteristika der Studienteilnehmerinnen erfolgt die Ergebnispräsentation tabellarisch und mittels Balkendiagrammen, in denen die mittleren Veränderungen wie Progesteronspiegel und Anzahl der Tage mit Temperatur $> 37,0$ C veranschaulicht wurde. Zusätzlich wurden subjektive Verbesserungen der Patientinnen dargelegt.

Die statistische Signifikanz wurde mittels einseitigem t-Test ermittelt. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Patientinnen lag vor. Interessenkonflikte bestanden insofern, als daß zwei der drei Autoren Angestellte der Herstellerfirma Daily Wellness Co waren und der Abschluss der Studie durch die Firma finanziert worden ist.

Die **Studien von Czeizel (1994 und 1996) [17, 36]** waren randomisierte kontrollierte Studien, die an 7 905 Probandinnen im Rahmen des Hungarian Optimal Family Planning Programme zwischen 1984 und 1992 durchgeführt wurden.

Die Doppelverblindung wurde lediglich in einer der Veröffentlichungen beschrieben.

Hierbei erhielten die Frauen der Interventionsgruppe das Präparat ELEVIT Pronatal® der Firma Roche, die Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe dagegen aus ethischen Gründen keinen reinen Placebo, sondern eine Substitution mit Mineralstoffen. Nachfolgend findet sich übersichtshalber eine Gegenüberstellung der Inhaltsstoffe und Konzentrationen in Verum und Placebo und den aktuell geltenden empfohlenen Referenzwerten.

Tab. 51

Mikronährstoff	Konzentration Verum	Konzentration Placebo	DACH, Referenzwerte	Food and Nutrition Board, RDA
Vitamin A	6000 IU (1984-1989) 4000 IU (1989-1992)		0,8 mg 25-51 Jahre	0,7 mg 19-50 Jahre
Vitamin B1	1,6 mg		1,0 mg 25-51 Jahre	1,1 mg 25-50 Jahre
Vitamin B2	1,8 mg		1,2 mg 25-51 Jahre	1,1 mg 25-50 Jahre
Vitamin B6	2,6 mg		1,2 mg 25-51 Jahre	1,3 mg 25-50 Jahre
Vitamin B12	4 µg		3,0 µg 25-51 Jahre	2,4 µg 25-50 Jahre
Panthonenat	10 mg		6 mg 25-51 Jahre	5 mg 25-50 Jahre
Vitamin C	100 mg	7,5 mg	100 mg 25-51 Jahre	75 mg 25-50 Jahre
Vitamin D	500 IU		5 µg 25-51 Jahre	5 µg 25-50 Jahre
Vitamin E	15 mg		12 mg 25-51 Jahre	15 mg 25-50 Jahre
Folsäure	800 mg		400 mg 25-51 Jahre	400 mg 25-50 Jahre
Calcium	125 mg		1000 mg 25-51 Jahre	1000-1200 mg 25-50 Jahre
Phosphor	125 mg		700 mg 25-51 Jahre	700 mg 25-50 Jahre
Magnesium	100 mg		310 mg 25-51 Jahre	310-320 mg 25-50 Jahre
Eisen	60 mg		15 mg 25-51 Jahre	18 mg 25-50 Jahre
Kupfer	1 mg	1 mg	1,0-1,5 mg 25-51 Jahre	0,89-0,9 mg 25-50 Jahre
Mangan	1 mg	1 mg	2,0-5,0 mg 25-51 Jahre	1,6-,8 mg 25-50 Jahre
Zink	7,5 mg	7,5 mg	7 mg 25-51 Jahre	8 mg 25-50 Jahre

Der Rekrutierungszeitraum betrug 8 Jahre, 2 Monate und 30 Tage. Einschlusskriterien waren eine freiwillige Teilnahme, das Vorliegen einer Partnerschaft sowie der Verzicht auf eine selbstständige Mikronährstoffsubstitution. Unklare Angaben fanden sich hinsichtlich der Altersbeschränkungen, da zwischen 1984-1988 lediglich Probandinnen < 35 Jahren sowie ausschließlich Primipara in die Studie aufgenommen wurden.

Ausschlusskriterien waren innerhalb der ersten vier Studienjahre Probandinnen > 35 Jahre sowie Probandinnen, die bereits 12 Monate ungeschützten Verkehr ohne Schwangerschaft aufwiesen. Details zur Verteilung waren nicht beschrieben.

Interventionsgruppe und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die Tatsache, dass Präparate zur Fruchtbarkeitssteigerung wie etwa Clomiphencitrat, aber auch Multivitaminpräparate nach Abschluss des Interventionszeitraumes in beiden Gruppen in vergleichbarem Maß eingenommen wurden, ist zu berücksichtigen.

Die Zielsetzungen waren nicht einzeln benannt, aber zu erschliessen. Neben der Anzahl der Schwangerschaften und der Aborte im Beobachtungszeitraum, wurde auch die Anzahl der Mehrlingsschwangerschaften, der Geburtscharakteristika sowie die Zeit bis zur Konzeption/Schwangerschaft bestimmt.

Die Betreuung der Probandinnen sowie die Durchführung der Datenerhebung erfolgten nach einem festgelegten Schema durch geschultes Personal.

Im Rahmen des 1. Treffens erfolgte eine Überprüfung der Einschlusskriterien, die Information der Paare über die Placebothherapie sowie die schriftliche Einverständniserklärung. Den Patientinnen wurde ein Abbrechen jeglicher Individualtherapie mit Vitaminen nahegelegt.

Der Zeitpunkt für das 2. Treffen, in dem den Probandinnen die Tabletten für 3 Monate ausgehändigt wurden, wurde nicht genannt.

Das 3. Treffen fand bei ausgebliebenen Menses oder nach 3 Monaten statt. Dann wurde den Frauen jeweils für einen weiteren Monat maximal 3x ein Tablettendepot zur Verfügung gestellt. Ein letztes Treffen erfolgte mit den konzipierten Frauen in der 12. Schwangerschaftswoche.

Die Compliance der Frauen wurde detailliert mittels Befragung, Überprüfung der durchzuführenden Basalkurve und Tablettenzählung geprüft.

Hierbei war unklar, wann der in der einen Veröffentlichung (Czeizel 1994) beschriebene Studienausschluss erfolgte, da die Probandinnen auch in Gruppen mit guter Compliance, vollsubstituiert und mäßiger Compliance, teilsubstituiert und nicht substituiert unterschieden wurden.

Als Nicht-Substituiert wurden auch Frauen klassifiziert, die im 1. Monat der Intervention konzipierten. Ein Studienauschluss erfolgte auch, wenn das Zertifikat über das entbundene Kind nicht zurückgesandt und auch kein Kontakt zur Mutter hergestellt werden konnte.

Nicht beschrieben waren die Serumtestung zum Schwangerschaftsnachweis sowie die darauffolgende Ultraschallkontrolle.

Auch die Dauer der Intervention wurde mit einem Monat bis zur 12. Schwangerschaftswoche (Czeizel 1994) und einem Monat bis zur Konzeption verschieden angegeben. Es fand eine Nachbeobachtung bis zum 30. April 1993 statt.

Die Zahl der Teilnehmer- und Studienabbrecherinnen wich in den Auswertungen der Veröffentlichungen deutlich voneinander ab.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte tabellarisch anhand absoluter Zahlen und Prozentangaben. Statistische Verfahren waren der Chi²-Test sowie ein zweiseitiger t-Test. Weiter wurde ein Intention-to-treat eingesetzt sowie zur Ermittlung der Zeit bis zur Konzeption das Cox Proportional Hazard Modell.

Die Zustimmung des Hungarian National Ethics Committee zur Durchführung der Studie wurde in einer der Veröffentlichung beschrieben.

Das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung der Frauen war notwendig.

Die Präparate wurden durch die Firma Roche ® bereitgestellt.

3.2.2. Ergebniszusammenfassung

In den **Studien von Westphal (2004) [3] und Czeizel (1994 und 1996) [17, 36]** wurde eine präkonzeptionelle Substitution von Frauen mit einem Multivitaminpräparat im Vergleich zu einer Placebogruppe untersucht.

Aufgrund des unterschiedlichen Studienaufbaus wie etwa die Substitution von Frauen mit Fertilitätsstörung (Westphal) und freiwilligen Probandinnen (Czeizel) oder auch der nicht zu vergleichenden Interventionen sind direkte Vergleiche der Studien nicht möglich.

Daher folgt eine kritische Zusammenfassung der beschriebenen Studienergebnisse.

In der Studie von **Westphal (2004) [3]** zeigte sich nach einer 12-wöchigen Intervention in der Verumgruppe eine Konzeptionsrate von 4 von 15 Patientinnen im Vergleich zu keiner Konzeption in der Placebogruppe.

Damit unterschied sich die Verumgruppe laut Chi²-Homogenitätstest signifikant von der Placebogruppe ($p = 0.02$). Die in der Nachbeobachtungszeit aufgetretenden Konzeptionen waren methodisch nicht verwertbar, da nach Abschluss der Intervention das Verum an alle Patientinnen verteilt worden ist.

Eine Erhöhung des Progesteronspiegels von durchschnittlich 8,2 ng/ml vor Intervention auf 12,8 ng/ml (Normwerte Lutealphase 3-26 ng/ml) nach 3 Monaten war als statistisch signifikant getestet worden, was mittels einseitigem t-Test erfolgte ($p = 0.04$) (Dörner K 2006).

Eine Erhöhung des Progesteronspiegels konnte aber auch in der Placebogruppe festgestellt werden, wobei hier auch ein höherer Ausgangswert vorlag (11,4 ng/ml auf 12,3 ng/ml).

Eine Verlängerung der Phase der mitlutealen Temperaturerhöhung der Interventionsgruppe von durchschnittlich 6,8 auf 9,7 Tage war im Vergleich zur Placebogruppe mit $p = 0.04$ leicht signifikant, was ebenfalls durch einen einseitigen t-Test ermittelt wurde.

Eine Normalisierung der Zykluslänge auf einen 28-30 Tage Rhythmus fand sich bei 4 Patientinnen der Interventionsgruppe. Angaben, ob es zu objektiven Veränderungen der Zykluslänge in der Placebogruppe gekommen ist, fehlten.

Auch hier wurden nur Mittelwerte ohne Standardabweichungen dokumentiert. Subjektive Verbesserungen wie ein regelmässigerer oder auch kürzerer Zyklus gaben 4 Frauen der Interventionsgruppe an; eine Frau äußerte einen unregelmässigeren Zyklus. Subjektive Veränderungen fanden sich auch in der Placebogruppe, wo 4 Frauen eine unregelmäßigere Menses sowie 2 Frauen über ein prämenstruelles Syndrom klagten.

Die Autoren betonten in Ihrer Veröffentlichung den allgemeinen Nutzen ihrer Mikronährstoffsubstitution [3].

Das Verum erhöhe den mitlutealen Progesteronspiegel, die Anzahl der Tage mit erhöhter Körpertemperatur und damit die Schwangerschaftsrate.

Allerdings erfolgte die statistische Testung der Ergebnisse sowohl für den Progesteronspiegel als auch für die Tage mit erhöhter Körpertemperatur anhand eines einseitigen t-Tests. Aufgrund des geringen Datenmaterials konnte keine Überprüfung mittels zweiseitigem t-Test durchgeführt werden.

Die Ermittlung der Schwangerschaftsrate erfolgte dagegen mithilfe eines Chi²-Homogenitätstest. Dieser Test ist aber aufgrund der kleinen Erwartungswerte ungeeignet und setzt zudem voraus, dass keiner der beobachteten Werte Null annimmt.

Durch Nachberechnung mittels Fisher's exaktem Test, der für kleinere Häufigkeiten anwendbar ist, konnte von Reviewerseite gezeigt werden, dass $p = 0.09$ entspricht. Damit kann die Nullhypothese nicht verworfen werden.

Aufgrund weiterer Unklarheiten in Rekrutierung, Verteilung und Dokumentation muss die Studie auch aufgrund der fehlenden Signifikanz, soweit nachweisbar, als für diese Übersichtsarbeit nicht weiter verwertbar beurteilt werden.

Die Studien von **Czeizel (1994 und 1996) [17, 36]** untersuchten die Auswirkung einer maximal 9-monatigen Intervention mit einem Multivitaminpräparat der Firma Roche ® und verglichen dieses mit einer Placebogruppe, die allerdings aus ethischen Gründen eine Spurenelements- und Vitamin C Substitution erhielt.

Die Auswertung erfolgte in der Veröffentlichung aus dem Jahr 1994 anhand 5 502 bestätigter Schwangerschaften und 5 453 Schwangerschaftsausgängen der insgesamt 7 905 Studienteilnehmerinnen. Die Zahl der Nicht-Schwangeren sowie ihr Anteil an den genannten 140 Studienabbrechern wurden nicht beschrieben.

Die Veröffentlichung aus dem Jahr 1996 wertete ebenfalls 5 502 Teilnehmerinnen aus, allerdings ohne Berücksichtigung der dort genannten 389 Studienabbrecherinnen. Eine mögliche Verzerrung durch Nicht-Berücksichtigung der Studienabbrecherinnen scheint daher möglich.

Beide Veröffentlichungen legten dar, dass 2 819 von 3 953 Frauen der Interventionsgruppe schwanger wurden. Dies entsprach einem Prozentsatz von 71,3% und war im Vergleich zur Placebogruppe mit 67,9% signifikant ($p = 0.001$).

Es muß aber bedacht werden, dass die Frauen, die innerhalb des ersten Substitutionsmonats konzipierten, als „nicht substituiert“ klassifiziert, aber in die Berechnung der bestätigten Schwangerschaften der Interventions-, und Placebogruppe miteinbezogen wurden. Ohne Einschluß dieser Subgruppe, die jünger waren und auch einen höheren Anteil an Primipara beinhalteten, ergab sich nur eine Konzeptionrate von 64,6% gegenüber der Placebogruppe mit 62,4%. Laut χ^2 -Test entsprach dies einer nur noch schwachen statistischen Signifikanz ($X^2 = 4,071$; $p = 0,044$).

In der Veröffentlichung von 1996 wurden diese „Nicht-Substituierten“ aus der Berechnung von vornherein ausgeschlossen, „da der Konzeptionserfolg nicht auf einen Effekt des Verums zurückzuführen sei“ (Czeizel 1995).

Das signifikante Ergebnis der Schwangerschaftsrate der Interventionsgruppe wurde dort grob angegeben ($p < 0,05$; OR 1.1 bei 95% CI 1.00 und 1.21).

Mittels Cox Verhältnis Modell wurde ebenfalls ermittelt, dass durch eine Multivitamin-Substitution das Eintreten einer Schwangerschaft beschleunigt und die Fruchtbarkeit um etwa 5% gesteigert werden konnte.

Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Autoren laut eigener Angaben Mehrlingskonzeptionen ausgeschlossen hatten und so ein statistisch signifikantes Ergebnis der Konzeptionsrate zwischen den Studiengruppen erreichen konnten.

Es wurde argumentiert, dass ein Einschluss zu einem ähnlichen Ergebnis geführt hätte.

Die Schwangerschaftsausgänge, die Gegenstand der Veröffentlichung 1994 waren, wurden mithilfe der Intention-to-treat Analyse auf die verschiedenen Schwangerschaftsunterbrechungen untersucht. Aborte, Interruptionen sowie verschiedene Formen des fetalen Todes wie ausschließlich chemisch gesicherte Schwangerschaft, ektope Schwangerschaft und Fehlgeburt wurden detailliert beschrieben.

Der Anteil aller tödlichen fetalen Ereignisse war in der Interventionsgruppe gegenüber der Placebogruppe statistisch signifikant erhöht ($p = 0.03$).

Deutlich höher war hierbei vor allem der Anteil an Fehlgeburten wie missed abortion, was aber nicht signifikant war (10,8% vs. 9,4%).

Diese Aspekte schrieben die Autoren einer möglicherweise verbesserten Selektion der Feten durch das Verum zu, was nicht näher erklärt oder begründet wurde. So fanden sich auch in der Placebogruppe Schwangerschaftsunterbrechungen, hierbei aber vor allem im zweiten Trimester, worauf nicht näher eingegangen wurde. Insgesamt bestanden keine dokumentierten Unterschiede in der zeitlichen Verteilung der Fruchtabgänge.

Hervorzuheben sind die Schwangerschaftsausgänge der Lebendgeborenen, da sich hier eine signifikante Häufung von Mehrlings- speziell Zwillingschwangerschaften in der Interventionsgruppe zeigte ($p = 0.03$). Während sich die Geburtscharakteristika der Kinder nicht wesentlich voneinander unterschieden, konnte in der Interventionsgruppe kein Fall eines Neuralrohrdefektes im Vergleich zu 6 Fällen in der Placebogruppe festgestellt werden. Der mittels Fisher-Test ermittelte p-Wert war mit $p = 0.014$ deutlich signifikant.

Die Aspekte der Risikoerhöhung für Mehrlingschwangerschaften und Prävention von Neuralrohrdefekten durch präkonzeptionelle Folsäuresubstitution wurde durch eine Meta-Analyse von Lumley (Lumley J 2008), in der allerdings auch die vorliegenden Studien eingeschlossen waren, bestätigt.

Die Autoren ergänzten in ihrer Diskussion aus der Veröffentlichung von 1994, dass das Studiendesign nicht für die Untersuchung der Schwangerschaftsausgänge konzipiert war [17].

Insgesamt ist für die Veröffentlichungen von Czeizel et al. daher zunächst nur festzuhalten, dass es trotz fraglicher Auswertungsstrategien zu einer statistisch signifikant höheren Konzeptionsrate in der Interventionsgruppe gekommen war.

Der mittels Cox-Verhältnis-Modell ermittelte beschleunigte Schwangerschaftseintritt in der Verumgruppe kann aufgrund des nicht nachvollziehbaren Ausschlusses der Mehrlingschwangerschaften nicht näher in der Beurteilung berücksichtigt werden.

Tab. 52

Studie (Studiengrösse)	Population	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Populationscharakteristika Interventionsgruppe/Kontrollgruppe	Intervention Dosierung
Westphal 2004 (30)	Patientinnen	Alter 24-46 Jahre, Konzeptionsversuchsdauer, 6-36 Monate	Pharmakologische Behandlung der Sterilität	Gewicht 64,5 kg/64,5kg „Versuchsmonate“ 16,8/14,2 Nulligravida 10/14 Ovulatorische Dysfunktion 2/3 Endometriose 2/0 Unklare Unfruchtbarkeit 5/6 Anzahl der Frauen ohne vorherige Therapie 6/6	„Fertility Blend“ (Extrakte aus grünem Tee, Mönchspfeffer, L-Arginin, Vitamin E, B6, B12, Folsäure, Eisen, Magnesium, Zink, Selen (keine Konzentrations- angaben) 3x/Tag alternativ 1x/Tag
Czeizel 1994 (7 905)	Probandinnen	Alter < 35 Jahre, Feste Lebenspartnerschaft, Freiwillige Teilnahme	Alter > 35 Jahre, Kein Konzeptionsereignis nach 12 Monaten ungeschützten Verkehrs, Vorrausgegangene „gewollte“ Schwangerschaft	Altersdurchschnitt 26,9/26,9 Primipara 88,3%/89,9%	„Elevit Pronatal Roche“
Czeizel 1996 (7 905)	Probandinnen	Ungenaue Angaben, Alter < 35 Jahre (1984-1988)	Ungenaue Angaben, Alter > 35 Jahre (1984-1988)	Altersdurchschnitt 26,9 ± 3,3/26,9 ± 3,4 Primipara 88,4%/89,9% Infertili drugs 8,8%/9,0%	„Elevit Pronatal Roche“ (Zusammensetzung s.a. Tab. 51)

Tab. 53

Studie	Verteilung	Verblindung	Nachbeobachtung und Ausschlüsse	Fehler	Bemerkungen
Westphal 2004	Rekrutierung k.A. Randomisierung k.A.	Doppelverblindung	Unvollständige Daten; Nachbeobachtung über 5 Monate, jedoch nachdem Verum an alle Studienteilnehmerinnen verteilt worden ist; keine Studienabbrecher; keine Ausschlüsse	Selektions-Bias	Unvollständige Dokumentation; zweifelhafte Methodik; Interessenkonflikte
Czeizel 1994	Rekrutierung über HOFPP 1984-1993 Randomisierung k.A.	k.A.	Nachbeobachtung 1 Jahr; Unklare Daten zu Anzahl der Studienabbrecher und ausgeschlossenen Probandinnen; Klassifikation von kürzlich erst Substituierten als „nicht substituiert“, Ausschluß dieser Subgruppe	Selektions-Bias, Attrition-Bias	Keine eigentliche Placeboverwendung; unklare Dokumentation der ausgewerteten Probandinnen (Einschluss der Schwangerschaften der „Nicht- Substituierten“
Czeizel 1996	Rekrutierung über HOFPP 1984-1993 Randomisierung k.A.	Doppelverblindung	Nachbeobachtung 1 Jahr; Unklare Daten zu Anzahl der Studienabbrecher und ausgeschlossenen Probandinnen; Klassifikation von kürzlich erst Substituierten als „nicht substituiert“, Einschluß dieser Subgruppe	Selektions-Bias, Attrition-Bias, Detektions-Bias	Keine eigentliche Placeboverwendung; unklare Dokumentation der ausgewerteten Probandinnen (Ausschluß der Schwangerschaften der „Nicht- Substituierten) Durch Ausschluß der Mehrfach- Schwangerschaften „signifikantes Ergebnis“

Tab. 54

Studie	Intervention	Ergebnis	Verum	Placebo	Signifikanz	Bemerkungen
Westphal 2004	Gabe von „Fertility Blend“ an Patientinnen über 3 Monate	Konzeptionen, nach 3 Monaten Konzeptionen, nach 5 Monaten (Nachbeobachtung) Progesteron, initial (ng/ml) Progesteron, 3. Monat (ng/ml) Anzahl Tage > 37°C, 3. Monat	4 5 8,2 12,8 9,7	0 0 11,4 12,3 6,5	(p = 0.02) (Baysian Binominal Analyse) (p < 0.01) (Baysian Binominal Analyse) (p = 0.38) (einseitiger t-Test) (p = 0.04) (einseitiger t-Test)	Statistische Nachweisverfahren nicht geeignet; fehlerhafte Nachbeobachtung; Nachberechnung ergab keine statistische Signifikanz für Konzeptionsrate
Czeizel 1994	Gabe von Elevit Pronatal ® an Probandinnen 4 Wochen vor geplanter Konzeption bis zur 12.SSW	Schwangerschaften (Einschluß der „Nicht-Substituierten“) Tödliche fetale Ereignisse Neuralrohrdefekte	2 819 (71,3%) 374 0	2 683 (67,9%) 304 6	(p < 0.001) (Zweiseitiger Chi ² – Test) (p = 0.03) (Zweiseitiger Chi ² – Test) (P ₂ = 0.014) (Fisher-Test)	Verum verbessert laut Autoren die fetale Selektion
Czeizel 1996	Gabe von Elevit Pronatal ® an Probandinnen 4 Wochen vor geplanter Konzeption bis zur 12.SSW	Schwangerschaften (Ausschluß der „Nicht-Substituierten“) Zyklen bis zum Konzeptionseintritt (Ausschluß der Mehrlingsschwangerschaften)	2 553 (64,6%) 3,8	2 466 (62,4%) 4	(p < 0.05) (Keine Angaben zum statistischen Nachweis)	Laut Autorenangaben signifikantes Ergebnis „nur“ durch Ausschluß der Mehrlings- schwangerschaften

3.3. Ergebniszusammenstellung der gemeinsamen Auswertung der prospektiven Kohortenstudien

Die prospektiven Kohortenstudien aus den Jahren 2006-2008 von Jorge E. Chavarro, Janet W. Richards, Bernard A. Rosner und Walter C. Willet untersuchten anhand einer Kohorte von Krankenschwestern im Rahmen der Nurses Health Study II die Wirkung verschiedenster Faktoren auf die Ausbildung einer ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit. Folglich werden die vier verschiedenen Veröffentlichungen nachfolgend gemeinsam dargestellt und bewertet [10], [13], [25], [26].

Die Studiencharakteristika stellen die grundlegenden gemeinsamen Kennzeichen aller vier Veröffentlichungen vor.

Die wesentlichen Punkte der Basischarakteristik, der Qualitätsbewertung und die Studienergebnisse finden sich am Ende dieses Abschnittes in den Tabellen 56-61.

3.3.1. Studiencharakteristika

Im Rahmen der Nurses Health Study II ermittelte das Autorenteam zwischen den Jahren 1991-1999 in einer durch Befragung erstellten Kohorte von Krankenschwestern die **Einnahme von Eisen (2006)** [13], von **Milchprodukten (2007)** [26], die **nutritiven Präventionsmöglichkeiten (2007)** [25] sowie die **Multivitamineinnahme (2008)** [10] und das Auftreten von ovulationsbedingter Unfruchtbarkeit. Statistische Überlegungen vor Studienbeginn wurden nicht beschrieben.

Nach Registrierung von 116 671 Krankenschwestern erfolgte dann erstmals 1991 die schriftliche Befragung mithilfe von validierten Fragebögen, die durch die Frauen ausgefüllt und zurückgesandt wurden. Im zweijährigen Rhythmus wurden die Frauen nach mehr als einjährigem Kinderwunsch sowie den Ursachen wie etwa Tubenblockade, Ovulationsstörung, Endometriose, Mukusproblematik und anderen befragt. Schwangerschaften, einschließlich Fehlgeburten und Aborten in den vergangenen zwei Jahren, wurden ebenfalls ermittelt.

Die Fragebögen zur Erhebung der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten waren semi-quantitativ und enthielten mehr als 130 Nahrungsmittel, deren durchschnittlicher Verzehr durch neun Antwortmöglichkeiten von $\leq 1x/\text{Monat}$ bis $\geq 6x/\text{Tag}$ ermittelt wurde.

Aus diesen Informationen wurde eine Beobachtungsgruppe von 18555 Frauen ermittelt, die versuchten schwanger zu werden oder es in der Beobachtungszeit waren.

Eingeschlossen wurden dabei nur verheiratete Krankenschwestern im Alter zwischen 24-42 Jahren, wobei ausreichende Ernährungsinformationen vorliegen mussten und die Frauen bisher über keine Form der Unfruchtbarkeit berichtet haben durften.

Ausschlusskriterien waren Fertilitätsstörungen aller Art, Menopause oder Sterilisation des Partners.

In Zwei-Jahresabständen erfolgte dann die Zuordnung der Beobachtungseinheiten als Fall oder Nicht-Fall, wobei schlussendlich in drei Veröffentlichungen 438 und einmal 416 Krankenschwestern ausgewertet wurden.

In den jeweiligen Untersuchungen wurden die Basischarakteristika der Teilnehmerinnen nach Merkmalsausprägung in Quantile oder Quintile unterteilt, wobei diese Unterteilung keine weitere Begründung erfuhr.

Das Zielkriterium aller Untersuchungen war das Auftreten einer ovulationsbedingten Un-

Fruchtbarkeit, wobei die bereits genannten Faktoren, aber auch Begleit- und Störfaktoren mit in die Auswertung einbezogen wurden. So erfolgte neben der Erfassung der substituierten Mikronährstoffe eine umfassende Untersuchung der Nahrungszusammensetzung der angegebenen verzehrten Lebensmittel mithilfe der Nutrient Database und der Nutrient Residual Method. Die Verwendung von Multivitaminpräparaten wurde zwar dokumentiert, aber bis auf die Auswertung von 2008, in der die Verwendung von Multivitaminen untersucht wurde, nicht detailliert spezifiziert.

Faktoren wie Body Mass Index, Lebensgewohnheiten, beispielsweise körperliche Betätigung aber auch Nikotin-, Koffein- und Alkoholkonsum wurden berücksichtigt. Mögliche gynäkologische Begleit- und Störfaktoren wie Zykluslänge und Verhütungsmethoden wurden ermittelt.

Die Verzehrdaten aus den Jahren 1991 und 1995 wurden den Fruchtbarkeitsereignissen der nachfolgenden Befragung gegenübergestellt, so dass dann durch Bestimmung des Relativen Risikos (ermittelt als Odds Ratio) die logische Regression für die ovulationsbedingte Unfruchtbarkeit erfolgen konnte.

Die relativen Risiken wurden verschieden ermittelt: Das Risiko für Frauen, die eine Substitution einnahmen, wurden mit Nicht-Substituierten ins Verhältnis gesetzt ebenso wie für die verschiedenen Quantile, die mit dem niedrigsten Quantil verglichen wurden.

Die Inner-Objekt-Variationen wurden in allen Untersuchungen angewandt, mit Ausnahme der Studie, in der die Prävention von ovulationsbedingter Unfruchtbarkeit untersucht worden ist.

Desweiteren erfolgte eine alters- und Multivariablen-adjustierte Analyse, in der die verschiedenen Begleit- und Störfaktoren in die Zielberechnung eingeschlossen wurden. Der lineare Trend wurde in allen Veröffentlichungen durch die Medianwerte jeder Kategorie als kontinuierliche Variable ermittelt, genauere Angaben fehlten jedoch.

In den beiden letzten Veröffentlichungen war auch eine populationsbezogene Risikobestimmung mit einem 95% Konfidenzintervall geplant, wenn eine ursächliche Assoziation zwischen Merkmalsausprägung und ovulationsbedingter Unfruchtbarkeit hätte ermittelt werden können. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mittels zweiseitigem t-Test.

Die Analyse wurde mithilfe von SAS 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt.

Die Studie war durch das Institutional Review Board des Brigham Hospital and Women's Hospital genehmigt.

3.3.2. Ergebniszusammenfassung

Aufgrund der Untersuchung einer Kohorte auf jeweils verschiedene Merkmalsausprägungen findet sich nachfolgend zunächst eine allgemeine Qualitätsbeschreibung der Veröffentlichungen und anschließend die kritische Vorstellung der Einzelergebnisse.

Die Studien von **Cavarro (2006, 01/2007, 11/2007, 2008) [10, 13, 25, 26]** untersuchten im Rahmen einer Kohortenstudie zwischen den Jahren 1991-1999 den Einfluß von Multivitaminsubstitution, Eisenaufnahme, Milchprodukteverzehr sowie aller drei Faktoren auf die Ausbildung einer ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit.

Hierbei erfolgte die Zusammenstellung der Kohorte anhand schriftlicher Angaben der Studienteilnehmerinnen, aus denen dann geschlussfolgert wurde, welche der Frauen vermutlich versuchten schwanger zu werden. Es ist unklar, um welche Angaben es sich hierbei handelte und wer die Zuordnung als Fall oder Nicht-Fall durchführte.

Die Einbettung der Untersuchung in die Nurses Health Study (NHS II) ermöglichte es allerdings eine große Anzahl an Krankenschwestern prospektiv zu untersuchen.

Kritisch anzumerken ist dabei die Tatsache, dass eine einzelne Berufsgruppe untersucht wurde und damit eine Verzerrung wahrscheinlicher ist.

So betrug die ermittelbare Inzidenz der Selbstangabe „Ovulationsbedingte Unfruchtbarkeit“ innerhalb der beschriebenen Kohorten 12 bis 20%, was vor dem Hintergrund des Auswertungsschwerpunktes Fragen aufwarf.

Auch die große Altersspanne von 24 bis 42 Jahren ist bezüglich des Hauptzielkriteriums an sich problematisch zu bewerten, ist aber durch eine alters-adjustierte Auswertung in allen Veröffentlichungen berücksichtigt worden.

Besonders kritisch anzumerken ist jedoch der ausschließliche Einschluss verheirateter Krankenschwestern, da hierdurch zwar theoretisch ein regelmäßiger Geschlechtsverkehr vorausgesetzt werden konnte, aber so auch ein großer Teil unverheirateter Frauen mit regelmäßigem Verkehr und Kinderwunsch ausgeschlossen wurde. Dieser Aspekt wurde auch mehrfach im Diskussionsabschnitt als Limitation der Studie genannt.

Die Auswertung von Selbstangaben im Rahmen einer Befragung ist, selbst wenn es sich um medizinisch vorgebildete Frauen handelte, als schwierig zu beurteilen.

In mehreren Veröffentlichungen fand sich hierzu der Verweis auf eine Validitätsstudie, in der 95% der Selbstangaben durch medizinische Gegenkontrollen verifiziert werden konnten (Rich-Edwards JW 1994).

Eine solche Kontrolle wurde in den vorliegenden Untersuchungen nicht durchgeführt.

Auch der Ausschluß von 10 Diabetikerinnen, der in den verschiedenen Veröffentlichungen mal mit Verzerrung durch die Stoffwechsellernkung an sich [10] oder auch mit der Korrelation von Eiseneinnahme und Diabetes [13] begründet wurde, ist nicht nachvollziehbar.

Unklar ist gerade in Bezug auf das Zielkriterium die Tatsache, dass Frauen beispielsweise mit Schilddrüsenpathologien nicht berücksichtigt wurden.

Auch die eher allgemein gehaltende Dokumentation der mathematischen Modelle und Berechnungen erschwert die Nachvollziehbarkeit, so dass eine kritische Auseinandersetzung so gut wie nicht möglich ist. Die Autoren formulierten ihre Studienbegrenzungen in den jeweiligen Diskussionen unterschiedlich kritisch, schlossen aber schwere Fehler, vor allem wenn deutliche Signifikanzen ermittelt werden konnten, aus.

Die Veröffentlichung „**Iron intake and Risk of Ovulatory Infertility**“ (2006) [13] von Cavarro untersuchte, ob sich die Eisenaufnahme im Allgemeinen oder als Substitution auf die Ausbildung einer ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit auswirken könnte.

Wie sich anhand der Ausgangscharakteristika zeigte, unterschieden sich die Frauen nicht nur in der Häm-Eisen und Nicht-Häm-Eisen Aufnahme, die in Quintilen dargestellt wurden, sondern auch in weiteren Bereichen der Lebensführung. So zeigten Frauen mit höherer Häm-Eisen-Aufnahme auch einen höheren Body Mass Index (BMI) bei geringerer körperlicher Aktivität, eine stärkere Tendenz zu rauchen und eine geringere Vitamin C Aufnahme.

Frauen, deren Nicht-Häm-Eisen Konsum sich im höchsten Quintil befand, konsumierten dagegen am wenigsten Alkohol und Kaffee. Die Vitamin C-Aufnahme war hier am höchsten. Der Body Mass Index war trotz mittlerer körperlicher Betätigung im Vergleich zu den beiden anderen Quintilen der Nicht-Häm-Eisen-Aufnahme am höchsten. Der Anteil der Nullipara war dagegen am geringsten.

Das relative Risiko, ermittelt als Odds Ratio, wurde zwischen Eisensubstituierenden und Nichtsubstituierenden sowohl alters-adjustiert als auch Multivariablen-adjustiert berechnet. Die Risikodifferenz für Eisensubstituierende lag alters-adjustiert etwa 50% unter dem der Nicht-Substituierenden, wobei der Effekt nur für hochdosierte Präparate nachgewiesen werden konnte. Der p-Wert war mit $P < 0.001$ hoch signifikant.

Es muß in diesem Zusammenhang allerdings berücksichtigt werden, dass innerhalb des Beobachtungszeitraumes die Klassifikation in hoch und niedrig dosierte Präparate verändert wurde. So war im Fragebogen des Jahres 1991 ein hoher Eisengehalt ≥ 51 mg/Tag definiert, während im Fragebogen von 1995 ein Gehalt ≥ 41 mg/Tag als hochdosiert klassifiziert worden war.

Ein ebenfalls statistisch signifikantes Ergebnis konnte auch für das Multivariablen-Modell gezeigt werden, wobei hier die Risikoreduktion nicht ganz so deutlich war.

Für die Aufnahme von Häm-Eisen, Nicht-Häm-Eisen und Eisen gesamt wurde das relative Risiko in Quintile (11-14-19-37-77 mg/Tag) gesondert adjustiert ermittelt.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass im Quintil der höchsten Gesamt-Eisen-Aufnahme das Risiko (RR) in beiden Modellen im Vergleich zum niedrigsten Quintil etwa halbiert war. Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant.

Auch das RR des höchsten Quintils der Nicht-Häm-Eisen-Aufnahme zeigte im Vergleich zum niedrigsten Quintil alters-adjustiert eine Reduktion um etwa 50% (P , Trend < 0.001) und zum Multivariablen-adjustierten Modell eine Abnahme um ca. 40%. Auf die Risikoerhöhung innerhalb der Nicht-Häm-Gruppe in Quantil 2 und 3 wurde dagegen nicht näher eingegangen.

Die Erhöhung des RR für eine ovulationsbedingte Unfruchtbarkeit durch Häm-Eisen zeigte sich erst in den höheren Quantilen, was alters-adjustiert auch signifikant war (P , Trend = 0.02).

Mögliche Interaktionen durch Alter, Parität, Body Mass Index, Vitamin C Einnahme und Menses-Dauer auf die Assoziation von Nicht-Häm-Eisensubstitution und ovulationsbedingter Unfruchtbarkeit waren nicht evident.

Eine mögliche Modifikation des Ergebnisses durch die Häm-Eisenaufnahme war streng invers assoziiert.

Die Autoren argumentierten im Diskussionsabschnitt, dass es vielfach Hinweise aus anderen Fachbereichen für Eisenmangel und ovulationsbedingter Unfruchtbarkeit gebe [13]. Die nachgewiesene Assoziation zwischen Gesamt-Eisen-Aufnahme und speziell des Nicht-Häm-Eisens sowie der Risikoreduktion in der Ausbildung dieser Fruchtbarkeitsstörung ist trotz der z.T. nicht nachvollziehbaren Auswertungsmodalitäten gerade in Bezug auf die hohe Prävalenz eines subklinischen Eisenmangels beachtenswert.

In der Veröffentlichung „**A prospective study of dairy food intake and anovulatory infertility**“ (02/2007) [26] von Cavarro et. al. wurde untersucht, ob die Ausbildung einer ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit mit dem Milchprodukteverzehr und speziell mit dem Milchfettgehalt der Nahrungsmittel assoziiert war. Fettarme Produkte schlossen fettarme Milch, Fruchteis, Joghurt, gefrorener Joghurt und Hüttenkäse - fettreiche Milchprodukte schlossen Vollfettmilch, Sahne, Eiscreme, Frischkäse und Käse anderer Art ein.

Auch in dieser Veröffentlichung wurden zunächst die Basischarakteristika der Studienteilnehmerinnen nach nutritiven und lebensbedingten Einflussfaktoren sowie nach Verzehrhäufigkeiten unterteilt dargestellt. Die im Fragebogen genannten neun Frequenzoptionen von < 1x/Monat bis > 6x/Tag wurden vereinfacht, wobei sich die Quantile für fettarme und -reiche Milchprodukte unterschieden, was die Vergleichbarkeit und mögliche Schlussfolgerungen erschwerte.

Frauen, die $\geq 1x/Tag$ fettreiche Milchprodukte zu sich nahmen, hatten tendenziell einen höheren BMI, hatten den höchsten Alkoholkonsum, waren seltener Nullipara und nahmen zu annähernd 60% eine Multivitaminsubstitution ein.

Krankenschwestern, die dagegen $\geq 2x/Tag$ fettarme Milchprodukte zu sich nahmen, tranken am wenigsten Alkohol, nahmen ebenfalls zu 65% Multivitaminprodukte ein, hatten aber trotz tendenziell mehr körperlicher Aktivität einen höheren Body Mass Index als alle anderen Frauen. Ihre orale Kontrazeptionsrate war mit 13% zu Beginn der Befragung am geringsten.

Die Milchfetteinnahmen aus den fettarmen und fettreichen Milchquellen waren sehr schwach zueinander positiv korreliert. ($r = 0,07$). Die Aufnahme von Milchfett gesamt war deutlicher mit fettreichen ($r = 0.64$) als mit fettarmen Lebensmitteln ($r = 0.26$) korreliert. Der Milchprodukteverzehr an sich war statistisch nicht signifikant mit einem Risiko für ovulationsbedingter Unfruchtbarkeit assoziiert (P, Trend = 0.09 und 0.94).

Für fettarme Produkte konnte nur im Multivariablen-adjustierten Rechenmodell eine statistisch signifikante Zunahme des Risikos um 85% für ovulationsbedingte Unfruchtbarkeit ermittelt werden (P, Trend = 0.002).

Unerwähnt blieb von Seiten der Autoren die Tatsache, dass das Risiko sich nicht kontinuierlich mit der Einnahmehäufigkeit änderte, sondern sein höchstes relatives Risiko bei 5-6 Portionen/Woche hatte (RR, alters-adjustiert, 95% CI 2.06 (1.33-3.18); RR, Multivariablen-adjustiert, 95% CI 1.86 (1.19-2.91)).

Für fettreiche Molkereiprodukte fand sich dagegen eine statistische Signifikanz für die Risikoreduktion im alters-und Multivariablen-adjustierten Modell (P, Trend ≤ 0.001 und P, Trend = 0.01).

Weitere Berechnungen untersuchten spezielle Fragestellungen wie den Partus oder jeweils das erstmalige Auftreten der ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit. Die einzelnen Ergebnisse werden an dieser Stelle nicht detailliert besprochen, da sie ebenfalls eine Risikoerhöhung mit zunehmenden Verzehr fettarmer Milchprodukte und eine Risiko-

minderung bei zunehmendem Verzehr fettreicher Milchprodukte bestärkten.

Weiter untersuchte das Autorenteam, ob spezielle Lebensmittel mit der Ausbildung der ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit assoziiert gewesen sein könnten. Hierbei konnte für Joghurt, gefrorenes Joghurt/Fruchteis sowohl im alters-adjustierten als auch im Multivariablen-adjustierten Modell eine z.T. hochsignifikante Risikoerhöhung ermittelt werden. Eine Risikoveränderung für fettarme Milch zeigte sich dabei tabellarisch nicht.

Die Autoren ergänzten allerdings im Text, dass Frauen, die ≥ 1 Portion fettarme Milch pro Woche zu sich nahmen, ein signifikant höheres relatives Risiko von 1.40 CI 1.04-1.88 im Vergleich zu Frauen hatten, die ≤ 1 Portion fettarme Milch/Woche verzehrten [26].

Vollmilch dagegen zeigte eine Risikoreduktion von mehr als 50%, was in beiden Rechenmodellen auch statistisch signifikant war ($P < 0.002$ und $P = 0.01$).

Die Schlussfolgerung, dass fettreiche Milchprodukte wie Sahne, Frischkäse, Eiscreme und weitere Käsesorten einen vergleichbaren Effekt gehabt haben könnten, konnte nicht bestätigt werden.

Auch hier ergänzten die Autoren die tabellarische Dokumentation, dass ein zunehmender Verzehr von Eiscreme mit einer Risikoreduktion assoziiert sei.

So gaben sie an, dass das relative Risiko ab ≥ 2 Portionen/Woche im Multivariablen-adjustierten Modell ein RR von 0.62 betrug (P , Trend = 0.01). Um zu überprüfen, ob die Assoziation zwischen Aufnahme von fettreichen Milchprodukten und der Risikoreduktion ovulationsbedingter Unfruchtbarkeit durch den Milchfettverzehr verursacht worden ist, erfolgte eine entsprechende Anpassung des Terms im Multivariablen-adjustierten Modell.

Es konnte ermittelt werden, dass die Anpassung die Assoziation zwischen fettreichen Milchprodukten und ovulationsbedingter Unfruchtbarkeit so weit abschwächte, dass P , Trend nicht mehr signifikant war (P , Trend = 0.07).

Mögliche Interaktionen durch Charakteristika wie Alter, Zykluslänge, BMI oder Partus wurden überprüft, zeigten aber keine statistische Signifikanz.

Weitergehend wurde untersucht, ob neben dem Fett auch andere Milchbestandteile für die beobachteten Ergebnisse verantwortlich gewesen sein könnten. Es konnte gezeigt werden, dass innerhalb der Quintile mit zunehmender Aufnahme von Fett, von Calcium vor allem aber für Vitamin D im alters-adjustierten Modell eine statistisch z.T. hochsignifikante Risikoabnahme vorlag (Vitamin D RR 0,64, 95% CI 0,47-0,87; P , Trend < 0.001). Dies galt aber nur für das alters- und Energie-adjustierte Modell.

Das Autorenteam beschrieb in seiner Diskussion, dass die Aufnahme von fettarmen Milchprodukten das Risiko für Ausbildung einer ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit erhöhe. Es wird nicht erwähnt, dass dieser Effekt nur für Joghurt, gefrorenem Joghurt und Fruchteis gefunden wurde. Auch die allgemeine Aussage fettreiche Molkereiprodukte bewirkten eine Risikoreduktion, konnte bei genauerer Analyse nur für den Verzehr von Vollmilch gezeigt werden [26].

Allgemeine Aussagen oder sogar Empfehlungen zur Vermeidung einer ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit durch Milchproduktverzehr sind daher nicht zu treffen.

„Diet and Lifestyle in the Prevention of Ovulatory Infertility“ (11/2007) [25] war die dritte Veröffentlichung um den Erstautor Cavarro, in der die verschiedenen Faktoren wie Eisen- oder auch Milchfettaufnahme, Multivitaminsubstitution und Makronährstoffversorgung (Fettsäuren, tierische und pflanzliche Proteine, glykämische Aufladung) zu einem Punktescore zusammengeführt worden sind, um so Empfehlungen für eine Fruchtbarkeitsdiät entwickeln zu können.

Nachfolgend ist zur besseren Nachvollziehbarkeit die Punktezusammensetzung dargestellt:

Tab. 55

Faktor	Punktewerte				
	1	2	3	4	5
Aufnahme ungesättigter FS/trans-FS	< 6,3	6,3-7,3	7,4-8,2	8,3-9,6	> 9,6
Tierisches Protein (% der Tages-Kcal)	> 17,0	14,9-17,0	13,4-16,9	11,6-13,3	< 11,5
Pflanzliches Protein (% der Tages-Kcal)	< 4,1	4,1- 4,6	4,7-5,1	5,2-5,7	> 5,7
Glykämische Ladung (1g KH)	> 139	128-139	118-127	107-117	> 107
Multivitamine (Tabletten/Woche)	0	≤ 2	k.A.	3-5	≥ 6
Eisen (mg/d)	> 12	12,1-15,6	15,7-27,1	27,2-54,3	> 54,3
Fettreiche Milchprodukte (Portionen)	≤ 1x/Woche	2-4x/Woche	-	5-6x/Woche	≥ 1x/Tag
Fettarme Milchprodukte (Portionen)	≤ 2x/Tag	1x/Tag	5-6x/Woche	2-4x/Woche	≥ 1/Woche

Die einzelnen Variablen der Fruchtbarkeitsskala wurden laut der Autoren anhand vorangegangener Ergebnisse ermittelt. Diese Ergebnisse wie auch die Grundlagen der Punktedefinition wurden nicht beschrieben.

Insgesamt konnten 40 Punkte erreicht werden, wobei der durchschnittliche Punktwert 24 betrug. Wie bereits in den vorangegangenen Studien wurde die Population nach ermitteltem Punktwert in nicht definierte Quintile aufgeteilt und charakterisiert.

Ein hoher Fruchtbarkeitsscore war dabei mit einer hohen Aufnahme von ungesättigten Fettsäuren, pflanzlichen Proteinen, fettreichen Milchprodukten sowie Multivitamin- und Nicht-Häm-Eisensubstitution, was als eigener Punkt aber keine Berücksichtigung fand, assoziiert.

Auch konsumierten die Frauen in den höheren Quintilen mehr Alkohol und Kaffee, zeigten aber gleichzeitig den höchsten Anteil an körperlicher Aktivität.

Im Multivariablen-Modell konnte für ansteigende Punktwerte eine Abnahme des relativen Risikos ermittelt werden (P, Trend < 0.001). Frauen des höchsten Quantil zeigten ein 66% geringeres Risiko für eine ovulationsbedingte Infertilität, aber auch ein 27% geringeres Risiko für Unfruchtbarkeit anderer Ursachen, was kein Zielkriterium der Studie war. Eine Interaktion durch Störgrößen wie Alter, Partus oder BMI zeigte keine statistische Signifikanz.

Auch für den Body Mass Index (BMI) an sich konnte eine Beeinflussung des relativen Risikos ermittelt werden, wobei vor allem Frauen mit einem BMI < 20 und einem BMI > 25 ein erhöhtes Risiko für eine ovulationsbedingte Unfruchtbarkeit aufwiesen. Dies ist aber als statistisch nicht signifikant getestet worden.

Die Abnahme des RR wurde ergänzend für das Einhalten von 0-5 risikominimierender Lebensgewohnheiten, die nicht näher spezifiziert waren, graphisch dargestellt (P, Trend < 0.001).

Das Einhalten einer verbessernden Lebensgewohnheit hatte dabei einen höheren Einzeleffekt, als jede weitere Lebensstilveränderung (P, trend = 0.02). Das Einhalten von mindestens 5 positiv assoziierten Lebensgewohnheiten war mit einer Risikoreduktion von 84% assoziiert.

Darüber hinaus wurde auch das populationsbezogene Risiko untersucht, wobei ermittelt worden ist, dass das Einhalten einer fruchtbarkeitsfördernden Diät sich deutlicher auswirkt als körperliche Aktivität oder das Halten des BMI zwischen 20-24,9.

Das Einhalten von ≥ 5 positiv assoziierten Lebensgewohnheiten, körperlicher Betätigung und einem normwertigen BMI hatte ein populationsbezogenes Risiko von 66%.

Die Autoren betonten in dieser Veröffentlichung besonders den allgemeinen Nutzen einer positiven Lebensführung zur Vermeidung einer Unfruchtbarkeit, speziell ovulationsbedingter Unfruchtbarkeit [25].

Das Zusammenführen der verschiedenen Ernährungsfaktoren ist ein praxisnaher Ansatz.

Maßgeblicher Schwachpunkt der Auswertung ist aber, dass die Grundlage der Erstellung des „Fertility Scores“ nicht näher dargestellt und wissenschaftlich begründet war.

Neue Erkenntnisse für die Frage nach einer Fruchtbarkeitsbeeinflussung durch Vitamine und Spurenelemente konnten durch diese Veröffentlichung jedoch nicht gewonnen werden.

Die Studie „**Use of multivitamins, intake of b-vitamins, and the risk of ovulatory infertility**“ (2008) [10] um Cavarro et al. untersuchte, ob die Einnahme von Multivitaminpräparaten und B-Vitaminen mit dem Auftreten einer ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit assoziiert war bzw. hätte verhindert werden können.

Auch in dieser Veröffentlichung erfolgte die Darstellung der Basischarakteristika geordnet nach Merkmalsausprägung.

Multivitamin substituierende Frauen nahmen tendenziell weniger Alkohol, Kaffee und Nikotin zu sich, betätigten sich mehr körperlich und nahmen weniger orale Kontrazeptiva als nicht substituierende Frauen. Die Einnahme von Multivitaminpräparaten war mit der Totalaufnahme von B-Vitaminen streng korreliert (B1 r = 0,79; B2 r = 0,78; B6 r = 0,77; B12 r = 0,67; Folsäure r = 0,81; Niacin r = 0,76; Panthotensäure r = 0,58).

Das relative Risiko für Verwenderinnen von Multivitaminpräparaten eine ovulationsbedingte Unfruchtbarkeit auszubilden war im Allgemeinen sowohl im alters- als auch im Multivariablen-adjustierten Modell 33 bis 35% niedriger als für Nicht-Verwenderinnen.

Aufgeschlüsselt nach Einnahmefrequenz zeigte sich, dass mit zunehmender Einnahmehäufigkeit ebenfalls eine Risikoreduktion erzielt werden konnte, wobei der Unterschied zwischen 3-5 Tabletten und ≥ 6 Tabletten pro Woche nur noch gering war.

In beiden Modellen konnte aber ein hoher und höchst statistisch signifikanter Trend ermittelt werden (alters-adjustiertes Modell P, Trend < 0.0001 und Multivariablen-adjustiertes Modell P, Trend < 0.001) [10].

Die Autoren formulierten, dass 20% der ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit in der Kohorte hätte verhindert werden können, wenn die Frauen ≥ 3 Tabletten/Woche eingenommen hätten (Populationsbezogenes Risiko, 95% CI 20%).

Da die Multivitaminverwendung mit einer deutlich niedrigeren Rate an Kontrazeptiva-Verwendung assoziiert war, gingen die Autoren davon aus, dass es sich möglicherweise um Frauen gehandelt haben könnte, die versuchten schwanger zu werden.

Um eine mögliche Verzerrung auszuschließen wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen ermittelt werden konnte, dass im Multivariablen Modell von den Studienteilnehmerinnen, die keinerlei Kontrazeptiva verwendet hatten, die multivitamin-substituierenden Frauen eine Risikoreduktion von 54% zeigten. Auch Frauen, die keine spezifischen Kontrazeptiva verwendet hatten und Vitamine einnahmen, hatten ein erniedrigtes relatives Risiko von 0.77 bei einem 95% Konfidenzintervall von 0.62-0.95.

Durch Einbringen der einzelnen Mikronährstoffe in das Multivariablen-adjustierte Modell wurde versucht darzustellen, ob es zu einer Abschwächung des beobachteten Effektes zwischen Multivitamin-Einnahme und Abnahme des Risikos für ovulationsbedingte Unfruchtbarkeit kam.

Dies konnte bestätigt werden, so dass die Auswirkung speziell der B-Vitamine genauer untersucht wurde. Lediglich im alters- und Energie-adjustierten Modell konnte für Vitamin B1, B2, B6, B12, Folsäure und Niacin ein statistisch z.T. hochsignifikant inverser Trend zwischen Mikronährstoffaufnahme und Nicht-Ausbildung einer ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit gezeigt werden. Nur die Langzeit-Einnahme von Folsäure zeigte auch im Multivariablen-adjustierten Model eine schwache statistische Signifikanz ($p = 0.04$).

Es fand sich in der abschließenden Interaktionsanalyse kein Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter, die Menstruationslänge oder den Partus.

Die Autoren interpretierten ihre Ergebnisse dahingehend, dass die beobachteten Effekte einer Multivitaminsubstitution vermutlich am ehesten durch den Effekt der B-Vitamine speziell von Folsäure zurückzuführen sind [10].

Sie untermauerten ihre Beobachtungen mit einer Studie, in der Patientinnen mit Mutation im MTHFR-Gen, was für das 5-Methyltetrahydrofolates codiert, ovariell schlechter auf eine FSH-Stimulation reagierten. Einen Effekt auf die Empfängnisbereitschaft durch Folsäuresubstitution allein konnte durch die Metaanalyse von Lumley 2008 ausgeschlossen werden (Lumley J 2008).

Auch wenn die Dosen der Multivitaminpräparate und B-Vitamine nicht genannt wurden, ist dennoch bemerkenswert, dass für einen Teil der B-Vitamine, vor allem für Folsäure, ein signifikanter Effekt aufgezeigt werden konnte. Die hier dargestellten Ergebnisse weisen darauf hin, dass es möglicherweise einer Kombination von B-Vitaminen bedarf, um eine positive Fruchtbarkeitsbeeinflussung hervorzurufen.

Tab. 56

Studie	Populationscharakteristika Beobachtungsgruppe	Merkmalsausprägung					
Cavarro 2006 Iron Intake and Risk of Ovulatory Infertility		Quintile der Eisenaufnahme					
		Häm-Eisen			Nicht-Häm-Eisen		
		1	3	5	1	3	5
	Alter (Jahren)	32,9	32,5	32,4	32,4	32,9	32,1
	Alkohol (g/Tag)	2,8	2,9	2,7	3,5	3,0	1,9
	Vitamin C (mg/Tag)	286	236	216	170	248	312
	Kaffee \geq 2 Tassen/Tag (%)	21	24	25	27	25	14
	Raucher (%)	5	7	9	12	6	4
	Body Mass Index (kg/m ²)	23,1	24,0	24,8	24,0	23,6	24,4
	Körperliche Aktivität (METs/Woche) ¹	24,6	20,7	19,7	19,1	22,0	21,0
Zyklen \geq 40 Tage (%)	3	3	3	3	3	3	
Hyperandrogenismus (%)	0,3	0,4	0,2	0,3	0,2	0,4	
Nullipara (%)	26	22	24	24	26	18	
Orale Kontrazeptivaverwendung (%)	14	16	19	21	19	6	
Cavarro 2007 A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility		Quintile der Milchfett-Aufnahme					
		Fettarm²		Fettreich³			
		\leq 1/Woche	\geq 2/Tag	\leq 1/Woche	\geq 1/Tag		
	Alter (Jahren)	32,7	32,3	33,4	32,3		
	Alkohol (g/Tag)	2,9	2,3	2,5	3,1		
	Kaffee \geq 2 Tassen/Tag (%)	27	19	24	24		
	Multivitamineinnahme (%)	46	65	53	59		
	Raucher (%)	13	5	8	7		
	Body Mass Index (kg/m ²)	23,3	24,2	23,7	23,9		
	Körperliche Aktivität (METs ¹ /Woche)	17,6	22,6	23,2	21,0		
	Zyklen \geq 40 Tage (%)	3	3	3	3		
Hyperandrogenismus (%)	0,3	0,3	0,3	0,3			
Nullipara (%)	23	17	32	18			
Orale Kontrazeptivaverwendung (%)	19	13	17	15			

¹ METs Metabolic equivalents per hour

² Fettarm Fettarme Milch, Fruchteis, Joghurt, gefrorener Joghurt und Hüttenkäse

³ Fettreich Vollfettmilch, Sahne, Eiscreme, Frischkäse und Käse anderer Art

Studie	Populationscharakteristika Beobachtungsgruppe	Merkmalsausprägung				
Cavarro 2007 Diet and Lifestyle in the Prevention of Ovulatory Disorder Infertility		Quintile des „Fertility Scores“				
		1	2	3	4	5
	Alter (Jahren)	32,1	32,5	32,6	32,6	32,9
	Total Fett (% der kcal)	30,4	30,9	30,7	30,9	31,8
	Total Protein (% der kcal)	19,9	19,5	19,2	19,0	18,4
	Total Kohlenhydrate (% der kcal)	50,5	50,4	50,9	51,0	50,8
	Fettarme Milchprodukte (Portion/Tag)	2,0	1,7	1,7	1,6	1,3
	Fetteiche Milchprodukte (Portion/Tag)	0,6	0,8	0,9	1,0	1,2
	Totale Eisenaufnahme (g/Tag)	15,6	22,9	31,6	42,1	54,2
	Häm-Eisen (g/Tag)	1,1	1,1	1,1	1,0	1,0
	Nicht-Häm-Eisen (g/Tag)	14,5	21,8	30,5	41,1	53,3
	Multivitamineinnahme (Tabletten/Tag)	0,08	0,29	0,49	0,70	0,93
	Alkohol (g/Tag)	2,1	2,7	2,9	3,0	3,4
	Kaffee ≥ 2 Tassen/Tag (%)	20,8	24,7	24,9	22,9	23,8
	Raucher (%)	8,2	8,1	7,5	5,8	6,3
	Body Mass Index (kg/m ²)	24,1	23,9	24,0	23,8	23,7
	Körperliche Aktivität (METs ¹ /Woche)	24	24	28	29	32
Zyklen ≥ 40 Tage (%)	3,8	3,4	3,7	3,2	3,1	
Nullipara (%)	22,2	23,5	24,8	23,1	21,6	
Orale Kontrazeptivaverwendung	21,9	19,7	15,7	13,8	10,4	
Cavarro 2008 Use of multivitamins, intake of b-vitamins, and risk of ovulatory infertility		Anwenderinnen		Nicht-Verwenderinnen		
	Alter (Jahren)	32,5		32,6		
	Alkohol (g/Tag)	2,7		3,1		
	Kaffee ≥ 2 Tassen/Tag (%)	21		28		
	Raucher (%)	6		9		
	Body Mass Index (kg/m ²)	23,9		23,9		
	Körperliche Aktivität (METs ¹ /Woche)	22		20		
	Zyklen ≥ 40 Tage (%)	3		3		
	Hyperandrogenismus (%)	0,3		0,3		
	Nullipara (%)	23		24		
Orale Kontrazeptiva (%)	12		22			

Tab. 57

Studie	Rekrutierung und Verteilung	Nachbeobachtung und Ausschlüsse	Fehler	Bemerkungen
Cavarro 2006 Iron Intake and Risk of Ovulatory Infertility; Cavarro 2007 A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility; Cavarro 2007 Diet and Lifestyle in the Prevention of Ovulatory Disorder Infertility ; Cavarro 2008 Use of multivitamins, intake of b-vitamins and risk of ovulatory infertility	Krankenschwestern, Nurses Health Study II; Falldefinition: Frauen, 24-42 Jahre verheiratet; ausreichende Ernährungsinformationen; keine dokumentierte Form der Unfruchtbarkeit bis zum Eintreten des Zielkriteriums	Diabetes mellitus (unklar welchen Typs) Fertilitätsstörungen anderer Art; Menopause; Sterilisation des Partners.	Selektions-Bias	Sehr allgemein gehaltene Informationen zu den verschiedenen Rechenmodellen; Aussagen kaum möglich

Tab. 58

Studie	Beobachtung/Intervention	Ergebnis	Signifikanz	Bemerkungen		
Cavarro 2006 Iron Intake and Risk of Ovulatory Infertility	Beobachtung der Entwicklung einer ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit und deren Assoziation mit einer Eisensubstitution	Relatives Risiko (RR); 95% Konfidenzintervall (95% CI)	P, Trend	Unterteilungen variieren innerhalb des Beobachtungs- zeitraumes		
			Alters-adjustiert Multivariablen-adjustiert			
		Eisensubstitution				
		Nicht-Verwenderinnen	1.00 1.00			
		Verwenderinnen	0.49 (0.33-0.74) 0.60 (0.39-0.92)			
		Nicht-Verwenderinnen	1.00 1.00			
		Niedrige Dosis	0.96 (0.51-1.80) 1.13 (0.58-2.18)			
		Hohe Dosis	0.30 (0.16-0.57) 0.38 (0.20-0.72)			
		P, Trend	(< 0.001) (0.003)			
		Relatives Risiko (RR); 95% Konfidenzintervall (95% CI)				
		Einnahmequintile	1 2 3 4 5			
		Eisen, total				
		Alters-adjustiert			0.48 (0.34-0.67)	P < 0.001
		Multivariablen-adjustiert			0.53 (0.35-0.82)	P < 0.03
		Häm-Eisen				
Alters-adjustiert		1.31 (0.97-1.76)	P < 0.02			
Multivariablen-adjustiert		1.26 (0.83-1.91)	P = 0.17			
Nicht-Häm-Eisen						
Alters-adjustiert		0.52 (0.37-0.73)	P < 0.001			
Multivariablen-adjustiert		0.60 (0.39-0.92)	P = 0.05			

Tab. 59

Studie	Beobachtung/Intervention	Ergebnis	Signifikanz	Bemerkungen	
Cavarro 2007 A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility	Beobachtung der Entwicklung einer ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit und deren Assoziation mit fettarmen und fettreichen Milchprodukten sowie Milchfett gesamt	Relatives Risiko (RR); 95% Konfidenzintervall (95% CI)	P, Trend		
		Fettarme Milchprodukte < 1x/Woche 5-6x/Woche ≥2x/Tag			
		Alters-adjustiert 1.00 2.06 (1.33-3.18) 1.58 (1.07-2.32)			
		Multivariablen-adjustiert 1.00 1.86 (1.19-2.91) 1.85 (1.24-2.77)	P = 0.13		
		Fettreiche Milchprodukte < 1x/Woche ≥1/Tag	P = 0.0002		
		Alters-adjustiert 1.00 0.61 (0.45-0.85)			
		Multivariablen-adjustiert 1.00 0.73 (0.52-1.01)	P < 0.0001		
			P = 0.01		
		Relatives Risiko (RR); 95% Konfidenzintervall (95% CI)			
		Alters-adjustiert	Multivariablen-adjustiert		
		Fettarme Milch 0.95 (0.87-1.04) P = 0.29	1.06 (0.96-1.17) P = 0.26		Übersichtshalber hinter den Ergebnissen dargestellt
		Vollmilch 0.37 (0.19-0.70) P = 0.002	0.46 (0.25-0.84) P = 0.01		
		Joghurt, gefroren 2.16 (1.60-2.91) < 0.001	1.86 (1.35-2.57) < 0.001		
		Eiscreme 0.46 (0.12-1.72) P = 0.25	0.70 (0.22-2.27) P = 0.55		
		Jogurt 1.67 (1.32-2.11) < 0.001	1.34 (1.03-1.74) < 0.001		
		Sahne 1.25 (0.65-2.40) P = 0.5	1.31 (0.64-2.69) P = 0.46		
		Weichkäse 0.79 (0.35-1.75) P = 0.56	0.66 (0.28-1.57) P = 0.35		
		Relatives Risiko (RR); 95% Konfidenzintervall (95% CI)			
		Einnahmequintile 1 2 3 4 5			
		Milchfett			
Alters-adjustiert	0.67 (0.49-0.91)	P = 0.002			
Multivariablen-adjustiert	0.79 (0.58-1.08)	P = 0.05			
Calcium					
Alters-adjustiert	0.71 (0.52-0.98)	P = 0.003			
Multivariablen-adjustiert	1.02 (0.71-1.45)	P = 0.81			
Vitamin D					
Alters-adjustiert	0.64 (0.47-0.87)	P = 0.001			
Multivariablen-adjustiert	1.01 (0.65-1.57)	P = 0.91			

Tab. 60

Studie	Beobachtung/Intervention	Ergebnis	Signifikanz	Bemerkungen																					
Cavarro 2007 Diet and Lifestyle in the Prevention of Ovulatory Disorder Infertility	Entwicklung eines Fruchtbarkeitsscores bezogen auf die Vermeidung einer ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit	Multivariablen-adjustierte Relative Risiken (RR); 95% Konfidenzintervall (95% CI) „Fertility Diet Score“ <table style="display: inline-table; vertical-align: top; margin-left: 20px;"> <tr> <td></td> <td>Ovulationsbedinte Unfruchtbarkeit</td> <td>Andere Formen der Unfruchtbarkeit</td> </tr> <tr> <td>Quintile 1</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>Quintile 2</td> <td>0.68 (0.52-0.89)</td> <td>0.93 (0.75-1.15)</td> </tr> <tr> <td>Quintile 3</td> <td>0.65 (0.48-0.87)</td> <td>0.88 (0.70-1.10)</td> </tr> <tr> <td>Quintile 4</td> <td>0.53 (0.40-0.72)</td> <td>0.91 (0.73-1.14)</td> </tr> <tr> <td>Quintile 5</td> <td>0.34 (0.23-0.48)</td> <td>0.73 (0.57-0.95)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P < 0.001</td> <td>P = 0.03</td> </tr> </table>		Ovulationsbedinte Unfruchtbarkeit	Andere Formen der Unfruchtbarkeit	Quintile 1	1.00	1.00	Quintile 2	0.68 (0.52-0.89)	0.93 (0.75-1.15)	Quintile 3	0.65 (0.48-0.87)	0.88 (0.70-1.10)	Quintile 4	0.53 (0.40-0.72)	0.91 (0.73-1.14)	Quintile 5	0.34 (0.23-0.48)	0.73 (0.57-0.95)		P < 0.001	P = 0.03	P, Trend	
	Ovulationsbedinte Unfruchtbarkeit	Andere Formen der Unfruchtbarkeit																							
Quintile 1	1.00	1.00																							
Quintile 2	0.68 (0.52-0.89)	0.93 (0.75-1.15)																							
Quintile 3	0.65 (0.48-0.87)	0.88 (0.70-1.10)																							
Quintile 4	0.53 (0.40-0.72)	0.91 (0.73-1.14)																							
Quintile 5	0.34 (0.23-0.48)	0.73 (0.57-0.95)																							
	P < 0.001	P = 0.03																							
			Übersichtshalber unter den Ergebnissen dargestellt																						

Tab. 61

Studie	Beobachtung/Intervention	Ergebnis	Signifikanz	Bemerkungen
Cavarro 2008 Use of multivitamins, intake of b-vitamins, and risk of ovulatory infertility	Beobachtung der Entwicklung einer ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit und deren Assoziation mit Multivitamin- und B-Vitamineinnahme	Relatives Risiko (RR); 95% Konfidenzintervall (95% CI) Alters-adjustiert Multivariablen-adjustiert Multivitaminsubstitution Nicht-Verwenderinnen 1.00 1.00 Verwenderinnen 0.67 (0.55-0.80) 0.65 (0.53-0.80) Einnahmemodalitäten Nicht-Verwenderinnen 1.00 1.00 ≤ 2 Tabletten/Woche 0.84 (0.58-1.23) 0.88 (0.60-1.28) 3-5 Tabletten/Woche 0.66 (0.49-0.90) 0.69 (0.51-0.95) ≥ 6 Tabletten/Woche 0.63 (0.51-0.79) 0.59 (0.46-0.75) P < 0.0001 P < 0.001	P, Trend	
			Übersichtshalber unter den Ergebnissen dargestellt	

		Relatives Risiko (RR); 95% Konfidenzintervall (95% CI)						
		Einnahmequintile	1	2	3	4	5	
		Vitamin B1						
		Alters-adjustiert					0.67 (0.50-0.90)	P = 0.005
		Multivariablen-adjustiert					0.84 (0.58-1.22)	P = 0.44
		Vitamin B2						
		Alters-adjustiert					0.69 (0.50-0.93)	P = 0.002
		Multivariablen-adjustiert					0.86 (0.58-1.28)	P = 0.32
		Vitamin B6						
		Alters-adjustiert					0.66 (0.47-0.90)	P = 0.001
		Multivariablen-adjustiert					0.78 (0.51-1.18)	P = 0.15
		Vitamin B12						
		Alters-adjustiert					0.67 (0.55-1.03)	P = 0.002
		Multivariablen-adjustiert					0.94 (0.65-1.37)	P = 0.24
		Folsäure						
		Alters-adjustiert					0.51 (0.37-0.71)	P < 0.001
		Multivariablen-adjustiert					0.61 (0.37-1.00)	P = 0.04
		Niacin						
		Alters-adjustiert					0.86 (0.64-1.16)	P = 0.05
		Multivariablen-adjustiert					0.91 (0.63-1.31)	P = 0.39

3.4. Ergebniszusammenstellung der gemeinsamen Auswertung der prospektiven Kohortenstudien mit und ohne Verlaufskontrollen

Die nachfolgend dargestellten Studien untersuchten die Effekte von B-Vitaminen (-substitution) auf den Homocysteinspiegel, auf die Konzeptionsrate und auf den Schwangerschaftsausgang, wobei innerhalb der Studien unterschiedliche Schwerpunkte gesetzt worden waren.

Die wesentlichen Studiencharakteristika, die Studienqualität sowie die Studienergebnisse werden in den Tabellen 63, 64 und 65 vorgestellt, die der ausführlichen Beschreibung und Beurteilung folgen.

3.4.1. Studiencharakteristika

Die Kohortenstudie „**Preconception B-vitamin and Homocystein Status, Conception, and Early Pregnancy Loss**“ (2007) [12] von Ronnenberg AG, Venners SA, Xu X, Chen C, Wang L, Guang W, Huang A und Wang X untersuchte initial den Homocystein-, Folat-, B6 und B12 Status von 961 Frauen sowie die Zeit bis zum positiven β -hCG-Nachweiß, bis zur bestätigten klinischen Schwangerschaft oder bis zum frühen Schwangerschaftsabbruch. Es sollten Aussagen darüber getroffen werden, ob das Auftreten der einzelnen Ereignisse mit den präkonzeptionellen Vitaminkonzentrationen assoziiert gewesen sein könnte.

Die Beobachtung dauerte maximal 12 Monate.

Statistische Überlegungen wurden laut Autoren vor Beginn überprüft. Es fanden sich aber keine Angaben zur Rekrutierung der chinesischen Textilarbeiterinnen aus der Region Anhui, China.

Eingeschlossen wurden nur Frauen, die zwischen 20-34 Jahre alt waren und eine Vollbeschäftigung aufwiesen. Desweiteren mussten die Arbeiterinnen frisch verheiratet, einen Kinderwunsch haben und eine entsprechende Genehmigung für die Schwangerschaft besitzen. Ausgeschlossen wurden Frauen, die bereits schwanger waren, die seit mehr als einem Jahr versuchten schwanger zu werden oder planten ihren Beruf oder die Region zu verlassen. Aus der Kohorte der 961 ermittelten Nullipara wurden jedoch insgesamt 579 Frauen aus der Auswertung ausgeschlossen, da sie sich nicht an das Studienprotokoll hielten. Trotz fehlender Angaben zur Compliance ergab sich hieraus, dass diese nicht allzu hoch gewesen sein kann. Hierzu gehörten auch Frauen, die die Studienteilnahme widerriefen oder im Rahmen der Nachbeobachtung nicht mehr aufgefunden werden konnten (n = 35). Die Zahl der in die Auswertung eingeflossenen Daten wies zur ermittelbaren Anzahl eine Differenz von 18 Teilnehmerinnen auf.

Die Populationscharakteristika wurden nicht detailliert genannt, es wurde auf eine zuvor veröffentlichte Studie verwiesen. Allerdings wurden die Charakteristika der konzipierten Arbeiterinnen tabellarisch dargestellt.

Die Zielkriterien waren explizit genannt und umfassten die Konzeption, die klinische Schwangerschaft und den frühen Schwangerschaftsabbruch, die jeweils bis zum 42. Tag post conceptionem mittels β -hCG-Nachweiß ermittelt wurden.

Der humane Gonadotropin-Nachweiß erfolgte mittels Immunradiometrie, in der Antikörper gegen das β -Fragment und gegen das hCG eingesetzt wurden.

Die Methode wurde von O`Connor et al. entwickelt und bestimmte Konzentrationen bis 0,01 ng Hormon/ml (1 mIU = 0,2 ng) (O`Connor JF et al. 1988).

Die Spezifität betrug > 99%.

Die täglichen Bestimmungen erfolgten in einem Durchlauf, wurden aber bei Abweichungen von $\geq 33,3\%$ wiederholt. Die Kreatinin-Werte wurden bei der Hormonbestimmung berücksichtigt. Als Referenzwerte, die nicht angegeben waren, wurden Werte aus einer vorangegangenen Studie einer der Autoren verwendet.

Zunächst wurden die Basisdaten aller Frauen dokumentiert, wobei unklar ist, wer das Interview führte. Neben Größe und Gewicht, die auf 0,1 cm und 0,1 kg genau ermittelt wurden, wurde den Teilnehmerinnen auch ein Fragebogen ausgehändigt.

Dieser beinhaltete Fragen zur sexuellen Vorgeschichte, soziodemographische Aspekte, Alkoholkonsum und Beschäftigungsverhältnisse. Nachbeobachtungsfragebögen erhielten die Arbeiterinnen dreimonatlich sowie nach erfolgreicher Empfängnis im 1., 2. und 3. Trimester. Bei verspäteter oder ausgebliebener Menses wurden die Frauen für eine entsprechende Untersuchung einschließlich humanem Gonadotropin-Bestimmung an das zugehörige Krankenhaus verwiesen. Zusätzlich erhielten alle Frauen ein Tagebuch, das sie mit Beenden der Kontrazeption führen sollten, in dem sie Geschlechtsverkehr, vaginale Blutungen, Medikamente und medizinische Verfassung dokumentieren sollten.

Der erste Tag von mindestens zwei Tagen mit einer vaginalen Blutung wurde als erster Zyklustag definiert.

Im Rahmen des ersten Treffens, das zeitlich nicht näher definiert war, erfolgte auch die venöse nicht-nüchterne Blutabnahme zur Ermittlung des Homocystein- und Vitaminstatus. Wer diese durchführte und an welchem Tag des Zyklus, wurde nicht beschrieben. Während der hCG-Nachweiß in China durchgeführt wurde, wurden die Blutproben bei -20 C° in 10 ml EDTA (Ethyldiamtetraacetat) beschichteten Röhrchen in die USA zur Analyse in der Harvard Medical School of Public Health transportiert.

Hier erfolgte die Bestimmung der Homocysteinwerte mittels Flüssig-Chromatographie nach einer Methode von Araki und Sako (Araki A, Sako Y 1987).

Folat- und Vitamin B12 Konzentrationen wurden mittels eines handelsüblichen Kit der Firma BioRad Diagnostics Group (Hercules, California) ermittelt.

Vitamin B6 wurde dagegen durch die Tyrosine Decarboxylase Apoenzyme Methode bestimmt (Shin YS et al. 1983). Für Folat galt als Referenzwert $> 6,8\text{ nmol/l}$ (3 ng/ml), was dem deutschen Richtwert entspricht. Der Vitamin B6 Grenzwert wurde $> 30\text{ nmol/l}$ definiert. Für Vitamin B12 wurde ein Wert $> 258\text{ pmol/l}$ (350 pg/ml) festgelegt, was dem unteren Drittel des deutschen Referenzbereiches für Frauen > 18 Jahre entspricht ($197\text{--}866\text{ pg/ml}$).

Bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung lag für Homocystein kein einheitlicher Referenzwert vor, so dass auf Basis einer vorherigen Studie des Erstautors ein Wert $\geq 12,4\text{ }\mu\text{mol/l}$ definiert worden ist (Ronnenberg AG et al. 2002).

Der Grenzwert ist heute mit $12\text{ }\mu\text{mol/l}$ definiert (Stein HJ, Mc Bride P 1998).

Die Darstellung der epidemiologischen Daten der Studienteilnehmerinnen erfolgte tabellarisch nach Mittelwerten und Frequenzen.

Die Gruppierung der Vitamin und Homocystein-Konzentrationen der Studienteilnehmerinnen erfolgte einmal nach ordinalen Quartilen sowie nach einer binären Kategorisierung in „normal“ d.h. innerhalb der genannten Referenzwerte und „abnormal“. Mittels Cox-Verhältnis-Modell erfolgte die relative Risikobestimmung für eine Konzeption und eine klinische Schwangerschaft in den oberen drei Quartilen im Verhältnis zum untersten Quartil des Vitamin- und Homocysteinstatus sowie von normaler zur abnormen Kategorie.

Um mehrfache Konzeptionen einer Frau berücksichtigen zu können, wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. In dieses Modell wurden jeweils adjustierte Faktoren wie Alter, BMI, Schwangerschaftsvorgeschichte, selbstberichteter Stress, Schichtwechsel, Lärm- und Staubbelastrung am Arbeitsplatz, Bildungsstand, Alter des Mannes sowie Rauch- und Trinkgewohnheiten berücksichtigt und jeweils die anderen Vitamine miteinbezogen. Mittels logischer Regression erfolgte die Odds Bestimmung des frühzeitigen Schwangerschaftsabbruches im jeweiligen Quartil, ermittelt aus der jeweils ersten nachgewiesenen Konzeption.

Nach Einbezug aller Konzeptionen und der Standardfehler wurde diese Analyse nochmals wiederholt um mittels Generalized Estimating Equations (GEE) die angepassten Korrelationen zwischen Schwangerschaftsverlusten und Konzeptionen zu bestimmen. Jedes Modell wurde auch hier mit und ohne Adjustierung berechnet.

Die Ergebnisse des Relative Risikos (RR), Odds Risikos (OR) einschließlich des 95% Konfidenzintervalls (CI) wurden mit und ohne Adjustierung tabellarisch dargestellt. Die Ermittlung der Signifikanz wie auch das geltende Signifikanzniveau wurden nicht beschrieben. Interessenkonflikte wurden nicht angegeben.

Es lag eine Genehmigung der Studie durch die chinesische Verwaltung wie auch des Institutional Board der Havard Medical School of Public Health vor.

Die Arbeiterinnen mussten sich ebenfalls zur Teilnahme an der Studie schriftlich bereit erklären. Kam es zu Anzeichen einer Schwangerschaft, wurden die Frauen an die angeschlossenen Krankenhäuser zur Untersuchung verwiesen, in denen ggf. die Schwangerschaftsbestätigung, die Geburt als auch die postnatale Pflege nach hiesigen Richtlinien durchgeführt und begleitet wurden.

Die Studie „**Effects of folic acid and Vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction**“ (1998) [37] von Leeda M, Riyazi N, de Vries JIP, van Geijin HP, Dekker GA untersuchten in einer Kohortenstudie initial 207 Patientinnen in der 10. Woche post partum auf das Vorliegen einer Hyperhomocysteinämie und behandelten einen Teil dieser Frauen mit B-Vitaminen und Folsäure.

Statistische Überlegungen vor Studienbeginn wurden nicht beschrieben.

Die Frauen wurden im Rahmen der ambulanten Nachsorge des Freien Universitätsklinikums Amsterdam, Niederlande, rekrutiert, wobei bis auf die Bedingung Präeklampsie oder fetale Wachstumsverzögerung keine weiteren Einschlusskriterien genannt wurden. Alle Frauen hatten in ihrer vorangegangenen Schwangerschaft niedrig-dosiert ASS (Acethylsalicylsäure) erhalten.

Ausgeschlossen wurden Frauen, die in den letzten 6 Monaten Vitamine zu sich genommen hatten oder aber seit 8 Wochen wieder orale Kontrazeptiva zu sich nahmen.

Das Vorliegen einer Präeklampsie war definiert als ein diastolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg, einem Blutdruckanstieg von ≥ 20 mmHg innerhalb des ersten Trimesters sowie eine Proteinurie von ≥ 300 mg/24 Std (n = 73). Es wurden auch 6 Patientinnen mit Eklampsie eingeschlossen. Eine fetale Wachstumsstörung war definiert als ein Geburtsgewicht ≤ 95 . Perzentile (n = 26) (Kloostermann GJ 1970).

Ebenfalls mit eingeschlossen wurden Patientinnen mit HELLP Syndrom, (hemolysis, elevated liver enzyme, low platelets) das vorlag, wenn ein Anstieg der Lactat-Dehydrogenase ≥ 600 IU/l, eine erhöhte Aspartat-Aminotransferase von ≥ 70 IU/l und eine Thrombozytopenie mit ≤ 100 Blutplättchen $\times 10^9/l$ vorlag ($n = 102$). Die Kohorte setzte sich aus 171 Primipara und 36 Multipara zusammen; eine detaillierte Auflistung der Basischarakteristika der Kohorte war nicht beschrieben.

Die Zielkriterien waren nicht genannt, konnten aber erschlossen werden und waren neben der Erhebung der Inzidenz einer Homocysteinämie auch die Ermittlung der Wirkung von Folsäure und Vitamin B6 auf den Homocysteinspiegel.

Darüber hinaus erfolgte eine Nachbeobachtung und Betreuung der Frauen, die konzipiert hatten.

Die Homocystein-Bestimmung wurde mittels Methionin-Belastungs-Test durchgeführt. Die erste venöse Blutentnahme fand morgens nach 8-stündigem Fasten statt, die Proben wurden in EDTA-Blutröhrchen gesammelt.

Die Patientinnen erhielten anschließend ein standardisiertes Methionin-armes Frühstück (14 mg Methionin/1g Protein) sowie Orangensaft, in dem L-Methionin in der Dosierung 0,1g/kg Körpergewicht, gelöst war. Die Proben wurden anschließend bei 1800 g 10 min zentrifugiert und das Plasma bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Eine weitere Blutentnahme erfolgte dann 6 Std. nach dem eingenommenen Frühstück. Keine der Frauen zeigte im Rahmen der Testung Nebenwirkungen an Leber oder Niere. Die totale Homocystein-Konzentration-Messung erfolgte mittels Flüssig-Chromatographie. Die Covarianten betragen 2,1% intrassay und 5,1% interassay. Alle Messungen erfolgten innerhalb einer Woche sowie in der Lutealphase der Frauen, da laut Autoren in dieser Zeit der Homocysteinspiegel am geringsten sei (Stegers-Theunissen RPM et al. 1992).

Definiert war eine Homocysteinämie, wenn der Wert nach 8-stündigem Fasten ≥ 15 $\mu\text{mol/l}$ und ≥ 51 $\mu\text{mol/l}$ nach dem Methionin-Belastungs-Test verändert ist und orientierte sich an Erkenntnisse nachfolgend genannter Literatur (Dekker GA et al. 1995), (van Berg M et al. 1994).

Die heutigen Referenzwerte für Homocystein sind 5-15 $\mu\text{mol/l}$, wobei für Personen < 60 Jahre der Grenzwert mit 12 $\mu\text{mol/l}$ definiert wurde (Stein HJ, Mc Bride P 1998).

Es konnte bei 37 Studienteilnehmerinnen ein erhöhter Homocystein-Spiegel ermittelt werden.

Diese Patientinnen erhielten für 10 Wochen täglich 5 mg (5000 μg) Folsäure und 250 mg Vitamin B6 und wurden zu einem weiteren Methionin-Belastungs-Test geladen, an dem wiederum 27 Frauen teilnahmen. Welche Frauen im Rahmen dieser Testung einbestellt wurden und ob es sich bei den Verbliebenden um Studienabbrecherinnen handelte, wurde nicht dokumentiert. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte tabellarisch anhand von Mittelwerten, Standardabweichungen und eines Dot-Plots.

Die statistische Signifikanz war mit $p \leq 0.05$ angegeben und wurde mittels Mann-Whitney U Test berechnet.

Angaben zu ethischen Aspekten und Einverständniserklärungen fehlten.

Die Studie „**Administration of B-group vitamins reduces circulating homocysteine in polycystic ovarian syndrome patients treated with metformin: a randomized trial**“ (2005) [23] von Kilicadag EB, Bagis T, Tarim E, Aslan E, Erkanli S, Simsek E, Haydardedeoglu B und Kuscü E untersuchte im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie die Wirkung von Metformin, Metformin und B-Vitaminen und Metformin einschließlich Folsäure auf den Homocysteinspiegel.

Vor Studienbeginn erfolgte eine Berechnung der Power, welche 80% betragen sollte sowie der hierzu benötigten Anzahl von 15 Studienteilnehmerinnen pro Gruppe. Die Frauen wurden über ein Jahr bis August 2004 in der Klinik für Schwangerschaft und Geburtshilfe der Baskent University School of Medicine rekrutiert.

Eingeschlossen wurden Patientinnen, bei denen ein Polycystisches Ovar Syndrom (PCO-Syndrom) diagnostiziert worden war. Definiert war das Vorliegen eines PCO-Syndroms als der sonographische Nachweis von ≥ 10 subkapsulären Follikeln, die einen Durchmesser von 2-8 mm aufwiesen und in einem verdickten Stroma lokalisiert waren.

Diese Kriterien entsprachen den später veröffentlichten „Rotterdam 2003 – Kriterien für PCOS“, welche durch den ESHRE/ASRM vermittelten Workshop aufgestellt waren (Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group 2004).

Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die eine Störung bzw. einen Mangel der 21-Hydroxylase aufwiesen, was durch Bestimmen der 17-OH-Progesteron Konzentration bei allen Studienteilnehmerinnen ermittelt worden war.

Alle weiteren Formen eines Hyperandrogenismus wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Die Frauen durften darüber hinaus in den vergangenen drei Monaten keine hormonelle Behandlung, Metformintherapie, einen Vitaminmangel oder eine Vitaminsubstitution erhalten haben.

Die Randomisierung der Patientinnen in die jeweilige Gruppe erfolgte durch Verteilen nummerierte Umschläge und Zuordnung zur jeweiligen Tischnummer. Eine detaillierte Beschreibung der Studienteilnehmerinnen fehlte.

Mittels einer einfachen Varianzanalyse sollten mögliche Unterschiede in den Basischarakteristika, der Hormonkonstellation oder im Fetthaushalt ermittelt werden. Es zeigten sich laut Autoren keine signifikanten Unterschiede. Die einzelnen Basischarakteristika sind nachfolgend dargestellt.

Tab. 62

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Alter (Jahren)	24,14 \pm 6,92	22,00 \pm 3,73	24,94 \pm 6,67
Partus	0,21 \pm 0,43	0,22 \pm 0,55	0,65 \pm 1,06
BMI (kg/m ²)	26,02 \pm 5,98	25,24 \pm 5,09	28,58 \pm 5,43
Taille/Hüft Verhältnis	0,8 \pm 0,65	0,79 \pm 0,06	0,8 \pm 0,07
Homocystein (μ mol/l)	9,56 \pm 0,81	11,43 \pm 0,62	11,96 \pm 0,81
Folsäure (ng/ml)	8,32 \pm 0,58	6,86 \pm 0,71	8,03 \pm 0,73
Vitamin B12 (pg/ml)	281,83 \pm 24,51	236,27 \pm 42,39	219,05 \pm 23,32

Die Zielkriterien waren genannt und umfassten Veränderungen des Homocystein,- Vitamin B12- und Folsäurespiegels. Weitere Nebenziele waren mögliche Auswirkungen der Interventionen auf den Body Mass Index (BMI), auf das Fettprofil, auf die Insulinsensitivität und auf den menstruellen Zyklus.

Die Insulinsensitivität wurde mittels Hämöostase Assessment Modell getestet, was auf die Formel von Matthews et al. zurückgeht, die sich wie folgt zusammensetzt:
Glucose (fastend), mmol/l x Insulin (fastend), μ IU / 22,5 (Matthews DR et al. 1985).

Der Homocysteinspiegel wurde gesamt durch Reduktion mit Dithiothreitol und Adenosin sowie der SAH-Hydrolase zu S-Adenosyl-L-Hcy umgesetzt, mit einem fluoreszierenden Tracer markiert und durch die Fluoreszenz-Polarisation-Immunoassay bestimmt. Dies erfolgte wie für die Hormonbestimmung von Insulin, LH, FSH, E₂, Prolaktin in einem AxSYM Hormon-Autoanalyser der Abbot Laboratories, USA. Der Variationskoeffizient durfte für 7,99 μ mol/l 4,6%, für 13,71 μ mol/l 3,1% und für 26,67 μ mol/l 2,8% betragen. Vitamin B12 und Folsäure wurden durch einen E170 Immunoassay Analyser der Firma Roche bestimmt.

Die Plasma-Glukose nüchtern, Cholesterin total, HDL-C und Triglyceride-Bestimmung erfolgten autoanalytisch durch den Cobas Mira Plus, Roche. VLDL-C, LDL-C wurden mit der Formel nach Friedewald berechnet. Apo-A1, Apo B und Lp wurden ebenfalls automatisch analysiert (912 Autoanalyser, Roche/Hitachi).

Vor und nach der dreimonatigen Intervention erfolgte ein oraler Glukose-Toleranztest mit 75 g Glukose. Die Gruppe 1 erhielt 850 mg Metformin, Glucophage® (Merck Türkei). Die Gruppe 2 nahm ebenfalls Metformin und das Vitamin B-Kombinationspräparat, Apicol® (Santa Pharma, Türkei) (Vitamin B1 250 mg, B6 250 mg, B12 1000 mg) ein.

Gruppe 3 erhielt Metformin und ein Kombinationspräparat, was 174 μ g Folsäure, 1200 μ g Vitamin D und 666,67 mg Calcium enthielt. Das Metformin, Glucophage® wurde 2x/Tag eingenommen, der Einnahmemodus wie auch die Compliance waren nicht beschrieben.

60 Patientinnen begannen die Intervention. Die Auswertung erfolgte anhand 14 Frauen in Gruppe 1, 17 Patientinnen in Gruppe 2 und 18 Patientinnen in Gruppe 3.

Die Frauen der Gruppe 1 zeigten alle eine Oligo- oder Amenorrhoe, 7 Teilnehmerinnen klinische und biochemische Zeichen eines Hyperandrogenismus und 6 einen Hirsutismus.

In der Gruppe 2 fielen 14 von 18 Frauen durch eine Oligo- oder Amenorrhoe, 6 von 18 durch eine klinische oder biochemische Hyperandrogenämie und 4 von 18 durch einen Hirsutismus auf. Die 13 von 17 Teilnehmerinnen der Gruppe 3 zeigten eine Oligo- oder Amenorrhoe, 7 von 17 klinische und biochemische Zeichen eines Hyperandrogenismus und 5 von 17 einen Hirsutismus. Zwei Patientinnen der Gruppe 1 und eine Teilnehmerin der Gruppe 2 konzipierten und wurden ausgeschlossen. Drei Patientinnen brachen die Studie aus Motivationsgründen, zwei Weitere gaben keine Gründe an. Zwei Frauen aus Gruppe 2 und eine Frau aus Gruppe 1 brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab.

Diese Nebenwirkungen umfassten Übelkeit, Erbrechen (7 von 60 Patientinnen), gastrointestinale Nebenwirkungen (4 von 49), Kopfschmerzen (2 von 49) und Müdigkeit (2 von 49).

Es wurde vor Beginn der Intervention eine Blutprobe am 3.Tag post menstruationem oder wenn eine Lutealphase durch den Serum-Progesteron-Nachweis ≤ 3 ng/ml ausgeschlossen werden konnte, durchgeführt.

Diese erfolgte um 8:00 nach 12 Std. Fasten und 120 min nach dem oralen Glukosetoleranztest (OGTT). Eine weitere Blutentnahme erfolgte nach 12 Wochen. Die Auswertung erfolgte tabellarisch anhand von Mittelwerten und der Standardabweichung des Mittelwertes.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0.05$ angegeben, ein Bonferroni post hoc Test wurde durchgeführt. Abweichungen der Basischarakteristika innerhalb der Gruppen sowie alle Messergebnisse wurden mit ANOVA, one way analysis of variance, analysiert.

Das statistische Auswertungsprogramm war SPSS, Version 10.0. Ein Einverständnis des Ethischen Komitees des Baskent University sowie eine schriftliche Einverständniserklärung der Patientinnen lagen vor.

3.4.2. Ergebniszusammenfassung

Die Studie „**Preconception B Vitamins and Homocystein Status, Conception and Early Pregnancy Loss**“ (2007) [12] untersuchte anhand einer Kohorte von 961 chinesischen Arbeiterinnen die präkonzeptionellen Homocystein,- Folsäure- und Vitamin B-Spiegel sowie deren mögliche Auswirkungen auf die Konzeption und einer möglichen Schwangerschaftsunterbrechung.

Die Rekrutierung der Frauen war nicht detailliert beschrieben, birgt aber aufgrund der Untersuchung einer einzelnen Berufsgruppe einer Region einen Selektions-Bias. Auch die Tatsache, dass die Einschlußkriterien neben Vollbeschäftigung und staatlicher Genehmigung nur frisch verheiratete Frauen beinhaltete, was zeitlich aber nicht definiert war, ist zu bedenken.

Die Auswertung erfolgte anhand der 364 konzipierten Arbeiterinnen, da ein Großteil der Frauen wegen fehlerhafter Durchführung des Studienprotokolls ausgeschlossen wurde.

Die Darstellung der ausgeschlossenen Studienteilnehmerinnen ist nicht nachvollziehbar und beinhaltete darüber hinaus auch 35 Studienabbrecher.

Eine detaillierte Beschreibung der Kohorte fand sich nicht. Es wurden nur die Charakteristika der konzipierten Frauen tabellarisch als Mittelwert und Standardabweichung sowie als Anzahl und Prozent dargestellt.

Die konzipierten Arbeiterinnen hatten dabei ein durchschnittliches Alter von $24,9 \pm 1,5$ Jahre und einen Body Mass Index (BMI) von $19,8 \pm 2,1$. Die mittlere Zykluslänge betrug 29 ± 3 Tage. Die Studienteilnehmerinnen kennzeichneten sich durch einen mittleren Schulabschluß, 71% hatten die Mittelschule oder darunter besucht und arbeiteten zu 95% im Schichtdienst. Der selbstangegebene Stresslevel wurde überwiegend als niedrig bis moderat angegeben. 98% der Studienteilnehmerinnen nahmen keine Vitaminsupplemente zu sich. Der überwiegende Teil der Frauen waren Nullipara ($n = 312$, 86%).

Obwohl keine der Frauen selber rauchte oder Alkohol trank, waren 207 also 57% durch ihren Ehemann Zigarettenrauch ausgesetzt.

Von 364 Frauen wurden 1165 Zyklen untersucht, wobei aber auch hier 99 Zyklen wegen fehlendem Geschlechtsverkehr ausgeschlossen wurden.

Es konnten dabei innerhalb des Beobachtungszeitraumes 486 Konzeptionen festgestellt werden, was einem Anteil von 42% entspricht. Eine frühe Schwangerschaftsunterbrechung fand sich bei 139 von 486 Konzeptionen (29%).

Der Median der Zeit bis zur Konzeption betrug durchschnittlich 2 Zyklen. Abnorme Vitaminspiegel fanden sich für Vitamin B6 bei 23%, für Vitamin B12 bei 18% und für Folsäure bei 20% der Frauen. Eine Hyperhomocysteinämie lag jedoch nur bei 10% der Studienteilnehmerinnen vor. Diese war invers mit Folsäure ($r = -0.17$, $p = 0,001$) und Vitamin B12 ($r = -0.14$, $p = 0,009$) und positiv mit der Vitamin B6 Konzentration ($r = 0.17$, $p = 0,001$) assoziiert.

Die Autoren erklärten diese „unerwartete Korrelation“ durch den berufsbedingten Störfaktor einer Baumwollstaubbelaugung, was zu einer akuten oder chronischen Entzündung der Lunge geführt haben könnte.

Wie bereits in vorangegangenen Untersuchungen hätte gezeigt werden können, ist der Vitamin B6-Spiegel im Rahmen einer Entzündungsreaktion erniedrigt [12].

Unerwähnt bleibt allerdings die Tatsache, dass eine orale Kontrazeptivaeinnahme, die bis zum Führen des Tagebuchs von den Frauen durchgeführt werden konnte, ebenfalls Vitamin B2- und B6-Spiegel erniedrigen kann (Newman LJ et al. 1978), (Ahmed F 1975), (Bermond P 1982), (Roebke JLB, Kirksey A 1979). Eine positive Assoziation fand sich auch zwischen allen drei Vitaminen ($r = 0.22$, $p > 0,001$).

Die relativen und adjustierten Risiken für eine Konzeption zeigten für Vitamin B6 mit steigender Blutkonzentration eine Risikoerhöhung.

Auch im Vergleich zwischen regelrechtem und abnormen Vitaminspiegel konnte diese Assoziation im adjustierten Modell verdeutlicht werden (RR 1.5 CI 95% 1.1-2.0 und RR 1.4 CI 95% 1.1-1.9). In der Odds Bestimmung der frühen Schwangerschaftsverluste zeigte sich dagegen mit zunehmender Blutkonzentration von Vitamin B6 eine negative Assoziation. Die 95% Konfidenzintervalle enthielten allerdings in allen Quartilen 1.0, was bedeutet, dass das Risiko zwischen Exponierten und Nichtexponierten gleich war.

So betrug das Risiko für Frauen des höchsten Quartils die erste Schwangerschaft als auch alle anderen zu unterbrechen OR 0.5 CI 95% 0.2-1.1 und 0.7 95% CI 0.3-1.1.

Ähnliche Werte fanden sich auch im Vergleich zwischen normalen zu abnormen Vitamin B6 Werten (OR 0.7 95% CI 0.4-1.3 und OR 0.7 95% CI 0.4-1.1).

Das relative Risiko für eine klinische Schwangerschaft konnte dagegen mit steigenden Werten als zunehmend ermittelt werden und zeigte in den beiden höchsten Quartilen eine Zunahme um 80-90%.

Für Vitamin B12 zeigte sich im zweitkleinsten Quartil das höchste relative Risiko für eine Konzeption, was bei steigender Blutkonzentration wiederum abnahm.

Im adjustierten Modell war dies allerdings RR 0.9 CI 95% 0.5-1.1 und sank sogar mit steigenden Vitamin B12 Konzentrationen auf RR 0.7. Die Konfidenzintervalle beinhalteten allerdings stets 1.0. Für einen frühen Schwangerschaftsverlust wies das OR ebenfalls keine einheitliche Entwicklungsrichtung mit steigenden Vitaminkonzentrationen auf.

Im Vergleich zwischen normalen zu abnormen Blutkonzentrationen ergab sich sowohl in der ersten als auch unter Berücksichtigung aller Schwangerschaftsunterbrechungen ein OR von 0.9 mit einem 95% CI 0.5-1.7 und einem OR 0.9 sowie einem 95% CI 0.5- 1.6. Auch die Ergebnisse zur klinischen Schwangerschaft zeigten keine Assoziation zwischen dem relativen Risiko und der Vitamin B12-Konzentration im Blut.

Für Folsäure konnte mit steigenden Konzentrationen keine Risikozunahme für eine Konzeption sowohl mit als auch ohne Adjustierung nachgewiesen werden (RR 1.4 CI 95% 1.0-1.9 und RR 1.2 CI 95% 0.9-1.7). Wie für Vitamin B6 konnte keine Abnahme des Odds Ratio für einen frühen Schwangerschaftsabbruch mit steigenden Blutkonzentrationen ermittelt werden.

Die relativen Risiken für eine klinische Schwangerschaft zeigten keinen Hinweis auf eine Assoziation mit den Folsäurespiegeln. Bemerkenswerterweise nahm auch die RR für eine Konzeption mit ansteigenden Homocysteinwerten zu. So zeigten erhöhte Homocysteinpiegel im Vergleich zu normwertigen Konzentrationen eine Zunahme des relativen Risikos für eine Empfängnis um 40% und im adjustierten Modell sogar um 50%.

Uneinheitliche Ergebnisse sind auch für den frühen Schwangerschaftsverlust ermittelt worden:

Mit Zunahme der Homocysteinkonzentration im Blut veränderte sich die Tendenz in unerwarteter Weise und zeigte im höchsten Quartil eine Abnahme des OR um 20%.

Überraschenderweise nahm das relative Risiko für eine klinische Schwangerschaft ebenfalls mit steigenden Homocysteinwerten zu und betrug im Vergleich zwischen erhöhten und normalen Konzentrationen ein RR von 1.5 CI 95% 0.9-2.3 und RR 1.6 CI 95% 1.0-2.6 im adjustierten Modell. Alle 95% Konfidenzintervalle beinhalteten allerdings 1.0, so dass von einer nicht beweisenden Assoziation ausgegangen werden kann.

Weitere Testungen inwiefern unterschiedliche Vitaminmangel mit den jeweiligen Zielkriterien assoziiert hätten sein können, wurden wegen der limitierten Studiengröße nicht durchgeführt.

Allerdings wurde das relative Risiko für eine Konzeption und für eine klinische Schwangerschaft von Frauen bestimmt, die in allen drei Vitaminen eine erniedrigte Blutkonzentration zeigten (n = 10).

Für die Konzeption ergab sich ein RR von 0.3 95% CI 0.2-0.5 und für die klinische Schwangerschaft ein RR von 0.2 95% CI 0.1-0.6. Damit war das Risiko für Frauen, die eine Unterversorgung in allen drei Vitaminen aufwiesen, zu konzipieren und klinisch schwanger zu werden 70-80% niedriger.

Insgesamt konnte mit dieser Untersuchung ein Hinweis ermittelt werden, dass eine positive Assoziation zwischen ansteigenden Vitamin B6-Spiegeln und dem Risiko für eine Konzeption besteht.

Dieses Ergebnis muß allerdings vor dem Hintergrund der einmaligen Vitamin- und Homocysteinbestimmung der Studienteilnehmerinnen zu Beginn der Studie diskutiert werden. Inwiefern sich die Ernährung der Frauen mit Abbrechen der Kontrazeption veränderte und damit möglicherweise auswirkte, bleibt unklar.

Dieser Aspekt wurde auch von den Autoren als eine Schwäche der Studie deklariert [12]. Trotz der umfassenden Studienplanung werfen weitere Punkte Unklarheit auf:

So fand die Beobachtung nur anhand einer Berufsgruppe statt, was aber gerade bezüglich der Belastung mit Chemikalien in der Bekleidungsindustrie und deren möglichen Auswirkung die z.T. heterogenen Ergebnisse erklären könnte.

Darüber hinaus fand die Homocysteinbestimmung nicht lege artis d.h. nüchtern statt, so dass Verzerrungen durch Nahrungszufuhr wahrscheinlich sind und die beobachteten Risikoerhöhungen für Konzeption und klinische Schwangerschaft erklären könnten.

Auch wurden sehr viele Studienteilnehmerinnen wegen fehlender Mitarbeit aus der Auswertung ausgeschlossen, wobei es sich auch um Studienabbrecherinnen handelte.

Die Studie **“Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction” (1998) [37]** von Leeda M, Riyazi N, de Vries J, Jakobs C, van Geijin H und Dekker G untersuchte anhand eines zweizeitigen Methionin-Belastungs-Tests, ob bei Patientinnen mit Präeklampsie oder fetaler Wachstumsretardierung in der vorangegangenen Schwangerschaft eine Hyperhomocysteinämie vorlag.

Bei 37 von 181 Studienteilnehmerinnen (17,9%) konnte ein erhöhter Homocysteinspiegel ermittelt werden, wobei 32 Patientinnen eine Präeklampsie-Vorgeschichte (17,7%) und 5 von 26 Patientinnen (19,2%) eine fetale Wachstumsstörung in der vorausgegangenen Schwangerschaft kennzeichneten.

Hierbei betonten die Autoren die Tatsache, dass 15 der 37 Frauen normwertige Homocysteinwerte nach 8-stündigem Fasten aufwiesen (41%), und erst nach der zweiten Messung nach 6 Stunden erfasst wurden. Nach Verabreichung von 5 mg (5000 µg) Folsäure und 250 mg Vitamin B6 täglich für 10 Wochen konnten 27 Frauen zu einem weiteren Belastungstest geladen werden. Es konnte gezeigt werden, dass der mittlere Homocysteinspiegel nach Fasten sich von 16,6 µmol/l (CI 95% 13,0-20,1) auf 6,1 µmol/l reduziert hatte ($p < 0.0001$). Auch der mittlere Homocysteinwert nach Belastung war von 68,5 µmol/l auf 29,3 µmol/l abgefallen, was ebenfalls deutlich statistisch signifikant war ($p < 0.0001$).

Von den 37 Patientinnen, die präkonzeptionell Folsäure und Vitamin B6 erhalten hatten, wurden 14 erneut schwanger.

Es wird nicht genannt, wie viele der erneut schwangeren Patientinnen nicht in den zuvor durchgeführten zweiten Methionin-Belastungs-Test eingebunden waren und wie sich diese charakterisierten. Die Frauen erhielten über die gesamte Schwangerschaft die Vitamine sowie ab der 10.-12. Schwangerschaftswoche niedrig-dosiertes ASS, wobei die Dosierung auch hier nicht genannt war.

Im Vergleich mit den vorangegangenen Schwangerschaften zeigte sich unter der der Vitamin und ASS-Therapie bei nur noch 7 statt vorher 11 Frauen eine Präeklampsie, was aber nicht statistisch auf Signifikanz getestet worden ist.

Das Geburtsgewicht war entsprechend der mittleren späteren Entbindung höher ($p < 0.0001$).

Die Autoren belegten ihre Ergebnisse durch vielfache Literaturverweise und empfahlen aufgrund der höheren Inzidenz der Hyperhomocysteinämie der untersuchten Kohorte als in der Normalbevölkerung, die mit 2-3% angegeben wurde, einen zweizeitigen Methionin-Belastungs-Test [37]. Allerdings wiesen sie selbst auch auf die geringe Studiengröße hin, was als limitierender Faktor gewertet werden musste. Ob die beobachteten Effekte allein auf die hochdosierte Intervention zurückzuführen sind, kann trotz fehlender Dokumentation der Lebens- und Ernährungscharakteristika der Studienteilnehmerinnen nicht ausgeschlossen werden. So wurde Folsäure mehr als das Zehnfache und Vitamin B6 mehr als das Hundertfache der empfohlenen Menge substituiert. Aufgrund dieser hohen Dosierung müssen die Empfehlungen der Autoren eine Hyperhomocysteinämie entsprechend zu behandeln eher zurückhaltend betrachtet werden.

Methodisch ist anzumerken, dass die Durchführung des Methionin-Belastungstestes von der empfohlenen Durchführung abwich, da die zweite Blutabnahme nach 4 Std. und nicht nach 6 Std. erfolgte.

Da der Grenzwert von 41,4 µmol/l nach 4 Std. aber auch nach 6 Std. noch deutlich überschritten war, fällt dieser Durchführungsfehler, zumal in der zweiten Messung ebenfalls so gearbeitet worden war, nicht so deutlich ins Gewicht.

Die Studie “Administration of B-group vitamins reduces circulating homocysteine in polycystic ovarian syndrome patients treated with metformin: a randomized trial“ (2005) [23] von Kilicadag EB, Bagis T, Tarim E, Aslan E, Erkanli S, Simsek E, Haydardedeoglu B und Kuscu E untersuchte anhand einer prospektiven randomisierten Studie an drei Gruppen die Wirkung von Metformin, Vitaminen und Folsäure auf den Homocysteinspiegel sowie auf den Glukose- und Fetthaushalt.

In der Gruppe 1, die täglich 1700 mg Metformin erhalten hatte, zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Homocysteinspiegels von durchschnittlich $9,56 \pm 0,81$ auf $11,97 \pm 1,01$ $\mu\text{mol/l}$ ($P < 0.001$).

In der Gruppe 2, die Metformin sowie hochdosiertes Vitamin B1, B6 und B12 erhalten hatte, konnte eine Reduktion um durchschnittlich $2,77$ $\mu\text{mol/l}$ CI 95% -1.33 - 2.35 ermittelt werden, was ebenfalls statistisch signifikant war ($P < 0.001$).

Auch Gruppe 3, die Metformin aber auch 174 μg Folsäure sowie $666,67$ mg Calcium und 1200 μg Vitamin D erhielt, konnte eine schwach signifikante Abnahme des Homocysteinspiegels ermittelt werden ($P = 0.04$). Die Substitution des Vitamin D und des Calciums fand keine nähere Begründung.

Homocystein, Folsäure- und Vitamin B12-Werte wiesen, nach Behandlung gemeinsam betrachtet, nur in Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 3 signifikante Unterschiede zwischen den Folsäure und Vitaminkonzentrationen auf ($P = 0.007$ und $P = 0.014$).

Für eine Fettstoffwechselbeeinflussung konnte nur eine schwach signifikante Abnahme des Apo A₁-Spiegels in Gruppe 2 ermittelt werden ($P = 0.04$), die aber von einer signifikanten Gewichtsabnahme ($P = 0.026$) verglichen mit Gruppe 3 begleitet war. Nach Behandlung der Gruppen ovulierten 7 der 49 Patientinnen, wobei Angaben um welche Patientinnen es sich handelte, fehlten. 27 Frauen zeigten bzw. gaben einen regulären Zyklus an, wobei ebenfalls unklar war, aus welchen Gruppen diese Frauen stammten.

Auch bezüglich der grundlegenden Studienplanung bestanden sich Unklarheiten.

So finden sich zwar Basischarakteristika der Studienteilnehmerinnen, aber keine Berücksichtigung ihrer Ernährungsgewohnheiten und ob diese womöglich in den Gruppen verschieden waren. Eine Testung, ob eine Normalverteilung der Merkmale vorlag, wurde laut Autoren mittels ANOVA überprüft, was so nicht nachvollziehbar ist. Auch die weiteren statistischen Untersuchungen wurden mit ANOVA durchgeführt.

Auch ist unklar, wie die Studienabbrecherinnen durch ihren Ausschluss zu einer Ergebnismodifikation beigetragen haben könnten. Die Autoren betonten, dass einem durch Metformingabe induzierten Anstieg des Homocysteinspiegels durch B-Vitamingabe besser als durch Folsäuregabe entgegengewirkt werden könne.

Diese Aussage ist so nicht zu treffen, wurde doch nicht Folsäure einzeln sondern als Kombinationspräparat verabreicht – Interaktionen zwischen Folsäure, dem hochdosierten Vitamin D und Calcium wurden nicht berücksichtigt.

Gerade für Patientinnen mit Kinderwunsch sei aber die Gabe von Vitamin B12 und Folsäure empfehlenswert, so die Autoren [23].

Das ist aber so in der Studie nicht untersucht worden. Als gesichertes Resultat dieser Studie kann hervorgehoben werden, dass durch B-Vitamingabe einer Erhöhung des Homocysteinspiegels durch Metformin entgegengewirkt werden konnte.

Tab. 63

Studie, Studientyp	Teilnehmerinnen	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Populationscharakteristika	Zielkriterien
Ronnenberg AG 2007 (Prospektive Kohortenstudie)	Probandinnen (Textilarbeiterinnen)	Alter 20-34 Jahre, Vollzeitbeschäftigung, frisch verheiratet, Kinderwunsch, Genehmigung für Schwangerschaft	Berufswechsel - ende, Schwangerschaft, unerfüllter Kinderwunsch > 1 Jahr	k.A.	Konzeption, klinische Schwangerschaft, frühe Schwangerschaftsunterbrechung
Leeda M 1998 (Kohortenstudie mit Verlaufskontrolle)	Patientinnen	Vorbestandene Präeklampsie, fetale Wachstumsstörung	k.A.	Präeklampsie 73 Eklampsie 6 HELLP Syndrome 102 Fetale Wachstums- 26 Störung	Inzidenz Hyperhomocysteinämie, Beobachtung der Intervention (Folsäure, Vitamin B6), Schwangerschaftsausgang
Kilicadag EB 2005 (Prospektive Kohortenstudie)	Patientinnen	Polycystisches Ovar Syndrom (PCO-Syndrom) (ESHRE-Kriterien)	Hyperandrogenämie anderer Ursache, hormonelle Behandlung Metformin-, oder Vitamintherapie (bei Mangelzustand)	Alter, Partus, BMI, Taille-Hüfte-Verhältnis, Homocystein, - Folsäure- und Vitamin B12-Spiegel Übersichtshalber finden sich die Zahlen in der detaillierten Beschreibung	Veränderungen des Homocystein- und Vitaminspiegels, Veränderungen der Glukose und Fetthomöostaseparameter

Tab. 64

Studie	Rekrutierung und Verteilung	Nachbeobachtung und Ausschlüsse	Fehler	Bemerkungen
Ronnenberg AG 2007	Unklare Rekrutierung der chinesischen Arbeiterinnen	Ausschluss zahlreicher Probandinnen wegen fehlender Compliance	Selektions-Bias	Unklare Dokumentation, fehlende Basischarakteristika, Einnahme von Kontrazeptiva nicht berücksichtigt
Leeda M 1998	Rekrutierung aus Patientinnen des Universitätskrankenhauses Amsterdam, Niederlande	Keine Dokumentation der Studienabbrecherinnen	Selektions-Bias	
Kilicadag EB 2005	Rekrutierung aus Patientinnen aus der Frauenklinik des Universitätskrankenhauses Baskent, Türkei	Kleine Studiengröße durch Ausscheiden der Studienabbrecher, Anzahl der Teilnehmerinnen der einen Gruppe UNTER der berechneten Mindestanzahl	Selektions-Bias, Attrition-Bias möglich	Fehlende Basischarakteristika

Tab. 65

Studie	Beobachtung/Intervention	Ergebnis	Signifikanz	Bemerkungen
Ronnenberg AG 2007	Initialbestimmung von Vitamin B6, B12 und Folsäure sowie des Homocysteinspiegels, tägliche Messung des β -hCG im Urin	Konzeptionen/Zyklen 486/1165 (42%) Aborte/Konzeptionen 139/486 (29%) Vitamin B6, Normalwert/Mangel RR (mit/ohne Adjustierung) Konzeptionen 1,5; 1,4 Schwangerschaftsunterbrechungen 0,7; 0,7 Klinische Schwangerschaft 1,6; 1,6 Vitamin B12, Normalwert/Mangel RR (mit/ohne Adjustierung) Konzeptionen 1,2; 0,9 Schwangerschaftsunterbrechungen 0,9; 0,9 Klinische Schwangerschaft 1,1; 0,9 Folsäure, Normalwert/Mangel RR (mit/ohne Adjustierung) Konzeptionen 1,5; 1,3 Schwangerschaftsunterbrechungen 0,9; 1,0 Klinische Schwangerschaft 1,3; 1,1 Homocystein, Erhöht/Normalwert RR (mit/ohne Adjustierung) Konzeptionen 1,4; 1,5 Schwangerschaftsunterbrechungen 0,8; 0,7 Klinische Schwangerschaft 1,5; 1,6		

Studie	Beobachtung/Intervention	Ergebnis	Signifikanz	Bemerkungen																											
Leeda M 1998	Erhebung des Homocystein-spiegels an Frauen mit Präeklampsie oder fetaler Wachstumsstörung, Intervention mit B6 und Folsäure	<p>Hyperhomocysteinämie</p> <p>Nüchernwert 22 (59%) Post-Belastungstest 15 (41%)</p> <p>Prä/Post Interventionelle Veränderungen</p> <p>Homocystein, nüchtern 16,6 µmol/l/6,1 µmol/l Homocystein, post-Belastung 68,5 µmol/l/29,3 µmol/l</p> <p>Konzeptionen unter Therapie 14/37</p> <p>Schwangerschaftsausgang unter Therapie</p> <p>Geburtsgewicht, präinterventionell 1088 ± 570g Geburtsgewicht, postinterventionell 2867 ± 648g</p>	<p>(p < 0.0001) (p < 0.0001)</p> <p>(p < 0.0001)</p>	Unklar, welche der schwangeren Patientinnen auch zu den Belastungstest-Verweigerinnen gehörten																											
Kilicadag EB 2005	Randomisierung von PCO-Patientinnen in 3 Gruppen und Intervention mit Metformin und Vitaminpräparaten, Ermittlung des durch Metformin induzierten Homocysteinanstiegs	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>Prä</th> <th>Post</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Gruppe 1 (Metformin)</td> </tr> <tr> <td>Homocystein (µmol/l)</td> <td>9,56 ± 0,81</td> <td>11,97 ± 1,01</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gruppe 2 (Metformin, Vitamin B-Komplex)</td> </tr> <tr> <td>Homocystein (µmol/l)</td> <td>11,43 ± 0,62</td> <td>8,66 ± 0,49</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gruppe 3 (Metformin, Folsäure)</td> </tr> <tr> <td>Homocystein (µmol/l)</td> <td>11,96 ± 0,81</td> <td>10,71 ± 0,70</td> </tr> <tr> <td>Anzahl der Ovulationen nach Intervention</td> <td colspan="2">7/49</td> </tr> <tr> <td>Subjektive Verbesserung des Zyklus</td> <td colspan="2">27/49</td> </tr> </tbody> </table>		Prä	Post	Gruppe 1 (Metformin)			Homocystein (µmol/l)	9,56 ± 0,81	11,97 ± 1,01	Gruppe 2 (Metformin, Vitamin B-Komplex)			Homocystein (µmol/l)	11,43 ± 0,62	8,66 ± 0,49	Gruppe 3 (Metformin, Folsäure)			Homocystein (µmol/l)	11,96 ± 0,81	10,71 ± 0,70	Anzahl der Ovulationen nach Intervention	7/49		Subjektive Verbesserung des Zyklus	27/49		<p>(P < 0.001)</p> <p>(P < 0.001)</p> <p>(P = 0.04)</p> <p>Keine weiteren Angaben</p>	Keine detaillierten Basischarakteristika; keine Angaben zu Ernährungsgewohnheiten der Patientinnen
	Prä	Post																													
Gruppe 1 (Metformin)																															
Homocystein (µmol/l)	9,56 ± 0,81	11,97 ± 1,01																													
Gruppe 2 (Metformin, Vitamin B-Komplex)																															
Homocystein (µmol/l)	11,43 ± 0,62	8,66 ± 0,49																													
Gruppe 3 (Metformin, Folsäure)																															
Homocystein (µmol/l)	11,96 ± 0,81	10,71 ± 0,70																													
Anzahl der Ovulationen nach Intervention	7/49																														
Subjektive Verbesserung des Zyklus	27/49																														

3.5. Ergebniszusammenstellung der Studie „Effects of ascorbic acid supplementation on serum progesterone levels in patients with a luteal phase defect“

Die wesentlichen Studiencharakteristika, die Studienqualität sowie die Studienergebnisse werden in den Tabelle 66, 67 und 68 vorgestellt, die der ausführlichen Beschreibung folgen.

3.5.1. Studiencharakteristika

Die Studie „**Effects of ascorbic acid supplementation on serum progesterone levels in patients with a luteal phase defect**“ (2003) [22] von Hemni H, Endo T, Kitajima Y, Manase K, Hata H und Ryuich K untersuchte in einer prospektiven randomisierten Kohortenstudie mit Kontrollgruppe die Wirkung von Vitamin C (Ascorbinsäure) auf den postlutealen Hormonhaushalt.

Statistische Überlegungen vor Studienbeginn wurden nicht beschrieben.

Innerhalb des Zeitraumes von Januar 1997 bis Dezember 2000 erfolgte die Rekrutierung von 313 Patientinnen mit Luteal-Phasen-Defekt am Sapporo Medical University Hospital und am Sapporo Toho Hospital, die im Rahmen einer Unfruchtbarkeitsbehandlung diese Krankenhäuser aufgesucht hatten.

Patientinnen, die eine In-vitro-Fertilisationsbehandlung erhalten sollten, wurden ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden aus dieser Grundgesamtheit die Patientinnen, die in zwei Zyklen einen Progesteronspiegel, gemessen am 5., 7., und 9. Tag post ovulationem von < 10 ng/ml aufwiesen. Damit orientierte sich die Studienplanung an den Studienergebnissen von Nakajima ST et al. (Nakajima ST et al. 1991).

Beschreibungen der Basischarakteristika der Studienteilnehmerinnen fanden sich, mit Ausnahme des durchschnittlichen Alters sowie des Hormonprofils, nicht. Insgesamt konnten 150 Patientinnen ermittelt werden, die randomisiert auf die Interventionsgruppe ($n = 76$) und auf die Kontrollgruppe ($n = 74$) aufgeteilt wurden. 28 Frauen der Kontrollgruppe widerriefen ihre Studienteilnahme, so dass sich nur noch 46 Frauen in der Kontrollgruppe fanden.

Die Interventions- und Kontrollgruppe unterschieden sich, ermittelt durch den χ^2 -Homogenitätstest, nicht signifikant voneinander ($p = 0.098$).

Eine Beschreibung des Randomisierungsverfahrens fand sich nicht. Am 1. Tag des nachfolgenden dritten Zyklus der Beobachtung erfolgte dann die tägliche Intervention mit dem Präparat HICEE Granules® der Firma Takeda Chemical Industries, das 750 mg Vitamin C enthielt.

Wie bereits in den beiden vorangegangenen Zyklen erfolgte eine Bestimmung des mitlutealen Progesteron- und Östrogensspiegels am 5., 7. und 9. Tag post menstruationem. Die Einnahme des Präparates sollte bis zum positiven Urin-Schwangerschaftstest, vermutlich einem positiven β -hCG-Nachweis, erfolgen. Angaben zur Compliance der Patientinnen wurden nicht gegeben.

Die Zielkriterien, die Beeinflussung des mitlutealen Hormonhaushaltes wie auch die Schwangerschaftsrate nach 6 Monaten, wurden nicht als diese beschrieben, waren aber zu erschließen. Die Abortrate wurde ergänzend erhoben. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte tabellarisch anhand von Mittelwerten und der Standardabweichung des Mittelwertes. Eine Verbesserung des Progesteronspiegels wurde als eine Erhöhung > 10 ng/ml definiert bzw. im Vergleich zu den vorangegangenen Zyklen mit > 5 ng/ml angegeben.

Zur Prüfung der statistischen Beurteilung wurden der Chi²-Homogenitätstest und der Student t-Test eingesetzt. Der exakte Fisher-Test diente der Signifikanzprüfung der Hormonparameter sowie der Schwangerschafts- und Abortrate. Die Studie war durch das Institutional Board der beiden beteiligten Krankenhäuser, des Sapporo Medical University Hospital und des Sapporo Toho Hospital, genehmigt. Schriftliche Einverständniserklärungen der Patientinnen lagen vor.

3.5.2. Ergebniszusammenfassung

Die Studie „**Effects of ascorbic acid supplementation on serum progesterone levels in patients with a luteal phase defect**“ untersuchte anhand von 150 Patientinnen mit Luteal-Phasen-Defekt, die randomisiert in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe aufgeteilt wurden, die Auswirkungen einer hochdosierten Vitamin C Therapie auf den Hormonhaushalt.

Hierbei konnte laut Autoren ermittelt werden, dass es durch die Ascorbinsäuregabe im dritten Beobachtungszyklus zu einem signifikanten Anstieg des Progesteron- und des Östrogenspiegels in der Interventionsgruppe gekommen war ($p < 0.01$).

Die Verbesserungsrate des Progesteronspiegels auf > 10 ng/ml bzw. um mindestens 5 ng/ml zu den Vorbestimmungen war statistisch signifikant getestet worden ($p < 0.01$).

Als statistisches Instrument war der Chi²-Homogenitäts-Test verwendet worden. So zeigten 40 von 76 Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe nach der Substitution gegenüber 10 von 46 Frauen der Kontrollgruppe eine Verbesserung des Progesteronspiegels > 10 ng/ml. Auch die Schwangerschaftsrate nach 6 Monaten war in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe, was ebenfalls mit Chi²-Homogenitäts-Test als schwach statistisch signifikant ermittelt wurde ($p = 0.0447$).

Die Abortrate unterschied sich dagegen in beiden Gruppen nicht voneinander, was mit dem exakten Fisher-Test bestimmt worden war ($p = 0.635$).

Diese Ergebnisse müssen allerdings vor dem Hintergrund zahlreicher Unklarheiten kritisch hinterfragt werden. Die fast dreijährige Rekrutierung der Patientinnen erfolgte im Rahmen des Aufsuchens der Patientinnen der Kliniken für eine Fruchtbarkeitsbehandlung.

Grundsätzlich ist daher von einer möglichen Verzerrung auszugehen, was sich auch durch die Tatsache ergibt, dass sich die Studienabbrecherinnen ausschließlich in der Kontrollgruppe fanden.

Bis auf das Alter und das Hormonprofil fehlen wesentliche Informationen wie Lebensumstände oder begleitende fruchtbarkeitseinschränkende Störungen des Patientengutes, so dass ein Selektions-Bias nicht ausgeschlossen werden kann.

Bis auf die zeitliche Erhebung der Hormonspiegel wurden keine Angaben gemacht, inwiefern diese Laborleistungen standardisiert erhoben wurden. Die Intervention mit 750 mg Vitamin C liegt deutlich über den empfohlenen europäischen Referenzwerten von 100 mg/Tag.

Aufgrund der Wasserlöslichkeit des Vitamins war eine Überdosierung zwar nicht zu befürchten, jedoch wären abdominelle oder renale Nebenwirkungen gerade bei prädisponierten Patientinnen einzukalkulieren gewesen. Die Autoren verharmlosten diesen Aspekt und betonten die kosteneffiziente nebenwirkungsfreie Anwendung von Vitamin C bei Luteal-Phasen-Defekt [22].

Angaben zu Nebenwirkungen und der Compliance der Studienteilnehmerinnen wurden nicht genannt. Ebenfalls kritisch zu bemerken ist, dass die statistische Testung der Progesteron und Östrogenwerte nicht beschrieben war. So konnte nicht geprüft werden, welcher t-Test angewandt wurde und ob das Ergebnis nachvollziehbar ist.

Insgesamt ist aber festzustellen, dass auch wenn die Studie deskriptive Mängel aufweist, es durch die Vitamin C Gabe zu einer signifikanten Verbesserung des Progesteronspiegels > 10 ng/ml, zu einer Erhöhung des Progesteron- und Östrogenspiegels und im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer signifikant höheren Schwangerschaftsrate in der Interventionsgruppe gekommen ist.

Tab. 66

Studie (Studiengröße)	Population	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Populationscharakteristika Interventionsgruppe/Kontrollgruppe	Intervention Dosierung
Hemni 2003 (150)	Patientinnen	Luteal-Phasen-Defekt, Progesteronspiegel in 2 Zyklen < 10ng/ml	Keine näheren Angaben, geplante In-vitro-Fertilisation	Altersverteilung 35,3 ± 0,4/34,1 ± 0,6	Vitamin C, 750mg/Tag

Tab. 67

Studie	Rekrutierung und Verteilung	Nachbeobachtung und Ausschlüsse	Fehler	Bemerkungen
Hemni 2003	Rekrutierung (01/1997 – 12/2000) aus Sterilitätspatientinnen des Sapporo Medical University Hospitals und des Sapporo Toho Hospital, Japan, Randomisierung nicht genannt	Nachbeobachtung bis 6 Monate nach positivem Schwangerschaftsnachweis, 28 Studienabbrecherinnen nur in Kontrollgruppe	Selektions-Bias, Attrition-Bias	

Tab. 68

Studie	Intervention	Ergebnis		Signifikanz	Bemerkungen	
Hemni 2003	Gabe von 750mg Vitamin C an Patientinnen mit Luteal-Phasen-Defekt	Prä- und Postinterventionell				
			Interventionsgruppe	Kontrollgruppe		
		E2 (pg/ml)	105,7 ± 6,7/138 ± 7,8	102,1 ± 0,78/104,3 ± 6,41	(p < 0.01)	Für Prä- und Post-Werte der Interventionsgruppe (t-Test?)
		Progesteron (ng/ml)	7,51 ± 0,22/13,27 ± 0,63	7,95 ± 0,25/8,73±0,5	(p < 0.01)	
		Verbesserungsrate (> 10ng/ml bzw. > 5ng/ml Verbesserung)	40/76	10/46	(p < 0.01)	Chi ² -Homogenitätstest
Schwangerschaftsrate	19/76 (25%)	5/46 (10,9%)	(p = 0.447)	Exakter Fisher-Test		
Fehlgeburtsrate	3/19 (15,8%)	1/5 (20%)	(p = 0.635)	Exakter Fisher-Test		

3.6. Ergebniszusammenfassung der Studie „Red cell magnesium and glutathione peroxidase in infertile women – effects of oral supplementation with magnesium and selenium“

Die wesentlichen Studiencharakteristika, die Studienqualität sowie die Studienergebnisse werden in den Tabellen 69, 70 und 71 vorgestellt, die der ausführlichen Beschreibung folgen.

3.6.1. Studiencharakteristika

Die Studie **“Red cell magnesium and glutathione peroxidase in infertile women – effects of oral supplementation with magnesium and selenium“** (1994) [30] von McLaren Howard J, Davies S und Hunnisett A untersuchte anhand einer prospektiven Kohortenstudie die Wirkung einer Magnesium- und Selensubstitution auf den Magnesiumspiegel und die Glutathionperoxidase von Erythrozyten sowie auf die Schwangerschaftsrate 12 unfruchtbarer Frauen.

Die theoretische Grundlage der Studie beruhte laut Autoren auf der wissenschaftlichen Beobachtung, dass Magnesiummangel bei Tieren unter anderem zu Unfruchtbarkeit führt und anhand der erythrozytären Magnesiumkonzentration ermittelt werden kann [30].

Die Autoren führen aus, dass eine orale Substitution von Magnesium in vorangegangenen Untersuchungen gezeigt hatte, dass nicht alle Substituierten mit einer Normalisierung ihrer Magnesiumspiegel reagierten, was als eine mögliche Selen-Unterversorgung mit Auswirkung auf die erythrozytäre Glutathionperoxidase gedeutet wurde. Statistische Überlegungen vor Studienbeginn wie auch die Rekrutierung wurden nicht beschrieben.

Die Patientinnen wurden altersgematcht in die Interventions- oder Kontrollgruppe randomisiert, die aus jeweils 6 Frauen bestanden.

Bis auf das durchschnittliche Alter von 31,7 Jahren und die nicht näher definierte Unfruchtbarkeit fehlten allgemeine Basischarakteristika sowie Ein- und Ausschlusskriterien. Die Autoren stellten fest, dass die Frauen eigenverantwortlich eine frucht- und gemüsehaltige Ernährung durchführten [30].

Die Zielkriterien waren nicht genannt, waren aber zu erschließen und beinhalteten neben intraerythrozytären Magnesium- und Glutathionspiegelnveränderungen auch die Schwangerschaftsrate.

Interventions- und Kontrollgruppe erhielten zunächst für die Dauer von 4 Monaten das Magnesiumkombinationspräparat Complex 400®, Lambert Healthcare, bestehend aus 50 mg Magnesium Aspartat, 50 mg Magnesium-Orotat und 726 mg Magnesiumoxid, was insgesamt 402 mg elementarem Magnesium entspricht. Dieses Präparat sollte 1x/Tag zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Eine weitere Substitution erfolgte mit 200 mg Magnesium-Amino-Chelat der Firma Lambert Healthcare, das ebenfalls zu einer Mahlzeit einmal pro Tag eingenommen wurde. Insgesamt wurde also 602 mg Magnesium substituiert.

Nach 4 Monaten Substitution hatten alle Studienteilnehmerinnen der Kontrollgruppe ihre Magnesiumspiegel normalisiert, wobei die hierfür genannten Referenzwerte aus einer vorangegangenen nicht-publizierten Studie stammten und 2,08–3,00 mmol/l betragen.

Die Interventionsgruppe, in der keine Veränderungen der Meßspiegel ermittelt wurden, wurde in zwei Gruppen bestehend aus jeweils 3 Frauen unterteilt.

Die Gruppe 1 beinhaltete 2 Patientinnen, die keine nachgewiesene Konzeption in den vergangenen 2 Jahren aufwiesen und eine Frau, die sich durch 4 Fehlgeburten kennzeichnete.

Gruppe 2 beinhaltete ebenfalls 2 Patientinnen, die innerhalb der letzten 2 Jahre nicht konzipiert hatten und eine Frau, die zwei Aborte in der 13. und in der 17. Schwangerschaftswoche aufwies.

Gruppe 1 und 2 erhielten für weitere 2 Monate die vorbeschriebene Magnesiumkombination, wobei Gruppe 1 noch 200 µg Selenomethionin der Firma Lambert Healthcare 1x/Tag einnehmen musste. In Monat 6 der Beobachtung erfolgte eine weitere Bestimmung der Magnesium- und Gluthadionperoxidasekonzentration. Die Gruppe 1 erhielt nun für weitere 2 Monate eine reduzierte Dosierung über 50 µg Selenomethionin und 200 mg Magnesium-Amino-Chelat, während Gruppe 2 wie zuvor Gruppe 1 hochdosiert substituiert wurde.

Nach 2 Monaten erfolgte eine weitere Messung der intraerythrozytären Zielgrößen. Die Gruppe 2 wurde nun ebenfalls über 2 Monate mit einer reduzierten Dosis über 50 µg Selenomethionin und 200 mg Magnesium-Amino-Chelat substituiert, wobei mit Ende dieses Zeitraumes die Studie mit einer Abschlussmessung beendet wurde. Angaben zur Compliance wurden nicht gegeben.

Die Bestimmung der intraerythrozytären Magnesium- und Gluthadionperoxidasekonzentration erfolgte aus venösem Blut bis 1,5 Std. nach Abnahme aus der Cubitalvene. Besondere Vorschriften innerhalb welchen Zeitraumes und zu welcher Tageszeit die Blutabnahmen erfolgten, wurden nicht angegeben.

Die Ermittlung des intraerythrozytären Magnesiumspiegels erfolgte nach einer Methode von Abraham und Lubran sowie Howard mithilfe eines Pye Lubrican Pu 9000 Atomspektrophotometer (Abraham GE 1981), (Howard J 1990).

Die Standardisierung erfolgte mit Spectrosol®, Merck Ltd. Dagenham, Essex und mit dem kommerziellen Qualitätskontrollserum, Seronorm®, Nycomed Ltd. Birmingham. Der interpersonelle Variationskoeffizient wurde mit < 2% angegeben.

Der Gluthadionperoxidasespiegel wurde nach Pleiban et al. ermittelt (Pleiban PA et al. 1982). Der interpersonelle Variationskoeffizient betrug laut Autoren < 5%.

Die Auswertung erfolgte anhand von Balkendiagrammen, in denen die Mittelwerte und z.T. auch die Standardabweichungen der Mittelwerte eingetragen waren. Die statistische Signifikanz wurde mittels t-Test geprüft.

Es finden sich keine Angaben zu schriftlichen Einverständniserklärungen der Studienteilnehmerinnen. Die Studie wurde finanziell unterstützt durch die Biolab Resources Foundation sowie durch die Patientinnen. Desweiteren stellte die Firma Lotus © Software zu Verfügung.

3.6.2. Ergebniszusammenfassung

Die Studie **“Red cell magnesium and glutathione peroxidase in infertile women – effects of oral supplementation with magnesium and selenium”** untersuchte anhand von Frauen mit Unfruchtbarkeit in der Vorgeschichte die Wirkung von Magnesium- und Selensubstitution auf die intraerythrozytären Magnesium- und Gluthadionperoxidasespiegel als Marker für oxidative Schädigung sowie die Auswirkungen auf die Konzeptionsrate.

Die Ergebnispräsentation in Balkendiagrammen erlaubte nicht die detaillierte Wiedergabe der Einzelwerte, es konnten lediglich die in Schriftform angegebenen Mittelwerte und Standardabweichungen präsentiert werden.

In der ersten Phase der Intervention, in der Interventions- wie auch Kontrollgruppe Magnesium für 4 Monate erhalten hatten, zeigte sich eine Erhöhung des intraerythrozytären Magnesiumspiegels von $1,87 \pm 0,07$ mmol/l auf $1,98 \pm 0,07$ mmol/l, was nicht signifikant war. Die Kontrollgruppe dagegen zeigte eine statistisch signifikante Erhöhung von $1,88 \pm 0,7$ auf $2,53 \pm 0,24$ ($p < 0.0001$).

Die Ergebnisse für Gluthadionperoxidaseveränderungen nach 4 Monaten Magnesiumintervention, zeigten für die Interventionsgruppe 56 u/g Hämoglobin $\pm 7,80$ auf 85 u/g Hämoglobin $\pm 7,02$, was ebenfalls hoch signifikant war ($p < 0.0001$).

Die Ausgangswerte wurden jedoch nicht beschrieben.

In zwei weiteren Diagrammen wurden die Ergebnisse nach 2 weiteren Monaten Selensubstitution der Gruppe 1 und 2 verglichen, was allerdings aufgrund der ungenauen tabellarischen Darstellung nicht eindeutig differenziert werden konnte. Angaben im Text, auch zur Signifikanz, fehlten.

In einem weiteren Diagramm war auch Zahlenmaterial angegeben, so dass ein Vergleich zwischen den Werten vor und nach Selenintervention der Gruppe 1 möglich war. Die mittlere Differenz der intraerythrozytäre Magnesiumkonzentration betrug vor Intervention 1.98 ± 0.07 , nach Intervention 0.26 ± 0.30 , was vermutlich einem Tippfehler und wohl 2.26 ± 0.30 entsprach. Laut Autoren war dies signifikant ($p < 0.001$).

Besser abgrenzbar waren die graphisch dargestellten Ergebnisse der Gruppe 2, die ebenfalls Selen für 2 Monate erhalten hatte. Es zeigte sich eine Erhöhung der Magnesium- und Gluthadionperoxidasespiegel, was aber nicht als Mittelwerte mit Standardabweichungen und Signifikanzen in Textform wiedergegeben wurde.

In einem weiteren Balkendiagramm wurden die Ergebnisse der Gruppen nach reduzierter Magnesium und Selensubstitution dargestellt, welche aber nicht im Einzelnen voneinander differenziert werden konnten. Angaben in Textform fanden sich hierzu nicht.

Alle 12 Frauen hatten nach Normalisierung ihrer Magnesiumspiegel innerhalb 8 Monate konzipiert und konnten die Schwangerschaften regelrecht beenden.

Die grundsätzliche Fragestellung der Studie wie auch die Überprüfung anhand der Bestimmung der intraerythrozytären Magnesium- und Gluthadionperoxidasespiegel wurde von den Autoren nicht eindeutig wissenschaftlich belegt.

Auch die Studie selbst weist einige methodische Mängel auf, wie etwa die kleine Anzahl an Beobachtungseinheiten, die unklare Rekrutierung und Randomisierung.

Die Basischarakteristika der Frauen waren bis auf das durchschnittliche Alter nicht genannt, auf eine Dokumentation der Ernährungsgewohnheiten ist von Seiten der Autoren bewusst verzichtet worden.

Lediglich im Rahmen der Selensubstitution und der Aufspaltung wurden Angaben zur gynäkologischen Vorgeschichte gegeben.

Auch die Ergebnisse sind in der Art und Weise ihrer Präsentation nur schwer lesbar und z.T. aufgrund fehlender Differenzierbarkeit nicht interpretierbar, so dass eine entsprechende Prüfung unmöglich ist. Vielfach wurden Mittelwerte und Standardabweichungen nur bei statistischer Signifikanz angegeben. Die Verwendung des t-Tests setzt zudem voraus, dass eine Normalverteilung der untersuchten Merkmale vorliegt.

Insgesamt ist diese Studie methodisch so mangelbehaftet, dass den Konzeptionen aller Studienteilnehmerinnen keinerlei Relevanz zugeschrieben werden kann.

Tab. 69

Studie (Studiengröße)	Population	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Populationscharakteristika Interventionsgruppe/Kontrollgruppe	Intervention Dosierung
Mc Laren Howard J 1994	Patientinnen	„Unerklärliche Unfruchtbarkeit“	Keine Angaben	Alter, Mittelwert 31,7	Magnesiumkombination 602 mg, Selenomethionin 200 µg

Tab. 70

Studie	Rekrutierung und Verteilung	Nachbeobachtung und Ausschlüsse	Fehler	Bemerkungen
Mc Laren Howard J 1994	Keine Angaben zur Rekrutierung oder Verteilung	Keine Angaben zu Studienabbrecherinnen oder Nachbeobachtung	Selektions-Bias	Studiengröße zu klein gewählt

Tab. 71

Studie	Intervention	Ergebnis		Signifikanz	Bemerkungen	
		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe			
Mc Laren Howard J 1994	Aufspaltung der 12 Patientinnen in Interventions- und Kontrollgruppe, nach Normalisieren der Mg-Werte der Kontrollgruppe, Unterteilung der Interventionsgruppe in 2 Gruppen je 3 Patientinnen, die 602 mg Magnesium und 200 µg Selen nach einem definierten Schema erhielten	Mittlere Mg-Konzentration, intraerythrozytär (mmol/l)		(p < 0.0001) (t-Test)	t-Test aufgrund kleiner Studiengröße und fraglicher Normalverteilung ungeeignet	
		Präinterventionell	1,87 ± 0,07			1,88 ± 0,7
		Postinterventionell	1,98 ± 0,07			2,53 ± 0,24
		Gluthadionperoxidase, intraerythrozytär (u/g)		(p < 0.0001) (t-Test)	Keine Angaben zu präinterventionellen Werten	
		Postinterventionell	55 ± 6,99			78 ± 4,84
		Konzeptionsrate, nach 8 Monaten				
			6/6	6/6		

3.7. Ergebniszusammenfassungen der Studie „Schilddrüsenfunktionsstörungen und Sterilität der Frau“

Die wesentlichen Studiencharakteristika, die Studienqualität sowie die Studienergebnisse werden in den Tabellen 72, 73 und 74 vorgestellt, die der ausführlichen Beschreibung folgen.

3.7.1. Studiencharakteristika

Die Studie „**Schilddrüsenfunktionsstörungen und Sterilität der Frau**“ (1993) [32] von Bals-Pratsch M, Schober O, Hanker HP, de Geyter C und Schneider HPG analysierte anhand einer prospektiven Kohortenstudie mit Kontrollgruppe Assoziationen zwischen biochemischen und morphologischen Schilddrüsenpathologien so wie auch Fertilitätsstörungen.

Darüber hinaus wurde die Wirkung einer Jodid und/oder L-Thyroxintherapie auf die Konzeptionsrate latent hypothyreoter Frauen untersucht. Statistische Überlegungen vor Studienbeginn wurden nicht beschrieben. Die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen erfolgte im Rahmen einer Vorbereitung zur ovariellen Stimulation am Universitätsklinikum Münster in einem Zeitraum von 10 Monaten.

Insgesamt konnten 118 infertile Frauen für die Kohorte und 50 Frauen für die Kontrollgruppe gewonnen werden. Angaben zur Rekrutierung der Kontrollen fanden sich nicht. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Beobachtungsgruppe wurden, bis auf das Vorliegen eines mehrjährigen Kinderwunsches, nicht genannt.

Die Studienteilnehmerinnen der Kontrollgruppe mussten mindestens Primipara nach Spontankonzeption sein, wobei der Partus maximal 1 Jahr zurückliegen und keine erneute Gravidität vorliegen durfte.

Die Kohorte kennzeichnete sich durch das mediane Alter von 30 Jahren mit einer Breite von 24-40 Jahren. 26,1% der Frauen (n = 31) zeigten einen Nikotinabusus. 22 Patientinnen hatten eine L-Thyroxin-Vorbehandlung erhalten, wovon sich 3 Patientinnen durch Zustand nach Strumaresektion charakterisierten.

19 Frauen waren aufgrund einer latenten Hypothyreose vorbehandelt, wobei aber keine Angaben zur Definition gegeben wurden. Die Medikationen mit L-Thyroxin und Dopaminagonisten musste mindestens 6 Wochen vor Diagnostik abgesetzt worden sein. Die Kontrollgruppe beinhaltete 50 Frauen, deren medianes Alter 33 Jahre betrug (24-39 Jahre). 32% der Frauen (n = 16) gaben einen Nikotinabusus an. 4 Frauen hatten eine L-Thyroxin-Vorbehandlung, davon lag bei 2 Teilnehmerinnen ein Zustand nach Strumaresektion vor. 9 Teilnehmerinnen der Kontrollen nahmen orale Kontrazeptiva zu sich. Der Durchschnitt der Frauen hatte bereits 2 Kinder geboren.

Die Zielkriterien der Studie waren nicht genannt und auch schwer erschließbar.

Die Intervention erfolgte an Patientinnen mit einer Struma und/oder einer erhöhten Jodavidität bzw. einem TSH > 20 µU/ml, was als latente Hypothyreose definiert wurde. Die Intervention bzw. Substitution der Frauen erfolgte mit Jodid 100 und/oder 100 µg bzw. 75-100 µg L-Thyroxin, wobei genauere Beschreibungen welche Patientinnen welche Dosierung und Kombination erhielten, fehlen. Die Compliance der Patientinnen wurde nicht beschrieben. Definiert war eine Struma als ein Schilddrüsenvolumen ≥ 18 ml, was mithilfe eines 7,5 MHz Linear-Scanners und Berechnung als Rotationsellipsoid bestimmt wurde.

Die Schilddrüsenszintigraphie erfolgte nur an der Gruppe der infertilen Frauen und wurde mit ^{99m}Tc –Pertechnat durchgeführt. Eine erhöhte Jodavidität als Zeichen eines Jodmangels war definiert als eine erhöhte ^{99m}Tc –Pertechnat Aufnahme von $\geq 3,5\%$.

Eine Schilddrüsenfunktionstestung wurde nur bei den Sterilitätspatientinnen durchgeführt und erfolgte durch TSH-Bestimmung basal und 30 min nach i.v. Gabe von 200 μg Relefact TRH®, Hoechst.

In der Kontrollgruppe wurde initial nur eine TSH-Bestimmung durchgeführt. Die hormonelle Schilddrüsenfunktionsdiagnostik umfasste Trijodthyronin (T3), Thyroxin (T4), Thyroxin-bindendes Globulin (TBG), Autoantigene gegen die thyreoidale Peroxidase (Anti-TPO), Mikrosomale Schilddrüsenantigen Antikörper (MAK), TSH-Rezeptor Autoantikörper (TRAK) und Thyroglobulin-Autoantikörper (TK). Diese Laborparameter wurden in der Follikelphase der Patientinnen abgenommen, genauere Angaben fehlen jedoch.

Die LH- und Prolaktin-Bestimmung erfolgte bei den Patientinnen postmenstruell durch Bestimmung mithilfe kommerzieller Fluoroimmunoassay, Wallac ©, Finnland und Radioimmunoassay, Amersham Buchler, Braunschweig.

Die Bestimmung des LH und des Prolaktins der Kontrollgruppe erfolgte mitluteal bei basaler und stimulierter Prolaktinausschüttung 25 min nach i.v. Gabe von Metoclopramid.

Die Ergebnisse wurden tabellarisch und anhand von graphischen Darstellungen von Mittelwerten und Standardabweichungen sowie Punktwolken dargestellt.

Für die statistische Auswertung wurde Statgraphics, STSC, Inc., Rockville, Maryland, USA unter Verwendung eines Testes für zwei Stichproben durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde als $p < 0.05$ definiert.

Angabe zu schriftlichen Einverständniserklärungen der Studienteilnehmerinnen sowie des Ethischen Komitees der Universität fanden sich nicht.

3.7.2. Ergebniszusammenfassung

Die Studie **“Schilddrüsenfunktionsstörungen und Sterilität der Frau“** untersuchte anhand von 168 Patientinnen im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie mit Kontrollgruppe das Auftreten verschiedener pathologischer Schilddrüsenmorphologien sowie auch die Wirkung einer Intervention mit L-Thyroxin und Jodid auf die Konzeptionsrate hypothyreoter Studienteilnehmerinnen.

So wurde bei 118 Sterilitätspatientinnen in 2 Fällen eine behandlungsbedürftige Hyperthyreose und bei einer weiteren Patientin eine primäre Hypothyreose festgestellt werden. Bei 29 von 110 Patientinnen konnten durchschnittliche TSH-Werte $\geq 12,5 \mu\text{U/ml}$ und damit eine latente Hypothyreose diagnostiziert werden, wobei nur 11 Patientinnen ein Schilddrüsenvolumen $> 18 \text{ ml}$, definitionsgemäß eine Struma, zeigten. Schilddrüsenantikörper-positiv waren 18 Patientinnen. Die ergänzende Tabelle in der nach Schilddrüsenvolumen das ^{99m}Tc -Uptake sowie die einzelnen Laborparameter dem aufsteigenden TSH-Wert gegenübergestellt wurden, beinhaltet allerdings nur 106 Patientinnen.

Angaben zu Studienabbruchern bzw. Ausschlüssen fanden sich aber nicht. Die Autoren formulierten, dass 57 Patientinnen eine euthyreote Struma aufwiesen, wobei die tabellarischen Angaben nur 54 Frauen wiedergaben.

Von dieser Gruppe konnten bei 43 Patientinnen ein TSH-Wert $< 12,5 \mu\text{U/ml}$ und damit bei bestehender Struma kein auffälliger TSH-Wert nachgewiesen werden. Echographische Muster wiesen laut Autoren 33 Patientinnen auf, wobei nicht benannt wurde, wodurch sich diese Frauen weiter kennzeichneten. Angaben zur Signifikanz fehlen ebenfalls.

Die $^{99\text{mTc}}$ -Uptake bzw. Jodavidität wurde graphisch dargestellt, wobei sich eine Assoziation zwischen zunehmendem Schilddrüsenvolumen und Jodavidität zeigte.

Im Vergleich zwischen Struma und Nicht-Struma Patientinnen konnte eine abnehmende Tendenz zwischen TSH-Anstieg und Jodavidität ermittelt werden. Es konnte keine Abhängigkeit zwischen basalen und stimulierten Prolaktin- oder LH-Werten gezeigt werden. Auch hier ergaben sich aus der Punktwolke keine erklärenden oder ergänzenden Informationen, zumal die Prolaktin und TSH-Werte nach Metoclopramid bzw. TRH-Stimulation gemeinsam auf der x-Achse aufgetragen wurden.

Laut Methodik erhielten die fertilen Frauen, also die Kontrollgruppe, einen Dopaminantagonisten, während die Sterilitätspatientinnen sich dem TRH-Stimulationstest unterziehen mussten. Es ist unklar, warum Beobachtungs- und Kontrollgruppe gemeinsam graphisch ausgewertet wurden.

Die sonographisch ermittelten Schilddrüsenvolumina, wobei auch hier nur 111 Sterilitätspatientinnen und 50 Kontrollen dargestellt wurden, zeigte ein durchschnittliches Volumen von 15,6 ml, was gegenüber dem durchschnittlichen Volumen der infertilen Frauen um 5,4 ml geringer war. Dieses Ergebnis wurde als statistisch signifikant angegeben ($p < 0.03$).

16 Frauen der Kontrollgruppe litten unter einer Struma oder unter anderen morphologischen Auffälligkeiten wie Knoten.

Die Sterilitätspatientinnen mit Struma oder erhöhter Jodavidität erhielten 100 μg Jodid und/oder 100 μg L-Thyroxin, was abhängig von Gewicht und Ernährungsgewohnheiten vermutlich keiner vollständigen Substitution entspricht. Unter dieser Behandlung konzipierten 10 Patientinnen. Angaben, welche Frauen in diese Subgruppe gehörten, finden sich nicht. Allerdings wurde dieses Ergebnis keiner Schwangerschaft der Subgruppe der hypothyreoten Patientinnen, die ausschließlich mit 75-100 μg L-Thyroxin behandelt wurden, gegenüber gestellt. Angaben zur Signifikanz fehlen.

Insgesamt konzipierten 13 Patientinnen innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren gegenüber 14 Patientinnen, die durch den Einsatz reproduktionsmedizinischer Maßnahmen empfangen.

Neben der unklaren Methodik dieser Studie sowie auch der schwer nachvollziehbaren Auswertungsstrategie, müssen weitere Punkte als mögliche Fehlerquellen aufgezeigt werden.

So ist die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen, vor allem der Kontrollen, unklar. Die Basischarakteristika der Sterilitätspatientinnen wurden nicht berücksichtigt, was aber hinsichtlich der verschiedenen Möglichkeiten einer Fertilitätseinschränkung eine Berücksichtigung hätte finden müssen.

Darüber hinaus blieb unberücksichtigt, dass 9 der 50 Kontrollen orale Kontrazeptiva einnahmen, was zu einer Erhöhung des Gesamt-Tyroxins führt. Dies macht wiederum Vergleiche mit den Sterilitätspatientinnen, die vermutlich keine Kontrazeptiva zu sich nahmen, unmöglich.

Unklar ist auch, warum die einzelnen Hormonparameter wie LH und Prolaktin in der Beobachtungsgruppe methodisch anders bestimmt wurden als in der Kontrollgruppe. Auch der Zeitpunkt der Bestimmung wich innerhalb der beiden Gruppen voneinander ab. Es kann nur gemutmaßt werden, inwiefern sich die Sterilitätspatientinnen noch durch weitere Parameter von den Kontrollen unterscheiden. Auch die statistische Aufbereitung wurde nicht ausreichend dokumentiert, was eine entsprechende Prüfung, wie etwa die Signifikanz ermittelt wurde, unmöglich macht. Aufgrund der Fehlerquellen und der fehlenden Dokumentation können die Studienergebnisse nicht weiter berücksichtigt werden.

Tab. 72

Studie (Studiengröße)	Population	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Populationscharakteristika Interventionsgruppe/Kontrollgruppe	Intervention Dosierung
Bals-Praatsch 1990 (168)	Patientinnen	Alter 22-40 Jahre, Beobachtungsgruppe: Kinderwunsch Kontrollgruppe: Keine Fertilitätseinschränkung (mind. ein Partus nach Spontankonzeption, letzter Partus vor mind. 1 Jahr, keine bestehende Gravidität)	Keine Angaben	Altersgruppenverteilung 22-40/24-39 Medianes Alter 30/33 L-Thyroxin-Vorbehandlung 22/4 Orale Kontrazeptiva 0?/9	100 µg Jodid und /oder 100 µg L-Thyroxin

Tab. 73

Studie	Rekrutierung und Verteilung	Nachbeobachtung und Ausschlüsse	Fehler	Bemerkungen
Bals-Praatsch 1990	Keine Angaben zur Rekrutierung oder Verteilung	Keine Angaben zu Studienabbrecherinnen, Nachbeobachtung	Selektions-Bias, Attrition-Bias, Detektions-Bias	Vielfach fehlende Angaben

Tab. 74

Studie	Intervention	Ergebnis			Signifikanz	Bemerkungen
Bals-Praatsch 1990	Erhebung morphologischer und endokrinologischer Schilddrüsenpathologien und Therapie der Sterilitätspatientinnen mit Struma oder erhöhter Jodavidität durch Thyroxin und/oder Jodid	Beobachtungsgruppe Schilddrüsenvolumina (ml) Intervention Sterilitätspatientinnen (Struma/latente Hypothyreose) Schwangerschaftsrate	15,6 L-Tyroxin und/oder Jodid 10	Kontrollgruppe 21,0 L-Tyroxin 0	(p = 0.03) t-Test? Keine Angaben	Übrige Ergebnisse der Beobachtungsgruppe wurden nur dokumentiert, nicht mit Kontrollgruppe verglichen; keine weiteren Signifikanzen

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Ergebnisse

Insgesamt wurden durch die Analyse von 13 Studien 90010 Studienteilnehmerinnen in dieser systematischen Übersichtsarbeit untersucht.

Aufgrund der klinischen als auch methodischen Heterogenität der Studien war eine Metaanalyse nicht möglich, so dass eine kritische Einzelprüfung der untersuchten Studienergebnisse durchgeführt wurde. Hierbei zeigte sich, dass kein Ergebnis vorbehaltlos übernommen werden konnte.

Neben methodischen Unklarheiten waren es überwiegend die fehlende Dokumentation wie beispielsweise die Rekrutierung, Anzahl der Studienabbrecher oder auch die statistischen Nachweißverfahren, die eine Beurteilung der Studienergebnisse erschwerte.

Die einzelnen hervorzuhebenden Studienergebnisse, die durch weitere Studien verifiziert werden sollten, werden nachfolgend mit Verweis auf die ausführliche Beurteilung dargestellt.

Die Doppelveröffentlichung der randomisiert kontrollierten Studie von Czeizel et al. [17, 36] untersuchte die Auswirkung einer Multivitaminsubstitution auf die Konzeptionsrate von Probandinnen und verglich diese mit denen der Placebogruppe.

Es konnte eine Erhöhung der Schwangerschaftsrate der Interventionsgruppe dargelegt werden. Dieses Ergebnis ist trotz fraglicher Auswertungsstrategien nach jeweiligem Ein- und Ausschluß der im ersten Monat der Substitution konzipierten Frauen hoch bis schwach signifikant.

Unklar ist auch die Zahl der Studienabbrecher, die in den beiden Veröffentlichungen verschieden angegeben waren. Inwiefern sich die Nicht-Berücksichtigung der Studienabbrecherinnen auf die ermittelten Ergebnisse ausgewirkt hat, kann nicht beurteilt werden.

Die Veröffentlichungen von Cavarro et al. [10, 13, 25, 26] untersuchten verschiedene Faktoren auf ihre präventive Wirkung bei Ausbildung einer ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit. Hierbei konnte in der Veröffentlichung, in der die Assoziation zwischen Multivitamin- und B-Vitamineinnahme [10] und dem Auftreten einer ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit untersucht wurde, gezeigt werden, dass es Hinweise auf mögliche Effekte einer Vitaminsubstitution zur Vermeidung dieser Form der Fruchtbarkeitsstörung gibt.

Ähnliche Ergebnisse konnten Cavarro et al. ebenfalls für die mögliche Wirkung von Eisen, speziell nicht-tierischem Eisen, zeigen [13].

Durch die Einbettung der Studie in die Nurses Health Study II zeichnete sich die Studie durch ihre Größe und ihre umfassende Erhebung der verschiedensten Einflußfaktoren aus.

Zu berücksichtigen ist jedoch, dass sich die Veröffentlichungen jeweils auf eine Kohorte von Krankenschwestern beziehen, die nach verschiedenen Schwerpunkten ausgewertet wurden. Durch die Einschlußkriterien wurden zudem nur verheiratete Frauen zwischen 24-42 Jahre in die Beobachtung eingeschlossen, wenn ausreichend Informationen zu den Ernährungsgewohnheiten vorlagen.

Die Auswertung der Studienergebnisse der Kohortenstudien, die sich mit den Auswirkungen einer B-Vitaminsubstitution auf die Schwangerschaftsrate wie auch auf den Homocysteinspiegel, der bei Erhöhung als Risikofaktor für verschiedenste Schwangerschaftskomplikationen angesehen wird, erlaubt ebenfalls keine eindeutigen Aussagen (Quere I et al. 2001), (Eskes TK 2000), (Stegers-Theunissen RPM et al. 2004).

Die Interventionsstudie von Leeda et al. [38], in denen die Wirkung einer B-Vitaminsubstitution auf Patientinnen mit vorangegangenen Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie und fetaler Wachstumsretardierung demonstriert werden sollte, konnte zeigen, dass es zu einer deutlich signifikanten Reduktion des Homocysteinspiegels gekommen war. Die fehlenden Basis- und Ernährungscharakteristika erlauben aber keine Aussagen darüber, ob der beobachtete Effekt tatsächlich auf die hochdosierte Intervention zurückzuführen ist. Dies kann aber auch nicht ausgeschlossen werden.

Die Interventionsstudie von Kilidag et al. [23], in der B-Vitamine wie auch Metformin Patientinnen mit Polycystischen Ovar Syndrom verabreicht wurden, konnte zeigen, dass es unter B-Vitaminen zu einem deutlicheren Abfall des Homocysteinspiegels als unter Folatkombinationssubstitution gekommen war.

Die Studie ist trotz ihres guten methodischen Ansatzes aufgrund der geringen Studiengrösse, die in einer Gruppe noch unter der zuvor ermittelten notwendigen Teilnehmerzahl lag und aufgrund der fraglichen Verwendung von ANOVA nur eingeschränkt beurteilbar.

Die Kohortenstudie von Ronnenberg et al. [12] konnte zeigen, dass es positive Assoziationen zwischen erhöhten Vitamin B6-Konzentrationen und dem relativen Risiko für eine Konzeption gab. Auch war das Risiko einer Konzeption als auch einer Schwangerschaft für Frauen, die eine Unterversorgung für B6, B12 und Folsäure aufwiesen, 70-80% niedriger. Trotz der detaillierten Studienplanung limitieren methodische Einschränkungen dieses Ergebnis, wurde doch nur einmalig zu Beginn der Beobachtung der Vitamin- und Homocysteinstatus erhoben. Auch fand die Studie ausschließlich anhand chinesischer Textilarbeiterinnen statt.

Die Kohortenstudie mit Kontrollgruppe von Hemni et al. [22], in der Patientinnen mit Polycystischem Ovar Syndrom eine hochdosierter Vitamin C Substitution erhielten, konnte zeigen, dass es in der Interventionsgruppe zu einer signifikanten Erhöhung des Progesteronspiegels > 10 ng/ml und zu einer signifikant höheren Schwangerschaftsrate als in der Kontrollgruppe gekommen war.

Trotz fehlender Basischarakteristika und des Wegfalls von Studienteilnehmerinnen, ausschließlich in der Kontrollgruppe, ist die Studienqualität nicht so limitierend, als dass der beobachtete Effekt nicht auf die Intervention zurückgeführt werden kann.

Trotz fehlender methodischer Qualität und Präzision der Studien, die generelle Aussagen dieser Übersichtsarbeit unmöglich machen, finden sich schwache Hinweise auf mögliche Wirkungen von Mikronährstoffen auf die weibliche Fruchtbarkeit.

Hierbei bedeutend ist auch, dass neben gesunden Probandinnen auch Patientinnen mit Fruchtbarkeitsstörungen untersucht wurden und auch unter diesen Bedingungen die entsprechend beschriebenen Effekte nachweisbar waren.

Eine mögliche positive Beeinflussung der weiblichen Fruchtbarkeit durch eine Mikronährstoffsubstitution, auch bei infertilen Patientinnen, kann damit nicht kategorisch ausgeschlossen werden, konnte aber in dieser Arbeit nicht hinreichend evident gezeigt werden.

Die Qualität der vorliegenden Übersichtsarbeit ist unter anderem auch dadurch begrenzt, dass im Rahmen der orientierenden Studiensuche vor Protokollerstellung deutlich wurde, dass es insgesamt nur wenige Veröffentlichungen und auch nur von mässiger Evidenz gab. Dies limitiert auch die Diskussionsgrundlage der ermittelten Ergebnisse.

Daher entschied sich das Reviewerteam, abweichend von den Empfehlungen der Cochrane Collaboration, auch Kohortenstudien mit in die Bewertung einzuschließen, um so ggf. Hinweise auf mögliche Effekte zu erhalten. Die klinische Heterogenität erlaubte keine entsprechenden Auswertungen in den Subgruppen, so dass lediglich eine gemeinsame Auswertung nach ähnlichen klinischen Parametern erfolgen konnte.

Eine mögliche weitere Begrenzung der Aussagefähigkeit der Arbeit ergibt sich aus der Tatsache, dass der erste Schritt der Studiensuche ausschließlich durch den ersten Reviewer erfolgte. Durch die umfassende Suche mittels verschiedenster Suchbegriffe ergaben sich aber im Verlauf immer wieder Mehrfachnennungen von Studien, so dass die Möglichkeit relevante Studien nicht eingeschlossen zu haben, als gering eingeschätzt wird.

4.2. Schlussfolgerung

Aufgrund der geringen Aussagekraft der untersuchten Studien können aufgrund der strengen Reviewkriterien keine generellen Aussagen oder Therapieempfehlungen formuliert werden. Allerdings ergeben sich Hinweise, dass weitere Forschungsbemühungen durchaus förderlich zur Klärung spezifischer Fragestellungen sein könnten.

Grundsätzlich wäre es wünschenswert, wenn diese Anstrengungen im Rahmen möglichst evidenzhoher Studien erfolgen würden.

Zu berücksichtigen wäre auch, ob generelle Effekte untersucht werden sollen, die an Probandinnen anhand einer randomisiert-kontrollierten Studie erfolgen könnten oder ob spezifische Effekte einer Vitaminsubstitution auf eine Fruchtbarkeitsstörung untersucht werden sollen.

Im Rahmen von Kohortenstudien wäre eine altersangepasste Kontrollgruppe gerade aufgrund des altersabhängigen Faktors Fruchtbarkeit vorteilhaft.

Empfehlenswert wäre auch die konsequente Erhebung und Verfolgung von Basischarakteristika, von Ernährungsgewohnheiten sowie möglicher Begleit- und Störfaktoren. Darüber hinaus zu bedenken wäre auch ein Einbezug bzw. die Erhebung der einzelnen fertilitätbestimmenden Parameter des Partners der Studienteilnehmerinnen wie auch Anzahl und Zeitpunkt des Geschlechtsverkehrs.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit umfasst eine systematische Literaturanalyse von Studien, die eine Mikronährstoffsubstitution und deren Wirkung auf die Fruchtbarkeit von 90 010 Frauen untersuchten. Nach Durchsicht von 17 412 Literaturstellen und eines systematischen Auswahlprozesses konnten 13 Studien, die den zuvor festgelegten Einschlusskriterien entsprachen, ermittelt werden. Die Auswertung der Studien erfolgte aufgrund der klinischen als auch statistischen Heterogenität qualitativ und soweit möglich gruppiert nach methodischen und klinischen Schwerpunkten.

Keine der untersuchten Studienergebnisse war uneingeschränkt verwertbar. Dennoch läßt sich als generelle Aussage festhalten, dass die untersuchten Studien trotz ihrer geringen Evidenz Hinweise auf mögliche Wirkungen von Mikronährstoffen auf die weibliche Fruchtbarkeit geben. Ursächlich für die geringe Studienqualität waren neben methodischen Fehlerquellen auch Dokumentationslücken, so dass sich hieraus keine qualifizierten Therapieempfehlungen ableiten lassen. Die einzelnen hervorzuhebenden Studienergebnisse, die durch weitere Studien verifiziert werden sollten, werden nachfolgend mit Verweis auf die ausführliche Beurteilung dargestellt.

Trotz fraglicher Auswertungsstrategien konnte in der Doppelveröffentlichung der randomisiert kontrollierten Studie von Czeizel et al. [17, 36] eine signifikante Erhöhung der Schwangerschaftsrate der Interventionsgruppe, die ein Multivitaminpräparat erhalten hatten, dargelegt werden.

Auch in der Kohortenstudie von Cavarro et al. [10, 13, 25, 26], in der die Assoziation zwischen Multivitamin- und B-Vitamineinnahme [10] und dem Auftreten einer ovulationsbedingten Unfruchtbarkeit untersucht wurde, konnte gezeigt werden, dass es Hinweise auf mögliche Effekte einer Vitaminsubstitution zur Vermeidung dieser Form der Fruchtbarkeitsstörung gibt. Ähnliche Ergebnisse konnten Cavarro et al. ebenfalls für die mögliche Wirkung von Eisen, speziell nicht-tierischem Eisen, zeigen [13].

Die fehlenden Basischarakteristika erlaubten bezüglich der Interventionsstudie von Leeda et al. [37], in denen die Wirkung einer B-Vitaminsubstitution auf den Homocysteinspiegel wie auch die Schwangerschaftsrate demonstriert werden sollte, die Aussage, dass es zu einer signifikanten Reduktion des Homocysteinspiegels gekommen war.

Die Interventionsstudie von Kilidag et al. [23], in der B-Vitamine als auch Metformin Patientinnen mit Polycystischen Ovar Syndrom verabreicht wurden, konnte zeigen, dass es unter B-Vitaminen zu einer deutlicheren Absenkung des Homocysteinspiegels als unter Folatkombinationssubstitution gekommen war.

Die Kohortenstudie von Ronnenberg et al. [12] konnte zeigen, dass es positive Assoziationen zwischen erhöhten Vitamin B6 Konzentrationen und dem Risiko für eine Konzeption gab. Auch war das Risiko einer Konzeption wie auch einer Schwangerschaft für Frauen, die eine Unterversorgung für B6, B12 und Folsäure aufwiesen, 70-80% niedriger. Diese Ergebnisse waren durch die ausschließliche Beobachtung chinesischer Textilarbeiterinnen limitiert.

Trotz unzureichender Dokumentation konnte in der Studie von Hemni et al. [22] gezeigt werden, dass es unter hochdosierter Vitamin C Gabe zu einer deutlich signifikanten Erhöhung des Progesteronspiegels > 10 ng/ml und zu einer signifikant höheren Schwangerschaftsrate als in der Kontrollgruppe gekommen ist.

6. Literaturverzeichnis und Anhang

6.1. Literaturverzeichnis

Abraham GE, Lubran M (1981): Serum and red cell magnesium levels in patients with premenstrual syndrome. In: *Am J Clin Nutr*, H. 34, S. 2364–2366.

Abumrad NN, Schneider AJ, Steel D, Rogers LS (1981): Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. In: *Am J Clin Nutr*, H. 34, S. 2551–2559.

Ahmed F, Bamji MS, Iyengar L. (1975): Effect of oral contraceptives agents on vitamin nutrition status. In: *J Reprod Med*, H. 28, S. 606–615.

American College of Obstetrics and Gynecology (2002): Infertility. *Precis: an update in gynecology and obstetrics*. In: *Reprod Endocrinol*.

Anderson RA (1998): Chromium, glucose intolerance and diabetes. In: *J Am Coll Nutr*, H. 17, S. 548–555.

Anke M, Glei M, Groppe B, Rotner C, Gonzales D (1998): Mengen-, Spuren- und Ultraspurenelemente in der Nahrungskette. In: *Nova Acta Leopold*, H. 79, S. 157–190.

Araki A, Sako Y (1987): Determination of free and total homocystein in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. In: *J Chromat*, H. 422, S. 43–52.

Arthur JR, Beckett GJ, Mitchell JH (1999): The interactions between selenium and iodine deficiencies in men and animals. In: *Nutr Res Rev*, H. 12, S. 55–73.

Auerbach L, Rosen AC, Hafner E, Vaclavik I, Obwegeser R, Asseryanis E, Rosen HR, Moroz C (1999): Früherkennung fetaler Wachstumsretardierung durch Bestimmung des plazentaren Isoferritins. In: *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau*, H. 39, S. 195–198.

Bässler KH (1988): Vitamin A und Retinoide. In: *DAZ*, H. 128, S. 2665.

Beard JL (2000): Iron requirements in adolescent females. In: *J Nutr*, H. 130.

Belsey MA (Hg.) (1988): Infertility: prevalence, etiology and natural history. Unter Mitarbeit von Brachen M: Yale University Press (*Epidemiology of Perinatal Disorders*).

Bender DA, Bender AE (1997): *Nutrition, a reference handbook*: Oxford University Press Inc.

Bergmann RL, Bergmann KE: Fluoride Nutrition in Infancy - Is there a Biological Role of Fluoride for Growth? (*Nestlé Nutrition Workshop Series Vol. 23*), S. 105–117.

Bermond P (1982): Therapy of side effects of oral contraceptives agents with vitamin B6. In: *Acta Vitamin Enzymol*, H. 4, S. 45–54.

Biesalski HK (1997): Vitamine A und Retinoide. In: *Vitamine Physiologie, Pathophysiologie und Therapie*. Biesalski et al. Thieme Verlag, Stuttgart. S. 3–33.

Biesalski HK et al. (1970): Effect of zinc deficiency in maintenance of pregnancy in the rat. In: *J Nutr*, H. 100.

Biesalski HK et al. (1997): Kenntnisstand Selen - Ergebnisse des Hohenheimer Konsensusmeetings. In: *Akt Ernährungsmed*, H. 22, S. 224–231.

Bonjour JP (1985): Biotin in human nutrition. In: *Ann NY Acad Sci*, H. 447, S. 97–104.

- Bräher E, Stöbel-Richter Y, Huinink J (2001): Zur Epidemiologie gewollter und ungewollter Kinderlosigkeit in Ost-Westdeutschland. In: Reproduktionsmedizin, S. 157–162.
- Brown RO, Forloines-Lynn S, Cross RE, Heizer WD (1986): Chromium deficiency after long-term total parental nutrition. In: Dig Dis Sci, H. 31, S. 661–664.
- Butler P (2003): Assisted reproduction in developing countries-facing up to the issues. In: Prog Reprod Health Res, H. 63, S. 1–8.
- Casey CE, Neville MC (1987): Studies in human lactation 3: molybdenum and nickel in human milk during the first month of lactation. In: Am J Clin Nutr, H. 45, S. 931-926.
- Chan AC et al. (1998): Vitamin E upregulates phospholipase A2, arachidonic acid release and cyclooxygenase in endothelial cells. In: Akt Ernährungsmed, H. 23, S. 1–8.
- Clark LC et al. (1980): Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. In: JAMA, H. 276, S. 91–107.
- Cochlan SQ (1953): Excessive intake of vitamin A as a cause of congenital anomalies in the rat. In: Science, H. 117, S. 535–536.
- Cochrane Collaboration (2006): Cochrane Handbook for systematic Reviews of Intervention.
- Commission of the European Communities (1993): Nutrient and energy intakes for the European community. Zinc, Copper. Herausgegeben von Office for Official Publications of the European Communities.
- Courtemanche C, Elson-Schwab I, Mashiyama ST, Kerry N, Ames BN (2004): Folate deficiency inhibits the proliferation of primary human CD8+ T lymphocytes in vitro. In: J Immunol, H. 173, S. 3186–3192.
- Degkwitz E (1985): Neue Aspekte der Biochemie des Vitamin C. In: Zeitsch Ernährungswiss, H. 24, S. 219–230.
- Dekker GA, Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, Blomberg BME, Jakobs C et al. (1995): Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. In: Am J Obstet Gynecol, H. 173, S. 1042–1048.
- Deutsches IVF-Register (2006): Jahrbuch 2006. Online verfügbar unter www.deutsches-ivf-register.de.
- DGE (2004): Ernährungsbericht 2004. Herausgegeben von DGE-Medienservice. Bonn.
- DGE, ÖGE, SVE (2000): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau-Verlag. Frankfurt/Main.
- Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schulze-Mosgau A, Schneider KT, Weiss JM (2007): Gynäkologie und Geburtshilfe. Heidelberg: Springer.
- Dörner K (2006): Klinische Chemie und Hämatologie. 6. Aufl.: Thieme Verlag.
- Englard S, Seifter S (1986): The biochemical functions of ascorbic acid. In: Annu Rev Nutr, H. 6, S. 365–406.
- Eskes TK (2000): Homocysteine and human reproduction. In: Clin&Experi Obstet& Gynecol, H. 27, S. 157–167.
- Eskild W, Hansson W (1994): Vitamin A functions in the reproductive organs. In: Vitamin A in health and disease. Marcel Dekker. New York. S. 531–559.

- Evans HM, Bishop KS (1922): On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essentiell for reproduction. In: *Science*, H. 56, S. 650–651.
- Evers JL (2002): Female subfertility. In: *Lancet*, H. 360, S. 151–159.
- Fairweather-Tait SJ (1997): Bioavailability of copper. In: *Europ J Clin Nutr*, H. 51, S. 24–26.
- Farley JR, Wergedal JE, Baylink DJ (1983): Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells. In: *Science*, H. 222, S. 330–332.
- Fidler A, Bernstein J (1999): Infertility: from a personal to a public health problem. In: *Public Health Rep*, H. 114, S. 494–511.
- Friedrich W (1987): *Handbuch der Vitamine*. München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
- Gambineri A, Pelusci C, Vicennati V et al. (2002): Obesity and the polycystiv ovary syndrome. In: *Int J Obstet Rel Metab Disord*, H. 26, S. 883–896.
- Garland CF, Mohr SB, Gorham ED, Grant WB (2006b): Role of ultraviolet B irradiance and vitamin D in prevention of ovarian cancer. In: *Am J Prev Med*, H. 31, S. 512–514.
- Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP (2007): Obesity and time to pregnancy. In: *Hum Reprod*, H. 22, S. 414–420.
- Gnoth C, Frank-Hermann P, Freundl G, Friol K, Godehardt E, Tigges J. (2005): Definition and prevalence of subfertility and infertility. In: *Hum Reprod*, H. 20, S. 1144–1147.
- Greenhalgh T: *Einführung in die Evidence-based Medicine. Kritische Beurteilung klinischer Studien als Basis einer rationalen Medizin*. Verlag Hans Huber.
- Großklaus R (1993): Ernährungsrisiko durch Jodmangel und Strategien zur Beseitigung. In: *Bundesgesundheitsblatt*, H. 36, S. 24–31.
- Habbema JDF, Collins J, Leridon H, Evers JLH, Lunenfeld B, te Velde ER (2004): Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. In: *Hum Reprod*, H. 19, S. 1497–1501.
- Haider BA, Bhutta ZA (2006): Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Herausgegeben von Cochrane Collaboration. (CD004905).
- Hale F (1933): Pigs born without eye balls. In: *J Hered*, H. 24, S. 105–106.
- Hallberg L (1985): The role of vitamin C in improving the critical iron balance situation in women. In: *Int J Vitam Nutr Res Suppl*, H. 27, S. 177–187.
- Hallberg L (Hg.) (1988): *Iron balance in pregnancy*. Unter Mitarbeit von Berger H: Raven Press.
- Hesse V (1994): Folgen des Jodmangels aus pädiatrischer Sicht. In: *Notwendigkeit der Jodsalzprophylaxe*. Großklaus R, Somogyi A, MMW-Verlag München.
- Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L (2006): Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Collaboration. (CD590010).
- Holzinger S, Anke M, Röhrig B, Gonzalez D (1998): Molybdenum intake of adults in Germany and Mexico. In: *Analyst*, H. 123, S. 447–450.
- Hörmann R (2005): *Schilddrüsenkrankheiten*. 4. Aufl.: ABW-Wissenschaftsverlag.

- Howard J (1990): Magnesium deficiency in peripheral vascular disease. In: *J Nutr*, H. 1, S. 39–50.
- Ink SL, Mehansho H, Henderson LVM (1982): The binding of pyridoxal to hemoglobin. In: *J Biol Chem*, H. 257, S. 4753–4757.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board (1998a): Dietary reference intakes of thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, panthotenic acid, biotin and cholin. Herausgegeben von National Academy Press. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Washington D.C.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board (1998b): Dietary reference intakes: A risk assessment model for establishing upper intake levels of nutrients. Herausgegeben von National Academy Press. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Washington D.C.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board (1997): Dietary reference intake for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Herausgegeben von National Academy Press. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Washington D.C.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board (2000): Dietars reference intakes for vitamin C, vitamin E, selensium and carotinoids. Herausgegeben von National Academy Press. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Washington D.C.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board (2001a): Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Intakes for Individuals, Elements. Herausgegeben von National Academy Press. Institute of Medicine.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board (2001b): Dietary reference intakes for vitamin K and vitamin A. Herausgegeben von National Academy Press. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Washington D.C.
- Itokawa Y, Copper JR (1970): Ion movements and thiamin. The release of the vitamin from membrane fragments. In: *Biochim Biophys Acta*, H. 196, S. 274–284.
- James SJ, Basnakian AG, Miller BJ (1994): In vitro folate deficiency induces deoxynucleotide pool imbalance, apoptosis, and mutagenesis in Chinese hamster ovary cells. In: *Cancer Res*, H. 54, S. 5075–5080.
- Jüni P, Altman DG, Egger M (2001): Systematic reviews in healthcare: Assessing the quality of controlled clinical trials. In: *BMJ*, H. 323, S. 42–46.
- Kaufmann M, Costa SD, Scharl A (Hg.) (2006): *Die Gynäkologie. Fertilitätsstörungen und Sterilität*. Unter Mitarbeit von Ludwig AK, Dietrich K, Ludwig M, Felderbaum RE.
- Khan KS, Kleijnen J: Phase 6 Data extraction and monitoring progress.
- Khan KS, ter Riet G, Popay J, Nixon J, Kleijnen J: Study quality assessment.
- Kloostermann GJ (1970): The significance of prenatal care. In: *Int J Gynecol Obstet*, H. 8, S. 895–912.
- Löffler G, Petrides PE (2003): *Biochemie und Pathobiochemie*. 7. Auflage: Springer.
- Luca HF, de Zierold C (1998): Mechanisms and fuctions of vitamin D. In: *Nutr Rev*, H. 56 S. 4–10.
- Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C (2008): Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. Herausgegeben von Cochrane Collaboration.

- Lunenfeld B, Insler V, Glezermann M (1992): *Diagnosis and treatment of functional infertility*. Berlin: Blackwell.
- Mahomed K, Bhutta Z, Middleton P (2007): Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. Systematic review. Herausgegeben von The Cochrane Collaboration.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985): Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. In: *Diabetol*, H. 28, S. 412–419.
- Max Rubner Institut, Bundesministerium für Ernährung Landwirtschaft und Verbraucherschutz (2008a): *Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht, Teil 2*. Herausgegeben von Max Rubner Institut und Landwirtschaft und Verbraucherschutz Bundesministerium für Ernährung.
- Max Rubner Institut, Bundesministerium für Ernährung Landwirtschaft und Verbraucherschutz (2008b): *Nationale Verzehrsstudie II. Ergänzungsbericht*. Herausgegeben von Max Rubner Institut und Landwirtschaft und Verbraucherschutz Bundesministerium für Ernährung.
- Max Rubner Institut, Bundesministerium für Ernährung Landwirtschaft und Verbraucherschutz (2008c): *Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht, Teil 1*. Herausgegeben von Max Rubner Institut und Landwirtschaft und Verbraucherschutz Bundesministerium für Ernährung.
- Moroz C, Bessler H, Sirota L, Dulitzky F, Djaldetti M (1987): Difference in the placental ferritin levels measured by specific monoclonal antibody enzyme assay in preterm and term delivery. In: *Clin & Exp Immunol*, H. 69, S. 702–706.
- Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J (2007): Folate and vitamin B12 status in relation to anaemia, macrocytosis and cognitive impairment in older Americans in the age of fortification. In: *Am J Clin Nutr*, H. 85(1), S. 193–200.
- Muggli EE, Halliday JL (2007): Folic acid and risk of twinning: a systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006. In: *Med J Aust*, H. 5, S. 243–248.
- Nakajima ST, Molloy MH, Oishi RH, Ohlson KA, Azevedo RA (1991): Clinical evaluation of luteal function. In: *Clin Obstet & Gynecol*, H. 34, S. 29–42.
- National Research Council (1979): *Iron. A report of the Subcommittee on iron*. Herausgegeben von University Park Press.
- Newesely H (1961): Changes in crystal types of low solubility calcium phosphates in the presence of accompanying ions. In: *Arch Oral Biol* 6 Spec Suppl, S. 174–180.
- Newman LJ, Lopez R, Cole HS, Boria MC, Cooperman JM (1978): Riboflavin deficiency in women taking oral contraceptive agents. In: *Am J Clin Nutr*, H. 31, S. 247–249.
- O'Connor JF, Schlatterer JP, Birken S et al. (1988): Development of highly sensitive immunoassays to measure human chorionic gonadotropin, its beta-subunit, and beta core fragment in the urine: application to malignancies. In: *Cancer Res*, H. 48, S. 1361–1366.
- Oakley L, Doyle P, Maconochie N (2008): Lifetime prevalence of infertility and infertility treatment in the UK: results from a population-based survey of reproduction. In: *Hum Reprod*, H. 2, S. 447–450.
- Palm D, Klein HW, Schinzel R, Bühner M, Helmreich EJM (1990): The role of pyridoxal-5-phosphat in glycogen phosphorylase catalysis. In: *Biochem*, H. 29, S. 1099–1107.

- Pasquali R (2006): Obesity, fat distribution and infertility. In: *Maturitas*, H. 54, S. 262–271.
- Pasquali R, Gambineri A (2006): Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. In: *Ann NY Acad Sci*, H. 1092, S. 158–174.
- Pennington JA, Young BE, Wilson DB (1989): Nutritional elements in U.S. diets: results from the Total Diet Study 1982 to 1986. In: *J Am Diet Asso*, H. 89, S. 659–664.
- Pfannenstiel P, Hotze LA, Saller B (1999): *Schilddrüsenerkrankheiten - Diagnose und Therapie*. 4. Auflage: Berliner Medizinische Verlagsanstalt.
- Pietrzik K, Golly I, Loew D (2008): *Handbuch Vitamine. Für Prophylaxe, Therapie und Beratung*: Elsevier.
- Pleiban PA, Munyani A, Beachum J (1982): Determination of selenium concentration and glutathione peroxidase activity in plasma and erythrocytes. In: *Clin Chem*, H. 28, S. 311–316.
- Poppe K, Velkeniers B (2004): Female infertility and the thyroid. In: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, H. 18, S. 153–165.
- Price PA (1988): Role of vitamin K -dependent proteins in bone metabolism. In: *Ann Rev Nutr*, H. 8, S. 565–583.
- Prinz W, Bortz R, Bregin B, Hersch M (1977): The effect of ascorbic acid supplementation on some parameters of the human immunology defense system. In: *Int J Vitam Nutr Res*, H. 47, S. 248–257.
- Quere I, Mercier E, Bellet H, Janbon C, Mares C, Gris JC (2001): Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. In: *Fertil Steril*, Jg. 75, S. 823–825.
- Rajagopalan KV (1988): Molybdenum: an essential trace element in human nutrition. In: *Annu Rev Nutr*, H. 8, S. 401–427.
- Ramakrishnan R, Manjrekar R, Rivera J, Gonzales-Cossio T, Martorell R (1998): Micronutrients and pregnancy outcomes: a review of the literature. In: *Nutr Res*, H. 19, S. 103–159.
- Redmond GP (2004): Thyroid function and women`s reproductive health. In: *Thyroid*, H. 14, S. 5–15.
- Rich-Edwards JW, Goldmann MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer (1994): Adolescent body mass index and ovulatory infertility. In: *Am J Obstet Gynecol*, H. 171, S. 171–177.
- Roebke JLB, Kirksey A (1979): Vitamin B6 nutriture during pregnancy and lactation. In: *Am J Clin Nutr*, H. 32, S. 2257–2264.
- Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D et al. (2002): Preconception homocysteine and B vitamin status and birth outcomes in Chinese women. In: *Am J Clin Nutr*, H. 76, S. 1385–1391.
- Rosa FW, Wilk AL, Felsey FO (1986): Teratogen update: vitamin A congeners. In: *Teratol*, H. 33, S. 355–364.
- Rothmann KJ, Moore LL, Singer MR, Nguye US, Mannino S, Milunsky A (1995): Teratogenicity of high vitamin A intake. In: *N Engl J Med*, H. 333, S. 1369–1373.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group (2004): Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). In: *Hum Reprod*, H. 19, S. 41–47.

- Rubin IC (1954): Diagnosis and treatment of sterility in the female. In: *Int Surg*, H. 21, S. 772–776.
- Rumbold A, Middleton P, Crowther CA (2009): Vitamin supplementation for preventing miscarriage. Herausgegeben von Cochrane Collaboration. (CD004073).
- Rutstein SO, Shah IH (2004): Infecundity, Infertility, and Childlessness in Developing Countries. Herausgegeben von Measure DHS WHO. (DHS Comparative Reports, 9)
- Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA et al. (2006): Reduced fertility among overweight and obese men. In: *Epidemiol*, H. 17, S. 520–523.
- Schauder P, Ollenschläger G (2003): Ernährungsmethoden. Prävention und Therapie: Urban&Fischer.
- Schoffeniels E (1983): Thiamine phosphorylated derivatives and bioelectrogenesis. In: *Biochim Biophys Acta*, H. 91, S. 233–243.
- Schultze-Mosgau A, Schill T, Strik D, Germer U: Sterilität und Infertilität (2007). In: *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Diedrich K, Holzgreve W. 1. Auflage Springer Verlag. Heidelberg.
- Shin YS, Rasshofer R, Friedrich B et al. (1983): Pyridoxal-5`-phosphate determination by a sensitive micromethod in human blood, urine and tissues; its relation to cystathioninuria in neuroblastoma and biliary atresia. In: *Clin Chim Acta*, H. 127, S. 77–85.
- Sirota L, Kupfer B, Moroz C. (1989): Placental isoferritin as a physiological downregulator of cellular immunoreactivity during pregnancy. In: *Clin & Exp Immunol*, H. 77, S. 257–262.
- Smith AD (2007): Folic acid fortification: the good, the bad and the puzzle of vitamin B12. In: *Am J Clin Nutr*, H. 85(1), S. 3–5.
- Souci SW, Fachmann W, Kraut H (2000): Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen. 6. Auflage. Herausgegeben von medpharm Scientific Publishers. Stuttgart.
- Souza MC, Walker AF, Robinson PA, de Bolland K (2000): A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200mg Mg plus 50mg vitamin B6 for the relief of anxiety-related premenstrual symptoms: a randomized, double-blind, cross-over study. In: *J Wom Health Gend Base Med*, H. 9(2), S. 131–139.
- Stegers-Theunissen RPM, Iersel CA Peer PG (2004): Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation. In: *Obstet Gynecol*, H. 104, S. 336–343.
- Stegers-Theunissen RPM, Steegers EA Thomas CMG Hollanders HM Peereboom-Stegeman JH Trijbels FJ Eskes TK (1993): Study on the presence of homocysteine in ovarian follicular fluid. In: *Fertil Steril*, H. 60, S. 1006–1010.
- Stegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Steegers EAP, Tripjels JMF, Thomas CMG, Eskes TKAB (1992): Effects of sub-50 oral contraceptives on homocysteine metabolism: a preliminary study. In: *Contraception*, H. 45, S. 129–139.
- Stein HJ, Mc Bride P (1998): Hyperhomocysteinemia and arteriosclerotic vascular disease. In: *Arch Intern Med*, H. 158, S. 1301–1306.
- Strauß B, Beyer K. (2004): Ungewollte Kinderlosigkeit. Gesundheitserstattung des Bundes. Herausgegeben von Robert-Koch-Institut. (20).
- Strauß B, Meyer K: Ungewollte Kinderlosigkeit. Unter Mitarbeit von Henning K, Hoppe I, Starker W. Herausgegeben von Robert-Koch-Institut. (Heft 20).

- Strauss RS (2001): Environment tobacco smoke and serum vitamin C levels in children. In: *Pediatrics*, H. 107(3), S. 540–542.
- Strickland DM, Whitted WA, Wians FH (1990): Screening infertile women for subclinical hypothyroidism. In: *Am J Obstet Gynecol*, H. 163, S. 262–263.
- Suttie JW: *Vitamin K* (5th Edition), S. 241–259.
- Templeton A (1995): Infertility-epidemiology, aetiology and effective management. In: *Health Bulletin*, H. 5, S. 294–298.
- Tran K, Chan AC (1990): RRR-alpha-tocopherol potentiates prostacyclin release in human endothelial cells. Evidence for structure specificity of the tocopherol molecule. In: *Biochim Biophys Acta*, H. 1043, S. 189–197.
- van Berg M, Franken DG, Boers GHJ et al. (1994): Combined vitamin B6 plus folic acid therapy in young patients with arteriosclerosis and hyperhomocysteinemia. In: *J Vasc Surg*, H. 20, S. 933–940.
- Varughese K, Moreno EC (1981): Crystal growth of calcium apatites in dilute solutions containing fluoride. In: *Calcif Tissue Int*, H. 33, S. 431–439.
- Vayenna E, Rowe P, Peterson H (2002): Assisted reproductive technology in developing countries: why should we care? In: *Fertil Steril*, H. 1, S. 13–15.
- Verhagen AP, Vet HCW, Bie RA, Kessels AGH, Boers M, Bouter LM (1998): The Delphi List: A Criteria List for Quality Assessment of Randomized Clinical Trials for Conducting Systematic Reviews Developed by Delphi Consensus. In: *J Clin Epidemiol*, H. 12, S. 1235–1241.
- von Mural A (1947): Thiamine and peripheral neurophysiology. In: *Vitam Horm*, H. 5, S. 93–118.
- Wagner GW, Stephenson PA (1992): Infertility in industrialized countries: Prevalence and prevention. In: *Soz Praventivmed*, H. 37, S. 213–217.
- Weber P (1999): The role of vitamins in the prevention of osteoporosis - a brief status report. In: *Int J Vitam Nutr Res*, H. 69, S. 194–198.
- Wei W, Kim Y, Boudreau N (2001): Association of smoking with serum and dietary levels of antioxidants in adults: NHANES III 1988-1994. In: *Am J Public Health*, H. 91(2), S. 258–264.
- WHO (1997): Reproductive health indicators for global monitoring: Report of an interagency technical meeting. Herausgegeben von WHO. Geneve.
- WHO, Regional Office for Europe (2000): Comparative analysis for progress on elimination of iodine deficiency disorders. World Health Organization.
- WHO/UNICEF/ICCIDD (1996): Recommended Iodine levels in Salt and Guidelines for Monitoring their Adequacy and effectiveness. Herausgegeben von World Health Organization.
- Wilson JG, Roth B, Warkany J (1953): An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. In: *Am J Anat*, H. 92, S. 189–217.
- World Health Organization, World Food Programme United Nations Children's Fund (2007): Preventing and controlling micronutrient deficiencies in populations affected by an emergency.

- Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, Shaughn O`Brien PM (1999): Efficacy of vitamin B-6 treatment of premenstrual syndrome: systematic review. In: *BMJ*, H. 318, S. 1375–1381.
- Zempleni J, Link G, Kübler W (1992): The transport of Thiamine, Riboflavin and Pyridoxal 5` Phosphate by human placenta. In: *Int J Vitam Nutr Res*, H. 62, S. 165–172.
- Zittermann A (2003): Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? In: *Br J Nutr*, H. 89, S. 552–572.

6.2. Anhang 1

Datenerhebungsbogen

Datum:

Reviewer:

ALLGEMEIN

Titel der Studie

Quelle (Datenbank)

Publikation (Zeitschrift, Journal, Vortrag), Jahr

Bemerkungen

STUDIENCHARAKTERISTIKA

Verifikation der Studie

Studiengröße

Studiendesign

Intervention

Zielgröße (Hauptziele, Nebenziele)

POPULATIONSSCHARAKTERISTIKA

Welche Personen wurden untersucht? (Patienten, Probanden etc.)

Rekrutierung der Personen

Einschlusskriterien

- Alter
- Ethnische Gruppe(n)
- Fertilität(-seinschränkung)
- Geographische Lage
- Bemerkungen

Ausschlusskriterien

- Alter
- Ethnische Gruppe(n)
- Fertilität(seinschränkung)
- Geographische Lage
- Bemerkungen

Anzahl der untersuchten Gruppen, Personenzahl

Charakteristika der Interventionsgruppe(n) VOR Intervention

- Altersgruppenverteilung
 - Sozioökonomischer Status
 - Alkohol, Nikotin, Drogen
 - Fertilität(-seinschränkung)
 - Mikronährstoffstatus
 - Bemerkungen
-

Charakteristika der Kontrollgruppe(n) VOR Intervention

- Altersgruppenverteilung
 - Sozioökonomischer Status
 - Alkohol, Nikotin, Drogen
 - Fertilität(-seinschränkung)
 - Mikronährstoffstatus
 - Bemerkungen
-

Waren die Gruppen vergleichbar?

METHODISCHE QUALITÄT DER STUDIE

Studiendesign

Wie wurden die Personen auf die Gruppen verteilt? (Selektions-Bias)

Fand eine Verblindung statt? (Performance-Bias)

Wurde nachbeobachtet?

Wurden die „Studienabbrecher“ berücksichtigt? (Attrition-Bias)

Welche statistischen Mittel wurden eingesetzt?

Intention to treat? (Detektions-Bias)

INTERVENTIONEN

Supplemetationsform (einzeln oder in Kombination)

Sahen Verum und Placebo gleich aus?

Dosierung (in welcher Höhe, vergleichbar?)

Compliance

Dauer der Intervention

Kam es zu Nebenwirkungen, wenn ja welche?

ZIELGRÖßEN

Was wurde gemessen?

Wer hat gemessen? (Verblindet?)

Wie oft wurde gemessen und in welchen Zeiträumen?

Wie wurde gemessen? (Standardisierung)

War die Auswertung verblindet?

Ergebnisse der Gruppen

STATISTIK

Welche statistischen Auswertungsverfahren wurden im Einzelnen eingesetzt?

Waren diese richtig verwendet?

BEMERKUNGEN (Einverständniserklärung, Interessenkonflikte etc.)

6.3. Anhang 2

Qualitätsbewertung

Titel	Datum
Auswerter	
1. Originalstudie (ja/nein/unklar), falls nein Was unterscheidet die Studie von Vorherigen? (Dauer, Population, Methoden, Ergebnis)	
Ist die Fragestellung klinisch relevant? Warum?	
2. Um wen geht es in der Studie? (Patienten/Probanden) Gab es eine Randomisierung (ja/nein) und wenn ja, wurde sie beschrieben?	
Wurden Einschluss- und Ausschlusskriterien beschrieben? (ja/nein) Waren sie anders ersichtlich?	
Wurden Patienten, die parallel an einer anderen Studie teilnehmen ausgeschlossen? (ja/nein/k.A.)	
Wurde der Rekrutierungszeitraum genannt (ja/nein) und wenn ja wie lang war dieser?	
Wurden die Personen unter „wahren“ lebensnahen Bedingungen untersucht? (ja/nein/unklar)	
Waren die Personengruppen vergleichbar (ja/nein) und wenn nein, warum nicht?	
Wurden Nebenwirkungen beschrieben (ja/nein), welche?	
Wie war die Compliance?	
3. War das Studiendesign für die Fragestellung angemessen? (ja/nein)	
Wurden die Haupt- und Nebenzielkriterien genannt? (ja/nein) Bemerkungen:	
Wurden die Ergebnisse standardisiert ermittelt?	
Wurde eine Nachbeobachtung gemacht? (ja/nein/k.A.)	
4. Wurden systematische Fehler vermieden? (Antwortmöglichkeiten ja/nein/k.A.) Selektions-Bias d.h. unvollständige Randomisierung? Performance-Bias d.h. gab es keine gleichartige Betreuung der Personen? Attrition-Bias d.h. gab es Unterschiede im Hinblick auf Studienabbrecher?	

Detektions-Bias d.h. gab es Unterschiede bei der Bewertung der Endpunkte?
5. Verblindung? (Antwortmöglichkeiten ja/nein/k.A.)
Waren die Patienten verblindet?
Waren die Betreuer, Untersucher verblindet
Waren die Auswerter verblindet?
6. Präzision der methodischen Auswertung
Wurden VOR Studienbeginn statistische Fragestellungen geklärt? (ja/nein), welche?
Wurde der Stichprobenumfang beschrieben? (ja/nein), Mittelwert? (ja/nein) SD? (ja/nein)
Ist die Power berechnet worden (ja/nein) und wenn ja, wie hoch war sie?
Ist der p-Wert berechnet und beschrieben? (ja/nein)
Wurden Korrelation und Regression beschrieben? (ja/nein)
Wurde er richtig berechnet und interpretiert? (ja/nein)
Ist RR berechnet und beschrieben? (ja/nein)
Ist das OR berechnet und beschrieben? (ja/nein)
Ist das Konfidenzintervall berechnet und beschrieben? (ja/nein)
Fand eine Intention-to-treat statt? (ja/nein)
Fanden bei paarigen Daten auch paarige Tests statt? (ja/nein)
Wie haben die Autoren ihre Ergebnisse „ausgedrückt“? (Nutzen oder Schaden für das Individuum)
Relative Risikoreduktion, absolute Risikoreduktion, NNTT, OR ...
7. Werden Interessenkonflikte genannt? (ja/nein)
8. Sind ethische Gesichtspunkte wie Einverständniserklärungen oder Zustimmung der Ethikkommission vorhanden? (ja/nein)
9. Bemerkungen/Ergänzungen

6.4. Anhang 3

Artikelliste

1. Soltan MH, Jenkins DM (1983) Plasma copper and zinc concentrations and infertility. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 90: 457-459.
2. Dillon JC, Milliez J (2000) Reproductive failure in women living in iodine deficient areas of West Africa. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 107: 631-636.
3. Westphal LM, Polan ML, Trant AS, Mooney SB (2004) A nutritional supplement for improving fertility in women. *The Journal of Reproductive Medicine* 49: 289-293.
4. Ellimann A (1998) Survey of subfertility patients attending a community clinic over a two year span, before and after national folate campaign. *British Journal of Family Planning* 24: 80-81.
5. Glander HJ, Liebsch F (1973) Are vitamine capsules containing 0,1g tocopherol sufficient for fertility therapy. *Dermatologische Monatszeitschrift* 159: 1048-1050.
6. Bayer R, (1956) High doses of vitamin E in therapy of primary and secondary essential infertility. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 16: 396-405.
7. Chan A, Keane RJ, Hanna M, Abbot M (1995) Terminations of pregnancy to oral retinoids in South Australia. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology* 35: 422-426.
8. El-Sayed H (1969) Vitamin B6 nutriture in subjects taking oral contraceptives for fertility control. *Diss Abstracts* 30:4674.
9. Bennet M (2001) Vitamin B12 deficiency, fertility and recurrent fetal loss *Journal of Reproductive Medicine* 46: 209-212.
10. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willet WC (2008) Use of multivitamins, intake of b vitamins, and risk of ovulatory infertility. *Fertility and Sterility* 89: 668-676.
11. Ebisch IMW, Thomas CMG, Peters WHM, Braat DDM, Steegers-Theunissen RPM (2007) The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Human Reproduction Update* 13: 163-174.
12. Ronnenberg AG, Venners SA, Xu X, Chen C, Wang L, Guang W, Huang A, Wang X (2007) Preconceptional B-Vitamin and homocystein status, conception and early pregnancy loss. *American Journal of Epidemiology* 166: 304-312.
13. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willet WC (2006) Iron intake and ovulatory infertility. *Obstetrics and Gynecology* 108: 1145-1152.

14. Junien C (2006) Impact of diets and nutrients/drugs on early epigenetic programming. *Journal of Inheritance Metabolic Disorders* 29: 359-356.
15. Carmichel SL, Shaw GM, Yang W, Laurent C, Herring A, Marjorie HR, Canfield M (2005) Correlates of intake of folic acid-containing supplements among pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 194: 203-210.
16. Stang J, Brown J, Jacobs D (2002) Effects of iron and folic acid supplements on serum zinc levels among a cohort of pregnant women. *Clinical Nutrition* 17: 15-26.
17. Czeizel AE, Dudas I, Metneki J (1994) Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 255: 131-139.
18. Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing H, Magnus P, Meltzer HM, Haugen M, Ueland PM (2006) Patterns and predictors of folic acid supplement use among pregnant women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *American Journal of Clinical Nutrition* 84: 1134-41.
19. Jackson I, Doig WB, McDonald G (1967) Pernicious anaemia as a cause of infertility. *The Lancet* 290: 1159-1160.
20. Rotondi M, Amato G, Biondi B, Maziotti G, Del Buono A, Nicchio MR, Balzano S, Bellastella A, Glinioer D, Carella C (2000) Parity as a Thyroid size-determining factor in Areas with Moderate Iodine Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85: 4534-4537.
21. Rushton DH, Ramsay ID, Gilkes JJH, Norris MJ (1991) Ferritin and fertility *The Lancet* 337: 1554.
22. Hemni H, Endo T, Kitajima Y, Manase K, Hata H, Kudo R (2003) Effects of ascorbic acid supplementation on serum progesterone levels in patients with a luteal phase defect. *Fertility and Sterility* 80: 459-461.
23. Kilicdag EB, Bagis T, Tarim E, Aslan E, Erkanli S, Simsek E, Haydardedeoglu B, Kuscu E (2005) Administration of B-group vitamins reduces circulating homocysteine in polycystic ovary syndrome patients treated with metformin: A randomised trial. *Human Reproduction* 20: 1521-1528.
24. Schachter M, Raziell A, Strassburger D, Rotem C, Ron-El R, Friedler S (2007) Prospective, randomized trial of metformin and vitamins for the reduction of plasma homocysteine in insulin-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 88: 227-230.
25. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willet WC (2007) Diet and lifestyle in the Prevention of Ovulatory Disorder Infertility. *Obstetrics and Gynecology* 110: 1050-1058.

26. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willet WC (2007) A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. *Human Reproduction* 22: 1340-1347.
27. Sanfilippo JS, Blotcky AJ, Rau CV (1993) Selenium in peritoneal fluid. *Journal of Reproduction Medicine* 38: 422-424.
28. Freni SC (1994) Exposure to high fluoride concentrations in drinking water is associated with decreased birth rates. *Journal of Toxicology* 42: 109-121.
29. Helwig JP (2007) Iron for infertility. *Nursing for Women`s Health* 11: 16-23.
30. McLaren Howart J, Davis S, Hunnisett A (1994) Red cell magesium and gluthadione peroxidase in infertile women – Effects of oral supplementation with Magnesium and Selenium. *Magnesium Research* 7: 49-57.
31. Ahmaed R (2005) Reproduction health survey of women living near the tailing deposition area of a copper and gold mine. *International Medicine Journal* 35: 72.
32. Bals-Pratsch M, Schober O, Hanker JP, de Geyter C, Schneider HPG (1990) Disorders of thyroid function and sterility in the women. *Zentralblatt Gynäkologie* 115: 18-23.
33. Longombe AO, Geelhoed GW (1997) Iodine deficiency disorder in northeast Zaire. *Nutrition* 13: 342-343.
34. Hall M, Davidson RJL (1968) Prophylactic folic acid in women with pernicious anaemia pregnant after periods of infertility. *Journal of Clinical Pathology* 21: 599-602.
35. Czeizel AE (1998) Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation: Final results. *European Journal of Obstetrics and Gynecology* 78: 151-161.
36. Czeizel AE, Metneki J, Dudas I (1996) The effect of preconceptional multivitamin supplementation on fertility. *International Journal of Vitamine and Nutrition Research* 66: 55-58.
37. Leeda M, Riyazi N, de Vries JIP, Jakobs C, van Geijn HP, Dekker GA (1997) Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 179: 135-139.

7. Danksagung

Besonderem Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. Bühling, der mit mir das Thema dieser Arbeit entwickelt und mich auch betreut hat.

Er hat mich nicht nur durch Einbringen konstruktiver Kritik in meiner Arbeit unterstützt sondern war auch als dritter Reviewer am Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beteiligt.

Ebenfalls möchte ich Frau Dr. Zyriax danken, die mit mir als zweiter Reviewer die eingeschlossenen Studien umfassend untersucht und beurteilt hat, was insgesamt doch eines erheblichen Zeitaufwandes bedurfte.

Auch Frau Ulrike Schulz, die mich in statistischen Fragen beraten hat, möchte ich für die gute Zusammenarbeit danken.

Natürlich nicht zu vergessen sind neben meinem Vater und meinem Bruder, die mich in der Zeit des Arbeitens immer wieder aufgebaut haben, mein Partner, der mich sehr unterstützt und vielfach Korrektur gelesen hat.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Donata Samantha Grajecki
Geburtsdatum 24.02.1983
Geburtsort Hamburg

Schulbildung

1989-1993 Grundschule Grosshansdorf
1993-2002 Walddörfer Gymnasium Hamburg

- Leistungskurse Biologie, Deutsch
- Prüfungsfächer Psychologie, Geographie

Berufsausbildung

2004 Universität Hamburg
Studium der Humanmedizin
2007 1. Ärztliche Vorprüfung

Praktika

23.07.2001-17.08.2001 Lion Bioscience AG, Heidelberg

- Mitarbeit bei Yeast two Hybrid screens
- PCR, Gelelektrophorese
- Prepen, Sterilisieren, Medien ansetzen

08.07.2002-08.08.2002 Institut für Hormonforschung und Fortpflanzung, Hamburg

- DNA Extraktion aus Blut und Gewebe, PCR
- DNA Sequenzierung nach Sanger
- Auswertung der Sequenzergebnisse

Berufserfahrung

01.10.2003-01.06.2009 Gynäkologisches Labor Dr. Hoene, Ahrensburg

- Aushilfskraft

01.09.2005-01.09.2007 Krankenhaus Grosshansdorf
Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie

- Schlaflabor
- Abenddienste, Nachtwachen

Famulatur

01.09.2007-01.10.2007 Fertility Center Berlin, Berlin

- Praxisfamulatur

28.08.2008-24.09.2008 Gynäkologische Praxis PD Dr. Bühling

- Praxisfamulatur

20.07.2009-19.08.2009 Concord Hospital, Sydney

- Famulatur Endokrinologie

24.08.2009-13.09.2009 Singapore General Hospital, Singapore

- Famulatur Innere Medizin

21.12.2009-20.01.2010 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

- Famulatur Radiologie

9. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Donata Grajecki