

Aus dem Bereich der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin
Theoretische Medizin und Biowissenschaften bzw. Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Der Zusammenhang zwischen Folsäuresupplementation und dem Risiko für angeborene Herzfehler

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
(der Theoretischen Medizin)
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes**

2024

vorgelegt von: Jonas Manuel Hans
geb. am: 20.03.1997 in Ottweiler

Doktormutter: Prof. Dr. rer. med. Rima Obeid
2. Betreuer: Prof. Dr. med. Jürgen Geisel, M.A.

Inhaltsverzeichnis

1	Abbildungen und Tabellenverzeichnis.....	5
1.1	Abbildungsverzeichnis.....	5
1.2	Tabellenverzeichnis.....	7
2	Zusammenfassung der Arbeit & Summary	10
2.1	Zusammenfassung: Der Zusammenhang zwischen Folsäuresupplementation und dem Risiko für angeborene Herzfehler	10
2.2	Summary: The relationship between folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects.....	11
3	Abkürzungsverzeichnis.....	12
4	Einleitung.....	14
4.1	Angeborene Herzfehler	14
4.1.1	Begriffserklärung.....	14
4.1.2	Prävalenz und Epidemiologie.....	14
4.1.3	Klassifikation	16
4.1.4	Ätiologie und Pathogenese.....	17
4.1.5	Symptomatik	19
4.1.6	Diagnostik	19
4.1.7	Therapie.....	20
4.2	Folat und Folsäure	21
4.3	Homocystein	25
5	Einleitung und eigene Fragestellung.....	26
6	Methodik.....	27
6.1	Systematischer Review	27
6.1.1	Literaturrecherche	27
6.1.2	Auswahl der Publikationen	27
6.1.3	Datenextraktion.....	28
6.2	Metaanalyse.....	29
7	Ergebnisse	33
7.1	Systematischer Review	33

7.1.1	Literaturrecherche	33
7.1.2	Eingeschlossene Studien	34
7.2	Metaanalyse	41
7.2.1	Hauptanalyse	41
7.2.2	Sensitivitäts- und Subgruppenanalyse	42
8	Diskussion	66
8.1	Diskussion der Ergebnisse der Hauptanalyse	66
8.2	Diskussion der Ergebnisse der Subgruppenanalyse	67
8.2.1	Diskussion der Herkunftsländer und Fortifikation	67
8.2.2	Diskussion des Exposure	68
8.2.3	Diskussion der Risikofaktoren chromosomale Defekte und mütterliche Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft	68
8.2.4	Diskussion des Outcomes	69
8.2.5	Diskussion der Studienqualität	70
8.3	Limitierung der Studie	70
8.4	Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der vorhandenen Literatur ...	70
8.5	Diskussion der Methodik	72
8.6	Forschungsperspektiven in der Zukunft	73
9	Fazit	74
10	Anhang	75
10.1	Studiensuche	75
10.2	Datenextraktion	75
10.3	Studienqualität und " <i>Assessment of Bias</i> "	79
10.4	Volltextanalyse	86
10.4.1	Ausgeschlossene Studien mit Begründung	86
10.4.2	Stammdatentabellen der 43 eingeschlossenen Hauptstudien	89
10.4.3	Subgruppen eingeschlossene Studien	113
10.5	Funnelplot & Publikationsbias	125
10.6	Forest-Plots der Subgruppenanalyse	126

11	Literaturverzeichnis.....	130
12	Publikationen.....	144
13	Danksagung.....	144
14	Lebenslauf.....	145
15	Eidesstattliche Erklärung.....	146

1 Abbildungen und Tabellenverzeichnis

1.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Interkontinentale Verteilung der Prävalenz von CHDs [117].	15
Abbildung 2: Fetales und postnatales Kreislaufsystem des Menschen [2].	18
Abbildung 3: Stufen der Diagnostik bei Verdacht auf CHD.	20
Abbildung 4: Funktion der Tetrahydrofolsäure als Coenzym bei Übertragungen von CH ₃ -Resten aus Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie 9. Auflage, 2014 [53].	22
Abbildung 5: Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen RBC-Folatspiegeln und NTD-Risiko [29].	25
Abbildung 6: Systemischer Review: Flow-Diagramm.	33
Abbildung 7: Forest Plot für den Zusammenhang zwischen adäquatem Folat-Gesamtstatus und dem Auftreten von CHD.	42
Abbildung 8: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Herkunftsland der Studien.	44
Abbildung 9: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Vorliegen von Fortifikation.	45
Abbildung 10: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Einnahmeperiode/-dauer der Supplemente.	50
Abbildung 11: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach dem Vorliegen von chromosomalen Defekten.	52
Abbildung 12: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse der CHD-Subtypen nach Prävalenz nach EUROCAT, Teil 1 von 3.	55
Abbildung 13: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse der CHD-Subtypen nach Prävalenz nach EUROCAT, Teil 2 von 3.	56
Abbildung 14: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse der CHD-Subtypen nach Prävalenz nach EUROCAT, Teil 3 von 3.	57
Abbildung 15: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse der CHD-Subtypen nach klinischem Schweregrad nach Schwedler <i>et al.</i> , 2011, Teil 1 von 2 [96].	59
Abbildung 16: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse der CHD-Subtypen nach klinischem Schweregrad nach Schwedler <i>et al.</i> , 2011, Teil 2 von 2 [96].	60
Abbildung 17: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Studienqualität nach Newcastle-Ottawa-Scale (Wells <i>et al.</i> 2019): Score vier bis sieben.	62
Abbildung 18: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Studienqualität nach Newcastle-Ottawa-Scale: Score acht bis neun [129].	63
Abbildung 19: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Studienqualität nach Newcastle-Ottawa-Scale: Score vier bis sechs [129].	64
Abbildung 20: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Studienqualität nach Newcastle-Ottawa-Scale: Score sieben bis neun [129].	65
Abbildung 21: Funnelplot der Hauptanalyse.	125

Abbildung 22: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Supplementen-Dosis.	126
Abbildung 23: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Supplementen-Dosis ohne Fortifikation.....	127
Abbildung 24: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Supplementen-Dosis mit Fortifikation.....	127
Abbildung 25: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Einnahme von Medikamenten (AEDs oder Antifolatmedikamente).....	128
Abbildung 26: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Studienqualität.	129

1.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenzen von CHDs nach EUROCAT [113]:	15
Tabelle 2: Klassifikation angeborener Herzfehler [5].....	16
Tabelle 3: Klinische Einteilung von CHD nach Schweregrad in Anlehnung an [96].	17
Tabelle 4: Auswahl von CHD-Formen mit Symptomen [55]	19
Tabelle 5: Allgemeine Therapieprinzipien bei angeborenem Herzfehler aus „Chirurgie für Studium und Praxis von M. Müller und Mitarbeiter, Auflage 2017“ [82].	21
Tabelle 6: Empfehlungen zur Folsäuresupplement-Einnahme bei Frauen im gebärfähigen Alter.....	24
Tabelle 7: Geschlechter- und altersspezifische Referenzbereiche für Homocystein [91].	26
Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien der Metaanalyse	28
Tabelle 9: Priorisierte Kriterien zur Auswahl der Publikation: bei überlappenden Datenquellen.	29
Tabelle 10: Berechnung der Effektgröße: Odds Ratio (95 %-KI):.....	30
Tabelle 11: Kriterien zur Auswahl der Kontingenztafel für die Hauptanalyse, beim Vorliegen mehrerer Kontingenztafeln in einer Studie	31
Tabelle 12: Übersicht der 43 eingeschlossenen Hauptstudien.....	34
Tabelle 13: Exposure und Kontingenztafel der eingeschlossenen Studien.	37
Tabelle 14: Subgruppenanalyse nach Herkunft (Kontinent) der Studie.....	43
Tabelle 15: Subgruppenanalyse nach vorliegender Fortifikation.....	45
Tabelle 16: Subgruppenanalyse nach dokumentierter Supplementen-Dosis.	46
Tabelle 17: Subgruppenanalyse nach dokumentierter Supplementen-Dosis bei allen Studien ohne Fortifikation.....	47
Tabelle 18: Subgruppenanalyse nach dokumentierter Supplementen-Dosis bei allen Studien mit Fortifikation.	48
Tabelle 19: Subgruppenanalyse nach dokumentierter Einnahmepersistenz der Supplemente.	49
Tabelle 20: Subgruppenanalyse nach dem Vorliegen von chromosomalen Defekten.....	51
Tabelle 21: Subgruppenanalyse nach der Einnahme von Medikamenten (Anti-Folat-Medikamente/AEDs) während der Schwangerschaft.	53
Tabelle 22: Subgruppenanalyse nach Einteilung in CHD-Subtypen nach Prävalenz (EUROCAT).	54
Tabelle 23: Subgruppenanalyse nach Einteilung in CHD-Subtypen nach klinischem Schweregrad [96].	58
Tabelle 24: Übersicht der Subgruppenanalyse nach Studienqualität nach modifiziertem Newcastle-Ottawa-Scale [129].	61
Tabelle 25: Subgruppenanalyse nach Gruppierung der Studienqualität nach modifiziertem Newcastle-Ottawa-Scale [129].	62

Tabelle 26: Suchbegriffe für die Literaturrecherche und das Ergebnis (der Anzahl der erfassten Studien in „PUBMED“ und „Web of Science“)	75
Tabelle 27: Datenextraktionsbogen zur Volltextanalyse:	75
Tabelle 28: Kontingenztabelle des Datenextraktionsbogens.	78
Tabelle 29: Studienqualität für Fall-Kontroll-Studien (modifizierter Newcastle-Ottawa Scale) [129].	79
Tabelle 30: Studienqualität für Kohorten-Studien (modifizierter Newcastle-Ottawa Scale) [129].	80
Tabelle 31: „Assessment of the risk of Bias“ in Fall-Kontroll/Kohorten-Studien und Querschnittsstudien.	81
Tabelle 32: Übersicht der Studienqualität der, in die Hauptanalyse eingeschlossenen, Studien.	83
Tabelle 33: Ergebnis-Übersicht des modifizierten „Assessment of the risk of Bias-Tool“ für Fall-Kontroll/Kohorten-Studien und Querschnittsstudien [125].	84
Tabelle 34: Ausgeschlossene Studien nach Volltextanalyse mit entsprechender dokumentierter Begründung. 60 ausgeschlossene Studien von 103 Studien der Volltextanalyse	86
Tabelle 35: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 1 von 9.	89
Tabelle 36: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 2 von 9.	91
Tabelle 37: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 3 von 9.	93
Tabelle 38: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 4 von 9.	96
Tabelle 39: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 5 von 9.	100
Tabelle 40: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 6 von 9.	103
Tabelle 41: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 7 von 9.	106
Tabelle 42: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 8 von 9.	109
Tabelle 43: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 9 von 9.	111
Tabelle 44: Subgruppen innerhalb der Studie Ban <i>et al.</i> , 2015 [8].	113
Tabelle 45: Subgruppen innerhalb der Studie Bean <i>et al.</i> , 2011 [10].	114
Tabelle 46: Subgruppen innerhalb der Studie Botto <i>et al.</i> , 2001 [19].	114
Tabelle 47: Subgruppen innerhalb der Studie Botto <i>et al.</i> , 1996 [16].	115
Tabelle 48: Subgruppen innerhalb der Studie Botto <i>et al.</i> , 2000 [18].	116
Tabelle 49: Subgruppen innerhalb der Studie Bower <i>et al.</i> , 2006 [20].	116
Tabelle 50: Subgruppen innerhalb der Studie Balderrábano-Saucedo <i>et al.</i> , 2012 [6].	116
Tabelle 51: Subgruppen innerhalb der Studie Correa <i>et al.</i> , 2012 [28].	117
Tabelle 52: Subgruppen innerhalb der Studie Czeizel <i>et al.</i> , 2015 [40].	118
Tabelle 53: Subgruppen innerhalb der Studie Dilli <i>et al.</i> , 2018 [43].	118
Tabelle 54: Subgruppen innerhalb der Studie Jin <i>et al.</i> , 2015 [62].	118

Tabelle 55: Subgruppen innerhalb der Studie Kovalenko <i>et al.</i> , 2018 [66].	119
Tabelle 56: Subgruppen innerhalb der Studie Leirgul <i>et al.</i> , 2015 [68].	119
Tabelle 57: Subgruppen innerhalb der Studie Li <i>et al.</i> , 2013 [72].	120
Tabelle 58: Subgruppen innerhalb der Studie Mao <i>et al.</i> , 2017 [77].	120
Tabelle 59: Subgruppen innerhalb der Studie Meijer <i>et al.</i> , 2006 [80].	121
Tabelle 60: Subgruppen innerhalb der Studie Peyvandi <i>et al.</i> , 2015 [89].	121
Tabelle 61: Subgruppen innerhalb der Studie Scanlon <i>et al.</i> , 1998 [95].	122
Tabelle 62: Subgruppen innerhalb der Studie Shaw <i>et al.</i> , 1995 [97].	122
Tabelle 63: Subgruppen innerhalb der Studie Shaw <i>et al.</i> , 2010 [99].	122
Tabelle 64: Subgruppen innerhalb der Studie Stingone <i>et al.</i> , 2016 [105].	123
Tabelle 65: Subgruppen innerhalb der Studie Surmiak <i>et al.</i> , 2017 [108].	124
Tabelle 66: Subgruppen innerhalb der Studie Van Beynum <i>et al.</i> , 2010 [116].	124
Tabelle 67: Subgruppen innerhalb der Studie Werler <i>et al.</i> , 1999 [131].	125

2 Zusammenfassung der Arbeit & Summary

2.1 Zusammenfassung: Der Zusammenhang zwischen Folsäuresupplementation und dem Risiko für angeborene Herzfehler

Angeborene Herzfehler sind die häufigste angeborene Fehlbildung bzw. Anomalie bei Neugeborenen. Sie machen im Verhältnis zu allen angeborenen Fehlbildungen ca. 31,2 % aus und weisen in Europa eine, über die Jahre 2010-2018, durchschnittliche Prävalenz von 79,5 von 10.000 Geburten auf. Die Ursachen und Risikofaktoren für die Entstehung von angeborenen Herzfehlern sind multifaktorieller Genese und sind noch nicht vollends erforscht. In der Literatur gibt es Hinweise auf einen risikoreduzierenden Effekt für das Auftreten von angeborenen Herzfehlern bei Kindern, wenn die Mutter während der Schwangerschaft Folsäuresupplemente eingenommen hat. Aktuell wird schwangeren Frauen eine tägliche Folsäuresupplementation von 400 µg/Tag zur Risikoreduzierung für die Entwicklung eines Neuralrohrdefektes bei dem Kind empfohlen. Zur Überprüfung eines Zusammenhangs wurde in dieser Arbeit ein systematischer Review und eine anschließende Metaanalyse durchgeführt.

Die Literaturrecherche erfolgte mit Hilfe der Online-Suchportale „*PubMed*“ und „*Web of Science*“. Der systematische Review ergab 43 Studien für die Hauptanalyse mit insgesamt 34743 Probanden mit angeborenen Herzfehlern und 937425 ohne angeborene Herzfehler.

Die Metaanalyse ergab einen signifikanten, negativen Zusammenhang zwischen einem normalen Folatstatus und dem Auftreten von angeborenen Herzfehlern bei signifikant hoher Heterogenität zwischen den Studien [geschätzte Gesamteffektgröße (95 % Konfidenzintervall) = 0,82 (0,74-0,89); Cochran Q-Test $I^2 = 85,2 \%$, $p = 0,000$]. Kinder mit einem angeborenen Herzfehler haben eine 18 % signifikant geringere Wahrscheinlichkeit eine Mutter mit adäquatem Vitaminstatus zu besitzen, im Vergleich zu Kindern ohne einen angeborenen Herzfehler. Dieser Zusammenhang konnte insbesondere für Subgruppen, wie die perikonzeptionale Supplementen-Einnahme, den Herkunftskontinent China und die USA, sowie die häufigsten angeborenen Herzfehler-Formen Ventrikelseptumdefekt, Atriumseptumdefekt und Atrium-Ventrikelseptumdefekt bestätigt werden.

Diese Arbeit beweist jedoch noch keinen kausalen Zusammenhang zwischen Folsäuresupplementation und der Entstehung von angeborenen Herzfehlern. Zukünftige Arbeiten sollten weitere Einflussgrößen genauer untersuchen. Als Ansätze erscheinen hier, die genetischen Faktoren im Folsäurestoffwechsel, die Supplementendosis und Einnahmepériode sinnvoll.

Zusammenfassend stellt die Erkennung und Behandlung von Folatmangel bei Schwangeren oder Frauen, welche eine Schwangerschaft planen, einen potenziellen Ansatz in der Prävention von angeborenen Herzfehlern dar. Durch weitere Untersuchungen könnte, die Empfehlung zur Folsäuresupplementation im Rahmen der öffentlichen Gesundheitsprävention eine stärkere Wertigkeit zu gesprochen werden.

2.2 Summary: The relationship between folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects

Congenital heart defects are the most common congenital malformation or anomaly in newborns. They account for approximately 31.2% of all congenital malformations and have an average prevalence of 79.5 per 10,000 births in Europe in 2010-2018. The causes and risk factors for the development of congenital heart defects are multifactorial and not fully understood. There is evidence in the literature that the risk of congenital heart defects in children is reduced if the mother used folic acid supplements during pregnancy. Currently, daily folic acid supplementation of 400 µg/day is recommended for pregnant women to reduce the risk of neural tube defects in the child. In this study, a systematic review followed by a meta-analysis was performed to test for an association.

The literature screening was conducted using the online search portals PubMed and Web of Science. The systematic review identified 43 studies for the main analysis with a total of 34743 subjects with congenital heart defects and 937425 subjects without congenital heart defects.

The meta-analysis revealed a significant negative association between normal folate status and the occurrence of congenital heart defects with a significantly high heterogeneity between studies [estimated overall effect size (95% confidence interval) = 0.82 (0.74-0.89); Cochran Q-test I²= 85.2%, p = 0.000]. Children with a congenital heart defect are 18% less likely to have a mother with adequate vitamin status compared to children without a congenital heart defect. This association was confirmed in particular for subgroups such as periconceptional supplement use, the continents of origin China and the USA, and the most common congenital heart defects: ventricular septal defect, atrial septal defect, and atrial-ventricular septal defect.

However, this work does not prove a causal relationship between folic acid supplementation and the development of congenital heart defects. Further investigations should examine other factors in more detail. Genetic factors in folic acid metabolism, supplement dose, and duration of supplementation appear to be useful approaches.

In conclusion, the identification and treatment of folate deficiency in pregnant women or women planning to become pregnant is a potential approach to the prevention of congenital heart defects. Further research may increase the value of recommending folate supplementation in the context of public health prevention.

3 Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
µg	Mikrogramm
µmol	Mikromol
ABDCCS	Atlanta birth defects Fall-Kontroll study
ADP	Adenosindiphosphat
AED	Antiepileptische Medikamente
ASD	Atriumseptumsdefekt
ATP	Adenosintriphosphat
AVSD	Atrium-Ventrikelseptumsdefekt
BDS	Boston University Slone Epidemiology Center Birth defect study
BMI	Body-Mass-index
BWIS	Baltimore-Washington Infant study
ca.	circa
CHD	Kongenitaler Herzfehler
CoA	Aortenisthmusstenose (Coarctatio aortae)
DS	Down syndrom
d-TGA	dextro-Transposition der großen Arterien
EFSA	European Food and Safety Agency
EUROCAT	European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies
FA	Folsäure
FDA	US Food and Drug Administration
FFQ	Food-Frequency-Questionnaire/Verzehrshäufigkeitsfragebogen
g	Gramm
HCAR	Hungarian Congenital Abnormality Registry
HCCSCA	Hungarian Fall-Kontroll Surveillance of congenital Abnormalities
HRS	Herzrhythmusstörungen
IQR	Interquartilsabstand
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
m²	Quadratmeter

MCBR	Murmansk County Birth Registry
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MTHFR	N ⁵ , N ¹⁰ -Methyltetrahydrofolatreduktase
MV	Multivitamine
n	Anzahl der Probanden innerhalb der eingeschlossenen Studien
NADP⁺	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NADPH + H⁺	Reduziertes Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NBDPS	National birth defects prevention study
NDSP	National Down syndrom project
NSAID	Nichtsteroidales Antiphlogistikum
NTD	Neuralrohrdefekt
OR	Odds Ratio
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PI	Vorhersageintervall
P_i	Phosphatrest
PMID	PubMed-Identifikationsnummer
PS	Pulmonalstenose
RBC	Erythrozyten
rezid.	rezidivierend
SAM	S-Adenosylmethionin
TAPVR/TAPVC	totale Lungenvenenfehlöffnung
THF	Tetrahydrofolat
ToF	Fallot-Tetralogie
USPSTF	The US Preventive Service Task Force
Vit. B 12	Vitamin B12/Cobalamin
vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumsdefekt
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

4 Einleitung

4.1 Angeborene Herzfehler

4.1.1 Begriffserklärung

Angeborene Herzfehler (CHD) sind strukturelle, oft fehlerhafte, Veränderungen des Herzens bzw. der unmittelbar herznahen großen Gefäße. CHDs entstehen in der Embryonalentwicklung und sind von Definition aus ab der Geburt vorhanden. Die Entwicklung des Herzens beginnt in der 3. Woche der Schwangerschaft und schließt mit der Septierung der Ventrikel in der 5.-7. Woche ab [150]. CHDs sind oft multifaktorieller Genese, insbesondere genetische Faktoren scheinen hierbei eine wichtige Rolle einzunehmen [107]. In der Literatur sind unterschiedliche Risikofaktoren für CHDs beschrieben, wie z.B. Gestationsdiabetes, Infektionskrankheiten, Alkoholkonsum und die Einnahme von verschiedenen Medikamenten [70]. Ein gehäuftes Auftreten von CHDs gibt es bei Neugeborenen mit chromosomalen Defekten [109]. CHDs werden in verschiedene Subgruppen eingeteilt und unterschieden, hierfür werden verschiedene therapeutische und symptomatische Kriterien genutzt (siehe 4.1.3).

4.1.2 Prävalenz und Epidemiologie

CHDs sind die häufigste angeborene Fehlbildung bzw. Anomalie bei Neugeborenen. Sie machen im Verhältnis zu allen angeborenen Fehlbildungen ca. 31,2 % aus [54]. Die Prävalenz hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten stabilisiert, zuvor war ein stetiger Anstieg der CHD-Fälle zu verzeichnen. Der technische Fortschritt und die damit verbundene, verbesserte Diagnostik haben in den Jahren 2000 bis 2010 zu einem kontinuierlichen Anstieg der Prävalenz der Kinder und Erwachsenen mit CHDs geführt [107]. Dennoch sind in der Literatur interkontinentale, signifikante Unterschiede der Prävalenz beschrieben, welche z.B. in Abbildung 1 deutlich werden. Es zeigt sich die höchste Prävalenz in Asien mit über neun Neugeborenen mit CHDs auf 1000 Lebendgeburten. In Europa ist mit über acht Kindern die zweit höchste Prävalenz zu verzeichnen. Die geringste Prävalenz weist Afrika mit knapp unter zwei Neugeborenen mit CHDs auf 1000 Lebendgeburten auf.

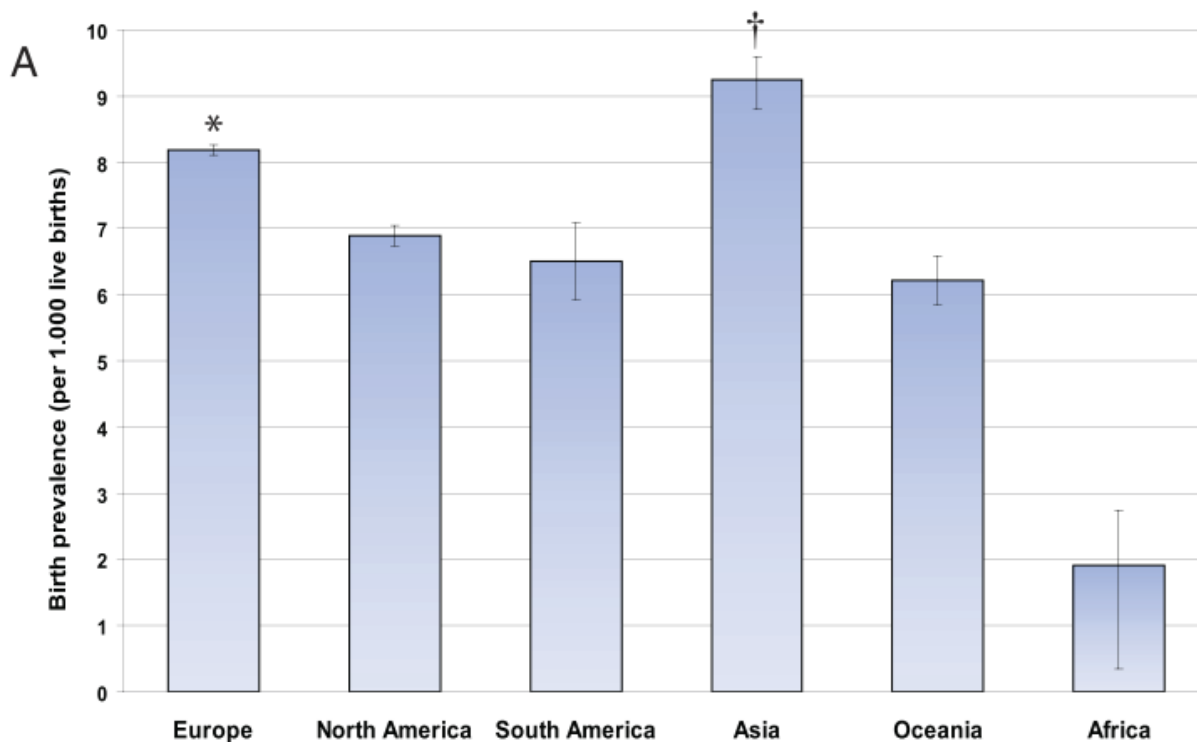


Abbildung 1: Interkontinentale Verteilung der Prävalenz von CHDs [138].

Balkendiagramm: auf x-Achse sind Kontinente/Herkunftsregionen aufgeführt, auf der y-Achse wird die Prävalenz von CHDs pro 1000 Lebendgeburten aufgeführt

In Europa gibt es die European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies (EUROCAT). Dies ist ein Geburtenregister für Geburtsfehler in Europa. Die Daten des Registers zeigen im Durchschnitt zwischen 2010-2018 eine Prävalenz von 79,5 von 10.000 Geburten. Tabelle 1 zeigt die Prävalenzen von den zehn, in Europa am häufigsten auftretenden Unterformen von CHDs über die Jahre 2010-2018.

Tabelle 1: Prävalenzen von CHDs nach EUROCAT [133]:

Prevalence per 10,000 births (with 95 % Konfidenzintervalle (KI)) - Congenital heart defects - 2010 to 2018 - All full registries - Include genetic anomalies

Congenital heart defects	79,48 (78,79 – 80,17)
Ventricular septal defect (VSD)	38,07 (37,59 – 38,55)
Atrial septal defect (ASD)	16,38 (16,07 – 16,69)
Atrioventricular septal defect (AVSD)	4,74 (4,58 – 4,92)
Pulmonary valve stenosis (PS)	4,06 (3,91 – 4,22)
Coarctation of aorta (CoA)	3,99 (3,83 – 4,14)
Tetralogy of Fallot (ToF)	3,67 (3,52 – 3,82)
Transposition of great vessels (TGA)	3,57 (3,43 – 3,72)
Persistent Ductus Arteriosus (PDA) as only	3,17 (3,03 – 3,31)
CHD in term infants (≥ 37 weeks)	
Hypoplastic left heart	2,76 (2,64 – 2,89)
Double outlet right ventricle	1,72 (1,61 – 1,83)

4.1.3 Klassifikation

CHDs können unterschiedlich klassifiziert werden [96]. Eine Einteilungsmöglichkeit besteht darin, die Defekte nach der betroffenen Herzstruktur einzuteilen, dies bedeutet nach Defekten, die das Herzseptum betreffen oder nach Defekten die den Ausflusstrakt betreffen. Häufiger unterscheidet man jedoch nach der Pathophysiologie und den daraus resultierenden Symptomen. Hier gibt es zwei Hauptgruppen, zum einen die zyanotischen CHDs und zum anderen die azyanotischen CHDs. Diese Einteilung erfolgt, anhand des Sauerstoffgehaltes des Blutes im arteriellen Kreislauf. Des Weiteren werden die azyanotischen CHDs in CHDs mit Links-Rechts-Shunt oder in obstruktive CHDs unterteilt [8]. Seltener gibt es auch kombinierte CHDs oder Mischformen. In Tabelle 2 wird diese Klassifikation zusammengefasst.

Tabelle 2: Klassifikation angeborener Herzfehler [8].

Die Tabelle zeigt eine Klassifikation der CHDs nach vorherrschenden pathophysiologischen Verhältnissen. Es wird zwischen zyanotisch und azyanotischen CHDs unterschieden. Die azyanotischen CHDs werden erneut unterteilt in einen Links-Rechts-Shunt oder einen obstruktiven CHD. In der zweiten Spalte sind Beispiele für entsprechende CHDs aufgelistet. Diese sind nach abnehmender Häufigkeit geordnet.

Klassifikation	Beispiele
Zyanotisch	Fallot-Tetralogie (ToF) TGA Trikuspidalatresie Pulmonalatresie Persistierender Truncus Arteriosus Vollständige Anomalie des Pulmonalvenenrückflusses
Azyanotisch	
Links-Rechts-Shunt	VSD ASD PDA AVSD
Obstruktiv	PS Aortenstenose CoA Hypoplastisches Linksherzsyndrom

CHDs können auch nach klinischem Schweregrad eingeteilt werden. In Tabelle 3 zeigt sich die Einteilung der einzelnen Subtypen in „milde“, „moderate“ und „schwere“ Formen.

Tabelle 3: Klinische Einteilung von CHD nach Schweregrad in Anlehnung an [113].

Milde CHDs	VSD (klein oder muskulär) ASD PDA PS Andere
Moderate CHDs	VSD (alle anderen) AVSD Aortenklappenstenose CoA Partielle Lungenvenenfehlmündung Andere
Schwere CHDs	Einzelventrikel (alle Typen) ToF Pulmonalatresie mit VSD Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum Double outlet right ventricle TGA Truncus arteriosus communis Unterbrochener Aortenbogen Totale Lungenvenenfehlmündung Ebstein Anomalie

4.1.4 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen für angeborene CHD sind multifaktoriell. In der Mehrzahl der Fälle ist keine genaue Ursache bekannt. Es gibt jedoch in der Literatur Hinweise auf mögliche Faktoren, welche die Entstehung von CHDs beeinflussen [110]. CHDs treten, wie unter 4.1.1 beschrieben, häufiger bei Kindern mit genetischen Defekten/Erkrankungen auf, insbesondere bei Trisomien [109]. Infektionskrankheiten in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft, wie z.B. mit Zytomegalie-, Röteln- oder Herpesviren können CHDs bei dem Embryo verursachen [70]. Eine Risikoerhöhung für CHDs tritt bei Diabetes Mellitus, Alkohol und/oder Nikotinkonsum der Mutter während der Schwangerschaft, sowie bei Medikamenteneinnahme auf [70]. Die Entstehung von Herzfehler läuft hauptsächlich in der Embryonalphase der Herzentwicklung zwischen der dritten bis siebten Schwangerschaftswoche ab. Es kommt am Herzen selbst oder den dazu gehörenden großen Gefäßen zu strukturellen Fehlbildungen, Fehlentwicklungen oder Fehlanlagen. Diese Veränderungen am Herzen können zu vielen verschiedenen Einzelformen von

CHDs oder zu Kombinationen von CHDs führen. Abbildung 2 zeigt links das fetale Herzkreislaufsystem und rechts das physiologische Herzkreislaufsystem nach der Geburt.

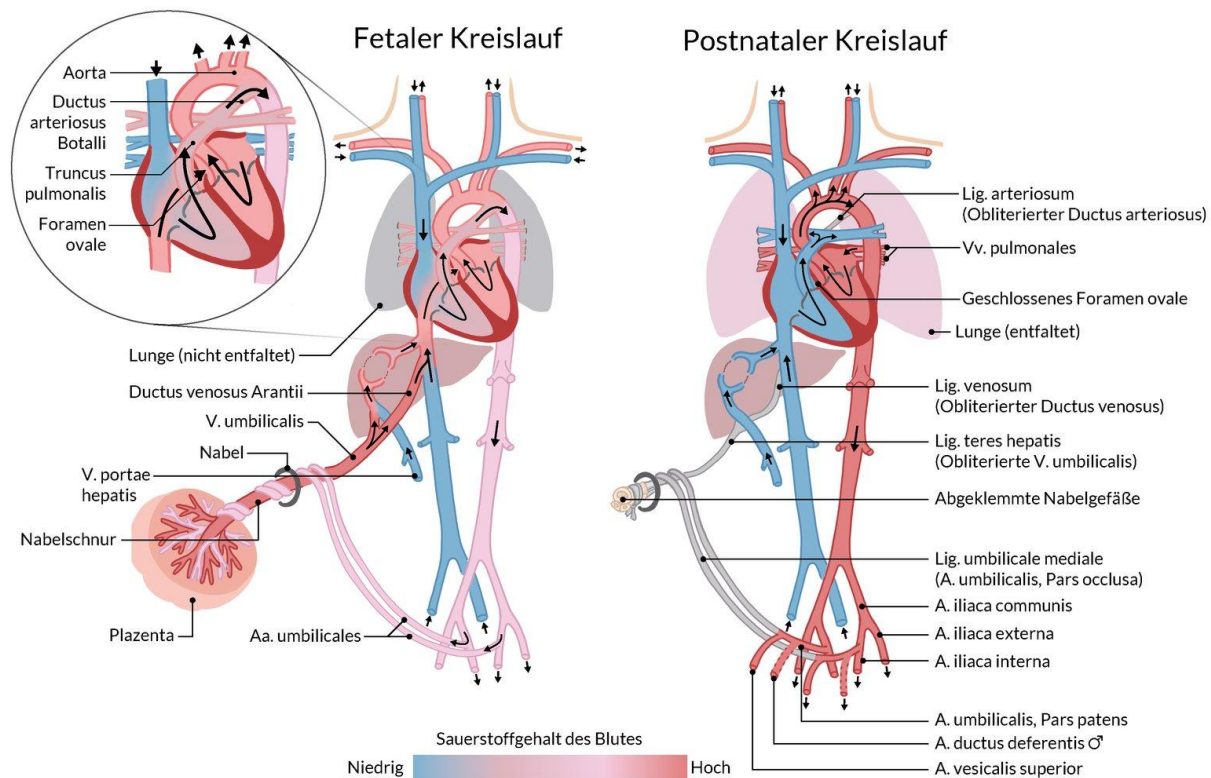


Abbildung 2: Fetales und postnatales Kreislaufsystem des Menschen [4].

In der Abbildung werden Gefäße mit sauerstoffarmem Blut blau gezeichnet, mit sauerstoffreichem Blut rot. Links ist der fetale Kreislauf mit Plazenta als Quelle für sauerstoffreiches Blut von der Mutter abgebildet. Rechts ist der postnatale Kreislauf abgebildet.

Das Herzkreislaufsystem der CHDs unterscheidet sich i.d.R. von dem in Abbildung 2 gezeigten physiologischen Herzkreislaufsystem. Unter physiologischen Bedingungen fließt im Lungenkreislauf sauerstoffarmes Blut mit einem niedrigen Druck von ≤ 15 mmHg. Dieses Blut wird in der Lunge oxygeniert und gelangt in die linke Herzhälfte, welches den Körperkreislauf antreibt. Dort herrscht ein deutlich höherer Druck von 120 mmHg und es fließt sauerstoffreiches Blut. Pathophysiologisch kann es bei CHDs zu azyanotischen oder zyanotischen CHDs kommen, wonach die CHDs auch klassifiziert werden. Der Sauerstoffgehalt des Blutes, welches das linke Herz in den Körperkreislauf verlässt ist entscheidend. Ist der Sauerstoffgehalt des Blutes gering, kommt es zu einer Zyanose. Die Ursache für das sauerstoffarme Blut ist ein „Rechts-Links-Shunt“. Unter einem Shunt versteht man eine natürlich vorkommende oder künstlich angelegte Verbindung zwischen zwei normalerweise getrennten Hohlorganen (z.B. Blutgefäßen) bzw. Körperhöhlen. Bei diesem Shunt fließt sauerstoffarmes Blut aus dem Lungenkreislauf, bevor es in der Lunge oxygeniert wird in das linke Herz und gerät so in den Körperkreislauf. Ein Links-Rechts-Shunt, bei dem sauerstoffreiches Blut aus dem linken Kreislauf in den rechten Lungenkreislauf fließt, kann bei einem azyanotischen CHD vorliegen. Hierbei entsteht keine Zyanose, aber es kommt zur pathologischen Mehrarbeit für das Herz. Zum anderen

können azyanotische CHDs durch eine Obstruktion entstehen. Hierbei kommt es durch eine strukturelle Verengung zu einem erhöhten Widerstand, was wiederum eine Mehrarbeit für das Herz bedeutet. Die Unterformen der CHDs basieren im Detail auf unterschiedlichen Pathophysiologien, wodurch individuelle Symptomatik, Diagnostik und Therapie resultieren.

4.1.5 **Symptomatik**

Allgemein können CHDs verschiedene Symptome auslösen oder verursachen. Sie können aber auch asymptomatisch verlaufen. Die Ausprägung der Symptome ist maßgeblich von der Größe bzw. dem Ausmaß des Defektes abhängig. Die Symptomatik kann in den unterschiedlichen Unterformen der CHDs variieren, oft bleibt aber ein Symptomkomplex erhalten, bei dem sich lediglich die Dominanz eines wesentlich im Vordergrund stehenden Symptoms ändert. In der Regel leiden Kinder mit ausgeprägteren CHDs an verringerter Belastbarkeit, Wachstums- und Gedeihstörungen. In **Tabelle 4** sind CHD-Formen mit einigen Symptomen aufgelistet.

Tabelle 4: Auswahl von CHD-Formen mit Symptomen [65].

CHD-Typ	Symptome
ToF	Zyanose, Dyspnoe, hypoxische Anfälle
TGA	Zyanose, Dyspnoe, Herzinsuffizienz
PDA	Herzinsuffizienz (zeitl. Auftreten des Symptoms ist abhängig von Größe)
AVSD	Rezid. bronchopulmonale Defekte, Herzinsuffizienz
ASD	Rezid. bronchopulmonale Defekte, Herzinsuffizienz, Belastungsdyspnoe, Herzrhythmusstörungen (HRS), asymptomatischer Verlauf möglich
VSD	Rezid. bronchopulmonale Defekte, Herzinsuffizienz, Belastungsdyspnoe, Herzrhythmusstörungen (HRS), asymptomatischer Verlauf möglich
CoA	Hypertonus in der oberen Körperhälfte (mit Kopfschmerzen, Nasenbluten, Schwindel, Tinnitus), Hypotonus in der unteren Körperhälfte (mit abgeschwächtem Puls an den Beinen)
PS	Herzinsuffizienz, Belastungsdyspnoe, asymptomatischer Verlauf möglich

4.1.6 **Diagnostik**

Die Diagnostik von CHDs hat sich in den letzten Jahrzehnten verbessert [107]. Die verbesserte Diagnostik ist auf verbesserte technische Möglichkeiten und Früherkennungsprogramme zurückzuführen. In Deutschland werden viele Herzfehler in den Kindervorsorgeuntersuchungen U1 bis U8 festgestellt. In der U2 ist ein Pulsoxymetrie-Screening zur Identifizierung von

schweren CHDs vorgesehen. Des Weiteren sollte jedes auffällige Herzgeräusch bei einem Säugling weiter diagnostisch abgeklärt werden. In den vergangenen Jahren hat auch die Pränataldiagnostik von Herzfehlern durch die Ultraschalldiagnostik bei der Mutter zunehmend an Bedeutung gewonnen [96]. Die diagnostischen Mittel und ihre Bedeutung sind in Abbildung 3 zu sehen.

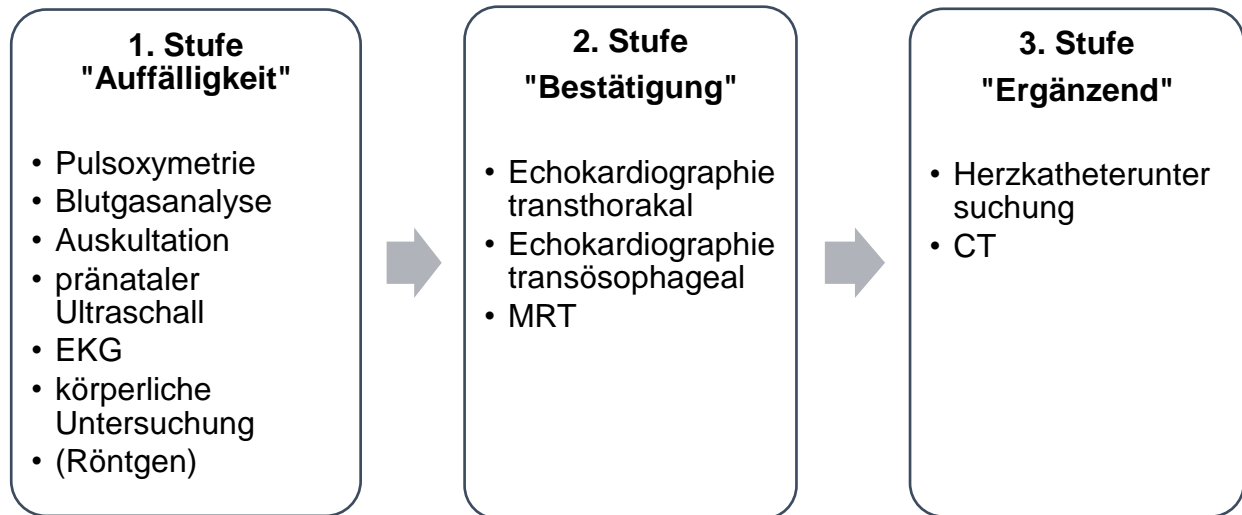


Abbildung 3: Stufen der Diagnostik bei Verdacht auf CHD.

4.1.7 Therapie

Die Therapie ist abhängig von der Form des CHDs und dem Ausmaß des Defektes. In Deutschland gibt es von der „*Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V.*“ Leitlinien mit Therapieempfehlungen für die Unterformen der CHD. Hier gibt es für jede CHD-Form eine eigene Leitlinie mit entsprechenden Empfehlungen. Die Therapieschemata reichen von Zuwarten auf eine Spontankorrektur bis zu hoch komplexen, operativen Korrekturen. Das Ziel der Therapie eines CHD ist es in erster Linie, das physiologische Verhältnis des Herzkreislaufsystems wiederherzustellen oder zu rekonstruieren. Ist eine funktionelle Korrektur operativ oder interventionell nicht möglich, gibt es neben der medikamentösen Therapie auch operative oder interventionelle Möglichkeiten, um Beschwerden zu lindern, Lebensqualität zu sichern und die Lebenserwartung zu steigern. Eine solche Vorgehensweise kann auch eingesetzt werden, um zunächst Zeit zu gewinnen, sodass der primäre CHD in einem höheren Alter korrigiert werden kann. Im Allgemeinen sollte die kardiale Korrektur bis zum Vorschulalter abgeschlossen sein. Eine Ausnahme sind Klappen- oder Gefäßprothesen, da diese wegen dem körperlichen Wachstum erst nach dem sechsten Lebensjahr benutzt werden sollten. Moderate, aber vor allem schwere Herzfehler stellen eine große Herausforderung für die Behandlung dar. Die oft lebenswichtigen Operationen sind mit einer hohen Letalität und Komplikationsraten verbunden [96]. Die Eingriffe erfolgen am offenen Herzen, i.d.R. unter Verwendung einer Herz-Lungenmaschine. Eine vereinfachte und zusammengefasste Übersicht der Therapiemöglichkeiten ist in Tabelle 5 zu sehen.

Tabelle 5: Allgemeine Therapieprinzipien bei angeborenem Herzfehler aus „Chirurgie für Studium und Praxis von M. Müller und Mitarbeiter, Auflage 2017“ [96].

Therapie	Beispiel
Abwarten und Beobachten	asymptomatische und kleine Defekte: z.B. PDA, VSD, ASD
Medikamentös	Herzinsuffizienztherapie mit <ul style="list-style-type: none"> • Digoxin • Diuretika • β-Blocker
Interventionell/Katheter	Klappen-, Gefäßersatz oder Verschluss eines Defektes: z.B. ASD
OP	Operative Korrektur durch Spezialisten: z.B. ToF

4.2 Folat und Folsäure

Folat gehört zu der Gruppe der B-Vitamine. Diese für den menschlichen Organismus essentielle Gruppe beinhaltet Thiamin (B1), Riboflavin (B2), Niacin (B3), Pantothersäure (B5), Pyridoxin/Pyridoxamin/Pyridoxal (B6), Biotin (B7), Folsäure (B9) und Cobalamin (B12) [91]. Folsäure besteht chemisch gesehen aus einem Pteridinkern, p-Aminobenzoessäure und L-Glutaminsäure. Es taucht in der Natur in der Nahrung in verschiedenen Formen auf. Tetrahydrofolat, 5-Methyltetrahydrofolat, 10-Formyltetrahydrofolat, und 5,10-Methenyltetrahydrofolat sind die häufigsten Formen. Zusammengefasst bezeichnet man diese als Folat, während Folsäure die oxidierte Form von Tetrahydrofolat ist und lediglich als künstliches Nahrungsergänzungsmittel vorkommt [91]. Folatreiche Nahrungsmittel sind vor allem dunkelgrünes Blattgemüse, Avocados, Bohnen, Spargel, Weizenkeimöl, Leber, Niere und Hefe [62]. Folat ist das Coenzym für C1-Übertragungen im Stoffwechsel. Es ist essentieller Bestandteil für die Thymidinbiosynthese, die Purinbiosynthese und die Cholinbiosynthese. In Abbildung 4 wird der Stoffwechsel der C1-Gruppenübertragung durch Tetrahydrofolsäure dargestellt.

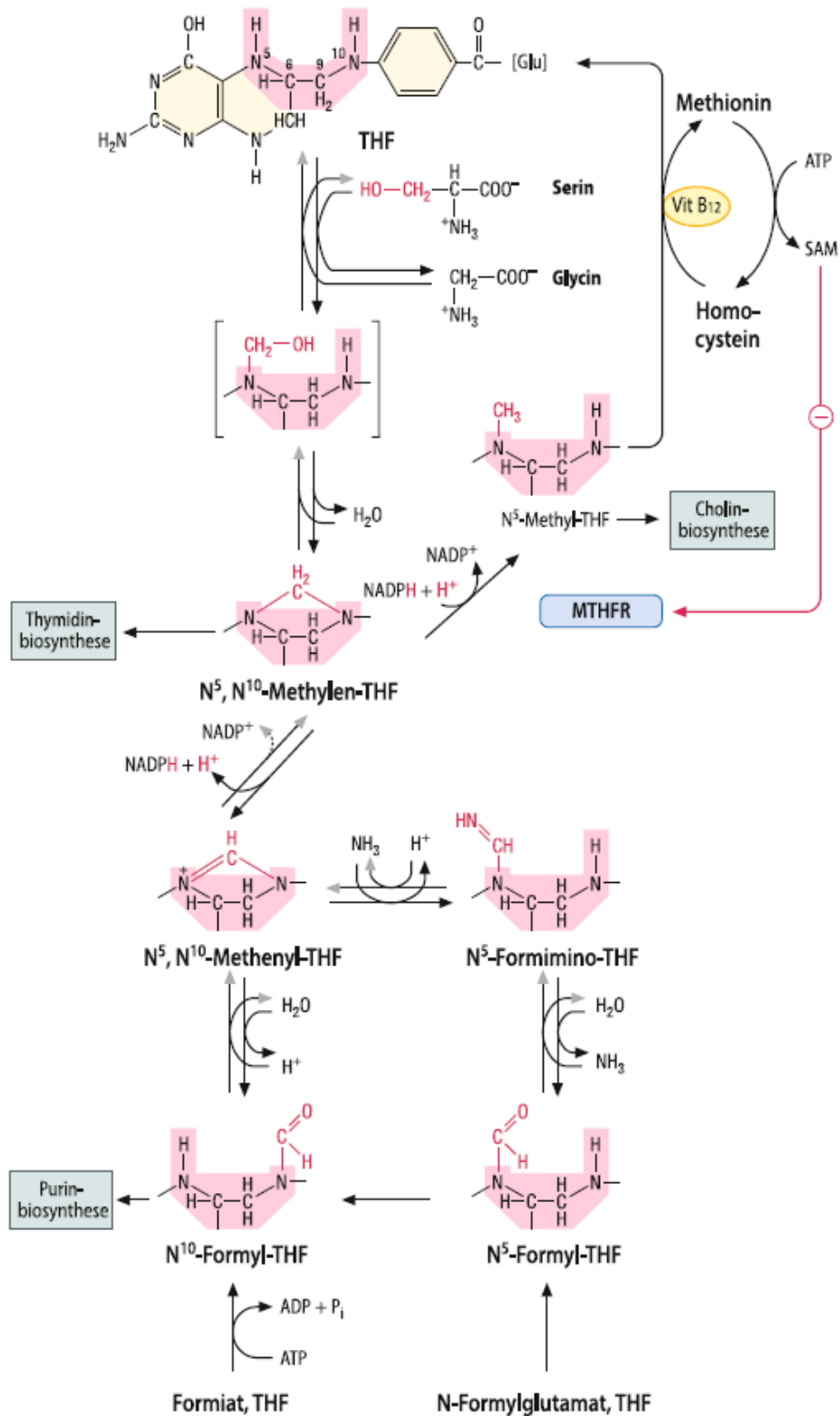


Abbildung 4: Funktion der Tetrahydrofolsäure als Coenzym bei Übertragungen von CH_3 -Resten aus Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie 9. Auflage, 2014 [62].

Ein Mangel von Vitamin B9 geht mit einer gestörten Biosynthesefunktion von Thymidin, Purin und Cholin einher. Somit ist Folat für Wachstums und Zellteilungsprozesse essentiell. Aufgrund dessen führt ein Folatmangel am häufigsten zu Störungen des Blutbildes, da im

Knochenmark besonders hohe Zellteilungsraten vorliegen und der Folatbedarf dort sehr hoch ist. Die häufigste Ursache einer megaloblastären Anämie ist ein Vitamin B12- oder Folatmangel [26]. Deshalb sollte beim Vorliegen einer megaloblastären Anämie diagnostisch der Folatstatus und der Vitamin B12-Status bestimmt werden. Seltener wird auch der Homocystein- oder Methylmalonsäurespiegel gemessen. In der Literatur finden sich verschiedene Empfehlungen für die tägliche Einnahme von Folsäure. In Amerika wird eine tägliche Einnahme von 400 µg empfohlen [97]. In deutschsprachigen Regionen gibt es die Empfehlung von 300 µg pro Tag um einen adäquaten Serumfolatspiegel von ≥ 10 nmol/L und einen Erythrozytenfolatspiegel (RBC-Folatspiegel) von ≥ 340 nmol/L zu erreichen [77,111]. Es gibt weitere Empfehlungen von verschiedenen Organisationen für zusätzliche Folsäuresupplementation bei Schwangeren, diese sind in Tabelle 6 aufgelistet.

Tabelle 6: Empfehlungen zur Folsäuresupplement-Einnahme bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Organisation	Datum	Target group	Dosis	Supplementation duration
European Food and Safety Agency (EFSA) [165]	2014	Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangere	400 µg/d	Ein Monat vor der Konzeption bis Ende des ersten Trimesters
Conseil Supérieur de la Santé (CSS) [32]	2016	Frauen, welche eine Schwangerschaft planen und Schwangere im ersten Trimester	400 µg/d	Ein Monat vor der Konzeption bis Ende des ersten Trimesters
The World Health Organisation (WHO) [157]	2006	Frauen, welche eine Schwangerschaft planen	400 µg/d	Vier Wochen vor Konzeption Ende des ersten Trimesters
The US Preventive Service Task Force (USPSTF) [17,147]	2017	Frauen, welche eine Schwangerschaft planen oder im gebärfähigen Alter sind	400-800 µg/d	Ein Monat vor der Konzeption bis Ende des ersten Trimesters
Report of the Scientific committee of the Food Safety Authority of Ireland [56]	2016	Frauen vor einer Schwangerschaft und Schwangere	Fortifikation plus 400 µg/d	Präkonzeptional (nicht näher spezifiziert) bis Ende des ersten Trimesters
FDA [131]	2018	Frauen vor einer Schwangerschaft und Schwangere	400-800 µg/d	Nicht spezifiziert

Die Empfehlungen aus Tabelle 6 beruhen auf der wissenschaftlichen Erkenntnis, dass ein höherer Folatstatus das Risiko für das Auftreten von Neuralrohrdefekten (NTD) signifikant verringert [36]. Die Publikation von Crider *et al.*, 2014 beschreibt eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen RBC-Folatspiegeln und NTD-Risiko (siehe Abbildung 5) [36].

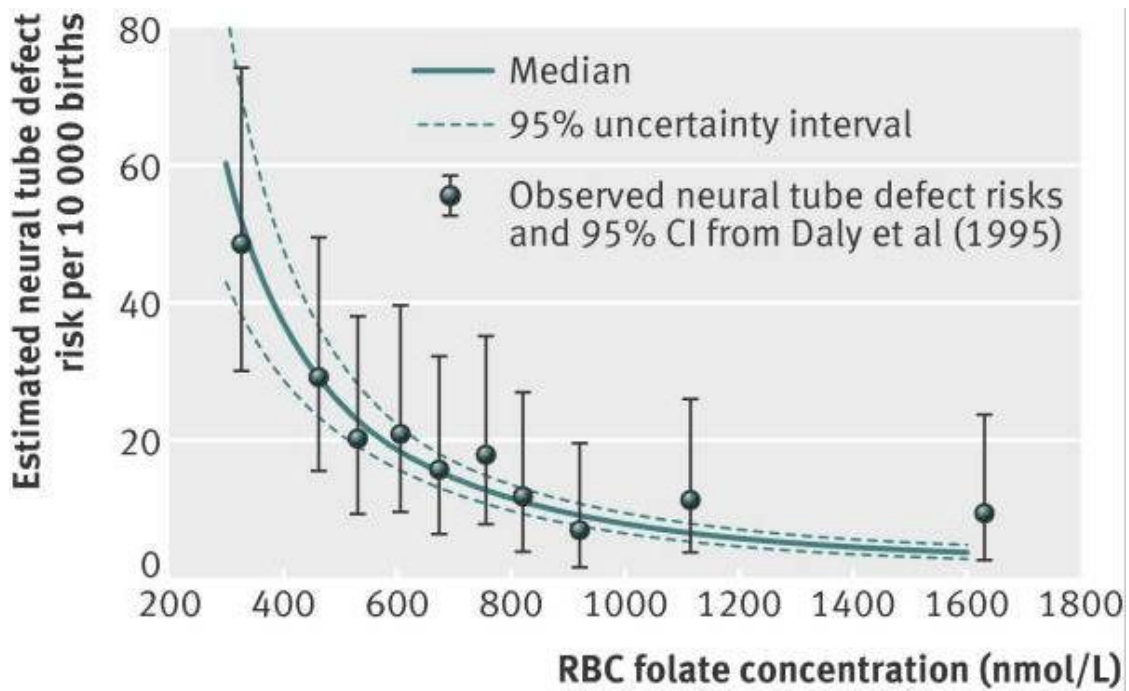


Abbildung 5: Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen RBC-Folatspiegeln und NTD-Risiko [36].

Auf der y-Achse ist die zu erwartende Prävalenz von Neugeborenen mit NTDs pro 10.000 Geburten gegeben. Auf der x-Achse ist die Konzentration des RBC-Folats in nmol/L im Blut dargestellt. Es sind die beobachteten NTD-Fälle bei entsprechender RBC-Folat Konzentration inklusive des 95 % KI eingetragen. Zusätzlich wurde der zu erwartende Median mit 95 % KI eingezeichnet.

Ein weiterer Beleg für diese Beziehungen findet sich in den Nationen, welche Fortifikation betreiben. Unter Fortifikation versteht man das künstliche Hinzufügen von Folat in Grundnahrungsmittel, wie z. B. in Getreide um so den Folatspiegel der Einwohner zu erhöhen. In diesen Ländern ist seitdem eine sinkende Inzidenz für NTDs zu verzeichnen [31,60].

4.3 Homocystein

Homocystein ist eine nicht proteinogene Aminosäure. In Abbildung 4 ist die Funktion des Homocysteins dargestellt. Diese Aminosäure ist ein Zwischenprodukt bei der Verstoffwechslung der wichtigen Aminosäure Methionin. Es fungiert als Methyl donor im Ein-Kohlenstoff-Transfer. Homocystein wird in Abhängigkeit von Vitamin B12 und Folat abgebaut. Der Referenzbereich für Homocystein als Biomarker liegt zwischen 4,9 und 11,7 $\mu\text{mol/L}$ [132]. Rasmussen *et al.*, 1996 publizierte Daten zu Geschlechts- und altersspezifischen Referenzbereichen für Homocystein im Blut (siehe Tabelle 7) [108].

Tabelle 7: Geschlechter- und altersspezifische Referenzbereiche für Homocystein [108].

Alter	Frauen	Männer
< 30 Jahren	4,6 – 8,1	4,6 – 8,1
30 – 59 Jahren	4,5 – 7,9	6,3 – 11,2
> 60 Jahren	5,8 – 11,9	5,8 – 11,9

Eine Hyperhomocysteinämie, also eine erhöhte Homocystein-Konzentration im Blut kann durch unterschiedliche Ursachen auftreten. Mögliche Ursachen sind Enzymdefekt, Folatmangel, Vitamin B12-Mangel oder Medikamenteneinnahme. Eine Hyperhomocysteinämie stellt ein Risikofaktor für CHD dar [73,84,119] und kann auf einen Folatmangel hinweisen.

5 Einleitung und eigene Fragestellung

CHDs sind die häufigsten angeborenen Fehlbildungen und stellen für die Betroffenen große gesundheitliche und psychosoziale Herausforderungen dar. Das Erkennen, die Diagnostik und die Therapie der CHDs sind, wie zuvor beschrieben, häufig aufwendig und komplex. Mittlerweile erreichen ca. 90 % der Betroffenen das Erwachsenenalter, dennoch verstirbt der Rest an den Folgen oder bei einer invasiven Therapie des CHD [74]. Die Häufigkeit der CHDs in Zusammenschau mit der damit verbundenen Letalität, zeigt die Relevanz weiterer wissenschaftlicher Forschung in Bezug auf Entstehung, Diagnostik und Therapie. Eine Säule im Kampf gegen Erkrankungen neben der Therapie ist die Prävention. In dem Fall von CHDs die primäre Prävention. Nach aktuellem Kenntnisstand ist die Genese der Entstehung von CHDs multifaktoriell [110]. Diese Faktoren bei der Entstehung sind im Bezug auf Prävention interessant. Es müssen die Faktoren erkannt werden und genauer bezüglich der Zusammenhänge untersucht werden. In dieser Arbeit wird sich auf die Folsäuresupplementation konzentriert. Ziel dieser Arbeit ist es, mit Hilfe von Observationsstudien die Assoziation zwischen Folsäuresupplementation der Mutter und dem Risiko des Auftretens von CHDs zu untersuchen. Diese Assoziation sollte dann statistisch begründet werden. Letztlich sollte eine mögliche klinische Relevanz bei der Prävention diskutiert werden. Hierfür wird die folgende Hypothese überprüft:

„Die Wahrscheinlichkeit, dass schwangere Frauen, welche Folsäure (oder Multivitamine) einnehmen Kinder mit CHD bekommen, unterscheidet sich von den Frauen, welche keine Supplemente einnehmen.“

In der Vergangenheit wurden bereits Metaanalysen zu dieser Fragestellung veröffentlicht, diese Studien inkludieren jedoch lediglich ältere Daten [55,158]. Dieser systematische Review und diese Metaanalyse sollen neue Erkenntnisse bringen. Des Weiteren soll eine umfassende

Subgruppenanalyse ergänzende Informationen liefern. Die Wahrscheinlichkeit wurde mit Hilfe von Chancenverhältnissen (Odds) dargestellt. Durch die Verwendung von Odds Ratios (Quotenverhältnisse) konnten diese verglichen und analysiert werden.

6 Methodik

6.1 Systematischer Review

Ein systematischer Review ist eine Literaturrecherche, um mit Hilfe von Primärliteratur zu einer klar formulierten Fragestellung zu kommen. Hierzu werden zu Beginn Kriterien festgelegt, welche als Voraussetzung zur Datenextraktion und deskriptiven Aufarbeitung der Primärliteratur gelten.

6.1.1 Literaturrecherche

Die Recherche der Primärliteratur erfolgte elektronisch über die Literaturdatenbanken „*PubMed*“ und „*Web of Science*“. Das Screening erfolgte mit zuvor definierten Suchbegriffen (siehe Tabelle 26). Systematische Reviews und Metanalysen zu dieser Fragestellung wurden hinsichtlich ihrer Referenzen geprüft und falls diese nicht in den gesuchten Studien zu finden waren, ergänzt. Die Studiensuche erfolgte für alle veröffentlichte Studien bis zum 12. November 2018. Für jede Studie wurden Titel, Autorenangabe, Abstract und Literatur-Kennzeichnung (PMID) erfasst. Die identifizierten Primärstudien wurden auf Duplikate geprüft und entsprechend selektiert. Die Volltextsuche der Studien erfolgte über den Institutions-Access der Universität des Saarlandes in den Onlinearchiven der Fachzeitschriften. Fehlende Volltexte wurden durch den Fernleihe Service der Bibliothek der Universität des Saarlandes oder durch Kontaktaufnahme zu den Autoren rekrutiert.

6.1.2 Auswahl der Publikationen

Im ersten Schritt wurden die Abstracts der Artikel gelesen und auf entsprechende Ausschlusskriterien untersucht (Tabelle 8). Dieser Schritt erfolgte unabhängig voneinander jeweils durch zwei Reviewer (Jonas Manuel Hans und Prof. Dr. rer. med. Rima Obeid). Bei möglichen Differenzen im Screening wurden die entsprechenden Studien diskutiert und ein gemeinsamer Konsens gefunden. Das Vorliegen eines Ausschlusskriteriums führte direkt zum Ausschluss. Von den verbliebenen, als relevant eingeordneten Publikationen wurde der Volltext beschafft und auf weitere Ein- oder Ausschlusskriterien gescreent. Zusätzlich wurde bei erneut auftretenden Differenzen zwischen Ergebnissen der Reviewern diskutiert und die Studie entsprechend final ein- oder ausgeschlossen. In der Stufe der Volltextanalyse wurde ein Ausschluss der Studie mit Begründung schriftlich dokumentiert. Fehlende relevante Daten aus den gescreenten Artikeln, welche jedoch nicht in den Volltext inkludiert waren, wurden durch Emailkontakt angefragt. Es wurden aber nur Autoren kontaktiert, deren Publikation vor dem Jahr 2010 veröffentlicht wurde. Wenn es keine Rückantwort gab, wurden mit zeitlichem Abstand jeweils zwei weitere Erinnerungs-Mails verschickt. Wurden die erbeten Daten nicht übermittelt,

wurde die Studie ausgeschlossen. Diese Korrespondenzen sind schriftlich und zeitlich dokumentiert.

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien der Metaanalyse.

Einschlusskriterien

- Alle Studiendesigne
 - Observationsstudien:
 - Querschnittsstudien, Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien
 - Interventionsstudien mit Folatsupplementation oder Multivitamin supplementation:
 - randomisiert oder nicht-randomisiert
 - blinde oder nicht-blinde
 - kontrolliert oder nicht-kontrolliert
 - Case-crossover-Studien
- Studienpopulation: Paare von Müttern und neugeborenen Kindern
- Alle Studien die bis zum 18. November 2018 veröffentlicht wurden
- Exposure: Einnahme von folat- oder folsäurehaltigen Supplementen vor oder während der Schwangerschaft
- Outcome: Kind mit CHD

Ausschlusskriterien

- Duplikate
 - Nicht englischsprachige Artikel
 - Review-Artikel, Case Reports, Case Series, Studienprotokolle
 - Gesamtanzahl Studienteilnehmer (Total n) < 20
 - NTDs als primäres Studienziel
 - MTHFR-Polymorphismusstudien ohne Folsäuresupplementation
 - Mütter mit Antikörper gegen Folat-Rezeptoren
 - Studien mit nur Folataufnahme durch Nahrung als Exposure
-
-

6.1.3 Datenextraktion

Es wurde für jede eingeschlossene Studie ein Datenextraktionsbogen angelegt. Der Bogen ist im Anhang in Tabelle 27 und Tabelle 28 zu finden. Mit Hilfe des Bogens wurden die Informationen der einzelnen Artikel einheitlich gesammelt. Folgende Daten wurden extrahiert: Erstautor, Veröffentlichungsjahr der Publikation, PubMed-Identifikationsnummer (PMID), Studiendesign, Anzahl der Studienteilnehmer, Studiensetting, Herkunftsland, Rekrutierungszeitraum, Risikofaktoren der Mutter (Alter, Medikamenteneinnahme, Komorbiditäten wie Diabetes, Alkohol- und Nikotinkonsum, Body-Mass-Index (BMI) und Geburtsfehler in der Vergangenheit). Geburtsgewicht, Gestationsalter und das Vorliegen von chromosomalen Defekten wurde

dokumentiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien, sowie die primäre Studienfrage sind erfasst worden. Ebenfalls wurde das Vorliegen einer Fortifikation im Herkunftsland festgehalten. Folaufnahme durch Nahrung oder angegebene Vitaminmarker wurden extrahiert. Das Exposure, die Supplementation, wurde in Art (Multivitaminpräparat oder Folsäure), Dosis und Einnahmezeitraum beschrieben. Das Outcome, der CHD, wurde in Anzahl und Art bzw. Subtypen dokumentiert. Die Probanden innerhalb der Studien, welche Vitamin-Supplemente einnahmen wurden als Probanden mit adäquatem Folatstatus erfasst. Um die 2x2 Kontingenztabelle auszufüllen, wurde die spezifische, jeweilige Anzahl des Outcomes und Exposures in ihrem Bezug zueinander erhoben: Mütter mit niedrigem Vitaminstatus und Kind mit CHD, Mütter mit niedrigem Vitaminstatus und Kind ohne CHD, Mütter mit normalem Vitaminstatus und Kind mit CHD, Mütter mit normalem Vitaminstatus und Kind ohne CHD (siehe Felder a, b, c, d in Tabelle 10). Beim Vorliegen multipler Definitionen des Exposures oder des Outcomes wurden entsprechend mehrere Kontingenztabelle angelegt. Alle dokumentierten Daten wurden mit Hilfe einer Excel-Tabelle digitalisiert. Der gesamte Prozess der Datenextraktion wurde von beiden Reviewern gegenseitig überprüft und aufbereitet. Während dieses Prozesses fiel auf, dass einige eingeschlossene Studien nationale Geburtenregister oder ähnliche Datenbanken als Quelle ihrer Probandenrekrutierung nutzten. Hier stellten beide Reviewer fest, dass es Überschneidungen in der Datenquelle zwischen eingeschlossenen Studien gab. Dies bedeutet, dass teilweise verschiedene Publikationen das gleiche Register und somit die gleiche Datenquelle besitzen. Um die mehrfache Einflussnahme einer Datenquelle auf die Metaanalyse zu verhindern, wurde nur je eine Studie ohne Überschneidungen in der Datenquelle zur weiteren Analyse eingeschlossen. Diese Auswahl erfolgte durch entsprechende priorisierte Kriterien (siehe Tabelle 9) und wurde durch beide Reviewer geprüft.

Tabelle 9: Priorisierte Kriterien zur Auswahl der Publikation bei überlappenden Datenquellen.

- | |
|--|
| 1. Auswahl der Studie, welche am besten zu der Fragestellung der Metaanalyse passt |
| 2. Auswahl der Studie, welche die größte Anzahl an Probanden (n) aufweist |
| 3. Auswahl der Studie, welche als letztes publiziert wurde |

6.2 Metaanalyse

Eine Metaanalyse ist eine statistische Arbeit, welche die Ergebnisse einzelner Studien versucht zusammenzufassen. Die gesamte Evidenz und ihre Auswertung können auf eine spezifische Fragestellung kombiniert werden. Hierdurch werden die einzelnen Effektgrößen der eingeschlossenen Studien zu einer gemeinsamen Effektgröße (pooled effect size) zusammengeführt. In dieser Arbeit wurde zunächst ein systematischer Review erstellt und im Anschluss eine Metaanalyse von den eingeschlossenen Studien des Reviews angefertigt.

Berechnung der Effektgröße

Das Quotenverhältnis (Odds Ratio (OR)) stellt die zu analysierende Effektgröße dar und ergibt sich aus der Kontingenztabelle (Tabelle 10). Zusätzlich zu der Berechnung des OR werden die entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle der einzelnen Studien berechnet.

Tabelle 10: Berechnung der Effektgröße: Odds Ratio (95 %-KI):

KI = Konfidenzintervall; ln = Logarithmus naturalis; OR = Odds Ratio; CHD = angeborener Herzfehler; SE = Standardfehler; +/- = vorhanden/nicht vorhanden

2x2 Kontingenztabelle:

		CHD	
		+	-
Vitaminstatus	normal	a	b
	niedrig	c	d

Berechnung OR: $(a/c) / (b/d) = (a/c) \times (d/b) = (a/b) \times (d/c)$

Berechnung 95 %-KI: unteres 95 %-KI-Limit = $e^{\ln(OR) - 1,96 \times SE(\ln(OR))}$

oberes 95 %-KI-Limit = $e^{\ln(OR) + 1,96 \times SE(\ln(OR))}$

Analyseprogramm

Die Datenanalyse wurde mit dem Comprehensive Meta-Analysis Software Programm (Version 3, ©2006-2020 Biostat, Inc.) durchgeführt. Bei den eingeschlossenen Studien war eine große Heterogenität zu erwarten, weshalb zur Berechnung der Effektgröße das Radom-Effects-Model benutzt wurde. Die Resultate der einzelnen Publikationen, sowie die geschätzte Gesamteffektgröße wurden als Forest Plot dargestellt. Die Publikationsbias werden mithilfe des Regressionstest nach Egger berechnet und als Funnel Plot illustriert (Standardfehler der logarithmierten OR).

Heterogenität

Zur statistischen Erfassung der vorherrschenden Heterogenität wurde der Cochran-Q-Test angewendet und anschließend die I²-Statistik erfasst.

Die Q-Statistiken testen die Hypothese, dass alle Studien in der vorliegenden Analyse eine gemeinsame Effektgröße haben. Dies bedeutet, dass dabei angenommen wird, dass der wahre Effekt in allen Studien gleich ist. Das erwartete Q ist gleich df, wobei df = n (Anzahl der Studien) - 1 ist.

Die I²-Statistik wird in Prozent zwischen 0-100 angegeben, wobei hohe Werte für ein hohes Maß an Heterogenität sprechen und ein geringerer I²-Wert für ein geringeres Maß. Der I²-Wert besagt, wie viel Prozent der Varianz in der Assoziation auf Heterogenität zurückzuführen sind, während die restlichen Prozentpunkte dem Anteil der Stichproben- bzw. Zufallsfehlern entsprechen [66].

Im Falle von hoher Heterogenität in der Analyse sollte abgeschätzt werden, wie stark ein (möglicher) wahrer Effekt variiert. Hierfür werden die Vorhersageintervalle (PIs) ergänzend bestimmt. Das 95 %-KI schätzt, wo die (möglichen) wahren Effekte für 95 % ähnlicher (austauschbarer) Studien, welche in Zukunft durchgeführt werden könnten, zu erwarten sind.

Hauptanalyse

Für die Hauptanalyse wurden alle eingeschlossenen Studien und ihre jeweilige Kontingenztabelle verwendet. Jede Studie durfte lediglich mit einer Kontingenztabelle in der Hauptanalyse einbezogen werden. Beim Vorliegen mehrerer Kontingenztabelle, aufgrund verschiedener Exposures oder Outcomes, wurde der Datensatz gewählt, welcher festgesetzte Kriterien erfüllte oder diesen am nächsten kam. Die Kriterien lassen sich aus der Fragestellung dieser Arbeit ableiten, welche in Tabelle 11 aufgelistet sind.

Tabelle 11: Kriterien zur Auswahl der Kontingenztabelle für die Hauptanalyse, beim Vorliegen mehrerer Kontingenztabelle in einer Studie.

Exposure:	
Art der Supplemente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Folsäuresupplementation 2. Multivitaminsupplementation 3. Keine Differenzierung möglich
Einnahmeperiode/-dauer:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prä-/Perikonzeptional 2. Postkonzeptional 3. Keine Differenzierung möglich
Outcomes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Höchste n Zahl (auch als Summe einzelner Subtypen der CHDs möglich)

Wenn eine Publikation als Outcome einzelne Subtypen von CHDs aufführt, wurde für die Hauptanalyse eine Kontingenztabelle mit der Summe aus allen einzelnen Subtypen erstellt um die n Zahl der CHDs in der Studie zu erhöhen. Die Entscheidung der Auswahl beim Vorliegen mehrerer Kontingenztabelle innerhalb einer Studie wurde von beiden Reviewern überprüft.

Sensitivitäts- und Subgruppenanalyse

Der Forest-Plot wurde visuell analysiert, sowie die Ergebnisse des systematischen Reviews miteinbezogen, um mögliche Ursachen für Heterogenität zu identifizieren. Es wurde durch Gruppierungsmöglichkeiten von Subgruppen versucht, die Heterogenität zu vermindern. Hierfür wurden relevante Faktoren wie geographische Herkunft, Fortifikation, Supplementdosis, Einnahmeperiode der Supplemente, Vorliegen von chromosomalen Defekten, Einnahme von Medikamenten, klinischer Schweregrad des CHDs, CHD-Klassifikation und Studienqualität erfasst. Beim Vorliegen von mehr als drei Studien innerhalb einer Gruppe wurde eine Subgruppe

erstellt und eine Analyse durchgeführt. Durch die Analyse der Subgruppen wird zugleich die Robustheit des Gesamtergebnisses der Hauptanalyse überprüft. Die Subgruppenanalyse dient gleichzeitig der Sensitivitätsanalyse.

Bewertung der Studienqualität

Die Studien wurden auf ihre Qualität untersucht. Hierfür wurde ein modifizierter „*Newcastle-Ottawa-Scale*“ für Beobachtungsstudien angewandt [152]. Die angepassten Vorlagen zur Bewertung der Qualität von Beobachtungsstudien sind im Anhang in Tabelle 29 und Tabelle 30 abgebildet. Ergänzend wurde versucht die Studienverzerrung abzuschätzen. Um mögliche Studienverzerrung innerhalb einer eingeschlossenen Studie erfassen zu können wurde das „*Risk of bias assessment tool of the RTI item bank on risk of bias and precision of observational studies*“ angepasst [146] (siehe Anhang Tabelle 31). Die Ergebnisse der Bewertung sind im Anhang in Tabelle 32 und Tabelle 33 aufgelistet.

7 Ergebnisse

7.1 Systematischer Review

7.1.1 Literaturrecherche

Das Screening der Literaturdatenbanken „*PubMed*“ und „*Web of science*“ erfolgte am 12. November 2018. Daraus resultierten 2936 relevante Publikationen. Diese wurden auf Duplikate untersucht und aussortiert. Es verblieben 706 Arbeiten für das Abstract-Screening. Die Studienanzahl bestand aus 685 potentiell relevanten Publikationen und 21 Metaanalysen mit ähnlicher Thematik. Aus den Referenzen der erfassten Metaanalysen ergaben sich zusätzlich 83 weitere Artikel. Im Abstract-Screening wurden durch Ausschlusskriterien 593 der 685 Publikationen einvernehmlich ausgeschlossen. Von den 83 Referenzen der Metaanalysen wurden 72 Studien ausgeschlossen. In der Volltextanalyse befanden sich insgesamt 103 Artikel, bestehend aus 92 Publikationen aus dem Abstract-Screening und 11 weiteren relevanten Referenzen der Metaanalysen. Für die Volltextanalyse wurden bei 10 Arbeiten wegen fehlender Daten die Autoren schriftlich kontaktiert. Bei 5 Studien wurden die benötigten Daten übermittelt. In der Volltextanalyse wurden 60 der 103 Publikationen im gemeinsamen Konsens ausgeschlossen. Der Ausschluss einer Arbeit in diesem Schritt, wurde schriftlich begründet und dokumentiert (siehe Anhang Tabelle 34). Der gesamte Suchprozess zur Identifikation der relevanten Artikel wird in der folgenden Abbildung 6 zusammengefasst.

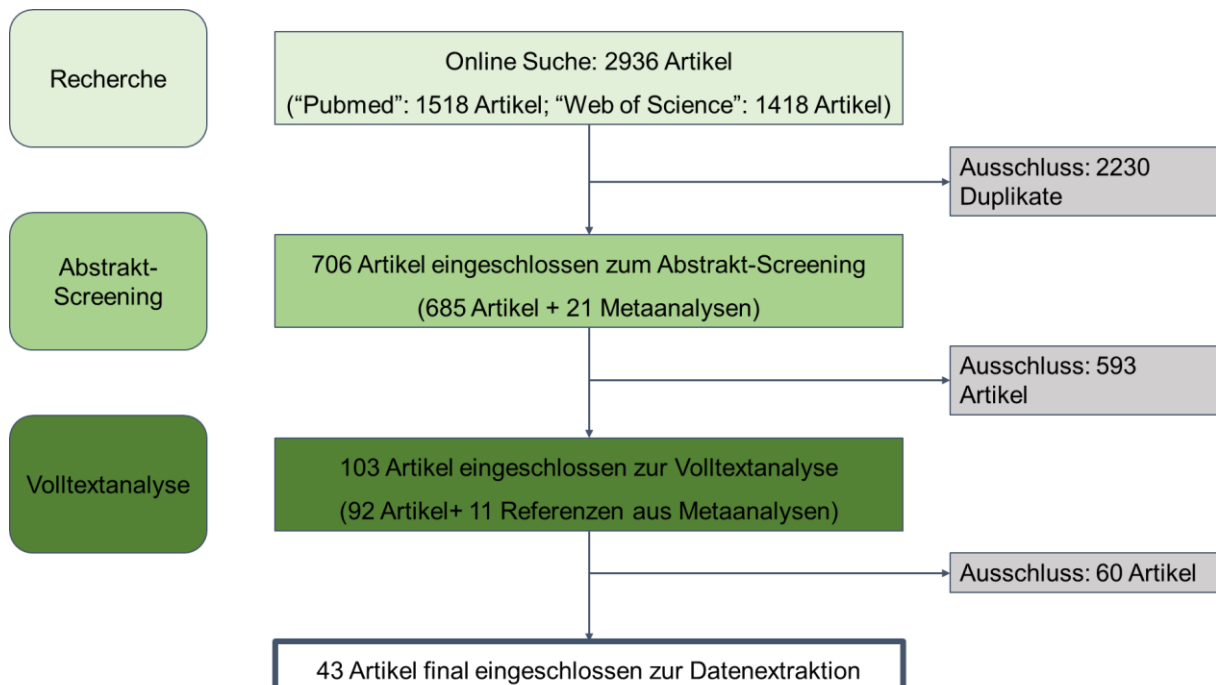


Abbildung 6: Systemischer Review: Flow-Diagramm.

7.1.2 Eingeschlossene Studien

Die 43 eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 12 aufgelistet. In Tabelle 13 werden die geschätzten Effektgrößen und das erfasste Exposure dargestellt. Abweichungen in der Anzahl der Probanden einzelner Studien in Tabelle 12 und Tabelle 13 sind damit zu erklären, dass eine Vitaminsupplementation häufig nicht bei allen Probanden erfasst wurde oder es sich in diesen Fällen nur um eine Teilgruppe der Studienpopulation handelt. Weitere Informationen über Ein- und Ausschlusskriterien der einzelnen Studien sind im Anhang in Tabelle 34: Ausgeschlossene Studien nach Volltextanalyse mit entsprechender dokumentierter Begründung.

60 ausgeschlossene Studien von 103 Studien der Volltextanalyse aufgelistet. Eine tabellarische Auflistung der 43 eingeschlossenen Hauptstudien mit den erfassten Daten im Rahmen einer Stammdatentabelle befindet sich im Anhang. Die entsprechende Studiennummer (#) erlaubt eine Zuordnung innerhalb dieser Arbeit.

Tabelle 12: Übersicht der 43 eingeschlossenen Hauptstudien.

(#)	Erstautor	Jahr	Design	Land	Total n	CHD-Form
1	Abqari[1]	2016	Fall-Kontroll	Indien	800	mix
2	Alsayed[3]	2013	Fall-Kontroll	Syrien	130	mix
3	Arjmandnia[6]	2018	Fall-Kontroll	Iran	442	mix
4	Ban[10]	2015	Kohorte	Großbritannien	258591	mix
5	Bean[13]	2011	Fall-Kontroll	USA	1469	AVSD, ASD & VSD
6	Botto[22]	2001	Fall-Kontroll	USA	4011	mix
7	Botto[20]	1996	Fall-Kontroll	USA	7936	Konotrunkale Defekte
8	Botto[21]	2000	Fall-Kontroll	USA	11379	mix
9	Bower[23]	2006	Fall-Kontroll	Australien	1053	mix
10	Brandalize[25]	2009	Fall-Kontroll	Brasilien	475	mix

11	Balderrábano-Saucedo[9]	2012	Fall-Kontroll	Mexiko	93	mix
12	Correa[35]	2012	Fall-Kontroll	USA	20158	mix
13	Correa[34]	2003	Fall-Kontroll	USA	6307	Ausflusstrakt & septale Defekte
14	Czeizel[48]	2015	Fall-Kontroll	Ungarn	60994	mix
15	Dilli[50]	2018	Fall-Kontroll	Türkei	211	mix
16	El-Gilany[51]	2017	Fall-Kontroll	Ägypten	1720	mix
17	Grewal[59]	2008	Fall-Kontroll	USA	2605	Konotrunkale Defekte
18	Hernandez-Diaz[64]	2003	Fall-Kontroll	USA	12257	mix
19	Jin[72]	2015	Kohorte	China	10542	mix
20	Kovalenko[76]	2018	Fall-Kontroll	Russland	49463	VSD
21	Leirgul[78]	2015	Fall-Kontroll	Norwegen	652977	mix
22	Li[81]	2013	Fall-Kontroll	China	780	mix
23	Liang[83]	2016	Fall-Kontroll	China	5381	mix
24	Luo[86]	2017	Fall-Kontroll	China	33831	mix
25	Mao[89]	2017	Fall-Kontroll	China	10542	mix
26	Meijer[93]	2006	Fall-Kontroll	USA	407	mix
27	Morrow[95]	2009	Kohorte	Großbritannien	4680	mix
28	Obermann-Borst[99]	2011	Fall-Kontroll	Niederlande	591	mix

29	Ou[104]•	2017	Fall-Kon- troll	China	1379	mix
30	Peyvandi[106]	2015	Fall-Kon- troll	USA	303	mix
31	Scanlon[112]	1998	Fall-Kon- troll	USA	2398	Ausflusstrakt Defekte
32	Shaw[115]	1995	Fall-Kon- troll	USA	344214	Konotrunkale Defekte
33	Shaw[117]	2010	Fall-Kon- troll	USA	1018	Konotrunkale Defekte
34	Shaw[116]	2002	Fall-Kon- troll	USA	552601	Konotrunkale Defekte
35	Stingone[123]	2016	Fall-Kon- troll	USA	11900	mix
36	Surmiak[127]	2017	Fall-Kon- troll	Polen	142	mix
37	Thomas[129]■	2008	Kohorte	Indien	593	mix
38	van Beynum[136]	2010	Fall-Kon- troll	Niederlande	3012	mix
39	Wang[149]	2017	Fall-Kon- troll	China	3234	mix
40	Wang[148]	2015	Fall-Kon- troll	China	1463	mix
41	Wenstrom[153]	2001	Fall-Kon- troll	USA	142	mix
42	Werler[154]	1999	Fall-Kon- troll	Kanada/USA	963	mix
43	Zhu[164]	2016	Fall-Kon- troll	China	29547	mix

Tabelle 13: Exposure und Kontingenztabelle der eingeschlossenen Studien.

(#)	Erstautor	Jahr	n	Exposure	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %- KI)
					Vitamin +		Vitamin -		
					CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
1	Abqari	2016	800	FA/MV	194	104	206	296	2,68 (1,99- 3,61)
2	Alsayed	2013	130	MV	44	26	36	24	1,13 (0,56- 2,29)
3	Arjmand- nia	2018	442	FA	167	187	54	34	0,56 (0,35- 0,91)
4	Ban	2015	258591	FA. \geq 400 μ g/d	345	39066	1722	217458	1,12 (0,99- 1,25)
5	Bean	2011	886	FA	204	239	239	204	0,73 (0,56- 0,95)
6	Botto	2001	1976	Perikonzeptional MV	102	413	334	1127	0,83 (0,65- 1,07)
7	Botto	1996	3112	MV	80	1781	72	1179	0,74 (0,53- 1,02)
8	Botto	2000	3898	MV	554	1784	381	1179	0,96 (0,83- 1,12)
9	Bower	2006	729	FA.+ Ernährung (adäquat= $>$ 200 μ g/d)	50	165	101	413	1,24 (0,84- 1,82)
10	Brandalize	2009	436	Perikonzeptional FA	29	28	210	169	0,83 (0,48- 1,46)

11	Balder- rábano- Saucedo	2012	93	Perikonzeptional FA	4	12	27	50	0,62 (0,18- 2,10)
12	Correa	2012	11631	Perikonzeptional FA/MV	5386	4764	808	673	0,94 (0,84- 1,05)
13	Correa	2003	1814	Perikonzeptional FA/MV	34	431	173	1176	0,54 (0,37- 0,79)
14	Czeizel	2015	8962	FA	1759	2952	1808	2443	0,81 (0,74- 0,88)
15	Dilli	2018	211	FA	40	56	68	47	0,49 (0,28- 0,86)
16	El-Gilany	2017	1720	FA	200	517	435	568	0,51 (0,41- 0,62)
17	Grewal	2008	1023	FA/MV	199	428	124	272	1,02 (0,78- 1,34)
18	Her- nandez- Diaz	2003	12257	FA	1611	3447	2259	4940	1,02 (0,95- 1,10)
19	Jin	2015	8729	FA	41	5840	32	2816	0,62 (0,39- 0,98)
20	Kovalenko	2018	49696	FA	175	36545	58	12685	1,07 (0,79- 1,44)
21	Leirgul	2015	517784	FA/MV	3166	299270	3034	212314	0,74 (0,70- 0,78)
22	Li	2013	780	FA/MV	246	364	112	58	0,35 (0,25- 0,50)

23	Liang	2016	5381	FA	118	4621	27	612	0,58 (0,38-0,89)
24	Luo	2017	20843	FA	22	12966	56	20787	0,39 (0,23-0,67)
25	Mao	2017	10087	FA	61	7317	33	2676	0,68 (0,44-1,03)
26	Meijer	2006	407	FA	110	100	113	83	1,16 (0,78-1,71)
27	Morrow	2009	4310	Präkonzeptional FA	19	1916	11	2364	2,13 (1,01-4,49)
28	Obermann-Borst	2011	591	Präkonzeptional FA	152	183	131	125	0,79 (0,57-1,10)
29	Ou	2017	219	FA/MV	98	102	14	5	0,34 (0,12-0,99)
30	Peyvandi	2015	303	FA	55	112	38	98	1,27 (0,77-2,08)
31	Scanlon	1998	805	Tägliche FA- Intake \geq 400 $\mu\text{g/d}$ = adäquat; weniger =inadäquat	21	116	105	563	0,97 (0,58-1,62)
32	Shaw	1995	688	Perikonzeptional MV	125	326	82	155	0,72 (0,52-1,02)
33	Shaw	2010	998	Perikonzeptional FA	182	426	120	270	0,96 (0,73-1,27)

34	Shaw	2002	678	Perikonzeptional MV	125	326	79	148	0,72 (0,51- 1,01)
35	Stingone	2016	6160	FA	927	1345	1577	2311	1,01 (0,91- 1,12)
36	Surmiak	2017	142	FA	72	53	11	6	0,74 (0,26- 2,13)
37	Thomas	2008	462	FA	29	313	7	113	1,50 (0,64- 3,51)
38	van Beynum	2010	2955	Perikonzeptional FA	342	1468	254	891	0,82 (0,68- 0,98)
39	Wang	2017	3234	FA	1449	1700	40	45	0,96 (0,62- 1,48)
40	Wang	2015	1300	FA	64	122	643	471	0,38 (0,28- 0,53)
41	Wenstrom	2001	142	tHcy: > 90. Perzentil = Vita- min - ≤ 90. Perzentile = Vitamin +	19	105	7	11	0,28 (0,10- 0,83)
42	Werler	1999	864	MV	304	457	39	64	1,09 (0,71- 1,67)
43	Zhu	2016	25899	FA	11	3637	161	25738	0,45 (0,24- 0,82)

7.2 Metaanalyse

7.2.1 Hauptanalyse

In die Hauptanalyse wurde jeweils eine Kontingenztabelle der 43 Studien aus dem systematischen Review einbezogen. Die Auswahl des entsprechenden Datensatzes wurde im Teil Methodik (siehe 6.2) beschrieben und durch beide Reviewer geprüft. In der Studie 41 [153] wurde als Vitaminstatus der Biomarker Homocystein genutzt. In der Kontingenztabelle der Studie wurde ein niedriger Folatstatus durch eine tHcy-Konzentration im Serum größer der 90. Perzentile festgelegt. Ein adäquater Folatstatus wurde angenommen bei einem tHcy-Wert kleiner oder gleich der 90. Perzentile des Referenzwertes. In den restlichen 42 Artikeln der Hauptanalyse wurde als Exposure die beschriebene Einnahme von Folsäure- und/oder Multivitamin-supplementen dokumentiert. Für das Outcome CHDs wurde in den 43 eingeschlossenen Publikationen versucht die größte dokumentierte Probandenanzahl n in die Hauptanalyse einzuschließen. Mögliche Differenzierungen von einzelnen Subtypen von CHDs wurden in separaten Kontingenztabelle für die Subgruppen und Sensitivitätsanalyse dokumentiert (siehe Anhang, 10.4.3 Subgruppen eingeschlossene Studien, Tabelle 44-67). Insgesamt wurden 34743 Probanden mit CHD und 937425 ohne CHD in die Hauptanalyse eingeschlossen. Die 43 Studien mit den entsprechenden Kontingenztabelle für die Hauptanalyse sind in Tabelle 13 aufgelistet. Die Analyse ergab eine Gesamteffektgröße von 0,82 (0,74-0,89) und zeigte einen signifikanten, negativen Zusammenhang zwischen einer Einnahme von Folsäuresupplementen und dem Auftreten von CHDs (Abbildung 7). Es zeigte sich, ein 18 % niedrigeres Risiko von CHD bei Kindern, deren Mütter Folsäuresupplemente erhalten haben im Vergleich zu Frauen, die keine Supplemente eingenommen haben. Die Studien zeigen eine hohe Heterogenität (Cochran-Q-Test = 283,8; $df = 42$; $p = 0,000$; $Tau^2 = 0,058$; $SE = 0,03$; $I^2 = 85,2\%$). Das 95 %-KI wurde ergänzend zur Abschätzung, wie stark der wahre Effekt variiert, bestimmt und liegt bei 0,50-1,34. Die wahren Effekte 95 % ähnlicher (austauschbarer) Studien würden, wenn sie in Zukunft durchgeführt werden, in diesem Intervall liegen. Der Regressionstest nach Egger ergab keinen Publikationsbias ($p = 0,632$), zusätzlich wies der Funnel-Plot keine Asymmetrie auf (Abbildung 21).

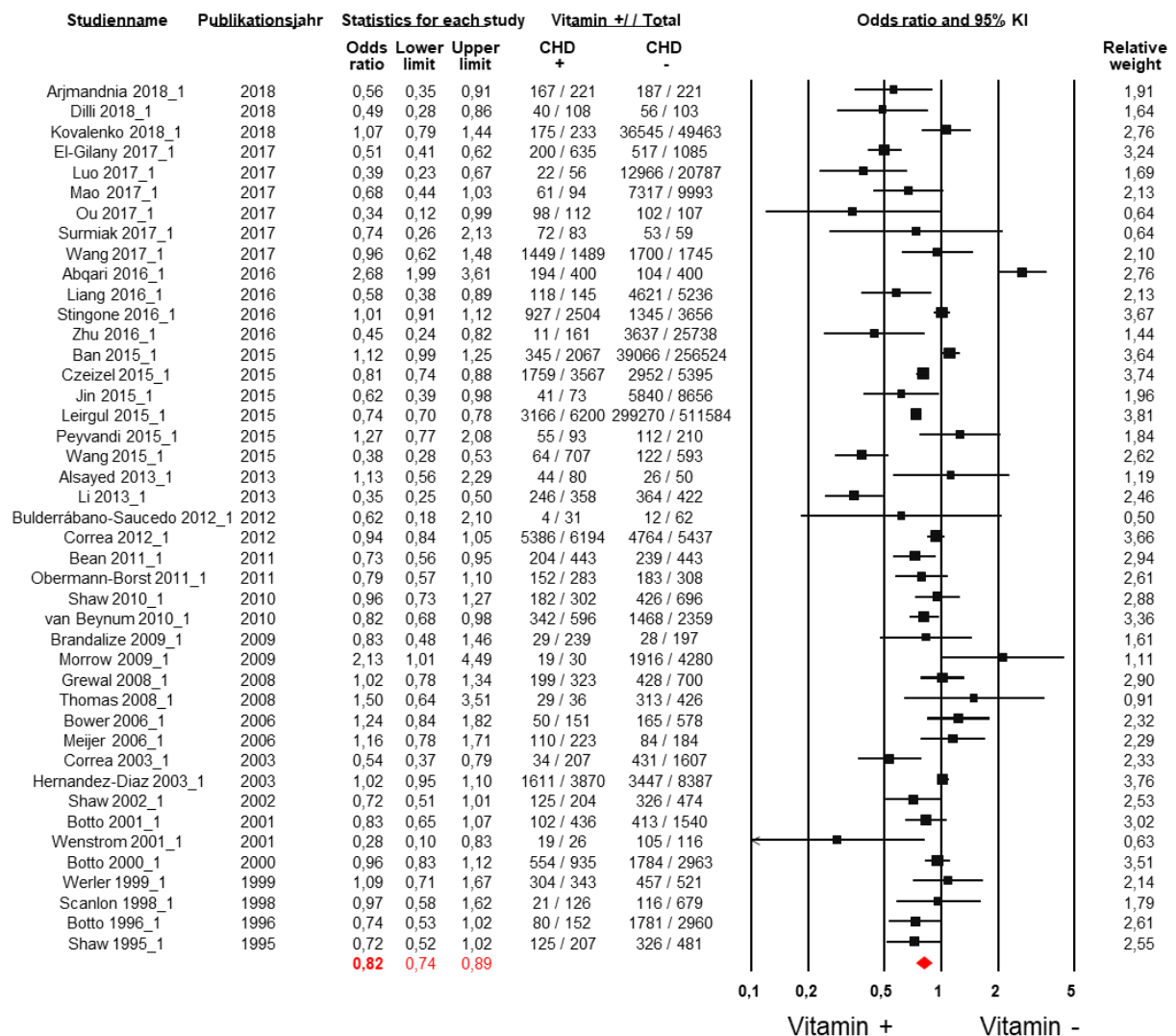


Abbildung 7: Forest Plot für den Zusammenhang zwischen adäquatem Folat-Gesamtstatus und dem Auftreten von CHD.

$Q = 283,8$, $df = 42$, $I^2 = 85,2\%$, $p = 0,000$; Regressionstest nach Egger: $p = 0,632$. KI = Konfidenzintervall, CHD \pm = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensiv Metaanalysis

7.2.2 Sensitivitäts- und Subgruppenanalyse

Für die Subgruppenanalyse wurden innerhalb entsprechender Studien Subgruppen identifiziert. Es wurde in diesen Fällen entsprechend angepasste Kontingenztabelle extrahiert. Eine Übersicht aller Studien mit Subgruppen innerhalb der Hauptstudie und der jeweiligen angepassten Kontingenztabelle befinden sich im Anhang in den Tabellen 44-67.

7.2.2.1 Subgruppenanalyse nach Herkunft (Kontinente)

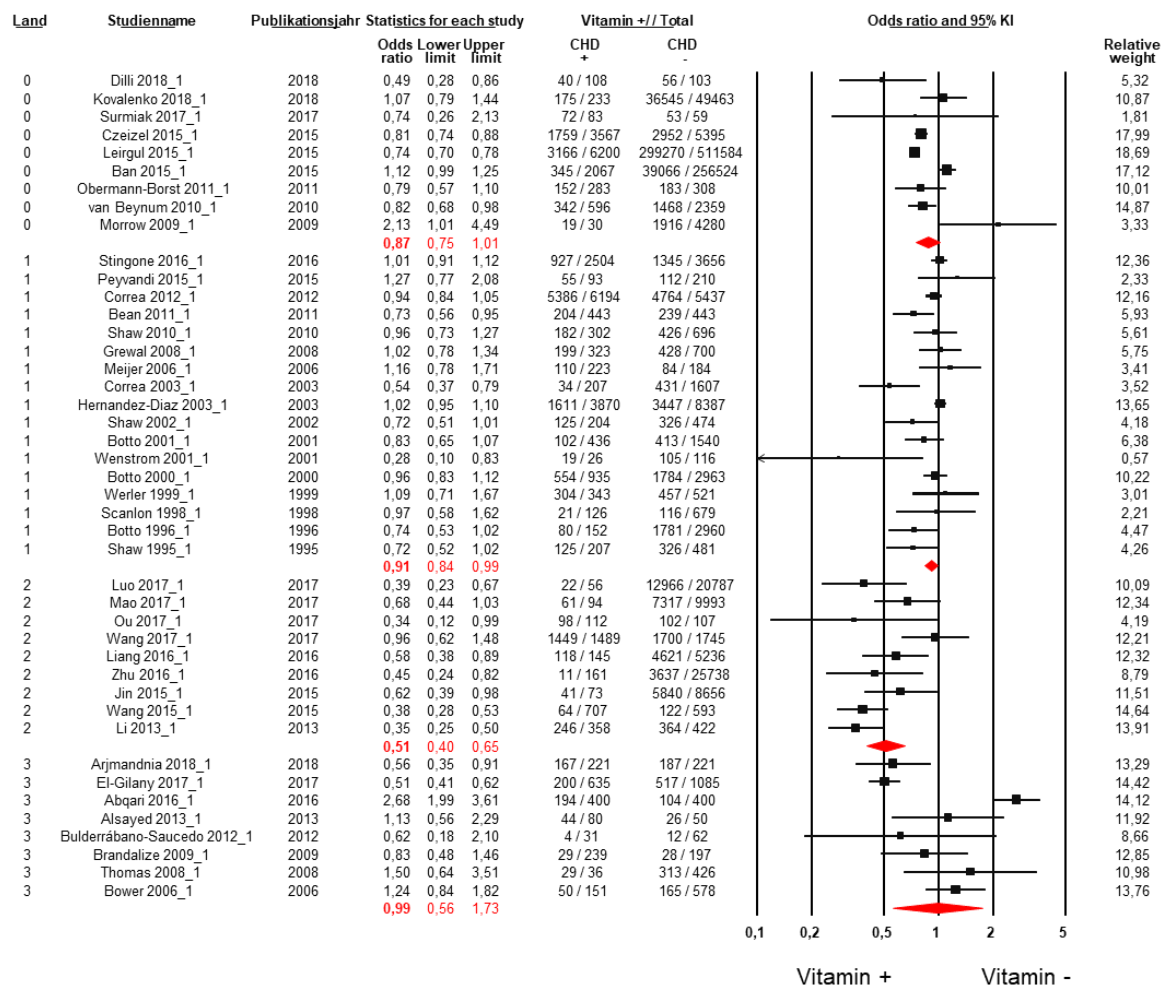
Die 43 Publikationen wurden nach ihrem Herkunftskontinent gruppiert und analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 zusammengefasst. Es konnte innerhalb aller vier Gruppen ein negativer Zusammenhang zwischen Supplementation und dem Auftreten von CHDs festgestellt werden. Es zeigte sich ein nicht signifikanter negativer Zusammenhang für die Gruppe 0) Europa (9 Studien) und die Gruppe 3) Andere (8 Studien). Ein signifikantes Ergebnis ergab

sich in der Subgruppe USA mit einem Wert von 0,91 (0,84-0,99). Die Heterogenität ist innerhalb dieser Gruppe mit $I^2 = 52,1 \%$ ($p = 0,001$) am geringsten. Ein signifikantes Ergebnis für die Einnahme von Supplementen zeigte sich auch in der Gruppe der Studien aus China mit 0,51 (0,40-0,65) und gleichzeitig mäßiger Heterogenität von $I^2 = 59,5 \%$. Der Forrest-Plot ist in Abbildung 8 dargestellt.

Tabelle 14: Subgruppenanalyse nach Herkunft (Kontinent) der Studie.

n = Summe der Probanden in den Studien, Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensive Metaanalysis

Kontinent	Studien- anzahl	n	Geschätzte Gesamt- Effektgröße (95 %-KI)	I^2-Statistik
0) Europa	9	843242	0,87 (0,75-1,01)	85,2 % ($p = 0,000$)
1) USA	17	47642	0,91 (0,84-0,99)	52,1 % ($p = 0,001$)
2) China	9	76472	0,51 (0,40-0,65)	59,5 % ($p = 0,001$)
3) Andere	8	4812	0,99 (0,56-1,73)	92,3 % ($p = 0,000$)



0= Europa; 1= USA; 2= China; 3= Andere

Abbildung 8: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Herkunftsland der Studien.

KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensiv Metaanalysis

7.2.2.2 Fortifikation

Die 43 Hauptstudien wurden nach dem Vorliegen von Fortifikation in der Herkunftsregion der Studie gruppiert. Es wurden 11 Studien mit vorherrschender Fortifikation identifiziert und 32 ohne Fortifikation. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengefasst. Der negative Zusammenhang bleibt in beiden Gruppen weiterhin bestehen, jedoch reduziert sich die Signifikanz der Gesamt-Effektgröße der Gruppe ohne Fortifikation auf 0,79 (0,71-0,89). Die Heterogenität zwischen diesen Studien ist mit $I^2 = 86,5\%$ hoch. Der Forrest-Plot dieser Analyse ist in Abbildung 9 zusehen.

Tabelle 15: Subgruppenanalyse nach vorliegender Fortifikation.

n = Summe der Probanden in den Studien, Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensive Metaanalysis

Fortifikation	Studienanzahl	n	Geschätzte Gesamteffektgröße (95 %-KI)	I ² -Statistik
0) Keine Fortifikation	32	944150	0,79 (0,71-0,89)	86,5 % (p = 0,000)
1) Fortifikation	11	28018	0,87 (0,75-1,01)	78,5 % (p = 0,000)

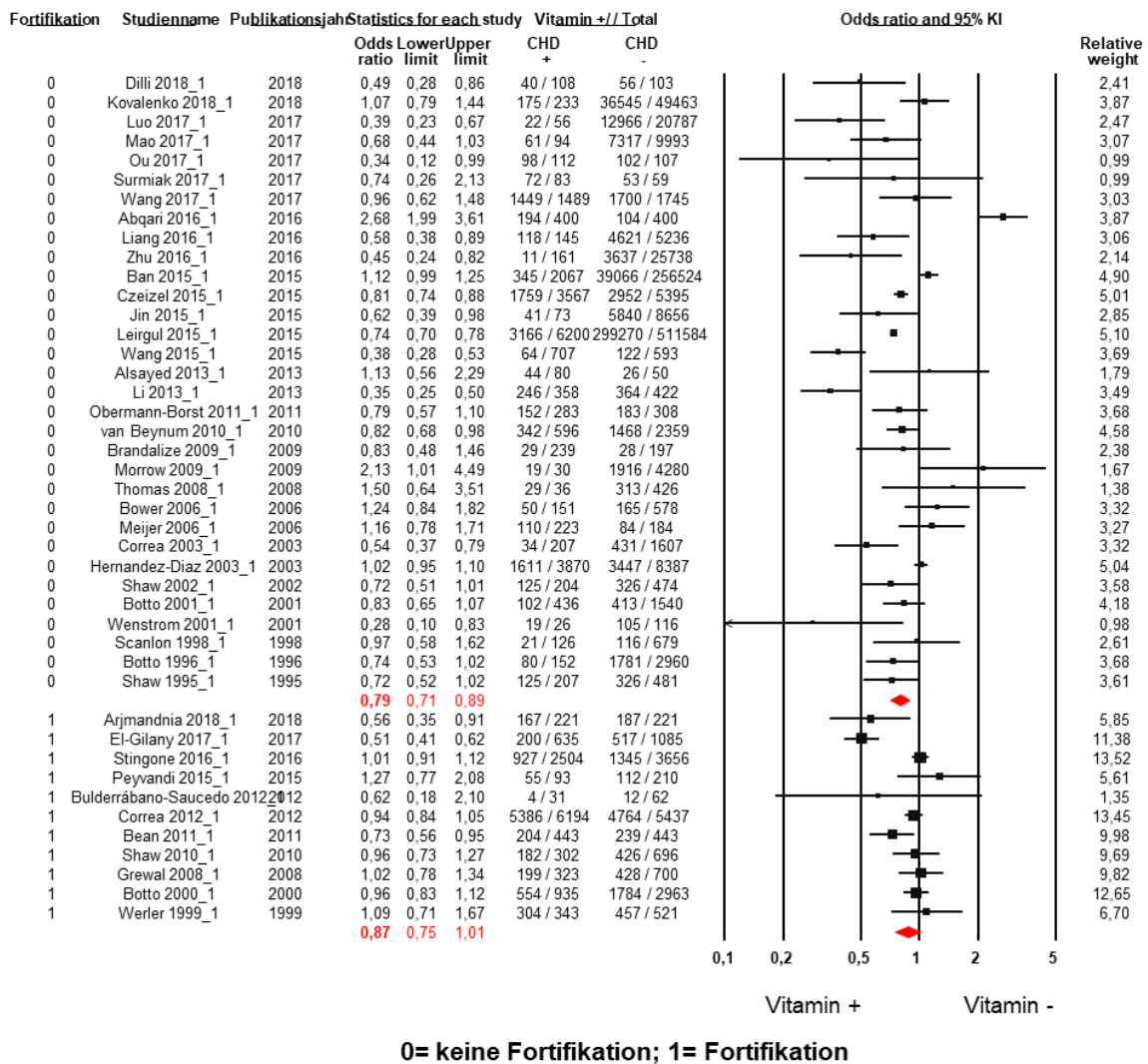


Abbildung 9: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Vorliegen von Fortifikation.

0 = keine Fortifikation, 1 = Fortifikation; KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten errechnet mit Hilfe der Software Comprehensive Metaanalysis

7.2.2.3 Supplementen-Dosis

Die 43 Publikationen wurden nach der beschriebenen Dosis der Folsäure in den Supplementen gruppiert. In drei Studien wurde eine Tagesdosis < 400 µg oder eine nicht definierte Dosis dokumentiert. Es ergab sich ein nicht signifikanter, negativer Zusammenhang von 0,84 (0,64-1,10) mit einer hohen Heterogenität von $I^2 = 70,6\%$. 8 Studien nutzten eine Tagesdosis von > 400 µg/Tag. Die Gesamteffektgröße betrug 0,86 (0,66-1,12). Somit zeigte sich erneut ein nicht signifikanter, negativer Zusammenhang. Die Heterogenität in diese Gruppe war mit $I^2 = 85,4\%$ hoch. Die größte Subgruppe in dieser Teilanalyse bildete der Anteil der Studien, welche keine Dosis dokumentiert hatten. Innerhalb dieser Subgruppe ergab die Analyse einen signifikanten, negativen Zusammenhang mit 0,80 (0,71-0,90) und einer hohen Heterogenität von $I^2 = 83,7\%$. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse sind in Tabelle 16 zusammengefasst. Der Forrest-Plot dieser Subgruppenanalyse ist Abbildung 22 zu finden.

Tabelle 16: Subgruppenanalyse nach dokumentierter Supplementen-Dosis.

n = Summe der Probanden in den Studien, Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensive Metaanalysis

Supplementen-Dosis	Studienanzahl	n	Geschätzte Gesamteffektgröße (95 %-KI)	I²-Statistik
0) < 400 µg/Tag oder Dosis nicht eindeutig definiert	3	521625	0,84 (0,64-1,10)	70,6 % (p = 0,033)
1) > 400 µg/Tag	8	270104	0,86 (0,66-1,12)	85,4 % (p = 0,000)
2) Keine Dosis dokumentiert	32	180439	0,80 (0,71-0,90)	83,7 % (p = 0,000)

7.2.2.4 Kombination aus Supplementen-Dosis und Fortifikation

Zur Überprüfung einer gegenseitigen Beeinflussung der Subgruppen aus der Analyse Fortifikation (7.2.2.2) und Supplementen-Dosis (7.2.2.3) wurden diese untereinander kombiniert und anschließend analysiert.

Supplementen-Dosis und keine Fortifikation

Die Studien wurden erneut nach der täglichen Folsäuredosis in den Supplementen gruppiert unter der Bedingung, dass keine Fortifikation vorliegt. Die Analyse ergab 3 Studien in der Gruppe mit einer Dosis < 400µg/Tag oder einer nicht eindeutig definierbaren Dosis. Das

Ergebnis in dieser Subgruppe entspricht dem Ergebnis der zuvor unter 7.2.2.3 beschriebenen Subgruppe 0). In der Gruppe mit der Dosis > 400 µg/Tag ergab die Analyse der 7 Studien einen nicht signifikanten, negativen Zusammenhang von 0,84 (0,62-1,12) mit einer hohen Heterogenität von $I^2 = 87,4\%$. In der Subgruppe in der keine Dosis dokumentiert war, wurden 22 Studien analysiert. Das Ergebnis ist ein signifikanter, negativer Zusammenhang mit einer Gesamteffektgröße von 0,76 (0,64-0,90) und hoher Heterogenität von $I^2 = 85,5\%$. Eine Gesamtübersicht der Analyse ist in Tabelle 17 abgebildet. Der Forrest-Plot dieser Subgruppenanalyse befindet sich in Abbildung 23.

Tabelle 17: Subgruppenanalyse nach dokumentierter Supplementen-Dosis bei allen Studien ohne Fortifikation.

n = Summe der Probanden in den Studien, Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensive Metaanalysis

Supplementen-Dosis	Studien- anzahl	n	Geschätzte Gesamt- Effektgröße (95 %- KI)	I²-Statistik
0) < 400 µg/Tag oder Dosis nicht ein- deutig definierbar	3	521625	0,84 (0,64-1,10)	70,6 % (p = 0,033)
1) > 400 µg/Tag	7	269240	0,84 (0,62-1,12)	87,4 % (p = 0,000)
2) Keine Dosis er- wähnt	22	153285	0,76 (0,64-0,90)	85,5 % (p = 0,000)

Supplementen-Dosis mit Fortifikation

Die 11 Studien mit Fortifikation wurden nach Supplementen-Dosis gruppiert. Lediglich eine Studie fällt in die Gruppe > 400 µg/Tag. Zehn Studien formen die Gruppe, in der keine Dosis dokumentiert wurde. Das Ergebnis ist ein nicht signifikanter, negativer Zusammenhang von 0,85 (0,73-1,00) bei gleichzeitig hoher Heterogenität von $I^2 = 80,3\%$. Eine tabellarische Übersicht der Analyse ist in Tabelle 18 gegeben. Der Forrest-Plot dieser Subgruppenanalyse ist in Abbildung 24 dargestellt.

Tabelle 18: Subgruppenanalyse nach dokumentierter Supplementen-Dosis bei allen Studien mit Fortifikation.

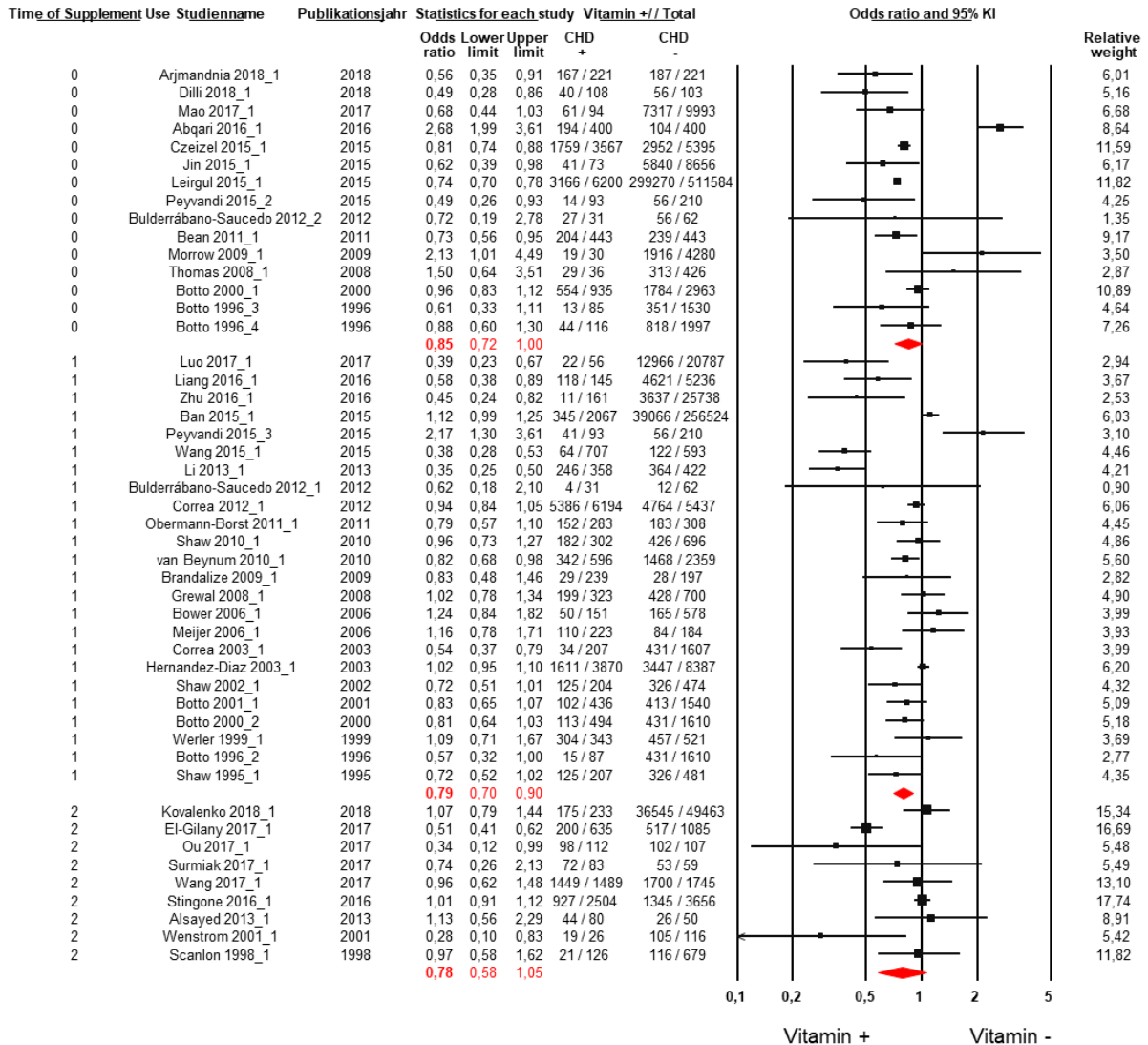
Supplementen-Dosis	Studien- anzahl	n	Geschätzte Gesamt- Effektgröße (95 %- KI)	I²-Statistik
0) < 400 µg/Tag oder Dosis nicht eindeutig zuorden- bar	0	0	-	-
1) > 400 µg/Tag	1	864	1,09 (0,72-1,67)	0,0 % (p = 1,000)
2) Keine Dosis erwähnt	10	27154	0,85 (0,73-1,00)	80,3 % (p = 0,000)

7.2.2.5 Dauer der Supplementen-Einnahme

Eine weitere Gruppierung der Studien wurde nach der Einnahmeperiode/-dauer der Supplemente durchgeführt und anschließend analysiert. Einzelne Studien enthalten verschiedene Datensätze entsprechend der Einnahmeperiode, sodass einige Publikationen mit eigenen Untergruppen in verschiedene Kategorien dieser Analyse einbezogen werden konnten (siehe Anhang 10.4.3, Tabelle 44-67). 15 Publikationen bilden die Subgruppe mit einer nicht definierbaren oder nicht perikonzeptionalen Einnahmeperiode. Diese Subgruppe ergab in der Analyse einen nicht signifikanten, negativen Zusammenhang mit einer Gesamteffektgröße von 0,85 (0,72-1,00). Die Heterogenität innerhalb der Untergruppe ist hoch mit einem I² von 85,5 %. Es wurde eine Gruppe mit perikonzeptionaler Einnahme aus 24 Datensätze gebildet. Das Ergebnis ist ein signifikanter, negativer Zusammenhang mit 0,80 (0,70-0,90) und einer hohen Heterogenität von I² = 82,0 %. Die letzte Subgruppe in dieser Analyse wird aus neun Publikationen gebildet in denen keine Einnahmeperiode beschrieben wurde. Es zeigt sich ein nicht signifikanter, negativer Zusammenhang mit einer Gesamteffektgröße von 0,78 (0,58-1,05). Die Heterogenität ist mit I² = 82,0 % hoch. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 19 zu sehen. In Abbildung 10 ist der Forrest-Plot der Subgruppenanalyse dargestellt.

Tabelle 19: Subgruppenanalyse nach dokumentierter Einnahmeperiode der Supplemente.
 Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensiv Metaanalysis

Einnahmeperiode der Supplemente	Studienanzahl	Geschätzte Gesamteffektgröße (95 %-KI)	I²-Statistik
0) nicht definierbar oder nicht perikonzeptionale Einnahme	15	0,85 (0,72-1,00)	85,5 % (p = 0,000)
1) perikonzeptionale Einnahme	24	0,80 (0,70-0,90)	82,0 % (p = 0,000)
2) keine Einnahmeperiode erwähnt	9	0,78 (0,58-1,05)	82,0 % (p = 0,000)



0= nicht zuordenbar oder nicht perikonzeptionale Einnahme; 1= Perikonzeptionale Einnahme: Einnahme vor und nach der Konzeption; 2= Einnahmeprobe nicht erwähnt

Abbildung 10: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Einnahmeprobe/-dauer der Supplemente.

KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten errechnet mit Hilfe der Software Comprehensive Metaanalysis

7.2.2.6 Chromosomale Defekte

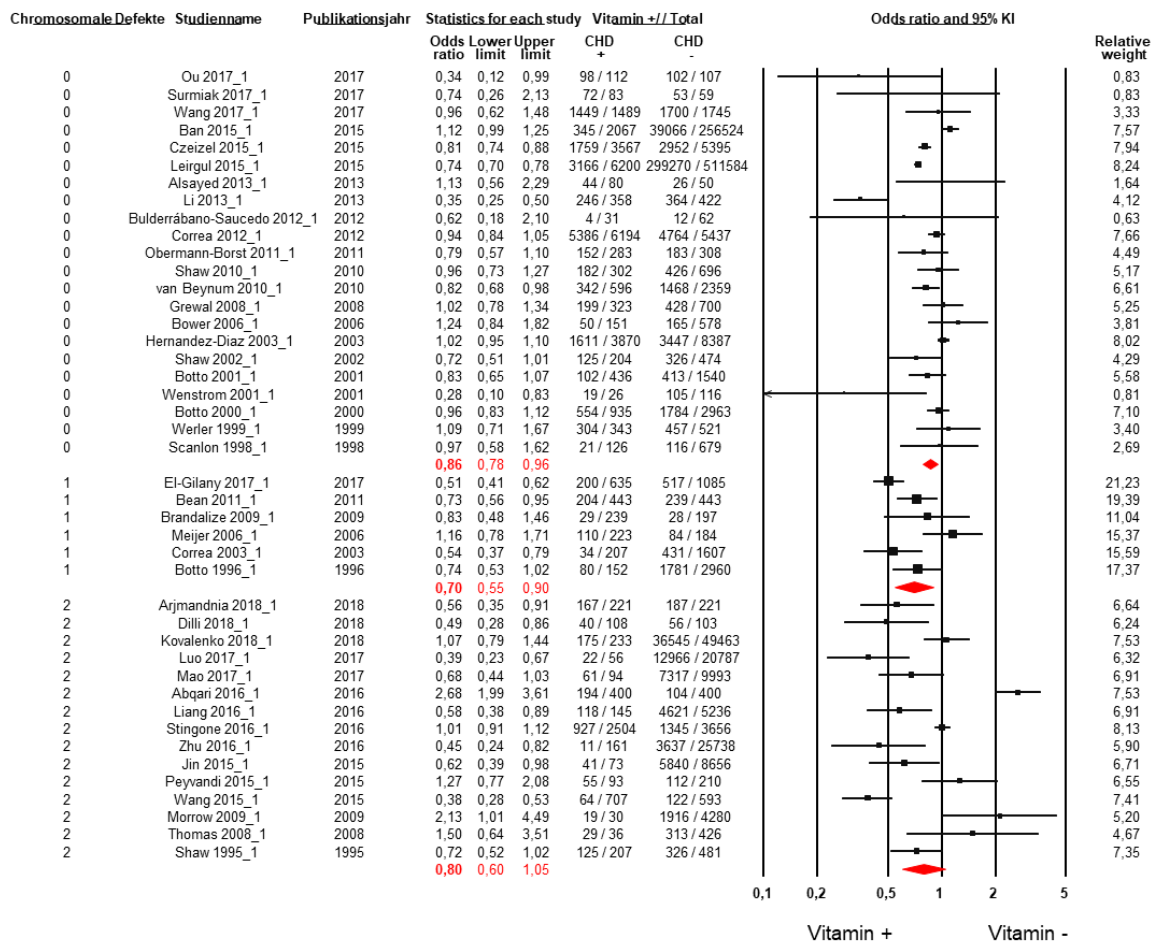
Die 43 Studien aus der Hauptanalyse wurden nach Vorliegen von chromosomalen Defekten oder deren Ausschluss eingeteilt und analysiert. In 22 Studien wurden chromosomale Defekte komplett ausgeschlossen. Hier ergab die Analyse ein signifikantes, negatives Ergebnis für die Supplementation und dem Auftreten von CHDs mit einer Gesamteffektgröße von 0,87 (0,78-0,96) und einer hohen Heterogenität von $I^2 = 82,6\%$. In sechs Studien waren chromosomale Defekte unter den Probanden eingeschlossen. Es zeigte sich auch ein signifikantes, negatives Ergebnis mit 0,70 (0,55-0,90) und einer hohen Heterogenität von $I^2 = 70,9\%$. Eine dritte Gruppe beinhaltet 15 Studien, welche das Vorliegen oder Ausschließen von chromosomalen Defekten unter den Probanden nicht erwähnt. In dieser Subgruppe ergab die Analyse eine

nicht signifikante, negative Gesamteffektgröße von 0,80 (0,60-1,05) für die Supplementation und dem Auftreten von CHDs und eine hohe Heterogenität mit einem Wert von $I^2 = 88,8\%$. Eine Auflistung dieser Subgruppenanalyse gibt es in Tabelle 20. Der Forrest-Plot dieser Untersuchung ist in Abbildung 11 dargestellt.

Tabelle 20: Subgruppenanalyse nach dem Vorliegen von chromosomalen Defekten.

n = Summe der Probanden in den Studien, Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensive Metaanalysis

Chromosomale Defekte	Studien- anzahl	n	Geschätzte Gesamt- Effektgröße (95 %- KI)	I²-Statistik
0) chromosomale Defekte ausgeschlossen	22	828482	0,87 (0,78-0,96)	82,6 % (p = 0,000)
1) chromosomale Defekte eingeschlossen	6	8375	0,70 (0,55-0,90)	70,9 % (p = 0,004)
2) chromosomale Defekte nicht erwähnt	15	135311	0,80 (0,60-1,05)	88,8 % (p = 0,000)



0= chromosomale Defekte ausgeschlossen; 1= chromosomale Defekte eingeschlossen; 2= nicht erwähnt

Abbildung 11: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach dem Vorliegen von chromosomalen Defekten.

KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten errechnet mit Hilfe der Software Comprehensive Metaanalysis

7.2.2.7 Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft

Eine weitere Gruppierung erfolgte nach der Einnahme von Medikamenten, insbesondere von Anti-Folat-Medikamente oder AEDs. Es wurden insgesamt 44 Datensätze analysiert. In einer Publikation gab es einen zusätzlichen Datensatz für eine entsprechende Subgruppe nach Medikamenteneinnahme der Mutter (siehe Tabelle 44). In der Gruppe, welche die Medikamenteneinnahme unter den Probanden explizit ausschloss, befinden sich fünf Studien mit einer Gesamteffektgröße von 0,67 (0,36-1,25) und einer hohen Heterogenität von $I^2 = 90,3\%$ [10]. Es zeigt sich ein negativer Zusammenhang, welcher nicht signifikant ist. In der Subgruppe, in der die Medikamenteneinnahme eingeschlossen ist, wurden fünf Datensätze analysiert. Die Subgruppenanalyse ergab einen nicht signifikanten, positiven Zusammenhang mit einer Gesamteffektgröße von 1,11 (0,75-1,63) und einer Heterogenität von $I^2 = 64,9\%$. In 34 Studien wurde eine Medikamenteneinnahme der Mutter nicht näher dokumentiert. Innerhalb dieser

Gruppe ergab sich ein signifikanter, negativer Zusammenhang mit einer Gesamteffektgröße von 0,81 (0,73-0,89) bei gleichzeitig hoher Heterogenität mit einem I^2 von 82,7 %. Eine Übersicht der Ergebnisse befindet sich in Tabelle 21. Der Forrest-Plot dieser Subgruppenanalyse ist im Anhang in Abbildung 25 dargestellt.

Tabelle 21: Subgruppenanalyse nach der Einnahme von Medikamenten (Anti-Folat-Medikamente/AEDs) während der Schwangerschaft.

Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensiv Metaanalysis

Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft	Studienanzahl	Geschätzte Gesamteffektgröße (95 %-KI)	I^2-Statistik
0) Medikamenteneinnahme ausgeschlossen	5	0,67 (0,36-1,25)	90,3 % (p = 0,000)
1) Medikamenteneinnahme eingeschlossen	5	1,11 (0,75-1,63)	64,9 % (p = 0,022)
2) Medikamenteneinnahme nicht erwähnt	34	0,81 (0,73-0,89)	82,7 % (p = 0,000)

7.2.2.8 CHD-Subtypen

Zahlreiche Publikationen aus der Hauptanalyse enthalten verschiedene Kontingenztabelle für verschiedene CHD-Formen. Eine Übersicht über die Teilgruppen mit verschiedenen CHD-Typen innerhalb der eingeschlossenen Studien ist im Anhang unter 10.4.3 Subgruppen eingeschlossene Studien, Tabelle 44-67 zu finden. Es wurden die CHD-Subtypen nach der Prävalenz nach EUROCAT gruppiert und analysiert. Des Weiteren wurde eine Subgruppenanalyse nach einer Einteilung der Subtypen gemäß dem klinischen Schweregrad nach Schwedler *et al.*, 2011 durchgeführt [113].

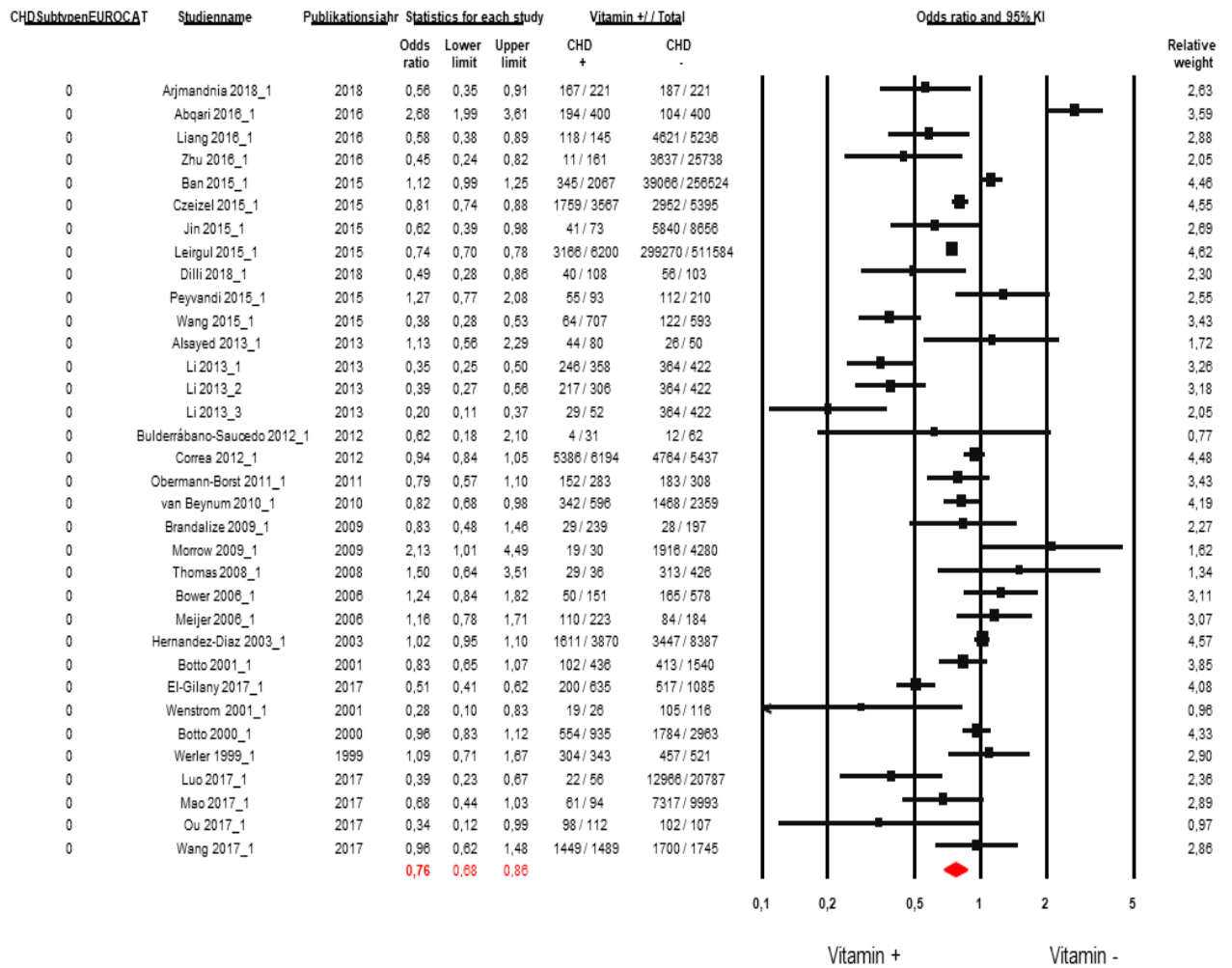
CHD-Subtypen nach EUROCAT

Die Einteilung der Datensätze nach Prävalenz der CHD-Subtypen erfolgte in drei Gruppen. 34 Studien bilden die Gruppe 0), in welche alle Studien mit gemischten CHD-Typen oder nicht definierbarer Subtypen fallen. Hier zeigte sich ein signifikanter negativer Effekt mit 0,76 (0,68-0,86), bei gleichzeitig hoher Heterogenität von $I^2 = 88,8$ %. Die drei Herzfehler VSD, ASD und AVSD machen in etwa 74 % aller CHDs aus (nach EUROCAT, siehe Tabelle 1). Diese drei CHD-Subtypen bilden die zweite Subgruppe. Sie beinhaltet 26 Datensätze mit dem signifikanten, negativen Zusammenhang bei einer Gesamteffektgröße von 0,79 (0,72-0,86). Die Heterogenität ist mit einem I^2 -Wert von 58,9 % mäßig groß. In der dritten Gruppe wurden alle weiteren Kontingenztabelle mit einem speziellen CHD-Subtyp zusammen analysiert. 55 Datensätze ergaben einen signifikanten, negativen Zusammenhang für die Supplementen-Einnahme und dem Auftreten von CHDs mit einer Gesamteffektgröße von 0,88 (0,80-0,96) und

gleichzeitig mäßig hoher Heterogenität mit $I^2 = 66,4 \%$. Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 22 dargestellt. Die Forrest-Plots dieser Subgruppenanalyse sind in Abbildung 12, Abbildung 13 und Abbildung 14 dargestellt.

Tabelle 22: Subgruppenanalyse nach Einteilung in CHD-Subtypen nach Prävalenz (EUROCAT). Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensive Metaanalysis.

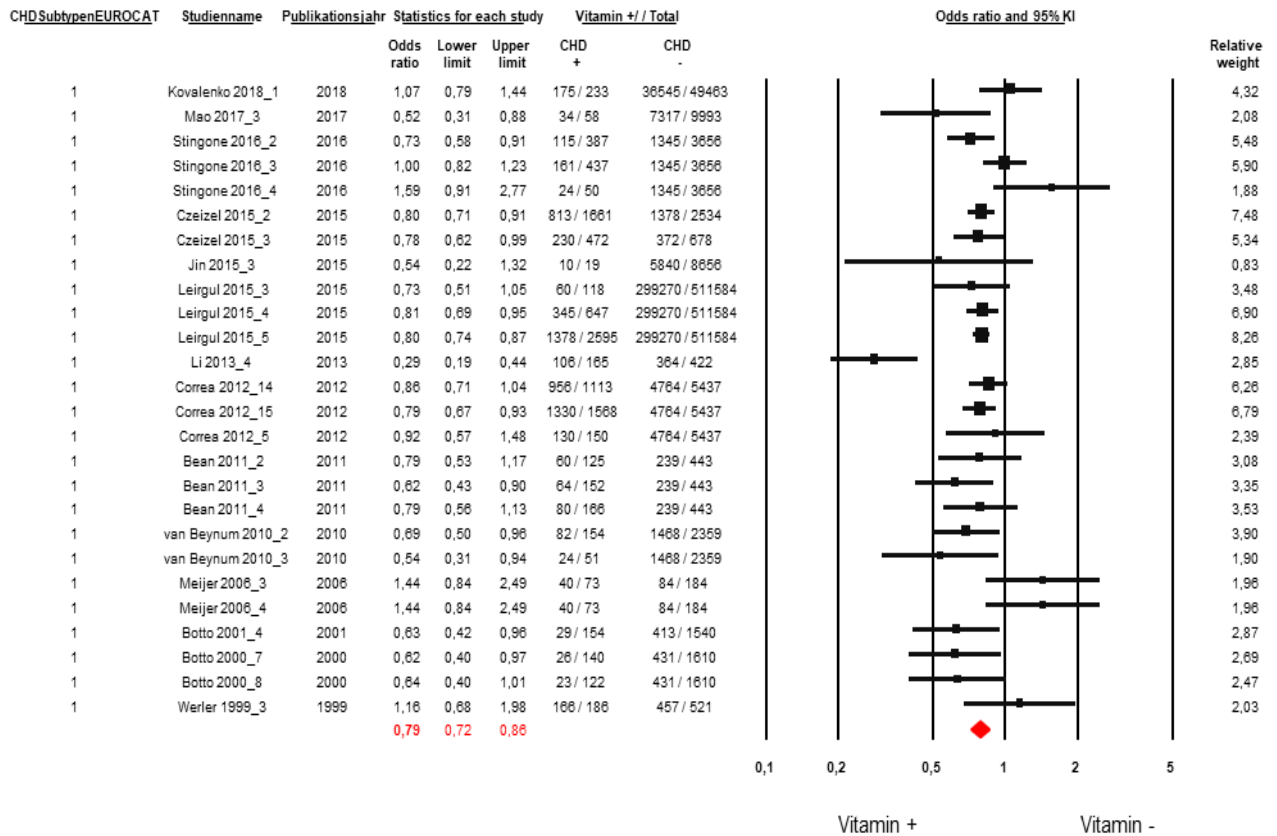
CHD-Subtyp nach Prävalenz (EUROCAT)	Studienanzahl	Geschätzte Gesamt-Effektgröße (95 %-KI)	I^2-Statistik
0) gemischte CHD-Subtypen	34	0,76 (0,68-0,86)	88,8 % ($p = 0,000$)
1) VSD, ASD, AVSD	26	0,79 (0,72-0,86)	58,9 % ($p = 0,000$)
2) alle anderen CHD-Subtypen	55	0,88 (0,80-0,96)	66,4 % ($p = 0,000$)



0= gemischte CHD-Formen; 1= VSD, ASD, AVSD; 2= alle anderen CHD-Formen

Abbildung 12: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse der CHD-Subtypennach Prävalenz nach EUROCAT, Teil 1 von 3.

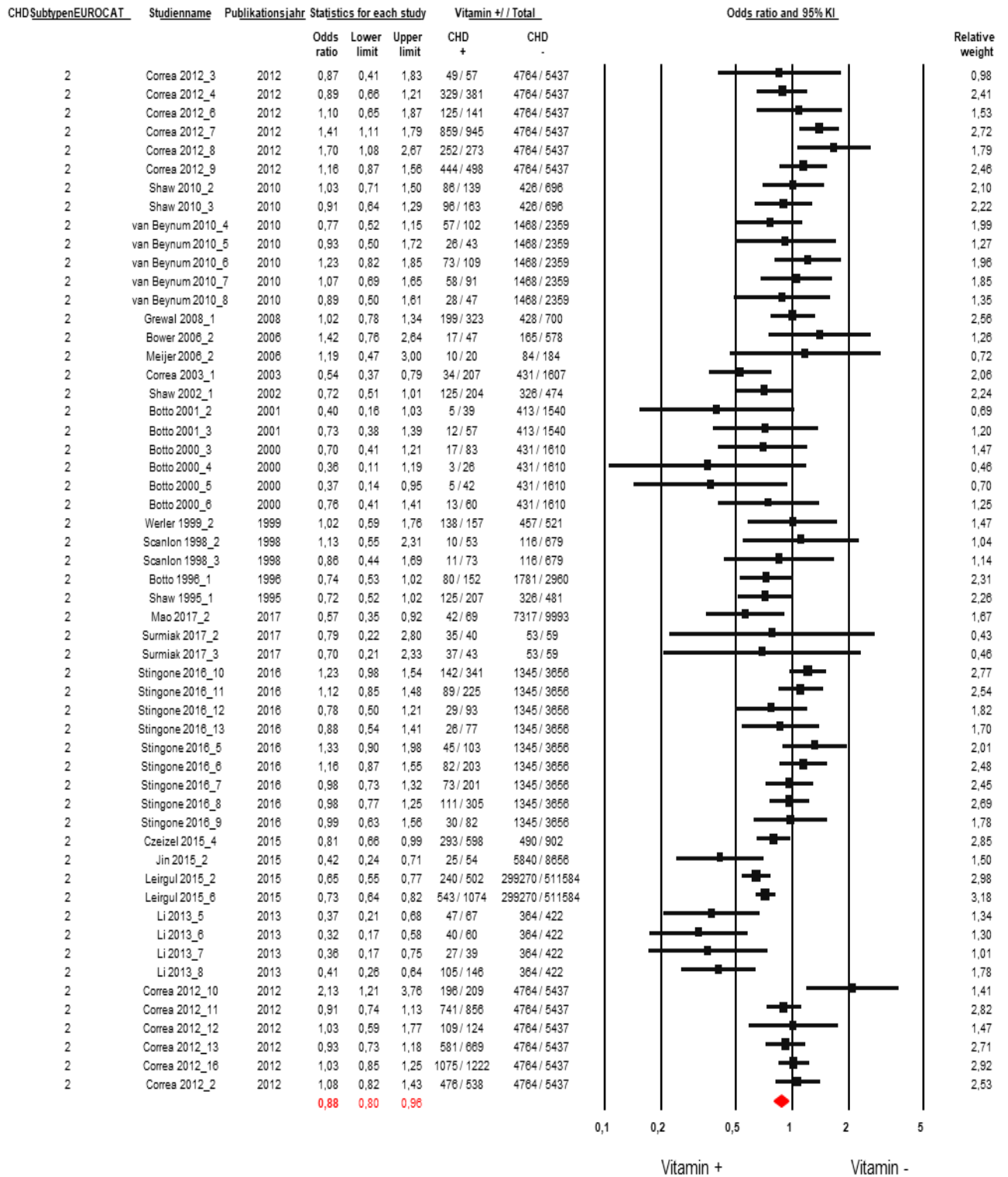
KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten errechnet mit Hilfe der Software Comprehensive Metaanalysis.



0= gemischte CHD-Formen; 1= VSD, ASD, AVSD; 2= alle anderen CHD-Formen

Abbildung 13: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse der CHD-Subtypen nach Prävalenz nach EU-ROCAT, Teil 2 von 3.

KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten errechnet mit Hilfe der Software Comprehensive Metaanalysis.



0= gemischte CHD-Formen; 1= VSD, ASD, AVSD; 2= alle anderen CHD-Formen

Abbildung 14: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse der CHD-Subtypen nach Prävalenz nach EUROCAT, Teil 3 von 3.

KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten errechnet mit Hilfe der Software Comprehensive Metaanalysis.

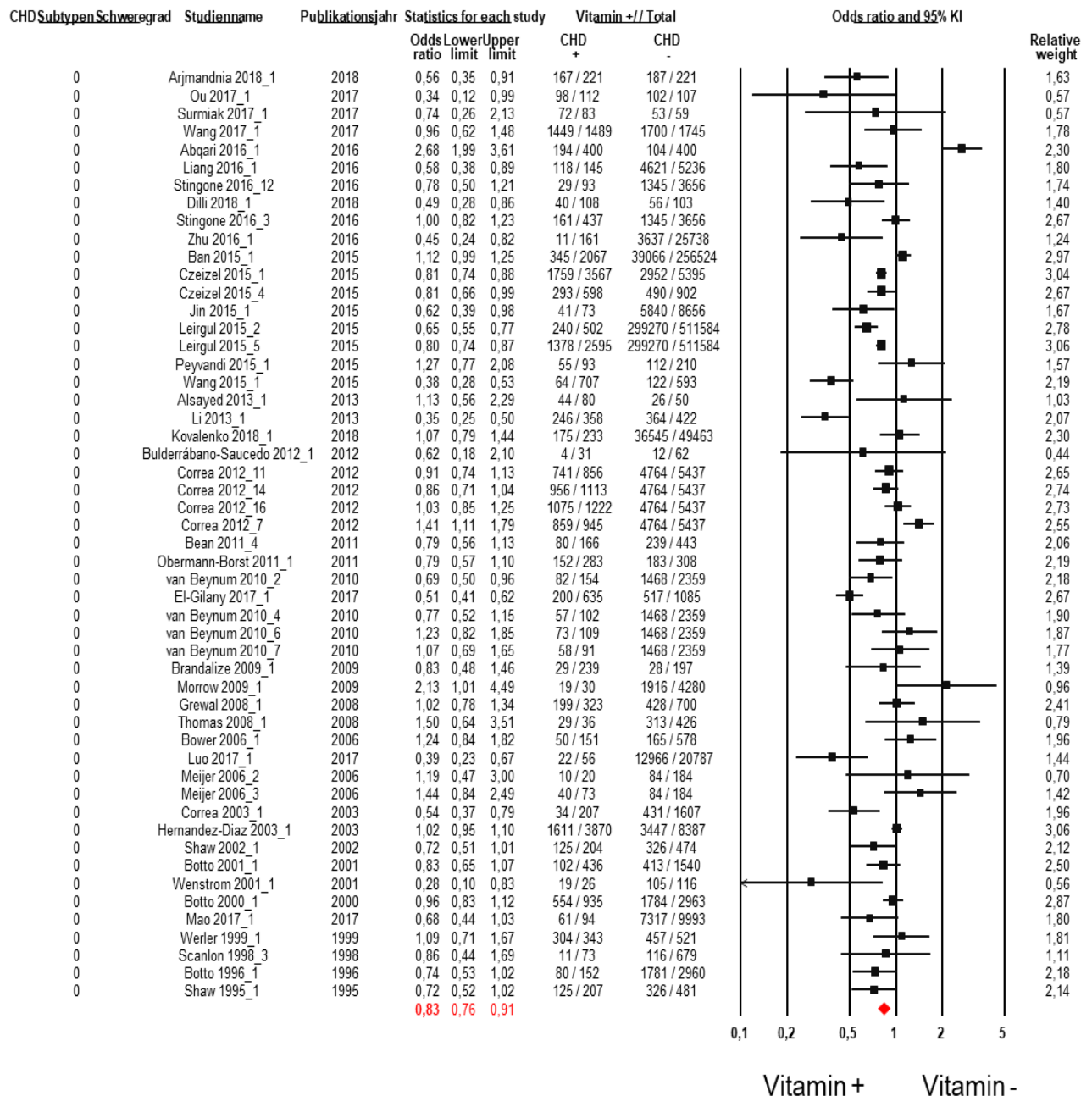
CHD- Subtypen nach klinischem Schweregrad

Die Kontingenztabelle mit verschiedenen CHD-Subtypen wurden nach ihrem klinischen Schweregrad gemäß Schwedler *et al.*, 2011 eingeteilt und analysiert [113]. Es wurden insgesamt vier Gruppen gebildet. 52 Datensätze konnten mit ihrem Outcome keinem klinischen Schweregrad zugeordnet werden und bildeten die erste Untergruppe. Diese ergab in der Analyse einen signifikanten, negativen Zusammenhang mit einer Gesamteffektgröße von 0,83 (0,76-0,91), bei einer hohen Heterogenität mit $I^2 = 81,7 \%$. In die Subgruppe der klinisch milden CHD-Formen fielen 10 Studien. Auch hier ist ein signifikanter, negativer Zusammenhang mit 0,80 (0,73-0,89) quantifizierbar. Die Heterogenität ist mit einem I^2 -Wert von 43,2 % gering, jedoch mit einem $p > 0,05$ nicht signifikant ($p = 0,07$). Für die neun Studien mit moderaten CHDs ergab die Analyse einen nicht signifikanten, positiven Zusammenhang für die Supplementen-Einnahme und dem Auftreten von CHDs mit einer Gesamteffektgröße von 1,12 (0,92-1,36). Die Heterogenität innerhalb dieser Subgruppe ist mäßig bei einem $I^2 = 50,6 \%$. Die Gruppe der klinisch schweren CHD-Formen enthält 23 Datensätze. Die geschätzte Gesamteffektgröße von 0,96 (0,85-1,08) ergab einen nicht signifikanten, negativen Zusammenhang. Die Heterogenität ist mit $I^2 = 35,6 \%$ ($p > 0,05$) geringer, aber nicht signifikant. Eine tabellarische Übersicht dieser Subgruppenanalyse ist in Tabelle 23 zu finden. Der entsprechende Forest-Plots ist in Abbildung 15 und Abbildung 16 dargestellt.

Tabelle 23: Subgruppenanalyse nach Einteilung in CHD-Subtypen nach klinischem Schweregrad [113].

Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensiv Metaanalysis.

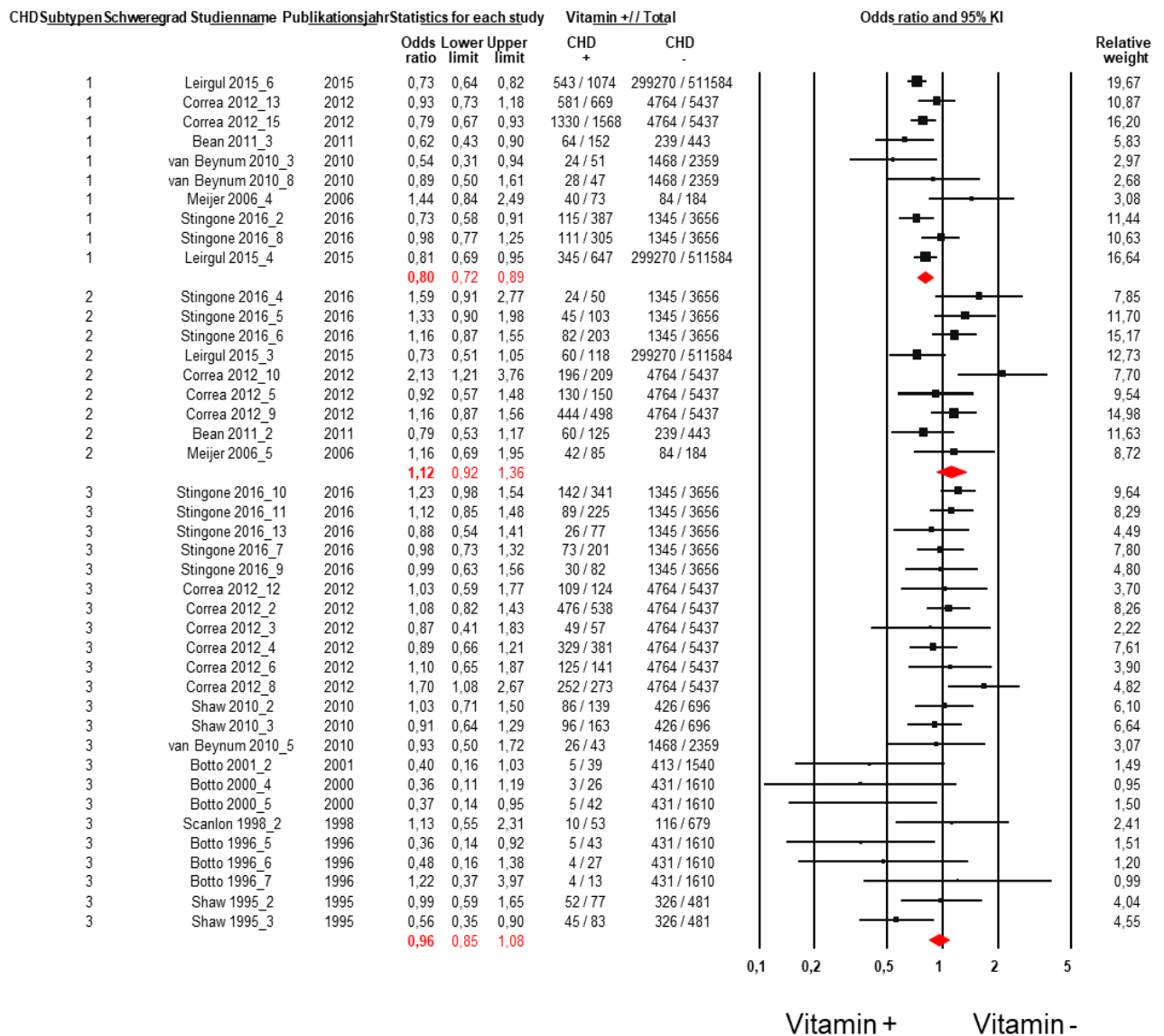
CHD-Subtyp nach klinischem Schweregrad [113]	Studienanzahl	Geschätzte Gesamteffektgröße (95 %-KI)	I^2-Statistik
0) gemischt oder nicht eindeutig zuordenbare CHDs	52	0,83 (0,76-0,91)	81,7 % ($p = 0,000$)
1) milde CHDs	10	0,80 (0,73-0,89)	43,2 % ($p = 0,070$)
2) moderate CHDs	9	1,12 (0,92-1,36)	50,6 % ($p = 0,040$)
3) schwere CHDs	23	0,96 (0,85-1,08)	35,6 % ($p = 0,051$)



0= gemischt oder nicht eindeutig zuordenbar; 1= milde CHDs; 2= moderate CHDs; 3= schwere CHDs

Abbildung 15: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse der CHD-Subtypen nach klinischem Schweregrad nach Schwedler *et al.*, 2011, Teil 1 von 2 [113].

KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten errechnet mit Hilfe der Software Comprehensive Metaanalysis.



0= gemischt oder nicht eindeutig zuordenbar; 1= milde CHDs; 2= moderate CHDs; 3= schwere CHDs

Abbildung 16: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse der CHD-Subtypen nach klinischem Schweregrad nach Schwedler et al., 2011, Teil 2 von 2 [113].

KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten errechnet mit Hilfe der Software Comprehensive Metaanalysis.

7.2.2.9 Studienqualität

Die 43 Studien aus der Hauptanalyse wurden mit Hilfe eines modifizierten Newcastle-Ottawa-Scale hinsichtlich der Studienqualität überprüft [152]. Der Auswertungsbogen des modifizierten Newcastle-Ottawa-Scale ist unter im Anhang unter 10.3 zu finden. Die detaillierten Bewertungen der Studienqualität der einzelnen Studien ist in Tabelle 32 aufgeführt. Insgesamt konnte ein maximaler Score von neun Punkten erreicht werden. In Tabelle 24 sind die 43 Studien nach dem erreichten Score gruppiert und analysiert worden. In Abbildung 26 ist der Forrest-Plot dieser Subgruppenanalyse dargestellt. Es zeigte sich unter allen erreichten Scores ein negativer Zusammenhang für die Einnahme von Supplementen und dem Auftreten von CHDs.

Jedoch war der Zusammenhang lediglich unter den 15 Studien mit einem Score von sieben mit einer Gesamteffektgröße von 0,77 (0,67-0,88) signifikant. Die Heterogenität ist in dieser Subgruppe mit $I^2 = 88,5 \%$ hoch.

Tabelle 24: Übersicht der Subgruppenanalyse nach Studienqualität nach modifiziertem Newcastle-Ottawa-Scale [152].

n = Summe der Probanden in den Studien, Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensive Metaanalysis

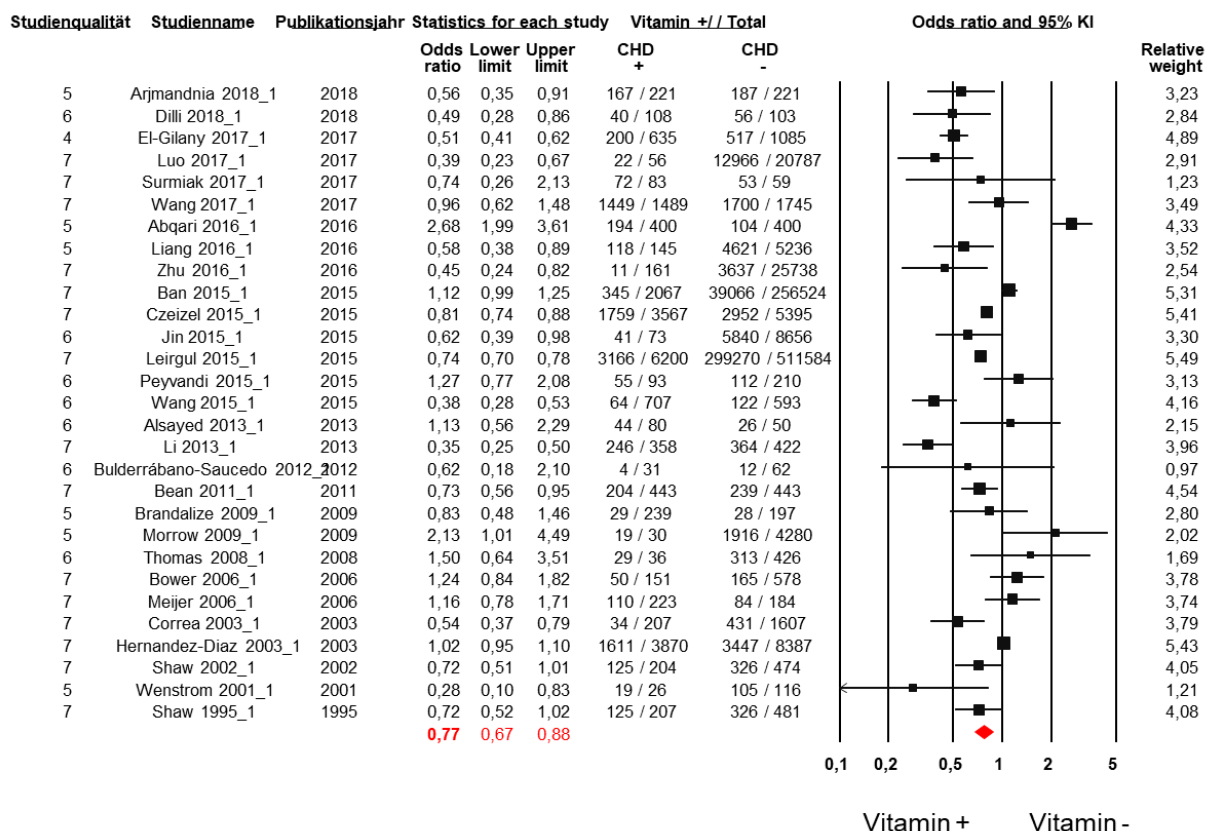
Studienqualität nach modifiziertem Newcastle-Ottawa-Scale	Studienanzahl	n	Geschätzte Gesamteffektgröße (95 %-KI)	I ² -Statistik
4	1	1720	0,51 (0,41-0,62)	
5	6	11511	0,91 (0,44-1,87)	91,6 % (p = 0,000)
6	7	11228	0,74 (0,48-1,14)	74,8 % (p = 0,001)
7	15	853694	0,77 (0,67-0,88)	88,5 % (p = 0,000)
8	10	29714	0,90 (0,82-1,00)	35,5 % (p = 0,124)
9	4	64301	0,94 (0,86-1,03)	0,0 % (p = 0,655)

Die 43 Studien entsprechend ihres Scores in zwei Gruppen zusammengefasst. Die Studien mit einem Score von acht und neun bilden eine Gruppe mit hoher Studienqualität. Diese Gruppe umfasst 14 Studien. Die Analyse ergab mit 0,93 (0,87-0,99) Gesamteffektgröße einen signifikanten, negativen Effekt für die Einnahme von Supplementen und dem Auftreten von CHDs. Die Heterogenität ist mit $I^2 = 16,5 \%$ ($p > 0,05$) geringer, aber nicht signifikant. Die restlichen 29 der 43 Studien bilden mit einem Score von vier bis sieben die Gruppe der geringeren Studienqualität. Das Ergebnis ist eine signifikante, geschätzte Gesamteffektgröße von 0,77 (0,67-0,88) und einer hohen Heterogenität mit einem I^2 -Wert von 88,8 %. Der Forrest-Plot dieser Subgruppenanalyse ist in Abbildung 17 und Abbildung 18 dargestellt. Eine Übersicht der Ergebnisse befindet sich in Tabelle 25.

Tabelle 25: Subgruppenanalyse nach Gruppierung der Studienqualität nach modifiziertem Newcastle-Ottawa-Scale [152].

n = Summe der Probanden in den Studien, Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensive Metaanalysis.

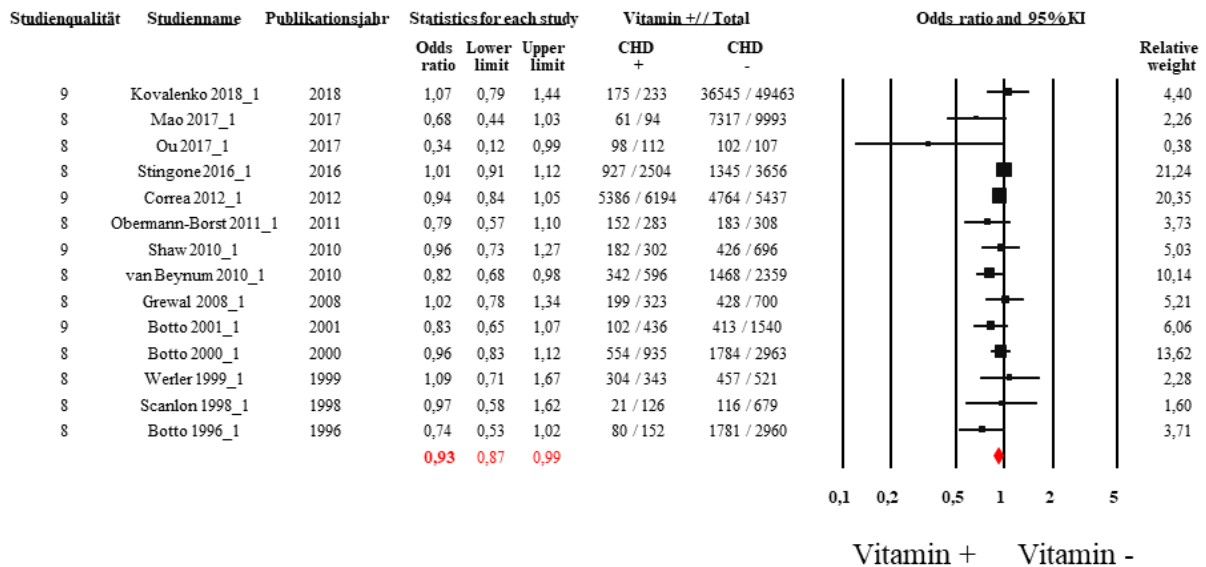
Studienqualität nach modifiziertem Newcastle-Ottawa-Scale [152]	Studienanzahl	n	Geschätzte Gesamteffektgröße (95 %-KI)	I ² -Statistik
4-7	29	878153	0,77 (0,67-0,88)	88,8 % (p = 0,000)
8-9	14	94015	0,93 (0,87-0,99)	16,5 % (p = 0,273)
4-6	14	24459	0,79 (0,54-1,17)	89,7 % (p = 0,000)
7-9	29	947709	0,84 (0,77-0,91)	81,6 % (p = 0,000)



Zahl= Score des modifizierten Newcastle-Ottawa-Scale für die Studienqualität

Abbildung 17: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Studienqualität nach Newcastle-Ottawa-Scale (Wells et al., 2019): Score vier bis sieben.

KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten errechnet mit Hilfe der Software Comprehensive Metaanalysis.

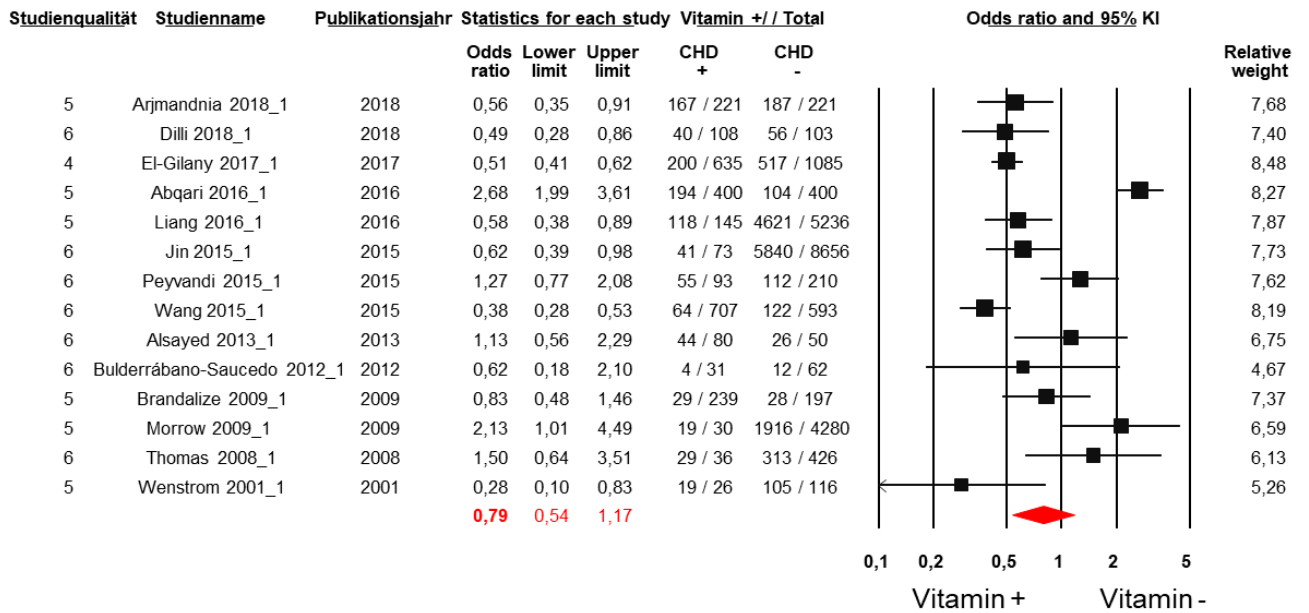


Zahl= Score des modifizierten Newcastle-Ottawa-Scale für die Studienqualität

Abbildung 18: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Studienqualität nach Newcastle-Ottawa-Scale: Score acht bis neun [152].

KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten errechnet mit Hilfe der Software Comprehensive Metaanalysis.

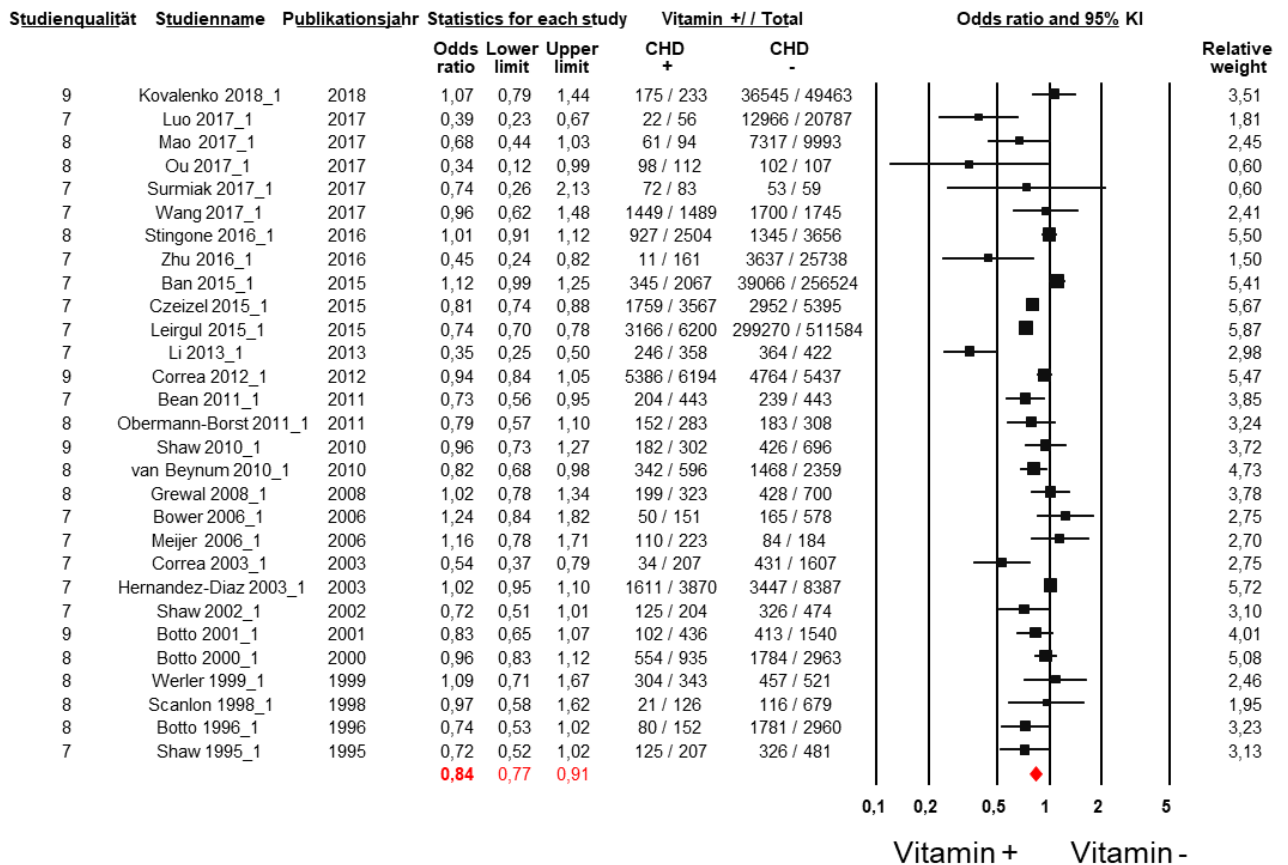
Zur weiteren Analyse der Studienqualität wurde die Gruppierung umstrukturiert. Eine Gruppe mit den Score-Werten von sieben bis neun bildet die Gruppe der hohen Studienqualität. Die zweite Gruppe besteht entsprechend aus den Studien mit einem Score von vier bis sechs. In der Gruppe mit hoher Studienqualität ergab die Analyse der 29 Studien ein signifikantes, negatives Ergebnis mit einer Gesamteffektgröße von 0,84 (0,77-0,91) und hoher Heterogenität mit $I^2 = 81,6 \%$. Die 14 Studien mit geringerer Studienqualität besitzen eine geschätzte Gesamteffektgröße von 0,79 (0,54-1,17) und die Studien zeigen somit einen nicht signifikanten, negativen Zusammenhang. Die Heterogenität innerhalb dieser Gruppe ist mit $I^2 = 89,7 \%$ hoch. Die Ergebnisse der gesamten Subgruppenanalyse nach der Studienqualität sind noch einmal in Tabelle 25 zusammengefasst. Der Forrest-Plot der Analyse ist in Abbildung 19 und Abbildung 20 zusehen.



Zahl= Score des modifizierten Newcastle-Ottawa-Scale für die Studienqualität

Abbildung 19: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Studienqualität nach Newcastle-Ottawa-Scale: Score vier bis sechs [152].

KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten errechnet mit Hilfe der Software Comprehensive Metaanalysis.



Zahl= Score des modifizierten Newcastle-Ottawa-Scale für die Studienqualität

Abbildung 20: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Studienqualität nach Newcastle-Ottawa-Scale: Score sieben bis neun [152].

KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten errechnet mit Hilfe der Software Comprehensive Metaanalysis.

8 Diskussion

8.1 Diskussion der Ergebnisse der Hauptanalyse

Durch den systematischen Review konnte eine Anzahl von 43 Studien für die Metaanalyse eingeschlossen werden. Innerhalb einzelner Studien konnten zusätzliche Kontingenztabellen für entsprechende Subgruppen erfasst werden (siehe Anhang, unter 10.4.3, Tabelle 44-67). Das Ergebnis der Hauptanalyse ergibt mit einer Gesamteffektgröße von 0,82 (95 %-KI= 0,74-0,89) einen signifikanten, negativen Zusammenhang zwischen einer Einnahme von Folsäuresupplementen und dem Auftreten von CHDs (siehe 7.2.1). Die Daten zeigten ein 18 % niedrigeres Risiko für das Auftreten von CHDs bei Kindern von Frauen die Folsäuresupplemente eingenommen haben im Gegensatz zu den Kindern von Frauen ohne Einnahme von Supplementen während der Schwangerschaft. Mehrere Studien der letzten Jahrzehnte zeigten bereits, dass eine Folsäuresupplementation vor und während der frühen Schwangerschaft eine Risikoreduktion für das Auftreten von NTDs bewirkt [15,39,126]. Durch die in dieser Arbeit durchgeführte Metaanalyse, könnte sich eine Folsäuresupplementation bei der Mutter mit einem geringeren Risiko für CHDs in der Schwangerschaft verifizieren. Jedoch ist eine Aussage über eine direkte Kausalität zwischen der mütterlichen Einnahme von Folsäuresupplementen und dem Auftreten von CHDs nicht zu treffen. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass der Folatstatus relevant für das Risikoprofil der Mutter und der Entwicklung eines gesunden Neugeborenen ist. Insbesondere scheint der Folatstatus der Mutter vor Beginn und während des ersten Trimesters einer Schwangerschaft relevant. Diese Erkenntnis wird auch in der aktuellen Metaanalyse von Cheng *et al.*, 2022 beschrieben[29]. In der zitierten Arbeit deuten die Daten darauf hin, dass eine mütterliche Folsäureeinnahme 1 Monat vor und während der frühen Schwangerschaft das Risiko für bestimmte Arten von angeborenen Herzfehlern senken kann. Besonders wirksam CHDs entstehen in der Embryonalentwicklung innerhalb des ersten Trimesters der Schwangerschaft [150]. Für NTDs sind auch die ersten Wochen nach Konzeption für eine Supplementation relevant. Durch die analysierten Daten kann der bereits bestehenden Empfehlung für Schwangere, Folsäure einzunehmen, eine noch größere Bedeutung zugesprochen werden. Insbesondere im Bezug darauf, dass die Prävalenz für CHDs im Vergleich zu NTDs bei Neugeborenen ca. 8-fach höher ist [133]. Die Eggers Regression und der symmetrische Funnel Plot sprechen gegen das Vorliegen von Publikationsbias (siehe Abbildung 21). In Anbetracht der hohen Anzahl an Einzelstudien war dieses Ergebnis zu erwarten. Die hohe Anzahl der Studien ist aber nachteilig für die vorherrschende Heterogenität unter den Studien. Diese fällt erwartungsgemäß, in der I^2 -Statistik mit $I^2 = 85,2$ % signifikant hoch aus. 85,2 % der Varianz der beobachteten Assoziation ist auf die Heterogenität zurückzuführen und lediglich die restlichen 14,8 % auf Stichproben- und Zufallsfehler. In dem Cochrane-Q-Test weicht das Ergebnis mit 284 signifikant vom erwarteten Wert $df = 42$ ab. Dies deutet darauf hin, dass sich die wahre Effektgröße zwischen den einzelnen Studien unterscheidet. Zur Ergänzung wurde

das 95%-PI mit 0,50-1,34 bestimmt. Die OR von 95 % ähnlicher Studien, die in der Zukunft durchgeführt werden könnten, wären in diesem Intervall zu erwarten. Für den klinischen Nutzen bedeutet das, dass das Risiko für CHD bei Frauen mit Folsäuresupplementation sogar bis zu 50 % geringer sein kann, im Vergleich zu Frauen ohne Einnahme. Jedoch kann das OR in Theorie auch $> 1,0$ liegen, wodurch sich ein gegensätzlicher Effekt zeigen würde. Insgesamt stellt die hohe Heterogenität ein Kritikpunkt für das Ergebnis dar, denn durch die hohe Variabilität ist es fraglich in wie weit der wahre Effekt durch die Pooling Prozedur der Metaanalyse geschätzt werden kann. Eine aktuellere Metanalyse von Wondemagegn *et. al.*, 2022 publizierte ähnliche Ergebnisse[156]. Im Gegensatz zu dieser Arbeit beinhaltet Wondemagegn *et. al.*, 2022 vier aktuellere Fall-Kontrollstudien aus den Jahren 2019 bis 2021 und es wurde als Effektgröße die relative Risikoreduktion erfasst. Die zitierte Arbeit beschreibt aber eine ähnliche Zusammenfassung, dass eine perikonzeptionale Folsäuresupplementation mit einer Risikoreduktion von CHDs beim Kind assoziiert ist.

8.2 Diskussion der Ergebnisse der Subgruppenanalyse

8.2.1 Diskussion der Herkunftsländer und Fortifikation

Zur Überprüfung der Konsistenz der Gesamteffektgröße der Hauptanalyse wurden mögliche Subgruppen gebildet und analysiert. Hiermit wurde versucht die Heterogenität unter den Studien in den kleineren Subgruppen zu verringern und mögliche Einflussfaktoren auf den Zusammenhang zu identifizieren. Die Subgruppenanalyse nach Herkunftskontinent der Studien ergab eine gleichbleibende Tendenz der Gesamteffektgrößen mit einer deutlich signifikanten Effektsteigerung in der Gruppe der aus China stammenden Studien (siehe Abbildung 8). Die Heterogenität verringerte sich zu mäßiger Heterogenität, innerhalb der Gruppe USA und China. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass eine genetische Komponente und/oder das Ernährungsverhalten einen Einfluss auf den Folatstoffwechsel haben könnten, basierend auf der Annahme einer homogenen interkontinentalen Prävalenz für das Auftreten von CHDs (siehe Abbildung 1). Eine weitere Bestätigung für den in der Hauptanalyse beschriebenen Effekt zeigte sich in der Subgruppenanalyse nach Vorliegen von Fortifikation. In den Ländern mit Fortifikation wird angenommen, dass die tägliche Folataufnahme und somit auch der gesamte Folatstatus im Durchschnitt höher ist, als im Vergleich zu den Studien aus Ländern ohne künstlichen Folsäurezusatz in Grundnahrungsmitteln. In der Gruppe mit Fortifikation fällt der Zusammenhang wie in der Hauptanalyse gleich aus. Jedoch ist die Effektgröße geringer und nicht mehr signifikant. Der Effekt ist signifikant und größer in den Studien ohne Fortifikation, in welchen man unter den Probanden einen größeren Bedarf an Folat annimmt und somit einen stärkeren Effekt von entsprechenden Vitaminsupplementen erwartet. Die Heterogenität konnte nicht maßgeblich verringert werden (siehe Abbildung 9). Die Konsistenz des Gesamtergebnisses bestätigte sich auch in den Subgruppenanalysen nach der Folsäuretagesdosis der

Supplemente (7.2.2.3) und in der kombinierten Subgruppenanalyse Fortifikation und Supplementen-Dosis (7.2.2.4). Hier waren einzelne Teilergebnisse nicht signifikant, jedoch mit ähnlicher Gesamteffektgröße. Die Heterogenität änderte sich minimal. Insgesamt stellte die Studienanzahl in den Gruppen mit genau definierter Vitamindosis ein Problem dar. Es konnten in der Summe lediglich elf der 43 Hauptstudien einer Gruppe zugeordnet werden. Der Rest von 32 Publikationen bildete eine große Gruppe, welche keine Folsäure- oder Vitamindosis erwähnen oder definieren. Hier zeigt sich auch eine mögliche Datenlücke bei der Erfassung der Daten.

8.2.2 Diskussion des Exposure

Im Abschnitt 7.2.2.5 wurde das Exposure genauer untersucht. In dieser Subgruppenanalyse wurden die Studien nach einer definierten Einnahmepériode von Vitaminsupplementen eingeteilt und analysiert. Es zeigte sich eine signifikante Zunahme des Zusammenhangs in der Gruppe mit perikonzeptionaler Einnahme von Supplementen (siehe Abbildung 10). Diese Einnahmepériode ist definiert, als Einnahme der Supplemente vor und nach der Konzeption. Dieses Ergebnis erscheint zeitlich passend zu der embryonalen Entwicklungsphase des Herzens in den Wochen drei bis sieben, in welchen die CHDs ihren Ursprung besitzen [150]. In der Studie Cheng *et al.* 2022 wurde lediglich eine Tendenz hinsichtlich dieses Effektes beschrieben (OR = 1,10 für einen positiven Effekt (95%KI = 0,99-1,23))[29]. In dieser Arbeit untermauert die tendenziell stärkere Gesamteffektgröße von Folsäuresupplementen in dieser Periode das Gesamtergebnis. Es bekräftigt auch, in Bezug auf die Einnahmepériode, die Relevanz der bestehenden Empfehlung für Schwangere Folsäuresupplemente vor und nach Konzeption einzunehmen.

8.2.3 Diskussion der Risikofaktoren chromosomale Defekte und mütterliche Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft

Ätiologisch sind CHDs, wie in Hartman *et al.*, 2011 beschrieben, mit chromosomalen Defekten vergesellschaftet [109]. Innerhalb der Studiengruppe mit eingeschlossenen chromosomalen Defekten ergab die Analyse einen stärkeren, signifikanten Zusammenhang, als in der Hauptanalyse mit gleichzeitig mäßiger Heterogenität (siehe Abbildung 11). Dieses Ergebnis zeigt einen stärkeren Effekt der Supplemente bei erhöhtem Risiko für CHDs. Jedoch sind in dieser Subgruppe lediglich sechs Publikationen mit $n = 8375$ enthalten. Des Weiteren sind innerhalb dieser Studien die Probanden in der Mehrzahl ohne chromosomale Defekte. Die chromosomalen Defekte wurden häufig als Nebendiagnose vereinzelter Probanden eingeschlossenen und in den Studien erhoben. Auch hier stellt die Erfassung bzw. die Verfügbarkeit der Daten ein Kritikpunkt dar. Einen gleichbedeutenden Effekt durch die Einnahme von Medikamenten insbesondere AEDs oder Anti-Folat-Medikamente während der Schwangerschaft hat die Analyse nicht ergeben. Das Ergebnis zeigte einen nicht signifikanten gegenteiligen

Zusammenhang bei mäßiger Heterogenität (siehe Tabelle 21). Ein stärkerer Zusammenhang für den Nutzen von Folsäuresupplementen bei Probanden mit Einnahme von Medikamenten, welche den Folatstoffwechsel negativ beeinflussen, wäre zu erwarten gewesen. In dieser Studiengruppe wurden lediglich 5 Artikel analysiert, was ein Grund für den gegensinnigen und nicht signifikanten Zusammenhang darstellen könnte.

8.2.4 Diskussion des Outcomes

Das Outcome CHD wurde auch detailliert untersucht. Aus einigen Studien ergaben sich vorab mehrere Kontingenztabelle für CHD-Unterformen. Im Abschnitt 7.2.2.8 wurden zwei separate Subgruppenanalysen nach dem CHD-Subtyp durchgeführt. Die erste Analyse erfolgte nach einer CHD-Subtypen Gruppierung nach der Prävalenz der CHD-Formen. In Tabelle 1 sind die Prävalenzen der einzelnen CHD-Unterformen nach EUROCAT aufgelistet [54]. Die Analyse (siehe Tabelle 22) zeigte hier innerhalb der Gruppe der VSD, ASD und AVSD und der Gruppe mit allen gemischten CHD-Formen, ohne genauere Differenzierung von Unterformen, einen signifikanten, stärkeren Gesamteffekt als in der Hauptanalyse für die Einnahme von Supplementen. Die Heterogenität in der Gruppe VSD, ASD und AVSD und in der Gruppe mit anderen CHD-Unterformen war in dieser Gruppierung signifikant und geringer als in der Hauptanalyse, trotz großer Datensatzanzahl. Dies könnte ein Hinweis auf einen möglichen Einfluss von Folat bei der Septums-Entwicklung des Herzens sein. Die CHD-Typen wurden auch nach klinischem Schweregrad entsprechend der Publikation Schwedler *et al.*, 2011 eingeteilt und analysiert [113]. Der Effekt war signifikant stärker in der Gruppe der milden CHDs. Die gleiche Tendenz des Effektes wurde in der gemischten Gruppe und in der Gruppe der schweren CHD-Formen beschrieben, jedoch ist dieser nicht signifikant. Ein gegensätzlicher, jedoch nicht signifikanter Effekt, wurde in der Gruppe der moderaten CHD-Formen festgestellt. Die Heterogenität war unter den Subgruppen milde, moderate und schwere CHDs deutlich geringer, als in der Hauptanalyse. Insbesondere in der Gruppe der milden und schweren CHD herrschte mit $I^2 < 50\%$ eine geringe Heterogenität. Durch die Subgruppenanalyse nach möglichen Untergruppen beim Outcome kann die, im Vergleich, hohe Heterogenität der Hauptanalyse deutlich verringert werden, trotz gleichzeitig hoher Anzahl an Datensätzen innerhalb der Gruppe. Des Weiteren konnte ein stärkerer, signifikanter Zusammenhang für VSDs, ASDs und AVSDs festgestellt werden, welche nach Tabelle 1 ca. 74 % der Gesamtprävalenz aller CHDs ausmachen. VSDs und AVDs fallen hauptsächlich in die Gruppe der klinisch milden CHDs, wodurch das ähnliche Ergebnis begründet werden könnte. Das konträre Ergebnis in der Gruppe der moderaten CHDs ist zum einen, nicht signifikant und zum anderen, ist die Gesamtanzahl der Probanden auf der Seite der CHD-Fälle im Verhältnis sehr gering (siehe Abbildung 16).

8.2.5 Diskussion der Studienqualität

In der letzten Subgruppenanalyse wurden die 43 Studien nach Studienqualität mit Hilfe des modifizierten Newcastle-Ottawa-Scale (Wells *et al.*, 2019) bewertet und eingeteilt [152]. Es wurden zwei Gruppen gebildet, mit hohem Score/Qualität und mit geringerer Studienqualität. Diese Grenzen wurden nochmals angepasst, sodass zwei Analysen durchgeführt wurden (siehe Tabelle 25). Zusammenfassend wurde ein geringerer Effekt in den Studien mit sehr hoher Qualität (Score 8 und 9) festgestellt, dennoch ist der Zusammenhang signifikant und konsistent zur Hauptanalyse. Gleichzeitig zeigte sich, eine geringe Heterogenität in dieser Gruppe, während in den anderen Subgruppen eine sehr hohe Heterogenität beschrieben ist. Zu beachten ist, dass es innerhalb der Studien des Qualitätscores 7, die größte Probandenanzahl gibt. In den restlichen Gruppen zeigt sich ein konsistentes Ergebnis zur Hauptanalyse. Eine bessere Studienqualität scheint den gleichen Zusammenhang mit geringerem Effekt zu begünstigen und gleichzeitig die Heterogenität zu verbessern. Demgegenüber gilt die Summe der Probanden n der einzelnen Studien innerhalb dieser Gruppe, im Verhältnis gegenüber den restlichen Studien als kritisch zu bewerten. Trotz teilweise geringerer I^2 -Test-Werte, konnte keiner der untersuchten Faktoren bzw. Subgruppen die hohe Heterogenität zufriedenstellend erklären. Es bleibt also offen, ob möglicherweise mütterliche Risikofaktoren, welche wir nicht oder nicht ausreichend in unserer Analyse erfassen konnten, einen Einfluss auf die Heterogenität haben. Die Gesamt-Effektgröße der Hauptanalyse wird durch ähnliche Werte oder Tendenz in den Subgruppenanalyse bestätigt. Die Daten weisen darauf hin, dass der analysierte Zusammenhang in bestimmten Subgruppen stärker ausgeprägt ist als in anderen. Jedoch ist, wie zuvor diskutiert, keine Aussage über eine eventuelle Kausalität zwischen der Einnahme von Folsäuresupplementen und dem Risiko für das Auftreten von CHDs möglich.

8.3 Limitierung der Studie

Diese Studie ist limitiert durch die Qualität der erfassten Daten der Einzelstudien. Insbesondere in Bezug auf die Informationen der Supplementation. Hier gilt es zu beachten, dass die Daten ausschließlich aus Beobachtungsstudien stammen und mit Hilfe von Fragebögen retrospektiv erfasst wurden. Faktoren wie Bildung oder sozioökonomischer Status beeinflussen einerseits in Form von Zugang oder Aufklärung die Folsäureeinnahme, gleichzeitig stellen sie auch ein Risikofaktor für CHDs dar [33]. Solche Faktoren, welche Einfluss auf Exposure und Outcome haben, konnten in dieser Studie kaum bis nicht ausreichend erfasst und in die Analyse miteinbezogen werden. Ursächlich ist der limitierte Zugang zu diesen Informationen.

8.4 Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der vorhandenen Literatur

Folsäuresupplementation bzw. ein adäquater Folatstatus der Mutter, ist nicht nur wichtig zur Risikoreduktion beim Auftreten für NTDs wie in der Publikation Crider *et al.*, 2014 (Abbildung 5) [36]. Sie ist auch wichtig, wie diese Ergebnisse zeigen, für die Risikoreduktion für das

Auftreten von CHDs. Vorhandene Hinweise der Literatur werden durch die hier durchgeführte Analyse bestärkt. Einzelne Publikationen, wie z.B. Czeizel *et al.*, 1996; Botto *et al.*, 1996; Czeizel *et al.*, 2015 und Shaw *et al.*, 1995 beschreiben schon länger einen risikoreduzierenden Effekt von Folsäuresupplementen für das Auftreten von CHDs [20,40,48,114]. Bisher existieren nur wenige systematische Reviews und Metaanalysen zu der hier untersuchten Fragestellung. Die Metaanalysen Xu *et al.*, 2016 und Feng *et al.*, 2015 zeigen gleiche Ergebnisse [55,158].

Die hier durchgeführten Analysen in den Subgruppen ergaben häufig gleiche Ergebnisse zu einigen verfügbaren Publikationen. Die entsprechend signifikanten Zusammenhänge nach der geographischen Herkunft (7.2.2.1) widersprachen teilweise den Erkenntnissen der Metaanalyse von Xu *et al.*, 2016 [158]. Es wurde ein risikoreduzierender Effekt in den drei Subgruppen USA, China und Europa gefunden, wobei der Effekt in der Gruppe USA nicht signifikant war. In dieser Arbeit konnte im Gegensatz dazu, ein entsprechender Effekt in den USA und Asien bestätigt werden. In Europa zeigt sich die gleiche Tendenz jedoch ist der Effekt nicht signifikant. Zu Erklären wäre dieses Ergebnis, durch die deutlich größere eingeschlossene Studienanzahl in dieser Arbeit. Gleiches gilt auch für die Metaanalyse von Feng *et al.*, 2015, welche in den drei Subgruppen USA, China und Europa signifikante Effekte für die Risikoreduktion von CHD durch Folsäuresupplemente beschreibt [55].

Hinsichtlich der Subgruppe nach vorherrschender Fortifikation wurde hier eine Effektabnahme beschrieben. Diese Studiengruppe kommt zum größten Teil aus den USA. In der Gruppe der Studien aus der USA ist der Effekt als signifikant, aber geringer zur Hauptanalyse beschrieben. In Kombination mit der in Bedard *et al.*, 2013 veröffentlichten fehlenden signifikanten Prävalenz-Reduktion von CHDs nach Fortifikation, könnte geschlossen werden, dass die Fortifikation alleine zur Risikoreduktion von CHDs nicht ausreicht und eine zusätzliche Folsäuresupplementation nötig ist [14].

Die Publikation Li *et al.*, 2013 beschreibt einen signifikanten, risikoreduzierenden Effekt von Folsäuresupplementen für CHDs, welcher abhängig von einer Einnahmepериode/-zeit der Supplemente ist [82]. Der Effekt besteht bei einer Supplementation beginnend vor der Konzeption. Diese Erkenntnis passt zu dem stärkeren Gesamteffekt in der Gruppe der perikonzeptionalen Supplementation (siehe 7.2.2.5) und verstärkt zusammen mit dem Hintergrund der zeitlichen Entstehung/Entwicklung von CHDs den Hinweis eines möglichen Einflusses von Folat auf die strukturelle Herzentwicklung.

Das gehäufte Auftreten von CHDs bei Kindern mit DS macht diese Gruppe besonders interessant, hinsichtlich des Vorliegen eines protektiven Effekts von Folsäuresupplementen [7,105]. In der Subgruppenanalyse (siehe 7.2.2.6), nach chromosomalen Defekten, zeigte sich ein gleichsinniges Ergebnis mit stärkerem Zusammenhang. Klinisch könnten von einer

Supplementation vermehrt Frauen mit erhöhtem Risiko für Kinder mit chromosomalen Defekten, beispielsweise bei einem höheren Alter der Mutter, profitieren.

In einer Veröffentlichung von Hernández-Díaz *et al.*, 2000 wurde ein protektiver Effekt der Folsäuresupplemente in Bezug auf CHDs in einer Probandengruppe mit Einnahme von Folsäureantagonisten, nicht aber bei Einnahme von Antiepileptika publiziert [63]. Unter 7.2.2.7 zeigt sich ein nicht signifikanter, gegensinniger Effekt. Hierbei ist jedoch, die geringe Studienanzahl von fünf Artikeln und den Zusammenschluss der Einnahme von Folsäureantagonisten und AEDs in einer Subgruppe, zu beachten.

In der Subgruppenanalyse, nach verschiedenen CHD-Subtypen als Outcome, konnte unter 7.2.2.8 die Gruppe VSD, AVD und AVSD mit stärkerem gleichsinnigen Zusammenhang, als in der Hauptanalyse identifiziert werden. Gleiches gilt für die Subgruppe der klinisch milden CHD-Formen, unter welchen sich ein großer Anteil der VSD, ASD und AVSD Gruppe befindet. Lediglich Kovalenko *et al.*, 2018 und Bean *et al.*, 2011, welche in diese Metaanalyse eingeschlossen sind, definieren die septalen CHD-Formen als primäres Outcome [13,76]. In Kovalenko *et al.*, 2018 wird bei einer hohen Probandenanzahl n eine gegenläufige Effektgröße beschrieben [76]. Mit Hilfe dieser Metaanalyse und dem Zusammenfassen und analysieren mehrerer Datensätze mit gleichem Outcome-Unterformen, kann eine neue Datenlage erzeugt werden.

8.5 **Diskussion der Methodik**

Die Literaturrecherche für den systematischen Review begrenzte sich auf die Online-Datenbanken „PubMed“ und „Web of Science“, sodass weitere relevante Studien nicht erfasst worden sein könnten. Diese Problematik sollte durch die Literatursuche anhand von Literaturreferenzen von identifizierten Publikationen, insbesondere von Metaanalysen minimiert werden. Um fehlende Informationen zu ergänzen, wurde versucht, zu den Autoren Kontakt aufzunehmen. Dies wurde bei Publikationen durchgeführt, welche nach dem Jahr 2010 publiziert wurden. Ein erfolgreicher Autorenkontakt für ältere Studien wurde als unwahrscheinlich eingeschätzt (Arbeitsplatzwechsel, Berentung, Auflösung von Forschungsgruppen). Weiterhin gilt es zu beachten, dass ausschließlich englischsprachige Literatur eingeschlossen wurde. Relevante Literatur auf nationaler Ebene könnte dadurch, in dieser Arbeit nicht erfasst worden sein. Eine fehlerhafte Erfassung während den Schritten des Abstract- oder des Volltext-Screenings, sowie im Rahmen der Datenextraktion sollte durch die Kontrolle des zweiten Reviewers verhindert werden. Beim Auftreten von abweichenden Ergebnissen wurde gemeinsam diskutiert und eine einvernehmliche Entscheidung getroffen. Es konnten häufig mehrere Arbeiten aus einem Geburten- bzw. Gesundheitsregister erfasst werden. Hier wurde darauf geachtet, dass lediglich ein Datensatz aus einer Zeitperiode und den entsprechenden Probanden eingeschlossen wurde. Insgesamt konnte mit der verwendeten Methodik eine, im Vergleich zu bisherigen Arbeiten, große Studienanzahl identifiziert werden. Eine Ursache hierfür stellt der Einschluss von Publikationen, welche eine Supplementeneinnahme lediglich als Nebenfaktor

erfasst haben, dar. Zusätzlich wurde der Folatstatus der Probanden anhand der Einnahme von Multivitamin- und Folsäuresupplementen, sowie in der Studie 41 durch Homocystein als Biomarker für den Folatstatus, charakterisiert [153]. Gleichzeitig stellt diese Datenfassung, wie zuvor diskutiert, ein Kritikpunkt dar. Daten wurden häufig als Nebenfaktor und lediglich retrospektiv durch Fragebögen erfasst. Dabei sind Fehler und mangelnde Vollständigkeit nicht auszuschließen.

Im Zuge der Sensitivitäts- und Subgruppenanalyse wurden verschiedene Exposure- und Outcome-Varianten gebildet und analysiert. Hervorzuheben ist, dass jeweils eine große Anzahl an Datensätzen nicht zuordenbar oder entscheidende Details nicht erfasst wurden. Diese Studien bildeten eine separate Subgruppe innerhalb der jeweiligen Subgruppenanalyse. Insbesondere Subgruppen, hinsichtlich der Supplemente in der Dauer und Dosis, ergeben Hinweise auf Unterschiede, welche jedoch aufgrund geringer detaillierter Datensätze nicht genauer zu erfassen sind. Eine weitere Limitation stellen die schwer zu erfassenden und entsprechend zu quantifizierenden zusätzlichen Risikofaktoren für CHDs dar. Das verwendete Random-Effects-Model schloss zufällige Abweichungen von der sich konsistent verhaltenden Effektgröße in den Einzelstudien aus. Diese Entscheidung beruht auf der zuvor erwarteten hohen Heterogenität der Studien untereinander. Das Gesamtergebnis der Metaanalyse könnte durch mangelnde Studienqualität beeinflusst worden sein, denn es wurden alle Studien unabhängig von ihrer Studienqualität eingeschlossen. Eine hohe Studienqualität ergab ein konsistentes Ergebnis, jedoch mit geringerer Stärke im Vergleich zu der Hauptanalyse.

8.6 Forschungsperspektiven in der Zukunft

Durch Publikationen mit Geburten- bzw. Gesundheitsregister als Basis, ist ein realitätsnaher Querschnitt der Bevölkerung gewährleistet. Dennoch gibt es häufig nicht klar definierte Formen der Supplementation. Zusätzlich bedarf es einer detaillierteren Unterscheidung von CHD-Unterformen, insbesondere von seltenen CHD-Formen, welche häufiger klinisch als schwergradig einzustufen sind. Die Entstehung von CHDs ist multifaktoriell und noch unzureichend erforscht. Hier gilt es insbesondere mögliche Risikofaktoren unabhängig von dem Folatstatus zu erfassen und eine hierdurch verursachte mögliche Verzerrung des Ergebnisses zu verhindern. Der genaue Zusammenhang zwischen dem Folatstatus bzw. des Folatstoffwechsels und der Entwicklung/Entstehung von CHDs ist noch unzureichend erforscht. Die Mechanismen und Abläufe sollten in der zukünftigen Forschung detaillierter untersucht werden, um ein genaueres Verständnis für die Zusammenhänge zu erlangen. Insgesamt scheint es eine gute Evidenzlage für einen protektiven Effekt von Folsäuresupplementation und dem Auftreten von CHDs zu geben, jedoch sind die entsprechende Dosis oder die Einnahmepériode nicht genau definiert. Sollte es bewiesen werden, dass Folsäuresupplementation präventiv gegen das Entstehen von CHDs wirkt, könnte dies im Rahmen der öffentlichen Gesundheitsprävention, die Empfehlung zur perikonzeptionalen Folsäuresupplementation in ihrer Relevanz verstärken[98].

9 **Fazit**

In dieser Metaanalyse konnte ein signifikanter, negativer Zusammenhang zwischen einem adäquaten Folatstatus der Mutter und dem Auftreten von CHDs bei Kindern festgestellt werden. Die mütterliche Einnahme von folsäurehaltigen Supplementen war mit einem 18 % (95 %-KI, 11–26 %; OR = 0,82 (0,74-0,89)) niedrigeren Risiko für CHDs, im Vergleich zu Müttern ohne Einnahme assoziiert. Berücksichtigt man die Vorhersageintervalle, so könnten die zu erwartenden ORs, für 95 % ähnlicher Studien, die in der Zukunft durchgeführt werden könnten, im Bereich zwischen 0,50–1,34 liegen. Möglicherweise ist dieser Zusammenhang stärker ausgeprägt in bestimmten Populationen oder Subgruppen wie z. B. Länder ohne Folsäurefortifikation. Dennoch gibt es weitere offene Fragen für die Zukunft, wie z. B. die Mechanismen, die den Zusammenhang zwischen Folat und der Herzentwicklung erklären könnten. Offen bleibt auch, welche Risikogruppen (z.B. Frauen mit bestimmten Polymorphismen im Folat-Kreislauf) eventuell von Folsäureeinnahme profitieren könnten. Um diese Fragen zu beantworten, sollte optimaler Weise die Folsäureeinnahme und den Folatstatus zu Beginn der Schwangerschaft erfasst werden und die Risikofaktoren bei der Mutter besser charakterisieren. Randomisierte kontrollierte Studien ohne Folsäuresupplemente (Placebo-kontrolliert) sind heutzutage aus ethischen Gründen undenkbar. Zusammenfassend stellt die mütterliche Supplementation von Folsäure einen potenziellen Ansatz in der Risikoreduktion von CHDs dar. Wegen der evidenzbasierten Rolle von Folat zur Prävention von Neuralrohrdefekten sollte auf jeden Fall eine Supplementation vor der Schwangerschaft und im ersten Trimester weiterhin praktiziert werden.

10 Anhang

10.1 Studiensuche

Tabelle 26: Suchbegriffe für die Literaturrecherche und das Ergebnis (der Anzahl der erfassten Studien in „PUBMED“ und „Web of Science“)

Die Ergebnisse wurden nicht von Mehrfacherfassungen bereinigt.

	Suchbegriffe/Suchkombinationen	„PUBMED“	„Web of Science“
1	folic acid AND (congenital heart defects OR congenital heart disease OR CHD)	366	412
2	folic acid AND pregnancy AND (congenital heart defects OR congenital heart disease OR CHD)	160	193
3	folic acid AND maternal AND (congenital heart defects OR congenital heart disease OR CHD)	161	199
4	folate AND (congenital heart defects OR congenital heart disease OR CHD)	469	355
5	folate AND pregnancy AND (congenital heart defects OR congenital heart disease OR CHD)	176	118
6	folate AND maternal AND (congenital heart defects OR congenital heart disease OR CHD)	186	141
	Summe	1518	1418

10.2 Datenextraktion

Tabelle 27: Datenextraktionsbogen zur Volltextanalyse:

Dieser Bogen wurde für jede, zur Volltextanalyse eingeschlossenen, Studie ausgefüllt und von beiden Autoren geprüft.

	first author:	year:
	study Internal Nr.	PMID:
Study design	<input type="checkbox"/> observational <input type="checkbox"/> cohort <input type="checkbox"/> case-control <input type="checkbox"/> cross sectional <input type="checkbox"/> health register study:	<input type="checkbox"/> interventional <input type="checkbox"/> randomised <input type="checkbox"/> quasi-randomised <input type="checkbox"/> blinded <input type="checkbox"/> controlled <input type="checkbox"/> placebo <input type="checkbox"/> active

Year of recruitment:			
Country			
Fortification during recruitment (yes/no)			
Examined group: n	<input type="checkbox"/> pregnant women: <input type="checkbox"/> child:	<input type="checkbox"/> mother:	
Child age at testing	Mean/SD:		
Gestational age			
Birth weight			
Primary question of the study			
Describe the exposure to folic acid as reported in the study	Multivitamin: folic acid: blood levels:	dose of supplementation: start (which Trimester):	
Maternal drugs	Antiepileptics: folic acid antagonists: other drugs:		
Study exclusion criteria			
Chromosomal defects: n	with chromosomal defects:		without chromosomal defects:
Dietary Folate Intake	patients	controls	intake assessment method
Present metaanalysis primary outcome: total n	congenital heart defects		normal birth

CHD types: record number of cases	healthy Heart Function: Aortic Valve Stenosis (AVS): Atrial Septal Defect (ASD): Coarctation of the Aorta (CoA): Complete Atrioventricular Canal defect (CAVC): d-Transposition of the great arteries: Ebstein's Anomaly: l-transposition of the great arteries: Patent Ductus Arteriosus (PDA): Pulmonary Valve Stenosis: Single Ventricle Defects: Tetralogy of Fallot: Total Anomalous Pulmonary Venous Connection (TAPVC): Truncus Arteriosus: Ventricular Septal Defect (VSD): other:	
Study secondary birth outcome: n	preterm birth: SGA: IUGR: orofacial clefts:	chromosomal defects: multiple congenital abnormalities affecting: others:
Preg. complications: if yes, record n (%)	diabetes: preeclampsia:	pregnancy induced hypertension: others:
Mother folate marker: report mean/SD, units	tHcy:	serum/plasma folate: RBC-folate:
Maternal risk factors (cases)	smoking, n (%): alcohol, n (%): recurrent birth defects n (%):	age, y (mean/SD): BMI, kg/m ² (mean/SD): others:

Maternal risk factors (controls)	smoking, n (%):	age, y (mean/SD):
	alcohol, n (%):	BMI, kg/m ² (mean/SD):
	recurrent birth defects n (%):	others:

Notes:

Tabelle 28: Kontingenztabelle des Datenextraktionsbogens.

Diese Tabelle wurde für jede Studie während des Datenextraktionsschrittes mindestens einmal erfasst.

Kontingenztabelle:

documentation of the study outcome(s) according to the exposure (folate containing multi-vitamin suppl. use yes vs. no)

	Outcome:		sum
	yes	no	
Exposure:			
not taking vitamin (low vit.)			
taking vitamin (high vit.)			
sum			

OR:

95 % low KI:

95 % high KI:

10.3 Studienqualität und “Assessment of Bias”

Tabelle 29: Studienqualität für Fall-Kontroll-Studien (modifizierter Newcastle-Ottawa Scale) [152].

Diese Tabelle wurde auf jede Fall-Kontroll-Studie von den 43 eingeschlossenen Studien angewendet und somit die Studienqualität erhoben.

A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the selection and exposure categories. A maximum of two stars can be given for comparability.

A total maximum for each study can be 9 stars.

Selection	1) Is the case definition adequate?	a. yes, with independent validation ★ b. yes, eg record linkage or based on self reports c. no description		
	2) Representativeness of the cases	a. All eligible cases with outcome of interest over a defined period of time OR all cases in a defined catchment area OR all cases in a defined hospital or clinic, group of hospitals, health maintenance organisation, or an appropriate sample of those cases (e.g. random sample)★ b. Not satisfying requirements in part (a), or not stated.		
	3) Selection of controls	a. community controls ★ b. hospital controls c. no description		
	4) Definition of controls	a. No occurrence of CHD ★ b. No description		
Comparability	1) Comparability of cases and controls based on the design or analysis	a. study controls for CHD (select the most important factor) ★ b. study controls for any additional factor★ (this criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor)		
Exposure	1) Ascertainment of exposure	a. secure record ★ b. structured interview where blind to case/control status ★ c. written self report d. no description		
	2) Same method of ascertainment for cases and controls	a. yes ★ b. no		
	3) Non-Response rate	a. same rate for both groups ★ b. non respondents described c. rate different and no designation		

Result:

Tabelle 30: Studienqualität für Kohorten-Studien (modifizierter Newcastle-Ottawa Scale) [152].
 Diese Tabelle wurde auf jede Kohorten-Studie von den 43 eingeschlossenen Studien angewendet und somit die Studienqualität erhoben.

A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the selection and exposure categories. A maximum of two stars can be given for comparability.

A total maximum for each study can be 9 stars.

Selection	Representativeness of the exposed cohort	a. truly representative of the average of mothers using supplements in the community ★ b. somewhat representative of the average of mothers using supplements in the community ★ c. selected group of users (eg nurses, volunteers) d. no description of the derivation of the Kohorte		
	2) Selection of the non-exposed cohort	a. drawn from the same community as the exposed cohort ★ b. drawn from a different source c. no description of the derivation of the non-exposed cohort		
	3) Ascertainment of exposure	a. secure record (e.g. surgical records)★ b. structured interview ★ c. written self-report d. no description		
	4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	a. yes ★ b. no		
Comparability	1) Comparability of Kohortes on the basis of the design or analysis	a. study controls for CHD (select the most important factor) ★ b. study controls for any additional factor ★ (this criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor)		
Exposure	1) Assessment of outcome	a. independent blind assessment ★ b. record linkage ★ c. self-report d. no description		
	2) Was follow-up long enough for outcomes to occur	a. yes ★ b. no		
	3) Adequacy of follow up of cohorts	a. complete follow up - all subjects accounted for ★ b. subjects lost to follow up unlikely to introduce bias; small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ★ c. follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost d. no statement		

Result:

Tabelle 31: „Assessment of the risk of Bias“ in Fall-Kontroll/Kohorten-Studien und Querschnittsstudien.

„Risk of bias assessment tool“ Fragen wurden modifiziert und entwickelt mit Hilfe der RTI-Item bank [146].

Question followed by criteria for ranking each item as low, medium or high risk of bias	case-control	cohort	cross-sectional
<p><i>Clear inclusion/exclusion criteria:</i></p> <p>1. Does the article clearly state its own inclusion/exclusion criteria (i.e., does not require the reader to infer)?</p> <p>Low: Clearly states and defines (as appropriate) excluded groups Moderate: Criteria partially stated or stated but not adequately defined (e.g., states that only healthy subjects are included but does not define healthy) High: Criteria not stated</p>	X	X	X
<p><i>Valid assessment of inclusion/exclusion:</i></p> <p>2. Are the inclusion/exclusion criteria measured using valid and reliable measures?</p> <p>Low: medical records, valid data Moderate: Self-report (questionnaire or interview); stated as healthy population but undefined High: Inappropriate tool used in assessment of criteria</p>	X	X	X
<p><i>Appropriate sample selection:</i></p> <p>3. How is the sample collected?</p> <p>Low: Population-based, register or systematic random sample Moderate: - High: No information on how sample was obtained</p>	X	X	X
<p><i>Clear definition of the exposure:</i></p> <p>4. Is the time duration and the dose of folic acid containing supplements given?</p> <p>Low: The exposure is defined as Supplement use containing folic acid during perikonzeptional period (= 1 month before konzeption until end of 1st trimester) or longer Moderate: The exposure is defined only as Supplement use containing folic acid or only as use during perikonzeptional period or longer High: The exposure is any or not clearly specified use of folic acid containing supplements</p>	X	X	X
<p><i>Valid assessment of exposure:</i></p> <p>5. How the exposure/data was detected/collected?</p> <p>Low: medical records or data of register are the source of the exposure/data Moderate: prospective interview or self-report of the mother High: retrospective interview self-report of the mother or no information on how the exposure data was collected</p>	X	X	X
<p><i>Clear specification of the outcome:</i></p> <p>6. How is the outcome CHD defined and how is the data collected?</p> <p>Low: the data source is a register for birth defects which include CHD and its subtypes, medical records of the outcome which is specified as forms of CHD-subtypes Moderate: medical records the outcome is a mix of all CHDs with no nearer specification</p>	X	X	X

Question followed by criteria for ranking each item as low, medium or high risk of bias	case-control	cohort	cross-sectional
High: parents-report, report without medical record or no information on how the data was collected			
<p><i>Comparability of Treatment groups:</i></p> <p>7. Is the selection of the comparison group appropriate, after considering feasibility and ethical considerations?</p> <p>Low: select groups from the same source (e.g., community or hospital)</p> <p>Moderate: --</p> <p>High: Cannot determine or no description of the derivation of the comparison group</p>	X	X	X
<p><i>Comparability of Treatment groups:</i></p> <p>8. Were the important confounding and effect modifying variables considered in the design and/or analysis (e.g., through matching, stratification, interaction terms, multivariate analysis, or other statistical adjustment)?</p> <p>Low: the study design includes from beginning important confounding and effect modifying variables, which taken into account in analysis through matching, stratification, interaction terms, multivariate analysis, or other statistical adjustment</p> <p>Moderate: the study adjusted analysis after their main result</p> <p>High: no important confounding and effect modifying variables taken into account in the design and/or analysis</p>	X	X	X
<p><i>Valid assessment of confounding and/or effect modifying variables</i></p> <p>9. Are confounding and/or effect modifying variables assessed using valid and reliable measures across all study participants</p> <p>Low: medical records, register data</p> <p>Moderate: prospective interview or self-report of the mother</p> <p>High: retrospective interview self-report of the mother or no information on valid data collection</p>	X	X	X

Tabelle 32: Übersicht der Studienqualität der, in die Hauptanalyse eingeschlossenen, Studien.
 Ergebnisse des modifizierten Newcastle-Ottawa Scale, mit einem Gesamtscore der Studienqualität in der letzten Spalte [152].

(#)	Erstautor & Jahr		Testdomäne			Gesamtqualität
			Selection	Comparability	Outcome	
1	Abqari	2016	3	1	1	5
2	Alsayed	2013	3	1	2	6
3	Arjmandnia	2018	3	1	1	5
4	Ban	2015	4	1	2	7
5	Bean	2011	4	1	2	7
6	Botto	2001	4	2	3	9
7	Botto	1996	4	2	2	8
8	Botto	2000	4	1	3	8
9	Bower	2006	4	1	2	7
10	Brandalize	2009	2	1	2	5
11	Balderrábano-Saucedo	2012	3	1	2	6
12	Correa	2012	4	2	3	9
13	Correa	2003	4	1	2	7
14	Czeizel	2015	4	1	2	7
15	Dilli	2018	3	2	1	6
16	El-Gilany	2017	2	1	1	4
17	Grewal	2008	4	1	3	8
18	Hernandez-Diaz	2003	4	1	2	7
19	Jin	2015	3	1	2	6
20	Kovalenko	2018	4	2	3	9
21	Leirgul	2015	4	1	2	7
22	Li	2013	4	1	2	7
23	Liang	2016	1	2	2	5
24	Luo	2017	3	2	2	7
25	Mao	2017	3	2	3	8
26	Meijer	2006	4	1	2	7
27	Morrow	2009	2	1	2	5
28	Obermann-Borst	2011	4	2	2	8
29	Ou	2017	3	2	2	8
30	Peyvandi	2015	3	1	2	6
31	Scanlon	1998	4	2	2	8
32	Shaw	1995	4	1	2	7
33	Shaw	2010	4	2	3	9
34	Shaw	2002	4	1	2	7
35	Stingone	2016	4	2	2	8
36	Surmiak	2017	3	2	2	7
37	Thomas	2008	3	1	2	6
38	van Beynum	2010	4	2	2	8
39	Wang	2017	4	2	1	7

40	Wang	2015	3	1	2	6
41	Wenstrom	2001	2	1	2	5
42	Werler	1999	4	1	3	8
43	Zhu	2016	4	1	2	7

Tabelle 33: Ergebnis-Übersicht des modifizierten „Assessment of the risk of Bias-Tool“ für Fall-Kontroll/Kohorten-Studien und Querschnittsstudien [146].

Die Nummerierung der Testdomänen entspricht den nummerierten Fragen in Tabelle 31. L = Low; M = Medium; H = High

(#)	Erstautor & Jahr	Testdomäne								
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	9)
1	Abqari 2016	L	L	L	H	H	L	L	L	H
2	Alsayed 2013	L	L	L	H	H	L	L	L	H
3	Arjmandnia 2018	M	L	L	M	H	M	L	L	H
4	Ban 2015	M	L	L	M	L	M	L	L	L
5	Bean 2011	L	L	L	H	L	L	L	L	L
6	Botto 2001	L	L	L	M	L	L	L	L	L
7	Botto 1996	L	L	L	L	L	L	L	L	L
8	Botto 2000	L	L	L	M	L	L	L	L	L
9	Bower 2006	L	L	L	L	L	L	L	L	L
10	Brandalize 2009	L	M	L	M	H	M	L	L	H
11	Balder- rábano- Saucedo 2012	M	L	L	H	H	M	L	M	H
12	Correa 2012	L	L	L	M	L	L	L	L	L
13	Correa 2003	L	L	L	M	L	M	L	L	L
14	Czeizel 2015	L	L	L	H	L	L	L	L	L
15	Dilli 2018	M	M	L	H	H	M	L	H	H
16	El-Gilany 2017	M	L	L	H	H	L	L	L	L
17	Grewal 2008	L	L	L	H	H	M	L	L	H
18	Hernandez- Diaz 2003	M	L	L	M	H	M	L	M	H
19	Jin 2015	L	L	L	H	H	L	L	L	H
20	Kovalenko 2018	M	L	L	M	L	L	L	L	L
21	Leirgul 2015	M	L	L	M	L	L	L	L	L
22	Li 2013	M	L	L	H	H	L	L	L	H
23	Liang 2016	M	L	L	M	L	M	L	L	L
24	Luo 2017	M	M	L	M	H	M	L	L	H
25	Mao 2017	M	L	L	M	H	L	L	L	H
26	Meijer 2006	L	M	L	M	H	L	L	L	H
27	Morrow 2009	L	M	L	M	M	M	L	H	M
28	Obermann- Borst 2011	L	L	L	M	L	L	L	L	L
29	Ou 2017	L	L	L	H	L	L	L	L	L
30	Peyvandi 2015	M	M	L	H	M	M	L	H	M
31	Scanlon 1998	L	L	L	M	H	L	L	L	H

32	Shaw	1995	L	L	L	M	L	L	L	M	L
33	Shaw	2010	L	L	L	H	H	L	L	L	H
34	Shaw	2002	L	L	L	M	H	M	L	L	H
35	Stingone	2016	M	L	L	H	L	L	L	L	L
36	Surmiak	2017	L	L	L	H	M	L	L	L	L
37	Thomas	2008	L	L	L	H	H	L	L	H	H
38	van Beynum	2010	L	L	L	M	L	L	L	L	L
39	Wang	2017	M	M	L	H	H	L	L	L	H
40	Wang	2015	M	M	L	L	H	L	L	L	H
41	Wenstrom	2001	M	L	L	H	H	L	L	H	H
42	Werler	1999	L	L	L	M	H	L	L	L	H
43	Zhu	2016	M	M	L	M	H	L	L	L	H

10.4 Volltextanalyse

10.4.1 Ausgeschlossene Studien mit Begründung

Tabelle 34: Ausgeschlossene Studien nach Volltextanalyse mit entsprechender dokumentierter Begründung.

60 ausgeschlossene Studien von 103 Studien der Volltextanalyse.

Erstautor & Jahr	Ausschlussbegründung
Elizabeth 2017 [52]	<ul style="list-style-type: none"> - nur Blutlevel angegeben - keine Informationen über Supplemente - Studie schließt Probanden mit Multivitamin-Supplementen in den letzten 6 Monaten aus - Polymorphismus im Vordergrund
Jenkins 2017 [71]	<ul style="list-style-type: none"> - Polymorphismus im Vordergrund - identische Datenquelle (NBDPS) wie eingeschlossene Studie: Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35]
Hoyt 2016 [69]	<ul style="list-style-type: none"> - Exposition zu Tabak im Vordergrund - Autorenkontakt für fehlende Date: keine Antwort bzw. Daten erhalten bis Ablauf der Frist
Almeida 2016 [2]	<ul style="list-style-type: none"> - Autorenkontakt für fehlende Date: keine Antwort bzw. Daten erhalten bis Ablauf der Frist
Tang 2015 [128]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (NBDPS) wie eingeschlossene Studie: Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35], aber Studie hat weniger Probanden
Csáky-Szunyogh 2013b [37]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (HCCSCA): Primäre Fragestellung passt nicht, im Vergleich zu Czeizel <i>et al.</i>, 2015 [47]
Sotres-Alvarez 2013 [121]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (NBDPS) wie eingeschlossene Studie: Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35] - Primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35]
Lin 2013 [85]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (NBDPS) wie eingeschlossene Studie: Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35] - primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35]
Csáky-Szunyogh 2013a [38]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (HCCSCA): Primäre Fragestellung passt nicht, im Vergleich zu Czeizel <i>et al.</i>, 2015 [47]
Vereczkey 2013 [142]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (HCCSCA): Primäre Fragestellung passt nicht, im Vergleich zu Czeizel <i>et al.</i>, 2015 [47]
Lupo 2012 [87]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (NBDPS) wie eingeschlossene Studie: Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35] - primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35]
Chowdhury 2012 [30]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (NBDPS) wie eingeschlossene Studie: Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35] - primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35]
Zhu 2012b [162]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (NBDPS) wie eingeschlossene Studie: Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35] - identische Hauptstudie Zhu <i>et al.</i>, 2012a [163]
Smedts 2010 [120]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (HAVEN) wie eingeschlossene Studie Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100] - primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100]
Zhu 2012a [163]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (NBDPS) wie eingeschlossene Studie: Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35] - primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35]
Hobbs 2011 [68]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (NBDPS) wie eingeschlossene Studie: Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35] - primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35]

Obermann-Borst 2010 [101]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (HAVEN) wie eingeschlossene Studie Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100] - primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100]
Oddy 2009[87]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (birth defect register Western-Australia) wie eingeschlossene Studie Bower <i>et al.</i>, 2006 [24] - Primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Bower <i>et al.</i>, 2006 [24]
Smedts 2008 [118]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (HAVEN) wie eingeschlossene Studie Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100] - primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100] - keine Informationen über Folsäure-Supplementation
Van Driel 2008a [140]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (HAVEN) wie eingeschlossene Studie Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100] - primäre Fragestellung passt wie bei Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100], jedoch weniger Probanden
Koçak 2008 [75]	<ul style="list-style-type: none"> - NTD als Hauptkriterium der Probanden: Erfüllt ein Ausschlusskriterium
Zhang 2008 [161]	<ul style="list-style-type: none"> - keine Informationen über Folsäure-Supplementation
Van Beynum 2008 [135]	<ul style="list-style-type: none"> - Polymorphismus als primäre Fragestellung - Informationen über Supplementen-Einnahme in der Kontroll-Gruppe wurde nicht erfasst
Galdieri 2007 [57]	<ul style="list-style-type: none"> - Informationen über Supplementen-Einnahme in der Fall-Gruppe wurde nicht erfasst
Arbour 2006 [5]	<ul style="list-style-type: none"> - Informationen über Supplementen-Einnahme in der Fall-Gruppe wurde nicht erfasst
Verkleij-Hagoort 2006b [143]	<ul style="list-style-type: none"> - Informationen über Supplementen-Einnahme in der Fall-Gruppe wurde nicht erfasst
Verkleij-Hagoort 2006a [144]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (HAVEN) wie eingeschlossene Studie Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100] - primäre Fragestellung passt wie bei Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100], jedoch weniger Probanden
Van Beynum 2006 [134]	<ul style="list-style-type: none"> - Polymorphismus als primäre Fragestellung - Informationen über Supplementen-Einnahme in der Kontroll-Gruppe wurde nicht erfasst
Hobbs 2005 [67]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (NBDPS) wie eingeschlossene Studie: Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35] - primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35]
Hernández-Díaz 2000 [63]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquell wie eingeschlossene Studie: Shaw <i>et al.</i>, 2010 [117], Doppelpublikation
Biale 1984 [16]	<ul style="list-style-type: none"> - prospektives und retrospektives Studiendesign vermischt, keine genaue Datenerhebung der Informationen über Supplemente möglich
Guo 2018 [61]	<ul style="list-style-type: none"> - keine Informationen über Folsäure- oder Multivitaminsupplemente gegeben - Volltext nicht verfügbar
Li 2016 [80]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (NBDPS) wie eingeschlossene Studie: Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35] - primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35]
Dawson 2014 [49]	<ul style="list-style-type: none"> - Fall-Serie mit n < 20 Probanden
Obermann-Borst 2011 [102]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (HAVEN) wie eingeschlossene Studie Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100] - primäre Fraugestellung passt nicht im Vergleich zu Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100]
Xu 2010 [159]	<ul style="list-style-type: none"> - fehlende Daten über Supplemente - Autorenkontakt erfolgt, keine Rückmeldung bis zur Frist erhalten
Kapusta 1999 [73]	<ul style="list-style-type: none"> - keine Informationen über Folsäure- oder Multivitaminsupplemente gegeben
Gill 2012 [58]	<ul style="list-style-type: none"> - fehlende Daten über Supplemente - Autorenkontakt erfolgt, keine Rückmeldung bis zur Frist erhalten
Levy 2012 [79]	<ul style="list-style-type: none"> - keine Informationen über Folsäure- oder Multivitaminsupplemente gegeben

Werler 2011 [155]	<ul style="list-style-type: none"> - fehlende Daten über Supplemente - Autorenkontakt erfolgt, keine Rückmeldung bis zur Frist erhalten
Czeizel 2009 [46]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (HCCSCA): Primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Czeizel <i>et al.</i>, 2015 [47]
Morales-Surez Varela 2009 [94]	<ul style="list-style-type: none"> - fehlende Daten über Supplemente - Publikation vor 2010: kein Autorenkontakt erfolgt
Verkleij-Hagoort 2008 [145]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (HAVEN) wie eingeschlossene Studie Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100] - Primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100]
Carmichael 2007 [28]	<ul style="list-style-type: none"> - fehlende Daten über Supplemente - Publikation vor 2010: kein Autorenkontakt erfolgt
Browne 2007 [27]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (NBDPS) wie eingeschlossene Studie: Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35] - primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35]
Yuskiv 2005 [160]	<ul style="list-style-type: none"> - keine Differenzierung zwischen angeborenen Fehlbildungen in der Fall-Gruppe - Publikation vor 2010: kein Autorenkontakt erfolgt
Meijer 2005 [92]	<ul style="list-style-type: none"> - keine Differenzierung zwischen angeborenen Fehlbildungen in der Fall-Gruppe - NTD als Co-Hauptkriterium der Probanden - Publikation vor 2010: kein Autorenkontakt erfolgt
Czeizel 2004 [44]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (HCCSCA): Primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Czeizel <i>et al.</i>, 2015 [47]
Czeizel 2003 [43]	<ul style="list-style-type: none"> - fehlende Daten über Supplemente - Publikation vor 2010: kein Autorenkontakt erfolgt
Czeizel 2001 [42]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Kohorte wie in ausgeschlossener Studie Czeizel <i>et al.</i>, 2004 [45]
Stoll 1999 [125]	<ul style="list-style-type: none"> - Daten über Supplemente in der falschen Einnahmeperiode - Publikation vor 2010: kein Autorenkontakt erfolgt
Bortolus 2014 [18]	<ul style="list-style-type: none"> - Studie zum Zeitpunkt des Reviews noch nicht durchgeführt
Van Driel 2008c [139]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (HAVEN) wie eingeschlossene Studie Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100] - primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100]
Van Driel 2008b [141]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (HAVEN) wie eingeschlossene Studie Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100] - primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Obermann-Borst <i>et al.</i>, 2011 [100]
Malik 2008 [88]	<ul style="list-style-type: none"> - identische Datenquelle (NBDPS) wie eingeschlossene Studie: Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i>, 2012 [35] - primäre Fragestellung passt nicht im Vergleich zu Stingone <i>et al.</i>, 2016 [124] und Correa <i>et al.</i> 2012 [35]
Ghada 2014 [53]	<ul style="list-style-type: none"> - keine Informationen über Folsäure- oder Multivitamin-supplemente gegeben
Xu 2010 [159]	<ul style="list-style-type: none"> - Duplikat von Xu <i>et al.</i>, 2010 [159] - zwei verschiedene Abstrakte im Abstrakt-Screening: initiales nicht Erfassen des Duplikates
Steinberger 2002 [122]	<ul style="list-style-type: none"> - fehlende Daten über Supplemente - Publikation vor 2010: kein Autorenkontakt erfolgt
Tikkanen 1992 [130]	<ul style="list-style-type: none"> - fehlende Daten über Supplemente - Publikation vor 2010: kein Autorenkontakt erfolgt
Wasserman 1996 [151]	<ul style="list-style-type: none"> - fehlende Daten über Supplemente - Publikation vor 2010: kein Autorenkontakt erfolgt

10.4.2 Stammdatentabellen der 43 eingeschlossenen Hauptstudien

Tabelle 35: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 1 von 9.

= interne Studiennummer, x = keine spezifischen Angaben in der Studie/Daten nicht erfassbar.

(#)	Erstautor	Datenquelle/ Register	Publikati- onsjahr	PMID
1	Abqari	x	2016	27625518
2	Alsayed	x	2013	23481916
3	Arjmandnia	x	2018	29693034
4	Ban	UK, nationally representative database	2015	26147467
5	Bean	NDSP	2011	21987466
6	Botto	ABDCCS	1996	8909485
7	Botto	ABDCCS	2000	10791560
8	Botto	ABDCCS	2001	11505164
9	Bower	birth defect register Western Australia	2006	16800203
10	Brandalize	x	2009	19725133
11	Balderrábano- Saucedo	x	2012	22660520
12	Correa	ABDCCS	2003	12728128
13	Correa	NBDPS	2012	22284962
14	Czeizel	HCCSCA	2015	26225846
15	Dilli	x	2018	29357951
16	El-Gilany	x	2017	28988253
17	Grewal	x	2008	18481814
18	Hernandez-Diaz	BDS	2003	12915504
19	Jin	x	2015	x
20	Kovalenko	MCBR	2018	29937526
21	Leirgul	medical birth register of Norway and other register	2015	26212116
22	Li	x	2013	23480969

23	Liang	x	2016	28039625
24	Luo	the Population and Family Planning Commission (PFPC) of Shanxi Province, China	2017	28542318
25	Mao	x	2017	29145433
26	Meijer	BDS	2006	17051586
27	Morrow	UK epilepsy + pregnancy register	2009	18977812
28	Obermann-Borst	HAVEN-study	2011	21183151
29	Ou	x	2017	28645012
30	Peyvandi	x	2015	25059817
31	Scanlon	BWIS	1998	9430276
32	Shaw	california birth defect monitoring program	1995	8585581
33	Shaw	x	2002	12410002
34	Shaw	x	2010	20063270
35	Stingone	NBDPS	2016	28520847
36	Surmiak	x	2017	28819628
37	Thomas	Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy	2008	18188637
38	van Beynum	EUROCAT	2010	19952004
39	Wang	x	2015	25628158
40	Wang	x	2017	28302752
41	Wenstrom	x	2001	11303187
42	Werler	BDS	1999	10512421
43	Zhu	x	2016	27183231

Tabelle 36: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 2 von 9.

= interne Studiennummer, x = keine spezifischen Angaben in der Studie/Daten nicht erfassbar.

(#)	Studiendesign	Land	Rekrutierungsjahr/-zeitraum	Fortifikation
1	Fall-Kontroll	Indien	02.2014 - 08.2015	nein
2	Fall-Kontroll	Syrien	08.2010 - 06.2011	nein
3	Fall-Kontroll	Qom, Iran	2013	ja
4	Kohorte	Großbritannien, landesweit	1990 - 2013	nein
5	Fall-Kontroll	USA	2011 - 2004	ja, seit 1998
6	Fall-Kontroll	Atlanta, USA	01.01.1968 - 31.12.1980	nein
7	Fall-Kontroll	USA	1968 - 1980	ja, seit 1998
8	Fall-Kontroll	Atlanta, USA	01.01.1968 - 31.12.1980	nein
9	Fall-Kontroll	Australien, landesweit	01.01.1997 - 31.12.1999	nein
10	Fall-Kontroll	Porto alegre, Brasilien	07.2005 - 11.2007	nein
11	Fall-Kontroll	Mexico-City, Mexiko	04.2010 - 10.2010	ja
12	Fall-Kontroll	Atlanta, USA	01.01.1968 - 31.12.1980	nein
13	Fall-Kontroll	USA	01.10.1997 - 31.12.2004	ja, seit 1998
14	Fall-Kontroll	Ungarn, landesweit	1980 - 1996	nein
15	Fall-Kontroll	Ankara, Türkei	05.2013 - 05.2015	nein
16	Fall-Kontroll	Mansoura, Ägypten	2003 - 2016	ja, seit 2010
17	Fall-Kontroll	Los Angeles/ San Francisco/ Santa Clara USA	07.1999 - 06.2004	ja, seit 1998
18	Fall-Kontroll	USA, Norden	1976 - 1998	nein
19	Kohorte	Lanzhou, China	2010 - 2012	nein
20	Fall-Kontroll	Murmansk County, Russland	1.1.2006 - 21.12.2011	nein
21	Fall-Kontroll	Norwegen, landesweit	1999 - 2009	nein
22	Fall-Kontroll	Guangdong, Hubei, Fujian, Shanxi Provinz; China	02.2010 - 10.2011	nein
23	Fall-Kontroll	Guangzhou, China	X	nein

24	Fall-Kontroll	Shanxi Provinz, China	2006 - 2008	nein
25	Fall-Kontroll	Lanzhou, China	2010 - 2012	nein
26	Fall-Kontroll	Region um Boston, Philadelphia und Toronto; USA	1976 - 1997	nein
27	Kohorte	Großbritannien	12.1996 - 31.01.2007	nein
28	Fall-Kontroll	Niederlande	06.2003 - fortführend	nein
29	Fall-Kontroll	Guangdong Provinz, China	12.2012 - 09.2013	nein
30	Fall-Kontroll	Philadelphia, USA	10.2011 - 10.2012	ja, seit 1998
31	Fall-Kontroll	Maryland, Washington DC oder Nord-Virginia; USA	04.1981 - 12.1989	nein
32	Fall-Kontroll	Kalifornien, USA	01.1987 - 12.1988	nein
33	Fall-Kontroll	Kalifornien, USA	01.1987 - 12.1989	nein
34	Fall-Kontroll	Kalifornien, USA	07.1999 - 06.2004	ja, seit 1998
35	Fall-Kontroll	USA	01.10.1997 - 31.12.2006	ja
36	Fall-Kontroll	Schlesien und Kattowitz; Polen	1.1.2012 - 1.1.2015	nein
37	Kohorte	Süd-Indien	04.1998 - 12.2004	nein
38	Fall-Kontroll	Niederlande	1996 - 2005	nein
39	Fall-Kontroll	Chengdu, Luzhou; Sichuan Provinz China	03.2012 - 08.2013	nein
40	Fall-Kontroll	Shanghai, Jinan (Shandong Provinz), Hefei (Anhui Provinz); China	08.2008 – 02.2016	nein
41	Fall-Kontroll	Alabama, USA	01.1988 - 01.1998	nein
42	Fall-Kontroll	Boston, Massachusetts, Philadelphia, Pennsylvania, Toronto, Ontario: Kanada/USA	1993 - 1996	ja, seit 1998
43	Fall-Kontroll	Shaanxi Provinz, China	08.2011 - 10.2013	nein

Tabelle 37: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 3 von 9.

= interne Studiennummer, x = keine spezifischen Angaben in der Studie/Daten nicht erfassbar.

#	Primäre Fragestellung der Studie	Anzahl der Untersuchten Probanden	Art der Datenerfassung innerhalb der Studie
1	Zusammenhang von Risikofaktoren und CHD	800	retrospektiv und medizinische Patientenakte
2	Es sollte festgestellt werden, ob sich Biomarker des Methylzyklus, insbesondere solche, die mit dem BHMT-Signalweg zusammenhängen, zwischen Müttern mit Kindern mit CHD im Vergleich zu Müttern mit gesunden Kindern unterscheiden	130 Mütter, 157 Kinder	retrospektiv und medizinische Patientenakte
3	Zusammenhang zwischen mütterlichen Risikofaktoren und CHD-Risiko	442	retrospektiv und medizinische Patientenakte
4	Assoziation von kongenitalen Anomalien bei Kindern von Müttern, welche Antiepileptika mit oder ohne perikonzeptionelle hochdosierte Folsäuresupplementation einnehmen	258591	Registerdaten
5	Assoziation von Folsäure-Suppl. Und CHD bei Kindern mit Down-Syndrom	1469	Registerdaten
6	Zusammenhang zwischen konotrunkalen Herzfehlern und perikonzeptionellem Multivitaminikonsum	7936	Registerdaten
7	Auftreten von CHD im Zusammenhang mit mütterlicher Multivitaminanwendung	11379	Registerdaten
8	Zusammenhang zwischen mütterlichen fieberhaften Erkrankungen und dem Risiko von CHD und dem Einfluss der Verwendung von Multivitaminen	4011	Registerdaten
9	Prävention von nicht-neuralen Geburtsfehlern durch Folataufnahme	1053	Registerdaten
10	Zusammenhang zwischen C677T und A1298C Polymorphismus des MTHFR-Gens und Down-Syndrom und CHD	475	retrospektiv und medizinische Patientenakte
11	Assoziation von Polymorphismus 667C→T MTHFR Gen bei mexikanischen Müttern von Kindern mit komplexer CHD	93	retrospektiv und medizinische Patientenakte
12	Prävention von Diabetes-assoziierten Geburtsfehlern mit Multivitaminpräparaten	6307	Registerdaten
13	Untersuchung des Risikos von Geburtsfehlern in Bezug auf Diabetes mellitus und die fehlende Verwendung von perikonzeptionellen Vitaminen oder Nahrungsergänzungsmitteln, die Folsäure enthalten	20158	Registerdaten

14	Zusammenhang zwischen Folsäure-Anwendung bei Schwangeren und Verringerung der Prävalenz von CHD	60994	Registerdaten
15	Untersuchung des Serum-Mikronährstoffgehalts bei Mutter-Kind-Paaren mit CHD im Vergleich zu solchen ohne CHD	211	medizinische Patientenakte
16	Prävalenz der CHD bei Kindern mit Down-Syndrom	1720	retrospektiv und medizinische Patientenakte
17	Mütterliches perikonzeptionelles Rauchen + Alkoholkonsum und Risiko für ausgewählte angeborene Anomalien	2605	retrospektiv und medizinische Patientenakte
18	Zusammenhang zwischen der Verwendung von Folsäure-Antagonisten und kardiovaskulären Defekten	12257	retrospektiv und medizinische Patientenakte
19	Analyse der Luftverschmutzung in China und des Risikos für CHD	10542	retrospektiv und medizinische Patientenakte
20	Identifizierung mütterlicher Risikofaktoren für VSDs	49463	Registerdaten
21	Assoziation zwischen perikonzeptionaler Folsäure-Suppl. und Säuglingsrisiko für CHD	652977	Registerdaten
22	Assoziation zwischen Folsäure-Suppl. und CHD	780	retrospektiv und medizinische Patientenakte
23	Assoziation der mütterlichen Expositionsgeschichte gegenüber Viren und Medikamenten während der Schwangerschaft mit CHD	5381	medizinische Patientenakte
24	Vorhersage von CHD	33831	retrospektiv
25	Zusammenhang zwischen mütterlichen Folsäure-Präparaten, der Aufnahme von Folsäure aus der Nahrung und dem Risiko von CHD	10542	retrospektiv und medizinische Patientenakte
26	Schutz von Folsäure gegen CHD beim Down-Syndrom	407	retrospektiv und medizinische Patientenakte
27	Zusammenhang zwischen Folsäure-Anwendung und schweren Geburtsfehlern von Frauen mit Epilepsie	4680	prospektiv und medizinische Patientenakte
28	Zusammenhang zwischen MDR1C3435T Polymorphismus, Medikamenteneinnahme, Folsäure-Suppl. Und das Risiko von CHD	591	Registerdaten
29	Assoziation von individuellen und kombinierten Wirkungen von Pb, Cr, Cd, Cu, Hg und Se mit dem Auftreten von CHD	1379	medizinische Patientenakte

30	Assoziation von perikonzeptionaler Folsäure-Anwendung und Rezidivrisiko von CHD	x	prospektiv
31	Zusammenhang zwischen perikonzeptioneller Folsäure-Aufnahme und Fehlbildungen des Herzaufstromtraktes	2398	retrospektiv und medizinische Patientenakte
32	Zusammenhang zwischen mütterlicher perikonzeptioneller Verwendung von Multivitaminen und reduziertem Risiko für konotrunkale Herzfehler und Gliedmaßendefizite	344214	Registerdaten
33	Zusammenhang zwischen perikonzeptionellem Vitaminkonsum und ausgewählten Faktoren und angeborenen Anomalien	552601	retrospektiv und medizinische Patientenakte
34	Zusammenhang zwischen konotrunkalen Herzfehlern und perikonzeptionellem Vitaminkonsum und anderen diätetischen Nährstoffen	1018	retrospektiv und medizinische Patientenakte
35	Zusammenhang zwischen Stickstoffdioxid-Exposition, Aufnahme von Methyl-nährstoffen und CHD	11900	Registerdaten
36	Bewertung der Unterschiede zwischen tHcy-, Folat- und Cobalamin-Spiegeln in Mutter- und Nabelschnurblutproben und Gruppen von Kindern mit CHD	142	prospektiv und medizinische Patientenakte
37	Zusammenhang zwischen Müttern mit Epilepsie und der Verwendung von AEDs und dem Risiko von CHD	593 Lebendgeburten von 740 Schwangerschaften	Registerdaten
38	Gibt es einen positiven Effekt von perikonzeptionellen Folsäureergänzungen auf das Risiko einer CHD?	3012	Registerdaten
39	Zusammenhang zwischen endokrinen Disruptoren und isolierten CHD	1463	retrospektiv
40	Assoziation zwischen CHD und niedrigerem zirkulierendem Folat, induziert durch eine „intronische Fidgetin-Variante“	3234	retrospektiv und medizinische Patientenakte
41	Assoziation von C677T-MTHFR-Mutation und erhöhtem Homocysteinspiegel mit CHD	142	retrospektiv und medizinische Patientenakte
42	Reduzieren Multivitaminpräparate das Risiko bestimmter Geburtsfehler?	963	retrospektiv und medizinische Patientenakte
43	Identifizierung und Bewertung möglicher Risikofaktoren für Geburtsfehler	29547 (Kinder; Mütter: 30027)	retrospektiv und medizinische Patientenakte

Tabelle 38: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 4 von 9.

= interne Studiennummer, x = keine spezifischen Angaben in der Studie/Daten nicht erfassbar.

#	Einschluss Kriterien innerhalb der Studie	Ausschlusskriterien innerhalb der Studie
1	Kinder mit Verdacht auf KHK	- erworbene Herzfehler
2	Patienten + Mütter, die von der Universitätsklinik Damaskus rekrutiert wurden	- alle Chromosomendefekte - andere Geburtsfehler - kürzlich durchgeführte Operationen - Nieren- oder Lebererkrankungen - Diabetes während der Schwangerschaft - Einnahme von Vitaminergänzungen zum Zeitpunkt der Studie
3	Neugeborene	- x
4	Einzel Lebendgeburten von Müttern im Alter von 15 bis 44 Jahren zwischen 1990 und 2013 aus dem „Health Improvement Network“	- weniger 3 Monate vor der Empfängnis registriert - keine genaue Aufzeichnung der Schwangerschaftswoche oder des erwarteten Geburtstermins - Diabetes
5	Kinder mit Down-Syndrom	- Down-Syndrom durch Translokation, Mosaik oder mit einem zusätzlichen Chromosomendefekt - Säuglinge starben vor der Rekrutierung - fehlende Daten
6	Bevölkerungsbasiertes Register, Mütter leben in fünf Landkreisen von Atlanta	- Diagnose: Pseudotruncus und Levotransposition der großen Arterien
7	Metropolitan Atlanta Geburtsregister diagnostizierte Fälle in 5 County Areas in Atlanta	- syndromale Fälle - Gendefekte
8	registrierte Geburten innerhalb des definierten Zeitraumes	- syndromale Fälle - Gendefekte
9	registrierte Geburten	- chromosomale Störungen - genetische Störungen - nicht englischsprachig Probanden - aborigene-Probanden
10	diagnostiziert im Krankenhaus in Porto Alegre	- ein weiteres Kind mit dem gleichen Syndrom oder der gleichen Fehlbildung - zusätzlichen Syndrome - Kontrollen: chronische Krankheiten oder genetisch bedingte Krankheiten
11	im Krankenhaus diagnostiziert	- CHD, die keine Zyanose verursachen oder keinen chirurgischen Eingriff benötigten - Fehlbildungssyndrome
12	Einzelgeburten (Lebend- und Totgeburten) während der Jahre der Rekrutierung, die bis zum Ende des ersten Jahres vom Metropolitan Register diagnostiziert wurden	- x
13	Registerfälle	- Schwangerschaftsdiabetes - Diabetesstatus - unbekannte Vitamin- oder Folsäure-Ergänzung: Anwendung während des 1. Monats vor der Empfängnis bis zum Ende des 1. Trimesters - einzelne Gen- oder Chromosomenanomalien

14	dokumentierte Geburten mit CHDs	<ul style="list-style-type: none"> - syndromale CHD (z.B.: chromosomal) - multiple Anomalien einschließlich CHD - Multivitamin-Konsum
15	Mutter-Kind-Paare, die im Universitätskrankenhaus in Ankara geboren wurden	<ul style="list-style-type: none"> - diagnostizierte CHD >1 Monat - Gestationsalter <35W (oder >42W)
16	Down-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> - x
17	Geburten zwischen 07.1999 und 06.2004	<ul style="list-style-type: none"> - genetische Störungen/Anomalien - Hauptsprache ist nicht Englisch oder Spanisch - keine Daten verfügbar
18	Rekrutierung in Überweisungskrankenhäusern	<ul style="list-style-type: none"> - co-existierende angeborene Defekte - genetische Anomalien/Syndrome
19	Geburten im Gansu Provincial Maternity and Child Care Hospital in Lanzhou 2010-2012	<ul style="list-style-type: none"> - Leben außerhalb von Lanzhou - Mehrlingsgeburten - Leben weit weg vom Luftverschmutzungsmonitor - andere Geburtsfehler - Totgeburten
20	Kinder mit VSDs, diagnostiziert bis zum 2. Lebensjahr	<ul style="list-style-type: none"> - Mehrlingsgeburt - fehlende Informationen über mütterliche Risikofaktoren
21	Geburtenregister	<ul style="list-style-type: none"> - Chromosomenstörungen - Mehrlingsgeburten - mütterliche Epilepsie - Schwangerschaftsabbruch - fehlende Informationen zur Folsäure-Supplementierung
22	schwängere Frauen mit pränatalen CHD-Diagnosen in ausgewählten Krankenhäusern	<ul style="list-style-type: none"> - Verwendung von Folsäuren-Antagonisten oder Antiepileptika - falsche pränatale CHD-Diagnose - CHD ist assoziiert mit chromosomalen oder genetischen Syndromen - Mehrlingsschwangerschaften - psychischen Erkrankungen der Mutter - andere Folsäure-assoziierten angeborenen Defekten
23	Mutter, Vater und Säuglinge	<ul style="list-style-type: none"> - x
24	Bevölkerungs- und Familienplanungskommission (PFPC) der Provinz Shanxi: Lebendgeburten: 2006-2008	<ul style="list-style-type: none"> - Totgeburten vor der 28. Woche
25	Schwangere	<ul style="list-style-type: none"> - Totgeburten - Mehrlingsgeburten - Geburten mit anderen Geburtsfehlern
26	befragte Mütter innerhalb von 6 Monaten nach der Entbindung	<ul style="list-style-type: none"> - Gestationsalter >37 Wochen - offensichtliche Herzanomalie
27	Register	<ul style="list-style-type: none"> - alle behandlungsfreien Defekte 6 Wochen nach der Geburt (Operation) - Schwangerschaftsabbrüche - unbekannter Ausgang - keine Epilepsie
28	Niederländisch sprechende oder schreibende Familien in den entsprechenden Krankenhäusern	<ul style="list-style-type: none"> - Inkonsistente Familien

		<ul style="list-style-type: none"> - größere ASDs - Chromosomendefekte/-syndrome - CHD mit co-existierenden Fehlbildungen - Diabetes - Mehrlingsschwangerschaften - CHD-Diagnose, die nach der Entbindung nicht bestätigt wurde - positive Familienanamnese von CHD - nur Mitral- oder Trikuspidalklappenerkrankungen
29	Schwangere	
30	Schwangere (fetales Herzprogramm am Philadelphia Hospital)	<ul style="list-style-type: none"> - positive Familienanamnese von CHD - Diabetes - Medikamenteneinnahme - NTD und CHD in der Kontrollgruppe
31	diagnostiziert vor dem ersten Lebensjahr mit Einwohnern von Maryland, Washington DC oder Nord-Virginia	<ul style="list-style-type: none"> - Klinische Syndrome (genetisch oder s.th. Else) - nicht kardiale Anomalien
32	Register	<ul style="list-style-type: none"> - Trisomie 21
33	Erstes Jahr nach der Geburt bei Säuglingen und fetalen Todesfällen bei Frauen, die in Kalifornien leben	<ul style="list-style-type: none"> - Einzelgenstörungen - Trisomie oder Turner-Syndrom - unvollständiges Interview
34	Fälle mit Wohnsitz in Los Angeles, San Francisco, Santa Clara Counties	<ul style="list-style-type: none"> - genetische Störungen - dTGA oder ToF in Verbindung mit einem endokardialen Cushiondefekt oder einem doppelten Ausgang des rechten Ventrikels - kein Englisch oder Spanisch als Hauptsprache (Mütter) - Diabetes
35	Lebendgeborene, Totgeburten, Schwangerschaftsabbrüche	<ul style="list-style-type: none"> - Präschwangerschaftsdiabetes - fehlende Daten, weniger als 50 % Daten des stationären NO2-Luftmonitors
36	Geburten	<ul style="list-style-type: none"> - Chromosomenanomalien, komplexe angeborene Fehlbildungen - Mehrlingsschwangerschaften - angeborene Infektionen - klinische Chorioamnionitis - mütterliche Einnahme von Arzneimitteln, die den Folatstoffwechsel beeinflussen - Mutter mit Herz-, Nieren- oder Gefäßerkrankungen
37	registrierte Mütter mit Epilepsie	<ul style="list-style-type: none"> - fehlende Echokardiographie (<3 Monate alt) - Tod bei Neugeborenen
38	Kinder, die in EUROCAT registriert sind	<ul style="list-style-type: none"> - CHD verursacht durch bekannte genetische Anomalien - Diabetes - Verwendung von Folsäure-Antagonisten - andere Geburtsfehler / Anomalien
39	registriert am Universitätsklinikum	<ul style="list-style-type: none"> - multiple CHDs in einem Fall - fehlendes Elterninterview - positive Familienanamnese - mütterlicher Schwangerschaftsdiabetes
40	CHD Patienten	<ul style="list-style-type: none"> - Kinder mit Entwicklungssyndromen - multiple Anomalien - positive Familienanamnese - Chromosomenanomalien

41	Datenbank der registrierten Fälle im Universitätskrankenhaus in Alabama	<ul style="list-style-type: none"> - zusätzliche Anomalien - genetische Störungen - teratogene Arzneimittel-Exposition - Diabetes
42	Kinder mit schweren Fehlbildungen, die im Alter von 5 Monaten identifiziert wurden, und Frauen mit Schwangerschaftsabbrüchen aufgrund eines missgebildeten Fötus in kooperierenden Krankenhäusern	<ul style="list-style-type: none"> - NTD - mendelsche Erbkrankheit - Chromosomenstörungen
43	Frauen im gebärfähigen Alter, die in Shaanxi leben	<ul style="list-style-type: none"> - schwanger während der Befragung - schwere Grunderkrankung - unvollständige Daten - Mehrlingsgeburten

Tabelle 39: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 5 von 9.

= interne Studiennummer, x = keine spezifischen Angaben in der Studie/Daten nicht erfassbar.

(#)	Studienqualität nach modifiziertem Newcastle-Ottawa-Scale ^[152]	Subgruppenanalyse innerhalb der Studie	Alter des Kindes bei der Testung auf CHD	Gestationsalter, Angabe in Wochen
1	5	- Alter der Mutter (3 Kategorien)	< 1 Monat bis > 11Jahre	x
2	6	- Folsäure-Blutmarker	< 3 Jahre: Mittelwert (SD): 15,9(12,3) Monate Fälle vs. 16,9(9,4) Monate Kontrolle	x
3	5	- Supplementeneinnahme - Diabetes - Bildung - Rauchen - Alter - BMI - Antiepileptika - Familienanamnese	bei Geburt	x
4	7	- Antiepileptika - mütterliches Rauchen - Alter (3 Kategorien) - BMI (4 Kategorien)	Im Mittel bis zum vierten Lebensjahr	x
5	7	- alle Probanden haben Down-Syndrom - Zeitraum der Folsäure-Supplementierung (3 Kategorien)	x	x
6	8	- syndromale Fälle - isolierte oder multiple Defekte - MV-Verwendung - Dauer der Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln	diagnostiziert bis zum ersten Lebensjahr	x
7	8	- mütterliche Rauchen - Alkoholkonsum - Alter (5 Kategorien)	x	x
8	9	- mütterliche Rauchen - Alkoholkonsum - Alter (5 Kategorien)	x	x
9	7	- andere schwere Geburtsfehler - spezifische Einnahmeperiode mit angemessenem Folsäure-Gebrauch	x	x
10	5	- Alter (2 Kategorien) - Rauchen - Alkohol	x	x
11	6	- Startzeitpunkt der Folsäure-Supplementation (2 Kategorien) - Polymorphismus 667C→TMTHFR	x	x
12	7	- x	x	x

13	9	- mütterlicher BMI (4 Kategorien) - Alter (5 Kategorien) - verschiedene CHD-Subtypen	x	x
14	7	- Alter der Mutter (3 Kategorien) - Art des CHD mit der Dauer/Beginn der Folsäure-Supplementierung	x	x
15	6	- Alter - Rauchen - BMI - Schwangerschaftsdiabetes - Blutspiegel-Marker - Verwendung von Multivitaminpräparaten oder FA-Präparaten	Mittelwert (SD): 8,3(7,9) Tage Fälle vs. 7,0(4,8) Tage Kontrolle	35-42, Mittelwert (SD): 38,3(1,4)
16	4	- Down-Syndrom - Alter - Fettleibigkeit	1 Monat bis 17 Jahre	3 Kategorien: ≤ 37w; 38 - 41w; ≥ 42w
17	8	- Rauchen - Alkoholkonsum	x	x
18	7	- Verwendung von Folsäure-Antagonisten in drei verschiedenen Zeiträumen	x	x
19	6	- Mütterliche Medikamenteneinnahme - Rauchen - Alter (4 Kategorien) - BMI (2 Kategorien)	x	x
20	9	- Alter der Mutter (3 Kategorien) - BMI der Mutter (3 Kategorien)	0 - 2 Jahre	Mittelwert (SD) Fälle: 39.2(2.3) vs. Kontrolle: 39.5(2.2)
21	7	- Startzeit der Supplementierung (2 Kategorien)	bei Geburt	x
22	7	- Startzeit/Dauer der Supplementierung (5 Kategorien)	pränatal-postnatal	x
23	5	- Medikamenteneinnahme von Müttern (7 Kategorien) - Virusinfektionen während der Schwangerschaft (6 Kategorien)	x	x
24	7	- x	x	x
25	8	- Aufnahme von Folat in die Nahrung (3 Kategorie) - Alter - BMI (3 Kategorien) - Beginn der Supplementeneinnahme (4 Kategorien)	x	x
26	7	- Down-Syndrom - Rauchen - Alkohol - Alter (4 Kategorien)	x	x

27	5	- Antiepileptika	x	x
28	8	- Medikamenteneinnahme - Rauchen - Alkohol	Median: 16,3 Monate Fälle vs. 16,0 Monate Kontrolle	x
29	8	- Alter der Mutter (4 Kategorien) - BMI der Mutter	pränatale Diagnose	x
30	6	- Startzeitpunkt der Supplementeneinnahme	pränatale Diagnose	x
31	8	- tägliche Folsäureeinnahme $\geq 400 \mu\text{g}/\text{Tag}$ oder weniger	bis zum ersten Lebensjahr	x
32	7	- CHD-Subtypen - Alkoholkonsum - Rauchen - Alter (6 Kategorien)	Mittelwert: Fälle 3,7 Jahre vs. Kontrolle 3,8 Jahre	x
33	7	- Rauchen - Alkohol	bis zum ersten Lebensjahr	x
34	9	- diätetische Folataufnahme - Rauchen - Alkoholkonsum - Alter (4 Kategorien) - BMI	Median: 11 Monate Fälle vs. 8 Monate Kontrolle	x
35	8	- verschiedene CHD-Subtypen	bei Geburt	x
36	7	- Biomarker (Serum-tHcy, Nabelschnurblut, Serum-Folat)	bei Geburt	Mittelwert (SD): 38,5(3,6) konotrunkale Defekte, 37(2,7) nicht-konotrunkale Defekte, 39,5(4,2) Kontrolle
37	6	- Antiepileptika - Alter (2 Kategorien)	3 Monate	x
38	8	- Alter (6 Kategorien) - BMI (5 Kategorien) - Alkohol - Rauchen	x	x
39	6	- Rauchen - Alkohol - Alter - BMI - Gestationsalter	Mittelwert (SD): 26,4(8,2) Monate Fälle vs. 26,3(7,2) Monate Kontrolle	3 Kategorien: > 42, 37 - 42, < 37
40	7	- Standort (3 verschiedene Rekrutierungsstandorte)	Mittelwert (SD): 5,24(0,14) Jahre Fälle vs. 5,3(0,09) Jahre Kontrolle	x
41	5	- Homozytsein-Spiegel	x	x
42	8	- x	Bis zum sechsten Lebensmonat	x
43	7	- x	x	≥ 28

Tabelle 40: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 6 von 9.

= interne Studiennummer, x = keine spezifischen Angaben in der Studie/Daten nicht erfassbar.

(#)	Geburtsgewicht	Folataufnahme durch die Nahrung	Einnahme von reinen Folsäuresupplementen	Einnahme von Multivitaminpräparaten, welche Folsäure enthalten
1	x	x	ja	ja
2	x	x	nein	ja
3	x	x	ja	nein
4	x	x	ja	x
5	x	x	ja	ja
6	x	x	ja	ja
7	x	x	nein	ja
8	x	x	nein	ja
9	x	FFQ: zwei Kategorien: < 200 µg/Tag oder > 200 µg/Tag	ja	x
10	x	x	ja	ja
11	x	x	ja	x
12	x	x	nein	ja
13	x	x	ja	ja
14	x	x	ja	nein
15	Mittelwert (SD): 3149 (475)g	x	ja	ja
16	niedriges Geburtsgewicht: 60 Fälle vs: 72 Kontrollen	x	ja	ja
17	x	x	ja	nein
18	x	x	ja	ja
19	x	x	ja	x
20	Mittelwert (SD): 3244 (678)g Fälle vs. 3377 (547)g Kontrolle	x	ja	nein

21	x	x	ja	ja
22	x	x	ja	ja
23	x	x	ja	x
24	x	x	ja	x
25	x	Semiquantitativer FFQ: drei Kategorien: < 25. Perzentile, 25. - 75. Perzentile, > 75. Perzentile	ja	ja
26	x	x	ja	x
27	x	x	ja	x
28		Median (IQR): 3380 (2865 - 3700)g Fälle vs. 3545 (3221 - 3900)g Kon- trolle	ja	ja
29	x	x	ja	ja
30	x	x	ja	x
31	x	Harvard FFQ	ja	x
32	x	Verzehr von Getreide als Richtwert für Folatauf- nahme über die Nahrung	nein	ja
33	x	x	nein	ja
34	x	FFQ	ja	ja
35	x	FFQ kombiniert mit NO ₂ Nachweis (Angabe in Perzentilen)	ja	ja
36		Mittelwert (SD): 3090 (620)g konotrunkale De- fekte, 3313 (840)g nicht- konotrunkale Defekte vs. 3230 (720)g Kontrolle	ja	x
37		Mittelwert (SD): 2,91 (0,45)kg	ja	ja
38	x	x	ja	x
39		Mittelwert (SD): 3,14 (0,55)kg Fälle vs. 3,19 (0,57)kg Kontrolle	ja	x

40	x	x	ja	x
41	x	x	nein	x
42	x	x	nein	ja
43	x	x	ja	x

Tabelle 41: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 7 von 9.

= interne Studiennummer, x = keine spezifischen Angaben in der Studie/Daten nicht erfassbar.

(#)	Dosis Folsäure in mg/Tag	Einnahmeperiode der Supplemente	Folsäuremarker im Blut	Chromosomale Defekte
1	x	start 1. Trimester	nein	x
2	x	x	tHcy, serum-folate	nein
3	x	ersten 45 Tage der Schwangerschaft	nein	x
4	5 oder < 5	1 Monat vor Konzeption bis 8 Wochen danach	nein	nein
5	x	3 Verschiedene Einnahmeperioden: Vor Schwangerschaft; 1. Trimester; nach dem 1. Trimester	nein	ja
6	0,1 - 0,8	x	nein	ja
7	x	1. Trimester vor Konzeption bis Ende des 1. Trimesters	nein	nein
8	x	ein Monat vor Konzeption bis Ende des 1. Trimesters	nein	nein
9	> 0,2 = adäquate Einnahme; weniger = inadäquate Einnahme	ein Monat vor Konzeption bis Ende des 1. Trimesters	nein	nein
10	x	ein Monat vor Konzeption bis Ende des 1. Trimesters	nein	ja, alle Probanden
11	x	vor der Gestation vs. während der Gestation	nein	nein
12	x	drei Monat vor Konzeption bis Ende des 1. Trimesters	nein	ja
13	x	ein Monat vor Konzeption bis Ende des 1. Trimesters	nein	nein
14	x	einnahmeperiode wurde in 3 Kategorien berichtet in Abhängigkeit zu CHD-Subtypen	nein	nein
15	x	Folsäureeinnahme während des 1. Trimester; Multivitamineinnahme >3 Monate während Schwangerschaft	Serum-Folat, tHcy und andere	x
16	x	x	nein	ja, alle haben DS
17	x	2 Monate vor bis 2 Monate nach Gestation	nein	nein
18	x	2 Monate vor Schwangerschaft bis zum Ende der gesamten Schwangerschaft	nein	nein

19	x		1. Trimester	x	x
20	x		x	nein	x
21	0,4 Folsäuresupplemente; ≤ 0,2 Multivitamin-Supplemente		vor oder während der Schwangerschaft	nein	nein
22	x		3 Monate vor bis 2 Monate nach Konzeption	nein	nein
23	x		6 Monate vor Schwangerschaft bis erste Schwangerschaftsvoruntersuchung	nein	x
24	x		6 Monate vor Konzeption bis 3 Monate danach	nein	x
25	x		12 Wochen davor; 1. Trimester; 2. Trimester; 3. Trimester	nein	x
26	x		2 Monate vor Konzeption bis Ende der Schwangerschaft	nein	ja, alle Probanden haben DS
27	0,4 oder 5		vor der Konzeption	nein	x
28	0,4		4 Wochen vor Konzeption bis 10 Wochen danach	nein	nein
29	x		x	nein	nein
30	x		Folsäureeinnahme überhaupt; vor Konzeption; 1. Trimester oder später (3Kategorien)	nein	x
31	≥ 0,4 = adäquate Einnahme; weniger = inadäquate Einnahme	x		nein	nein
32	0,4 - 0,8		1 Monat vor der Konzeption bis 2 Monate danach	nein	x
33	x		1 Monat vor Konzeption bis 3 Monate danach	nein	nein
34	x		2 Monate vor der Konzeption bis 2 Monate danach	x	nein
35	x		x	nein	x
36	x		x	Serum-tHcy, Nabelschnurblut-tHcy-Spiegel, Serum-Folat	nein
37	x		irgendwann vs. während des 1. Trimesters	x	x
38	≥ 0,4		4 Wochen vor Konzeption bis 8 Wochen danach	nein	nein
39	0,4		4 Wochen vor Konzeption bis Ende des 1. Trimesters	nein	x

40	x	x	Serum-Folat und tHcy, aber nur bei einigen Pro- banden der Studie (n = 204)	nein
41	x	x	tHcy	nein
42	0,4	28 Tage vor Konzeption bis 28 Tage danach	x	nein
43	x	3 Monate vor Konzeption bis Ende 1. Trimester	nein	x

Tabelle 42: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 8 von 9.

= interne Studiennummer, x = keine spezifischen Angaben in der Studie/Daten nicht erfassbar.

(#)	Mütterliche Medikationeneinnahme während der Schwangerschaft	Andere aufgetretenen Geburtsfehler	Schwangerschaftskomplikationen	CHD-Typen in der Studie
1	ja: x	x	Diabetes: n = 6	Mix
2	x	x	x	Mix
3	AED (3.6 % Fälle vs. 0.7 % Kontrollen)	x	Diabetes (6.3 % Fälle vs. 2.5 % Kontrollen)	Mix
4	nein	Verschiedene angeborene Anomalien	x	Mix
5	x	x	x	Mix von AVSD, ASD & VSD
6	x	n = 31 multiple angeborene Anomalien	Diabetes: 6 (3,8 %) Fälle vs. 33 (1,1 %) Kontrollen	konotrunkale Defekte
7	x	x	Diabetes: x	Mix
8	x	x	Chronische Erkrankungen: 195 (22 %) Fälle vs. 520 (17 %) Kontrollen; fieberhafte Infekte	Mix
9	x	andere größere Geburtsfehler	x	Mix
10	x	x	x	Mix
11	x	x	x	komplexer CHD-Mix
12	x	Verschiedene angeborene Defekte; 155 Fälle vs. 0 Kontrollen	Diabetes: 8 Fälle vs. 18 Kontrollen	Ausflustrakt Defekte vs. septale Defekte
13	x	Mundgesichtsspalten (n = 2184) aber von 14721 Fällen	Diabetes: 215 (3,5 %) Fälle vs. 29 (0,5 %) Kontrollen	Mix
14	x	x	x	Mix
15	x	SGA: n = 10 (9,2 %) Fälle vs. n = 6 (5,8 %) Kontrollen	Diabetes: n = 15 (13,8 %) Fälle vs. n = 6 (5,8 %) Kontrollen; Eklampsie: n = 1 (0,9 %) Fälle vs. n = 2 (1,9 %) Kontrollen	Mix
16	x	137 multiple CHDs	Diabetes: 88 (13,9 %) Fälle vs. 111 (9,3 %) Kontrollen	Mix
17	x	Mundgesichtsspalten: n = 701	x	konotrunkale Defekte
18	ja, Folsäureantagonisten gelistet in 3 Subgruppen in Bezug auf Einnahmepériode	x	x	Mix
19	Medikamenteneinnahme: 7 (9,6 %) Fälle vs. 447 (5,2 %) Kontrollen	x	Eklampsie, arterielle Hypertonie: x	Mix

20	x	niedriges Geburtsgewicht (< 2500g): Fälle: 12.9 %; Kontrollen: 4.5 %	Diabetes: Fälle: 4 (1.7 %); Kontrollen: 94 (0.2 %)	VSD
21	x	x	x	Mix
22	nein	x	x	Mix
23	Chemotherapeutika, Antibiotika, NSAIDs, Kontrazeptiva, AEDs	x	x	Mix
24	ja: x	x	x	Mix
25	x	x	Diabetes (6,38 % Fälle vs. 0,95 % Kontrollen)	Mix
26	ja: x	x	Diabetes: 13 (5,9 %) Fälle vs. 3 (1,6 %) Kontrollen	Mix
27	AEDs (2 Kategorien zur Einnahmeperiode: 3 Monate vor Konzeption vs. während der Schwangerschaft)	x	x	Mix
28	Medikamenteneinnahme: 83 (29,3 %) Fälle vs. 68 (22,1 %) Kontrollen	x	x	Mix
29	x	x	x	Mix
30	nein	x	x	Mix
31	x	x	x	konotrunkale Defekte
32	x	x	Diabetes, Epilepsie: x	konotrunkale Defekte
33	x	Mundgesichtsspalten: n = 478	x	konotrunkale Defekte
34	x	x	x	konotrunkale Defekte
35	x	x	x	Mix
36	nein	x	x	Mix
37	AEDs: 30 (83,3 %) Fälle vs. 357 (83,8 %) Kontrollen	niedriges Geburtsgewicht: n = 59 von 443; multiple angeborene Fehlbildungen: n = 3	x	Mix
38	x	x	x	Mix
39	Medikamenteneinnahme: 217 Fälle vs. 125 Kontrollen	x	x	Mix
40	x	x	x	Mix

41	nein	x	x	Mix
42	x	Mundgesichtsspalten: n = 160	x	Mix
43	x	x	x	Mix

Tabelle 43: Erfasste Daten nach Volltextanalyse Teil 9 von 9

= interne Studiennummer, x = keine spezifischen Angaben in der Studie/Daten nicht erfassbar.

(#)	Nikotinkonsum	Alkoholkonsum	Mütterliches Alter, Angabe in Jahren	Mütterlicher BMI in kg/m ²
1	x	x	< 20 - > 30	x
2	x	x	Mittelwert (SD): 27,03 (5,9) Fälle vs. 30,3 (5,8) Kontrollen	Mittelwert (SD): 26,2 (5,9) Fälle vs. 25,7 (3,6) Kontrollen
3	0.7 % Fälle vs. 0.9 % Kontrollen	x	28 - 29	28 - 29
4	38346 (19,9 %) keine A-EDs vs. 258 (25,07 %) A-EDs in 1st Trimester	x	15 - 44	< 18,5 - ≥ 30
5	x	x	< 35 - ≥ 35	x
6	54 (34,2 %) Fälle vs. 972 (32,1 %) Kontrollen	83 (53,2 %) Fälle vs. 1519 (50,2 %) Kontrollen	11 - ≥ 35 (5 Kategorien)	x
7	331 (34,6 %) Fälle vs. 973 (32,1 %) Kontrollen	478(50,1 %) Fälle vs. 1517 (50,2 %) Kontrollen	11 - ≥ 35 (5 Kategorien)	x
8	312 (34 %) Fälle vs. 973 (32 %) Kontrollen	453 (50 %) Fälle vs. 1517 (50 %) Kontrollen	11 - ≥ 35 (5 Kategorien)	x
9	x	x	x	x
10	22 (9,2 %) Fälle vs. 32 (16,2 %) Kontrollen	5 (2,1 %) Fälle vs. 10 (5,1 %) Kontrollen	< 35 - > 35	x
11	x	x	Mittelwert (SD): 26,7 (7,0) Fälle vs. 26,9 (5,1) Kontrollen	x
12	x	x	x	x
13	x	x	< 20 - ≥ 35	< 18,5 - ≥ 30
14	x	x	≤ 19 - ≥ 30	x
15	59 (54,6 %) Fälle vs. 54 (52,4 %) Kontrollen	x	Mittelwert (SD): 27,4 (5,8) Fälle vs. 27,3 (5,8) Kontrollen	< 25 oder ≥ 25
16	363 (57,2 %) Fälle vs. 664 (61,2 %) Kontrollen	x	< 20 - ≥ 34	Übergewicht: 105 (16,5 %) Fälle vs. 75 (6,9 %) Kontrollen
17	85 (26,2 %) Fälle vs. 232 (33,2 %) Kontrollen	263 (81,4 %) Fälle vs. 530 (75,7 %) Kontrollen	Durchschnitt 29, bei Reichweite von 25-34	x
18	x	x	x	x

19	13 (17,8 %) Fälle vs. 1630 (18,8 %) Kontrollen	x	< 25 - > 35	> 24 oder > 24
20	Fälle: n = 74 (31,8 %); Kontrollen: n = 12234 (24,9 %)	Fälle: n = 6 (2,6 %); Kon- trollen: n = 178 (0,4 %)	Mittelwert (SD) Fälle: 26(5); Kontrollen 27(5)	Mittelwert (SD) Fälle 23 (5); Kontrollen: 24(4)
21	94429 von n = 517784 (18,2 %)	x	< 20 - > 34 (5 Kategorien)	x
22	nein	x	< 20 - ≥ 35 (5 Kategorien)	< 18,5 - ≥ 24 (3 Katego- rien)
23	x	x	Mittelwert (SD): 28,4 ± 5,3 Fälle vs. 27,0 ± 5,3 Kon- trollen	Mittelwert: 20,49 Fälle vs. 20,25 Kontrollen
24	x	x	Durchschnitt: 25	x
25	19 (20,21 %) Fälle vs. 1956 (19,57) Kontrollen	0 Fälle vs. 20 (0,2 %) Kontrollen	< 25 - > 30	< 18,5 - > 24
26	48 (21,5 %) Fälle vs. 67 (36,4 %) Kontrollen	49 (23,7 %) Fälle vs. 33 (20,2 %) Kontrollen	< 25 - > 35	x
27	x	x	x	x
28	53 (18,7 %) Fälle vs. 68 (22,1 %) Kontrollen	121 (42,8 %) vs. 64 (20,8 %) Kontrollen	Median (IQR): 31,6 (28,9 - 34,8) Fälle vs. 31,4 (28,2 - 34,0) Kontrollen	x
29	15 (13,4 %) Fälle vs. 1 (0,9 %) Kontrollen	x	≤ 25 - ≥ 36	Median (IQR): 19,8 (18,4 - 21,3) Fälle vs. 20,3 (19,0 - 20,7) Kontrollen
30	x	x	Mittelwert (SD): 31,1 (5,5) Fälle vs. 30,9 (6,6) Kon- trollen	x
31	x	x	x	x
32	60 (29 %) Fälle vs. 114 (23,7 %) Kontrollen	102 (49,3 %) Fälle vs. 197 (41 %) Kontrollen	< 20 - > 39	x
33	59 (29 %) Fälle vs. 114 (24 %) Kontrollen	101 (50 %) Fälle vs. 194 (41 %) Kontrollen	x	x
34	17 (5,6 %) Fälle vs. 54 (8 %) Kontrollen	64 (21,1 %) Fälle vs. 122 (17 %) Kontrollen	< 25 - > 34	Mittelwert (SD): 24,8 (5,5) d-TGA Fälle; 23,9 (4,7) ToF Fälle vs. 24,7 (5,4) Kontrollen
35	359 (14,3 %) Fälle vs. 490 (13,4 %) Kontrollen	920 (36,7 %) Fälle vs. 2252 (61,1 %) Kontrollen	x	x
36	x	x	Mittelwert (SD): 26 (4,3) konotrunkale Defekte, 29 (5,8) nicht-konotrunkalen Defekte, 31 (5,4) Kontrol- len	x
37	x	x	Mittelwert (SD): 25,6 (4,1); < 25 oder > 25	x
38	164 (26,8 %) Fälle vs. 610 (25,4 %) Kontrollen	148 (24,2 %) Fälle vs. 361 (23,4 %) Kontrollen	15-50	10 - > 35
39	29 (4,1 %) Fälle vs. 16 (2,7 %) Kontrollen	53 (7,5 %) Fälle vs. 34 (5,7 %) Kontrollen	5 Kategorien zwischen: < 20 - ≥ 40	4 Kategorien: < 18,5; 18,5 - 25; 25 - 30; ≥ 30

40	68 (4,6 %) Fälle vs. 77 (4,4 %) Kontrollen	35 (2,4 %) Fälle vs. 37 (2,1 %) Kontrollen	x	x
41	x	x	x	x
42	x	x	x	x
43	x	x	Mittelwert (SD): 28,33 (4,81)	x

10.4.3 Subgruppen eingeschlossene Studien

Tabelle 44: Subgruppen innerhalb der Studie Ban *et al.*, 2015 [11].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

(#)	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
4.1	Ban	258591		345	39066	1722	217458	1,12 (0,99-1,25)
4.2	Ban	257153	keine AEDs	328	38281	1713	216831	1,08 (0,96-1,22)
4.3	Ban	1438	AEDs	17	785	9	627	1,51 (0,67-3,41)

Tabelle 45: Subgruppen innerhalb der Studie Bean *et al.*, 2011 [13].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

(#)	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
5.1	Bean	886		204	239	239	204	0,73 (0,56-0,95)
5.2	Bean	568	AVSD	60	239	64	204	0,79 (0,53-1,17)
5.3	Bean	595	ASD	64	239	88	204	0,62 (0,43-0,90)
5.4	Bean	609	VSD	80	239	86	204	0,79 (0,56-1,13)

Tabelle 46: Subgruppen innerhalb der Studie Botto *et al.*, 2001 [22].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

(#)	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
6.1	Botto	1976		102	413	334	1127	0,83 (0,65-1,07)
6.2	Botto	1579	TGA	5	413	34	1127	0,40 (0,16-1,03)
6.3	Botto	1597	Links obstruktive Defekte	12	413	45	1127	0,73 (0,38-1,39)
6.4	Botto	1694	VSD	29	413	125	1127	0,63 (0,42-0,96)

Tabelle 47: Subgruppen innerhalb der Studie Botto *et al.*, 1996 [19].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
7.1	Botto	3112		80	1781	72	1179	0,74 (0,53-1,02)
7.2	Botto	1697	Perikonzeptionaler Vitamin-Gebrauch	15	431	72	1179	0,57 (0,32-1,00)
7.3	Botto	1615	Vitamin-Gebrauch im 1. Trimester	13	351	72	1179	0,61 (0,33-1,11)
7.4	Botto	2113	Vitamin-Gebrauch 2.-3. Monat der Schwangerschaft	44	818	72	1179	0,88 (0,60-1,30)
7.5	Botto	1653	TGA	5	431	38	1179	0,36 (0,14-0,92)
7.6	Botto	1637	ToF	4	431	23	1179	0,48 (0,16-1,38)
7.7	Botto	1623	Truncus arteriosus	4	431	9	1179	1,22 (0,37-3,97)

Tabelle 48: Subgruppen innerhalb der Studie Botto *et al.*, 2000 [21].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
8.1	Botto	3898		554	1784	381	1179	0,96 (0,83-1,82)
8.2	Botto	2104	perikonzeptionaler Vitamin-Gebrauch	113	431	381	1179	0,81 (0,64-1,03)
8.3	Botto	1693	Ausflusstrakt-Defekte	17	431	71	1179	0,70 (0,41-1,21)
8.4	Botto	1636	ToF	3	431	23	1179	0,36 (0,11-1,19)
8.5	Botto	1652	Transposition der großen Arterien	5	431	37	1179	0,37 (0,14-0,95)
8.6	Botto	1670	links obstruktive Defekte	13	431	47	1179	0,76 (0,41-1,41)
8.7	Botto	1750	septale Defekte	26	431	114	1179	0,62 (0,40-0,97)
8.8	Botto	1732	VSD	23	431	99	1179	0,64 (0,40-1,01)

Tabelle 49: Subgruppen innerhalb der Studie Bower *et al.*, 2006 [24].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
9.1	Bower	729		50	165	101	413	1,24 (0,84-1,82)
9.2	Bower	625	konotrunkale Defekte	17	165	30	413	1,42 (0,76-2,64)

Tabelle 50: Subgruppen innerhalb der Studie Balderrábano-Saucedo *et al.*, 2012 [9].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
11.1	Balder-rábano-Saucedo	93		4	12	27	50	0,62 (0,18-2,10)
11.2	Balder-rábano-Saucedo	93	Vitamin-Gebrauch nach Gestation	27	56	4	6	0,72 (0,19-2,78)

Tabelle 51: Subgruppen innerhalb der Studie Correa *et al.*, 2012 [35].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
12.1	Correa	11631		5386	4764	808	673	0,94 (0,84-1,05)
12.2	Correa	5975	ToF	476	4764	62	673	1,08 (0,82-1,43)
12.3	Correa	5494	Truncus arteriosus	49	4764	8	673	0,87 (0,41-1,83)
12.4	Correa	5818	d-TGA	329	4764	52	673	0,89 (0,66-1,21)
12.5	Correa	5587	AVSD	130	4764	20	673	0,92 (0,57-1,48)
12.6	Correa	5578	TAPVR	125	4764	16	673	1,10 (0,65- 1,87)
12.7	Correa	6382	linker Ausflusstrakt	859	4764	86	673	1,41 (1,11-1,79)
12.8	Correa	5710	hypoplastisches Linksherz-Syndrom	252	4764	21	673	1,70 (1,08-2,67)
12.9	Correa	5935	CoA	444	4764	54	673	1,16 (0,87-1,56)
12.10	Correa	5646	Aortenstenose	196	4764	13	673	2,13 (1,21-)
12.11	Correa	6293	rechter Ausflusstrakt	741	4764	115	673	0,91 (0,74-1,13)
12.12	Correa	5561	pulmonal Atresie	109	4764	15	673	1,03 (0,59-1,77)
12.13	Correa	6106	Pulmonalklappenstenose	581	4764	88	673	0,93 (0,73-1,18)
12.14	Correa	6550	VSD	956	4764	157	673	0,86 (0,71-1,04)
12.15	Correa	7005	ASD	1330	4764	238	673	0,79 (0,67-0,93)
12.16	Correa	6659	konotrunkale Defekte	1075	4764	147	673	1,03 (0,85-1,25)

Tabelle 52: Subgruppen innerhalb der Studie Czeizel *et al.*, 2015 [47].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
14.1	Czeizel	8962		1759	2952	1808	2443	0,81 (0,74-0,88)
14.2	Czeizel	4195	VSD	813	1378	848	813	0,80 (0,71-0,91)
14.3	Czeizel	1150	ASD	230	372	242	306	0,78 (0,62-0,99)
14.4	Czeizel	1500	konotrunkale Defekte	293	490	305	412	0,81 (0,66-0,99)

Tabelle 53: Subgruppen innerhalb der Studie Dilli *et al.*, 2018 [50].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
15.1	Dilli	211		40	56	68	47	0,49 (0,28-0,86)
15.2	Dilli	211	Multivitamin-Gebrauch	30	25	78	78	1,20 (0,65-2,22)

Tabelle 54: Subgruppen innerhalb de Studie Jin *et al.*, 2015 [72].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
19.1	Jin	8729		41	5840	32	2816	0,62 (0,39-0,98)
19.2	Jin	8710	Malformation der großen Arterien	25	5840	29	2816	0,42 (0,24-0,71)
19.3	Jin	8675	septale Defekte	10	5840	9	2816	0,54 (0,22-1,32)

Tabelle 55: Subgruppen innerhalb der Studie Kovalenko *et al.*, 2018 [76].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
20.1	Kovalenko	49696		175	36545	58	12685	1,07 (0,79-1,44)
20.2	Kovalenko	49696	Multivitamin-Ge- brauch	211	45568	22	3662	0,77 (0,50-1,20)

Tabelle 56: Subgruppen innerhalb der Studie Leirgul *et al.*, 2015 [78].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
21.1	Leirgul	51778 4		3166	299270	3034	212314	0,74 (0,70-0,78)
21.2	Leirgul	51208 6	konotrunkale De- fekte	240	299270	262	212314	0,65 (0,55-0,77)
21.3	Leirgul	51170 2	AVSD	60	299270	58	212314	0,73 (0,51-1,05)
21.4	Leirgul	51223 1	ASD	345	299270	302	212314	0,81 (0,69-0,95)
21.5	Leirgul	51417 9	VSD	1378	299270	1217	212314	0,80 (0,74-0,87)
21.6	Leirgul	51265 8	isolierter PDA	543	299270	531	212314	0,73 (0,64-0,82)

Tabelle 57: Subgruppen innerhalb der Studie Li *et al.*, 2013 [82].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

(#)	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
22.1	Li	780		246	364	112	58	0,35 (0,25-0,50)
22.2	Li	728	isolierte CHDs	217	364	89	58	0,39 (0,27-0,56)
22.3	Li	474	multiple CHDs	29	364	23	58	0,20 (0,11-0,37)
22.4	Li	587	septale Defekte	106	364	59	58	0,29 (0,19-0,44)
22.5	Li	489	links obstruktive Defekte	47	364	20	58	0,37 (0,21-0,68)
22.6	Li	482	rechts obstruktive Defekte	40	364	20	58	0,32 (0,17-0,58)
22.7	Li	461	TAPVR	27	364	12	58	0,36 (0,17-0,75)
22.8	Li	568	konotrunkale Defekte	105	364	41	58	0,41 (0,26-0,64)

Tabelle 58: Subgruppen innerhalb der Studie Mao *et al.*, 2017 [90].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

(#)	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
25.1	Mao	10087		61	7317	33	2676	0,68 (0,44-1,03)
25.2	Mao	10062	Defekte der großen Arterien	42	7317	27	2676	0,57 (0,35-0,92)
25.3	Mao	10051	septale Defekte	34	7317	24	2676	0,52 (0,31-0,88)

Tabelle 59: Subgruppen innerhalb der Studie Meijer *et al.*, 2006 [93].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
26.1	Meijer	407		110	100	113	84	1,16 (0,78-1,71)
26.2	Meijer	204	konotrunkale Defekte	10	100	10	84	0,84 (0,33-2,11)
26.3	Meijer	257	VSD	40	100	33	84	1,02 (0,59-1,76)
26.4	Meijer	257	ASD	40	100	33	84	1,02 (0,59-1,76)
26.5	Meijer	269	AVSD	43	100	42	84	0,86 (0,51-1,44)

Tabelle 60: Subgruppen innerhalb der Studie Peyvandi *et al.*, 2015 [106].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
30.1	Peyvandi	303		55	112	38	98	1,27 (0,77-2,08)
30.2	Peyvandi	182	Vitamin-Gebrauch ab 1. Trimester	14	56	28	84	0,49 (0,26-0,93)
30.3	Peyvandi	121	Vitamin-Gebrauch vor Konzeption	41	56	10	14	2,17 (1,30-3,61)

Tabelle 61: Subgruppen innerhalb der Studie Scanlon *et al.*, 1998 [112].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
31.1	Scanlon	805		21	116	105	563	0,97 (0,58-1,62)
31.2	Scanlon	732	Transposition der großen Arterien	10	116	43	563	1,13 (0,55-2,31)
31.3	Scanlon	752	Nicht-Transposition der großen Arterien	11	116	62	563	0,86 (0,44-1,69)

Tabelle 62: Subgruppen innerhalb der Studie Shaw *et al.*, 1995 [114].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
32.1	Shaw	688		125	326	82	155	0,72 (0,52-1,02)
32.2	Shaw	558	d-TGA	52	326	25	155	0,99 (0,59-1,65)
32.3	Shaw	564	ToF	45	326	38	155	0,56 (0,35-0,90)

Tabelle 63: Subgruppen innerhalb der Studie Shaw *et al.*, 2010 [117].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
33.1	Shaw	998		182	426	120	270	0,96 (0,73-1,27)
33.2	Shaw	835	d-TGA	86	426	53	270	1,03 (0,71-1,50)
33.3	Shaw	859	ToF	96	426	67	270	0,91 (0,64-1,29)

Tabelle 64: Subgruppen innerhalb der Studie Stingone *et al.*, 2016 [124].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
35.1	Stingone	6160		927	1345	1577	2311	1,01 (0,91-1,12)
35.2	Stingone	4043	ASD	115	1345	272	2311	0,73 (0,58-0,91)
35.3	Stingone	4093	VSD	161	1345	276	2311	1,00 (0,82-1,23)
35.4	Stingone	3706	AVSD	24	1345	26	2311	1,59 (0,91-2,77)
35.5	Stingone	3759	Aortenstenose	45	1345	58	2311	1,33 (0,90-1,98)
35.6	Stingone	3859	CoA	82	1345	121	2311	1,16 (0,87-1,55)
35.7	Stingone	3957	hypoplastisches Linksherz-Syndrom	73	1345	128	2311	0,98 (0,73-1,32)
35.8	Stingone	3961	Pulmonalklappenstenose	111	1345	194	2311	0,98 (0,77-1,25)
35.9	Stingone	3738	Pulmonalatresie	30	1345	52	2311	0,99 (0,63-1,56)
35.10	Stingone	3997	ToF	142	1345	199	2311	1,23 (0,98-1,54)
35.11	Stingone	3881	d-TGA	89	1345	136	2311	1,12 (0,85-1,48)
35.12	Stingone	3759	andere konotrunkale Defekte	29	1345	63	2311	0,78 (0,50-1,21)
35.13	Stingone	3733	TAPVR	26	1345	51	2311	0,88 (0,54-1,41)

Tabelle 65: Subgruppen innerhalb der Studie Surmiak *et al.*, 2017 [127].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
36.1	Surmiak	142		72	53	11	6	0,74 (0,26-2,13)
36.2	Surmiak	99	nicht-konotrunkale Defekte	35	53	5	6	0,79 (0,22-2,80)
36.3	Surmiak	102	konotrunkale Defekte	37	53	6	6	0,70 (0,21-2,33)

Tabelle 66: Subgruppen innerhalb der Studie Van Beynum *et al.*, 2010 [137].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
38.1	Van Beynum	2955		342	1468	254	891	0,82 (0,68-0,98)
38.2	Van Beynum	2513	VSD	82	1468	254	894	0,69 (0,50-0,96)
38.3	Van Beynum	2410	ASD	24	1468	27	891	0,54 (0,31-0,94)
38.4	Van Beynum	2461	konotrunkale Defekte	57	1468	45	891	0,77 (0,52-1,15)
38.5	Van Beynum	2402	ToF	26	1468	17	891	0,93 (0,50-1,72)
38.6	Van Beynum	2468	links obstruktive Defekte	73	1468	36	891	1,23 (0,82-1,85)
38.7	Van Beynum	2450	rechts obstruktive Defekte	58	1468	33	891	1,07 (0,69-1,65)
38.8	Van Beynum	2406	Pulmonalklappenstenose	28	1468	19	891	0,89 (0,50-1,61)

Tabelle 67: Subgruppen innerhalb der Studie Werler *et al.*, 1999 [154].

= interne Studiennummer; graue Zeilen entsprechen dem Datensatz der Hauptanalyse der entsprechenden Studie.

#	Erstautor	n	Subgruppe	Vitaminstatus & CHD				OR (95 %-KI)
				Vitamin +		Vitamin -		
				CHD +	CHD -	CHD +	CHD -	
42.1	Werler	864		304	457	39	64	1,09 (0,71-1,67)
42.2	Werler	678	konotrunkale Defekte	138	457	19	64	1,02 (0,59-1,76)
42.3	Werler	707	VSD	166	457	20	64	1,16 (0,68-1,98)

10.5 Funnelplot & Publikationsbias

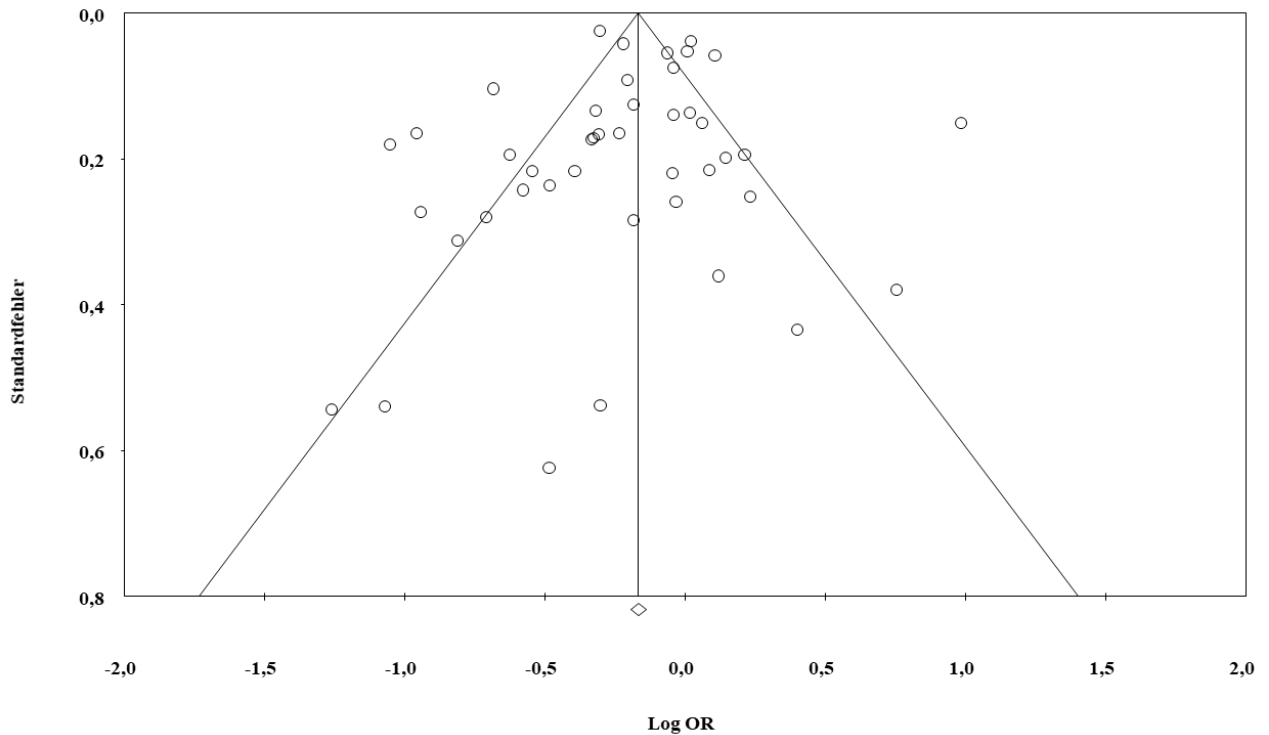
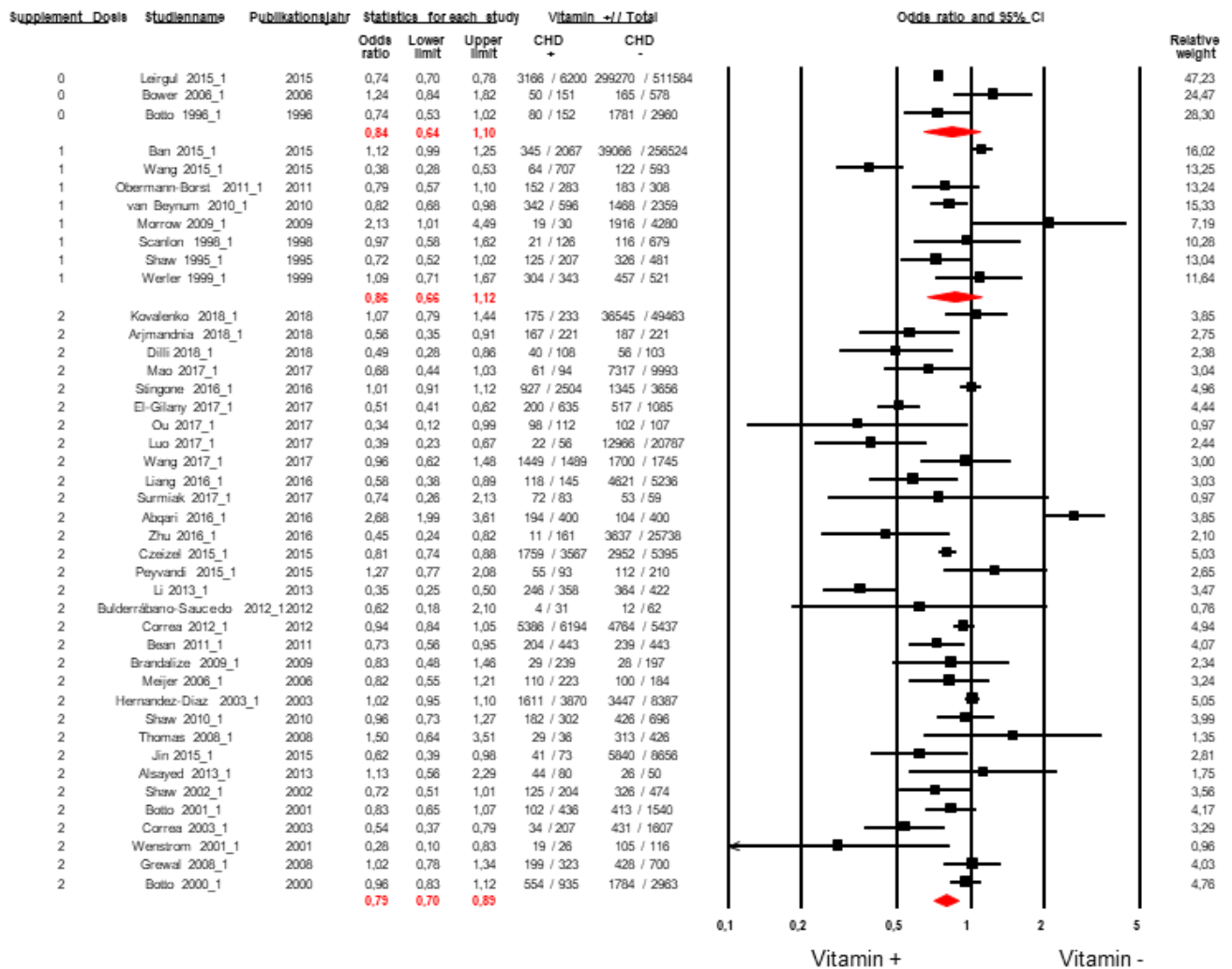


Abbildung 21: Funnelplot der Hauptanalyse.

Kein Hinweis auf Asymmetrie: deutet auf das Fehlen von Publikationsbias; x-Achse: Logarithmus der ORs, y-Achse: Standardfehler der ORs; Regressionsstest nach Egger $p = 0,632$: Kein Hinweis auf Publikationsbias. Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensiv Metaanalysis.

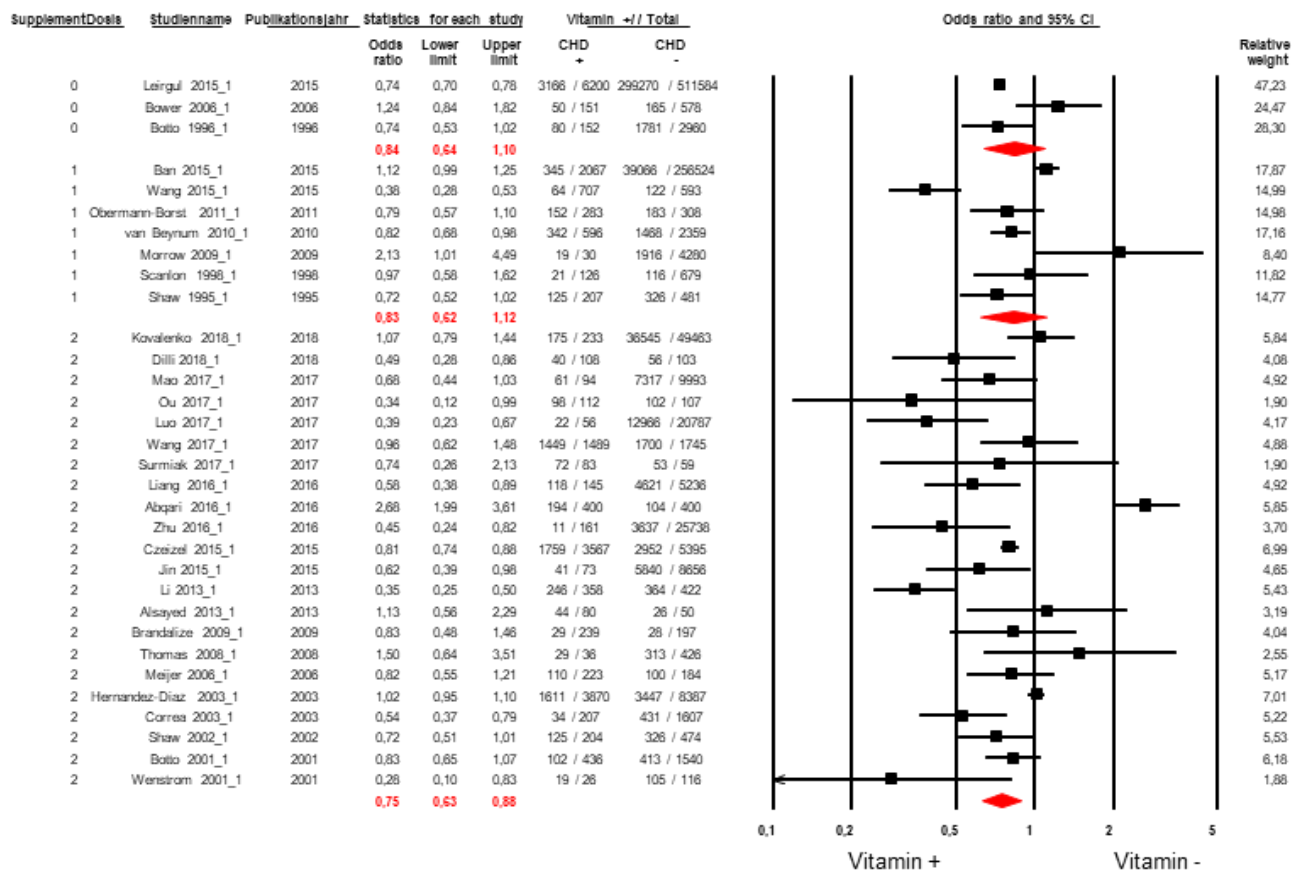
10.6 Forest-Plots der Subgruppenanalyse



0= <400 µg/Tag oder nicht eindeutig; 1= > 400 µg/Tag; 2= keine Dosis erwähnt

Abbildung 22: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Supplementen-Dosis.

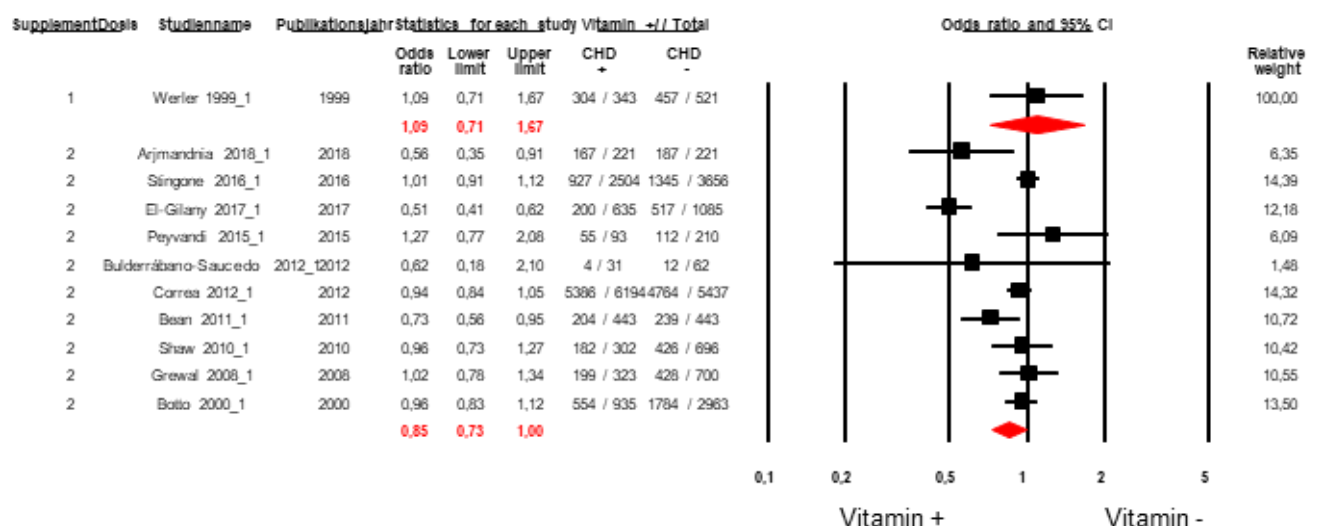
KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensiv Metaanalysis.



0= <400 µg/Tag oder nicht eindeutig; 1= > 400 µg/Tag; 2= keine Dosis erwähnt

Abbildung 23: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Supplementen-Dosis ohne Fortifikation.

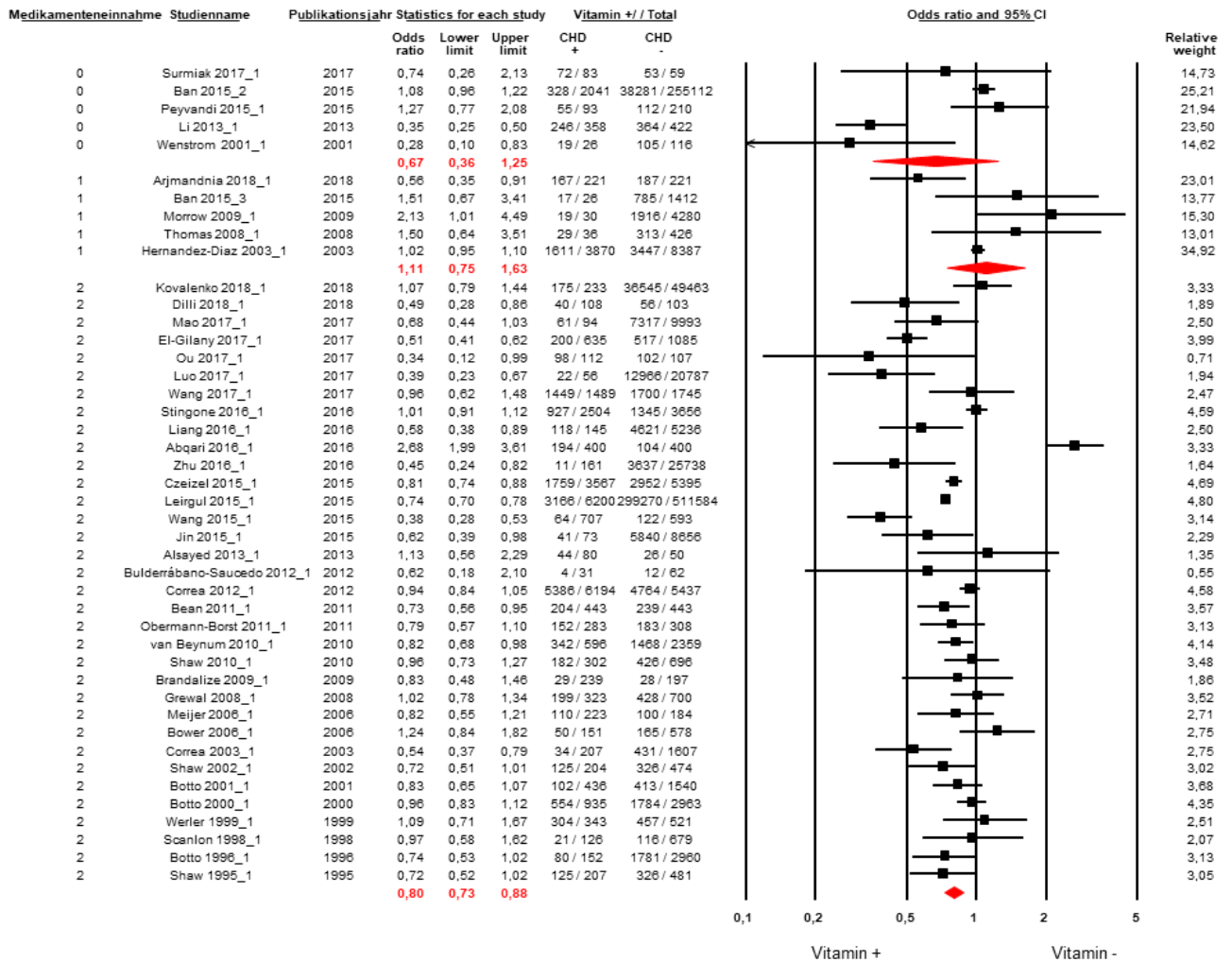
KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensiv Metaanalysis.



0= <400 µg/Tag oder nicht eindeutig; 1= > 400 µg/Tag; 2= keine Dosis erwähnt

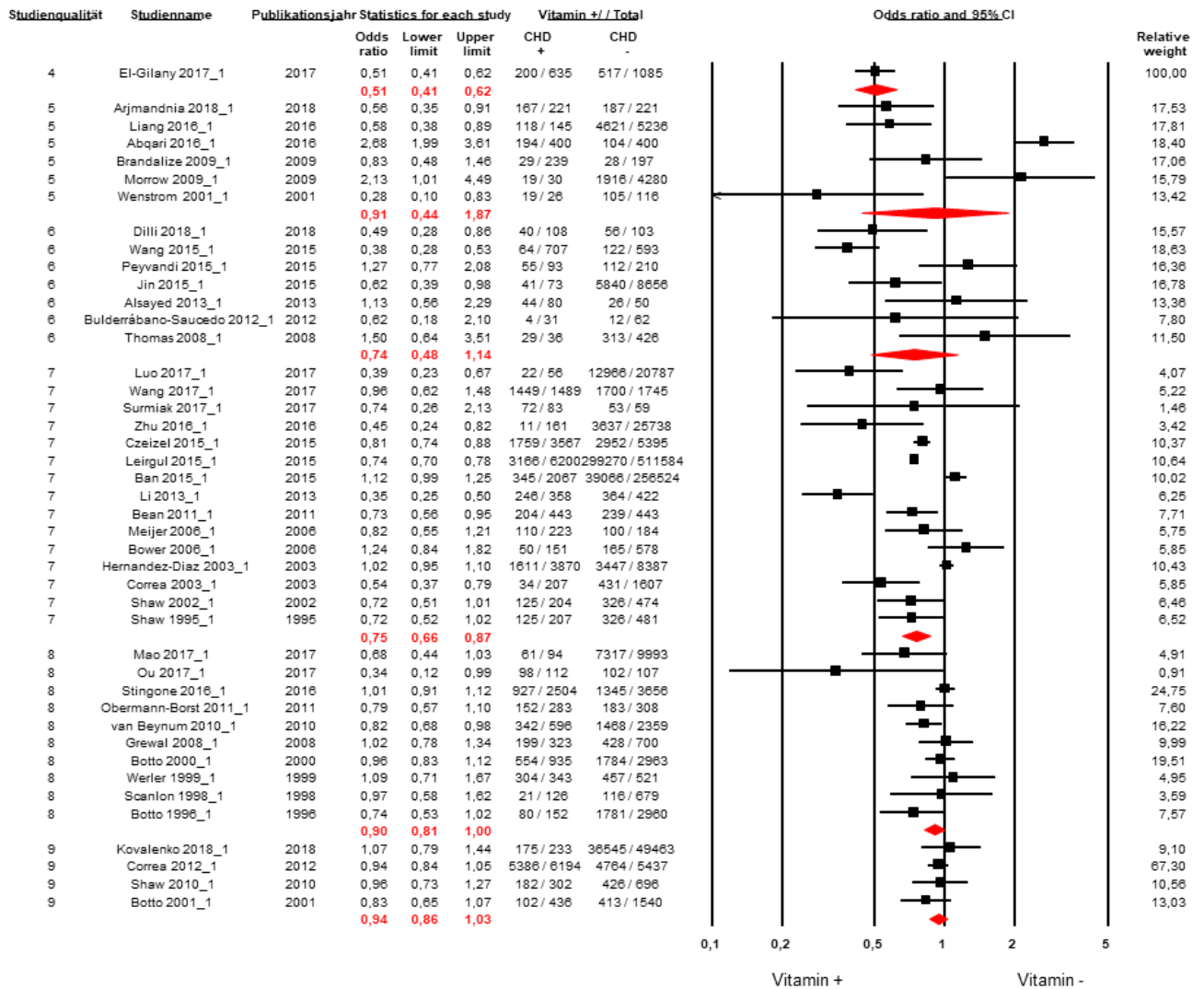
Abbildung 24: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Supplementen-Dosis mit Fortifikation.

KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensiv Metaanalysis.



0= Keine Medikamenteneinnahme; 1= Medikamenteneinnahme (AEDs oder Antifolatmedikamente);
2= Medikamenteneinnahme nicht eindeutig/ nicht explizit ausgeschlossen

Abbildung 25: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Einnahme von Medikamenten (AEDs oder Antifolatmedikamente).
KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensiv Metaanalysis.



Zahl= Score des modifizierten Newcastle Ottawa Scale für die Studienqualität

Abbildung 26: Forrest-Plot der Subgruppenanalyse nach Studienqualität.

Alle 43 Studien gruppiert nach New Castle-Ottawa-Scale-Score. KI = Konfidenzintervall, CHD ± = Vorliegen von CHD/ Gesunde Kontrolle. Daten wurden errechnet durch die Software Comprehensive Metaanalysis.

11 Literaturverzeichnis

1. Abqari S, Gupta A, Shahab T, Rabbani M, Ali Sm, Firdaus U (2016) Profile and risk factors for congenital heart defects: A study in a tertiary care hospital. *Ann Pediatr Cardiol* 9:216
2. Almeida LFG, Araujo JÃ³nior E, Crott GC, Okido MM, Berezowski AT, Duarte G, Marcolin AC (2016) Epidemiological risk factors and perinatal outcomes of congenital anomalies | Fatores de risco epidemiolÃ³gicos e resultados perinatais das anomalias congÃªnitas. *Rev Bras Ginecol e Obstet* 38:348–355
3. Alsayed R, Al Quobaili F, Srour S, Geisel J, Obeid R (2013) Elevated dimethylglycine in blood of children with congenital heart defects and their mothers. *Metabolism* 62:1074–1080
4. Amboss GmbH Physiologische Aspekte prÃ¤- und postnatal - AMBOSS. URL: <https://next.amboss.com/de/article/9p0N7S?q=fetaler+kreislauf&m=usap9N#ircJSd0>
5. Arbour L, Rupps R, MacDonald S, Forth M, Yang J, Nowdluk M, Osborne G (2006) Congenital heart defects in Canadian Inuit: is more folic acid making a difference? *Alaska Med* 49:163–166
6. Arjmandnia M, Besharati M, Rezvan S (2018) Studying the determinant factors leading to congenital heart disease in newborns. *J Educ Health Promot* 7:53
7. Baekgaard Laursen H (1976) Congenital heart disease in Down's syndrome. *Br Heart J* 38:32–38
8. Baffa Jeanne Marie, MD, Kimmel Sidney (2018) Angeborene Herzfehler im Überblick - Pädiatrie - MSD Manual Profi-Ausgabe. URL: <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/pädiatrie/angeborene-herzfehler/angeborene-herzfehler-im-überblick>
9. Balderrábano-Saucedo NA, Sánchez-Urbina R, Sierra-Ramírez JA, García-Hernández N, Sánchez-Boiso A, Klunder-Klunder M, Arenas-Aranda D, Bravo-Hernández G, Noriega-Zapata P, Vizcaíno-Alarcón A (2013) Polymorphism 677C→T MTHFR gene in mexican mothers of children with complex congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 34:46–51
10. Ban L, Fleming KM, Doyle P, Smeeth L, Hubbard RB, Fiaschi L, Tata LJ (2015) Congenital anomalies in children of mothers taking antiepileptic drugs with and without periconceptional high dose folic acid use: A population-based cohort study. *PLoS One* 10:
11. Ban L, Fleming KM, Doyle P, Smeeth L, Hubbard RB, Fiaschi L, Tata LJ (2015) Congenital anomalies in children of mothers taking antiepileptic drugs with and without periconceptional high dose folic acid use: A population-based cohort study. *PLoS One* 10:1–15
12. Bean LJH, Allen EG, Tinker SW, Hollis ND, Locke AE, Druschel C, Hobbs CA, O'Leary

- L, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP, Dooley KJ, Freeman SB, Sherman SL (2011) Lack of maternal folic acid supplementation is associated with heart defects in Down syndrome: A report from the National Down Syndrome Project. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* 91:885–893
13. Bean LJH, Allen EG, Tinker SW, Hollis ND, Locke AE, Druschel C, Hobbs CA, O’Leary L, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP, Dooley KJ, Freeman SB, Sherman SL (2011) Lack of maternal folic acid supplementation is associated with heart defects in Down syndrome: A report from the National Down Syndrome Project. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* 91:885–893
 14. Bedard T, Lowry RB, Sibbald B, Harder JR, Trevenen C, Horobec V, Dyck JD (2013) Folic acid fortification and the birth prevalence of congenital heart defect cases in Alberta, Canada. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* 97:564–570
 15. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong L-YC, Gindler J, Hong S-X, Hao L, Gunter E, Correa A (1999) Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 341:1485–1490
 16. Biale Y, Lewenthal H (1984) Effect of folic acid supplementation on congenital malformations due to anticonvulsive drugs. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 18:211–216
 17. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, García FAR, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP, Silverstein M, Tseng C-W, Tseng C-W (2017) Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects. *JAMA* 317:183
 18. Bortolus R, Blom F, Filippini F, van Poppel MNM, Leoncini E, de Smit DJ, Benetollo PP, Cornel MC, de Walle HEK, Mastroiacovo P, Compagni A, Rigotti E, di Lannoy AN, Coati M, Manfrè S, Barbazza R, Zanconato G, Zenorini MT, Travagliati V, Mantovani E, Angeli A, Cavaliere E, Cherubini G, Negretto A, Lavarini E, Ozzi M, Papadopoulos N, Di Mambro E, Vessella M, Ettore G, Bianca S, Barone C, Cosmi E, Visentin S, Camerin M, Lanza P, Marinangeli S, Negrini G, Ottaviani A, Zivelonghi L, Baffoni A, Bertezolo M, Pistolato M, Ioverno E, Somigliana E, Scarduelli C, Alagna F, Santi G, Cesari E, Zanini P, Morandini A, Cetin I, Laoreti A, Tresso C, Grazia Salviato M, Matterazzo M, Failli C, Marzolini M, Casaro A, Balestreri D, Benassi E, Caloi E, Libero Giorgino F, Schiavo A, Pietro Piazza G, Ruffini R, Jorizzo G, Cirelli G, Arcidiacono F, De Toni A, Rusconi S, Guaraldi C, Rosi P, Mortaro G, Valotto L, Guido A, Zanni G, Vernier C, Sandri A, Minisci N (2014) Prevention of congenital malformations and other adverse pregnancy outcomes with 4.0 mg of folic acid: community-based randomized clinical trial in Italy and the Netherlands. *BMC Pregnancy Childbirth* 14:

19. Botto LD, Khoury MJ, Mulinare J, Erickson JD (1996) Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population-based, case-control study. *Pediatrics* 98:911–7
20. Botto LD, Khoury MJ, Mulinare J, Erickson JD (1996) Periconceptional Multivitamin Use and the Occurrence of Conotruncal Heart Defects: Results From a Population-based, Case-Control Study. *Pediatrics* 98:
21. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD (2000) Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol* 151:878–884
22. Botto LD, Lynberg MC, Erickson JD (2001) Congenital heart defects, maternal febrile illness, and multivitamin use: A population-based study. *Epidemiology* 12:485–490
23. Bower C, Miller M, Payne J, Serna P (2006) Folate intake and the primary prevention of non-neural birth defects. *Aust N Z J Public Health* 30:258–261
24. Bower C, Miller M, Payne J, Serna P (2006) Folate intake and the primary prevention of non-neural birth defects. *Aust N Z J Public Health* 30:258–261
25. Brandalize APC, Bandinelli E, Dos Santos PA, Roisenberg I, Schüler-Faccini L (2009) Evaluation of C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene as maternal risk factors for Down syndrome and congenital heart defects. *Am J Med Genet Part A* 149:2080–2087
26. Braunstein Evan M. (Johns Hopkins University School of Medicine) (2018) Megaloblastäre makrozytäre Anämien - Hämatologie und Onkologie - MSD Manual Profi-Ausgabe. URL: [https://www.msmanuals.com/de-de/profi/hämatologie-und-onkologie/anämien-durch-verminderte-erythropoese/megaloblastäre-makrozytäre-anämien?query=megaloblastäre anämie](https://www.msmanuals.com/de-de/profi/hämatologie-und-onkologie/anämien-durch-verminderte-erythropoese/megaloblastäre-makrozytäre-anämien?query=megaloblastäre%20anämie)
27. Browne ML, Bell EM, Druschel CM, Gensburg LJ, Mitchell AA, Lin AE, Romitti PA, Correa A (2007) Maternal caffeine consumption and risk of cardiovascular malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 79:533–543
28. Carmichael SL, Yang W, Herring A, Abrams B, Shaw GM (2007) Maternal food insecurity is associated with increased risk of certain birth defects. *J Nutr* 137:2087–2092
29. Cheng Z, Gu R, Lian Z, Gu HF (2022) Evaluation of the association between maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 21:
30. Chowdhury S, Hobbs CA, MacLeod SL, Cleves MA, Melnyk S, James SJ, Hu P, Erickson SW (2012) Associations between maternal genotypes and metabolites implicated in congenital heart defects. *Mol Genet Metab* 107:596–604
31. Clifford AJ, Noceti EM, Block-Joy A, Block T, Block G (2005) Erythrocyte Folate and Its Response to Folic Acid Supplementation Is Assay Dependent in Women. *J Nutr*

32. Conseil Supérieur de la Santé (2016) Recommandations nutritionnelles pour la Belgique. URL: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_9285_avis_rec_nutr.pdf
33. Correa-villaseñor A, Mccarter R, Downing J, Ferencz C (1991) White-black differences in cardiovascular malformations in infancy and socioeconomic factors. *Am J Epidemiol* 134:393–402
34. Correa A, Botto L, Liu Y, Mulinare J, Erickson JD (2003) Do Multivitamin Supplements Attenuate the Risk for Diabetes-Associated Birth Defects? *Pediatrics* 111:
35. Correa A, Gilboa SM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, Cleves MA, Riehle-Colarusso TJ, Waller DK, Reece EA (2012) Lack of periconceptional vitamins or supplements that contain folic acid and diabetes mellitus associated birth defects. Mosby Inc. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284962/>
36. Crider KS, Devine O, Hao L, Dowling NF, Li S, Molloy AM, Li Z, Zhu J, Berry RJ (2014) Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model. *BMJ*
37. Csáky-Szunyogh M, Vereczkey A, Kósa Z, Gerencsér B, Czeizel AE (2013) Risk and protective factors in the origin of conotruncal defects of heart--a population-based case-control study. *Am J Med Genet A* 161A:2444–2452
38. Csáky-Szunyogh M, Vereczkey A, Kósa Z, Urbán R, Czeizel AE (2013) Association of maternal diseases during pregnancy with the risk of single ventricular septal defects in the offspring--a population-based case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26:738–747
39. Czeizel AE, Dudás I (1992) Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 327:1832–1835
40. Czeizel AE (1996) Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet*
41. Czeizel AE, Tóth M, Rockenbauer M (1996) Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy. *Teratology* 53:345–351
42. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J (2001) The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: A population based case-control study. *Reprod Toxicol* 15:637–646
43. Czeizel AE, Medveczky E (2003) Periconceptional multivitamin supplementation and multimalformed offspring. *Obstet Gynecol* 102:1255–1261
44. Czeizel AE, Dobó M, Vargha P (2004) Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 70:853–861

45. Czeizel AE, Dobó M, Vargha P (2004) Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* 70:853–861
46. Czeizel AE (2009) Periconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 85:260–268
47. Czeizel AE, Vereczkey A, Szabó I (2015) Folic acid in pregnant women associated with reduced prevalence of severe congenital heart defects in their children: A national population-based case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 193:34–39
48. Czeizel AE, Vereczkey A, Szabó I (2015) Folic acid in pregnant women associated with reduced prevalence of severe congenital heart defects in their children: A national population-based case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 193:34–39
49. Dawson AL, Riehle-Colarusso T, Reefhuis J, Arena JF (2014) Maternal exposure to methotrexate and birth defects: a population-based study. *Am J Med Genet A* 164A:2212–2216
50. Dilli D, Doğan NN, Örün UA, Koç M, Zenciroğlu A, Karademir S, Akduman H (2018) Maternal and neonatal micronutrient levels in newborns with CHD. *Cardiol Young* 28:523–529
51. El-Gilany AH, Yahia S, Wahba Y (2017) Prevalence of congenital heart diseases in children with Down syndrome in Mansoura, Egypt: A retrospective descriptive study. *Ann Saudi Med* 37:386–392
52. Elizabeth KE, Praveen SL, Preethi NR, Jissa VT, Pillai MR (2017) Folate, vitamin B12, homocysteine and polymorphisms in folate metabolizing genes in children with congenital heart disease and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 71:1437–1441
53. Elsayed GM, Elsayed SM, Ezz-Elarab SS (2014) Maternal MTHFR C677T genotype and septal defects in offspring with Down syndrome: A pilot study. *Egypt J Med Hum Genet* 15:39–44
54. EUROCAT (2019) Prevalence charts and tables | EU RD Platform. URL: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en
55. Feng Y, Wang S, Chen R, Tong X, Wu Z, Mo X (2015) Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: A meta-analysis of epidemiological observational studies. *Sci Rep* 5:
56. FSAI (2016) FSAI report proposes options to reduce risk of severe birth defects. URL: https://www.fsai.ie/news_centre/press_releases/folic_acid_report_04052016.html
57. Galdieri LC, Arrieta SR, Silva CMC, Pedra CAC, D’Almeida V (2007) Homocysteine concentrations and molecular analysis in patients with congenital heart defects. *Arch Med Res* 38:212–218

58. Gill SK, Broussard C, Devine O, Green RF, Rasmussen SA, Reefhuis J (2012) Association between maternal age and birth defects of unknown etiology - United States, 1997-2007. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* 94:1010–1018
59. Grewal J, Carmichael SL, Ma C, Lammer EJ, Shaw GM (2008) Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* 82:519–526
60. Gunter EW, Bowman BA, Caudill SP, Twite DB, Adams MJ, Sampson EJ (1996) Results of an international round robin for serum and whole-blood folate. *Clin Chem* 42:1689–94
61. Guo R, Feng Z, Yang Y, Xu H, Zhang J, Guo K, Bi Y (2018) Association of a miR-499 SNP and risk of congenital heart disease in a Chinese population. *Cell Mol Biol* 64:108–112
62. Heinrich PC, Müller M, Graeve L (2014) *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 9th edition. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
63. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA (2000) Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 343:1608–1614
64. Hernández-Díaz S, Hernán MA, Meyer K, Werler MM, Mitchell AA (2003) Case-crossover and case-time-control designs in birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol* 158:385–391
65. Herold G (2021) *Innere Medizin 2021*. De Gruyter
66. Higgins JPT, Thompson SG (2002) Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 21:1539–1558
67. Hobbs CA, Cleves MA, Melnyk S, Zhao W, James SJ. (2005) Congenital heart defects and abnormal maternal biomarkers of methionine and homocysteine metabolism. *Am J Clin Nutr* 81:147–153
68. Hobbs CA, Macleod SL, Jill James S, Cleves MA (2011) Congenital heart defects and maternal genetic, metabolic, and lifestyle factors. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* 91:195–203
69. Hoyt AT, Canfield MA, Romitti PA, Botto LD, Anderka MT, Krikov S V., Tarpey MK, Feldkamp ML (2016) Associations between maternal periconceptional exposure to secondhand tobacco smoke and major birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 215:613.e1-613.e11
70. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, Elixson M, Warnes CA, Webb CL (2007) Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowledge. *Circulation* 115:2995–3014
71. Jenkins MM, Reefhuis J, Herring AH, Honein MA (2017) Impact of sample collection participation on the validity of estimated measures of association in the National Birth

- Defects Prevention Study when assessing gene-environment interactions. *Genet Epidemiol* 41:834–843
72. Jin L, Qiu J, Zhang Y, Qiu W, He X, Wang Y, Sun Q, Li M, Zhao N, Cui H, Liu S, Tang Z, Chen Y, Yue L, Da Z, Xu X, Huang H, Liu Q, Bell ML, Zhang Y (2015) Ambient air pollution and congenital heart defects in Lanzhou, China. *Environ Res Lett* 10:
 73. Kapusta L, Haagmans MLM, Steegers EAP, Cuypers MHM, Blom HJ, Eskes TKAB (1999) Congenital heart defects and maternal derangement of homocysteine metabolism. *J Pediatr* 135:773–774
 74. Khalil M (2019) Herz und Gefäße. *Pädiatrie* 453
 75. Kocak G, Onal C, Kocak A, Karakurt C, Ates O, Cayli SR, Yologlu S (2008) Prevalence and outcome of congenital heart disease in patients with neural tube defect. *J Child Neurol* 23:526–530
 76. Kovalenko AA, Anda EE, Odland JØ, Nieboer E, Brenn T, Krettek A (2018) Risk factors for ventricular septal defects in Murmansk county, Russia: A registry-based study. *Int J Environ Res Public Health* 15:
 77. Krawinkel MB, Strohm D, Weissenborn A, Watzl B, Eichholzer M, Bärlocher K, Elmadfa I, Leschik-Bonnet E, Hesecker H (2014) Revised D-A-CH intake recommendations for folate: How much is needed? *Eur J Clin Nutr*
 78. Leirgul E, Gildestad T, Nilsen RM, Fomina T, Brodwall K, Greve G, Vollset SE, Holmstrøm H, Tell GS, Øyen N (2015) Periconceptional Folic Acid Supplementation and Infant Risk of Congenital Heart Defects in Norway 1999-2009. *Paediatr Perinat Epidemiol* 29:391–400
 79. Levy A, Matok I, Gorodischer R, Sherf M, Wiznitzer A, Uziel E, Koren G (2012) Bias toward the null hypothesis in pregnancy drug studies that do not include data on medical terminations of pregnancy: The folic acid antagonists. *J Clin Pharmacol* 52:78–83
 80. Li M, Li J, Wei C, Lu Q, Tang X, Erickson SW, Macleod SL, Hobbs CA (2016) A Three-Way Interaction among Maternal and Fetal Variants Contributing to Congenital Heart Defects. *Ann Hum Genet* 80:20–31
 81. Li X, Li S, Mu D, Liu Z, Li Y, Lin Y, Chen X, You F, Li N, Deng K, Deng Y, Wang Y, Zhu J (2013) The association between periconceptional folic acid supplementation and congenital heart defects: A case-control study in china. *Prev Med (Baltim)* 56:385–389
 82. Li X, Li S, Mu D, Liu Z, Li Y, Lin Y, Chen X, You F, Li N, Deng K, Deng Y, Wang Y, Zhu J (2013) The association between periconceptional folic acid supplementation and congenital heart defects: A case–control study in China. *Prev Med (Baltim)* 56:385–389
 83. Liang Q, Gong W, Zheng D, Zhong R, Wen Y, Wang X (2017) The influence of maternal exposure history to virus and medicine during pregnancy on congenital heart defects of fetus. *Environ Sci Pollut Res* 24:5628–5632

84. Limpach A, Dalton M, Miles R, Gadson P (2000) Homocysteine inhibits retinoic acid synthesis: A mechanism for homocysteine-induced congenital defects. *Exp Cell Res* 260:166–174
85. Lin S, Herdt-Losavio ML, Chapman BR, Munsie JP, Olshan AF, Druschel CM (2013) Maternal occupation and the risk of major birth defects: a follow-up analysis from the National Birth Defects Prevention Study. *Int J Hyg Environ Health* 216:317–323
86. Luo Y, Li Z, Guo H, Cao H, Song C, Guo X, Zhang Y (2017) Predicting congenital heart defects: A comparison of three data mining methods. *PLoS One* 12:1–14
87. Lupo PJ, Symanski E, Langlois PH, Lawson CC, Malik S, Gilboa SM, Lee LJ, Agopian AJ, Desrosiers TA, Waters MA, Romitti PA, Correa A, Shaw GM, Mitchell LE (2012) Maternal occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and congenital heart defects among offspring in the national birth defects prevention study. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* 94:875–881
88. Malik S, Cleves MA, Honein MA, Romitti PA, Botto LD, Yang S, Hobbs CA (2008) Maternal smoking and congenital heart defects. *Pediatrics* 121:
89. Mao B, Qiu J, Zhao N, Shao Y, Dai W, He X, Cui H, Lin X, Lv L, Tang Z, Xu S, Huang H, Zhou M, Xu X, Qiu W, Liu Q, Zhang Y (2017) Maternal folic acid supplementation and dietary folate intake and congenital heart defects. *PLoS One* 12:1–14
90. Mao B, Qiu J, Zhao N, Shao Y, Dai W, He X, Cui H, Lin X, Lv L, Tang Z, Xu S, Huang H, Zhou M, Xu X, Qiu W, Liu Q, Zhang Y (2017) Maternal folic acid supplementation and dietary folate intake and congenital heart defects. *PLoS One* 12:
91. Martin F, Giménez EC, Konings E (2016) New methods for the analysis of water-soluble vitamins in infant formula and adult/pediatric nutritionals. *J AOAC Int* 99:19–25
92. Meijer WM, De Walle HEK, Kerstjens-Frederikse WS, De Jong-Van Den Berg LTW (2005) Folic acid sensitive birth defects in association with intrauterine exposure to folic acid antagonists. *Reprod Toxicol* 20:203–207
93. Meijer WM, Werler MM, Louik C, Hernandez-Diaz S, De Jong-Van Den Berg LTW, Mitchell AA (2006) Can folic acid protect against congenital heart defects in Down syndrome? *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* 76:714–717
94. Morales-Surez Varela MM, Nohr EA, Llopis-Gonzalez A, Andersen AMN, Olsen J (2009) Socio-occupational status and congenital anomalies. *Eur J Public Health* 19:161–167
95. Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, Morrison PJ, Craig JJ (2009) Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: A prospective study from the UK Epilepsy and pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:506–511
96. Müller M (2016) *Chirurgie für Studium und Praxis*. 13. Auflage edition. Medizinische Verlags- und Informationsdienste

97. National Research Council (1998) Vitamin B12.
98. Obeid R, Holzgreve W, Pietrzik K (2019) Folate supplementation for prevention of congenital heart defects and low birth weight: an update. *Cardiovasc Diagn Ther* 9:S424
99. Obermann-Borst SA, Isaacs A, Younes Z, Van Schaik RHN, Van Der Heiden IP, Van Duyn CM, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM (2011) General maternal medication use, folic acid, the MDR1 C3435T polymorphism, and the risk of a child with a congenital heart defect. *Am J Obstet Gynecol* 204:236.e1-236.e8
100. Obermann-Borst SA, Isaacs A, Younes Z, Van Schaik RHN, Van Der Heiden IP, Van Duyn CM, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM (2011) General maternal medication use, folic acid, the MDR1 C3435T polymorphism, and the risk of a child with a congenital heart defect. Mosby Inc. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21183151/>
101. Obermann-Borst SA, Van Driel LMJW, Helbing WA, De Jonge R, Wildhagen MF, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM (2011) Congenital heart defects and biomarkers of methylation in children: a case-control study. *Eur J Clin Invest* 41:143–150
102. Obermann-Borst SA, Vujkovic M, De Vries JH, Wildhagen MF, Looman CW, De Jonge R, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM (2011) A maternal dietary pattern characterised by fish and seafood in association with the risk of congenital heart defects in the offspring. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 118:1205–1215
103. Oddy WH, De KLERK NH, Miller M, Payne J, Bower C (2009) Association of maternal pre-pregnancy weight with birth defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 49:11–15
104. Ou Y, Bloom MS, Nie Z, Han F, Mai J, Chen J, Lin S, Liu X, Zhuang J (2017) Associations between toxic and essential trace elements in maternal blood and fetal congenital heart defects. *Environ Int* 106:127–134
105. Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, Teodoro A, Forleo F, Borghese A, Martinelli P (2000) The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 15:104–108
106. Peyvandi S, Rychik J, Zhang X, Shea JA, Goldmuntz E (2015) Preconceptual Folic Acid Use and Recurrence Risk Counseling for Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis* 10:219–225
107. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro R V., McGuire AL, Mital S, Priest JR, Pu WT, Roberts A, Ware SM, Gelb BD, Russell MW, Pediatrics AA of (2018) Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 138:e653
108. Rasmussen K, Møller J, Lyngbak M, Pedersen AMH, Dybkær L (1996) Age- and gender-specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in

- plasma before and after vitamin supplementation. *Clin Chem*
109. RJ H, SA R, LD B, T R-C, CL M, JD C, M S, A C (2011) The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol* 32:1147–1157
 110. Robert L. Brent (2004) Environmental Causes of Human Congenital Malformations: The Pediatrician's Role in Dealing With These Complex Clinical Problems Caused by a Multiplicity of Environmental and Genetic Factors. *Pediatrics* April:957–968
 111. Sauberlich HE, Kretsch MJ, Skala JH, Johnson HL, Taylor PC (1987) Folate requirement and metabolism in nonpregnant women. *Am J Clin Nutr* 46:1016–28
 112. Scanlon KS, Ferencz C, Loffredo CA, Wilson PD, Correa-Villaseñor A, Khoury MJ, Willett WC, Boughman JA, Magee CA, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Martin GR, Downing JW, Mardini MK, Hepner SI (1998) Preconceptional folate intake and malformations of the cardiac outflow tract. *Epidemiology* 9:95–98
 113. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense HW (2011) Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: A study of the competence network for congenital heart defects. *Clin Res Cardiol* 100:1111–1117
 114. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ (1995) Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet* 59:536–545
 115. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ (1995) Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet* 59:536–545
 116. Shaw GM, Nelson V, Carmichael SL, Lammer EJ, Finnell RH, Rosenquist TH (2002) Maternal periconceptional vitamins: Interactions with selected factors and congenital anomalies? *Epidemiology* 13:625–630
 117. Shaw GM, Carmichael SL, Yang W, Lammer EJ (2010) Periconceptional nutrient intakes and risks of conotruncal heart defects. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* 88:144–151
 118. Smedts HPM, Rakhshandehroo M, Verkleij-Hagoort AC, De Vries JHM, Ottenkamp J, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM (2008) Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects. *Eur J Nutr* 47:357–365
 119. Smedts HPM, van Uitert EM, Valkenburg O, Laven JSE, Eijkemans MJC, Lindemans J, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM (2012) A derangement of the maternal lipid profile is associated with an elevated risk of congenital heart disease in the offspring. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22:477–485

120. Smedts HPM, van Uiter EM, Valkenburg O, Laven JSE, Eijkemans MJC, Lindemans J, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM (2012) A derangement of the maternal lipid profile is associated with an elevated risk of congenital heart disease in the offspring. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22:477–485
121. Sotres-Alvarez D, Siega-Riz AM, Herring AH, Carmichael SL, Feldkamp ML, Hobbs CA, Olshan AF (2013) Maternal dietary patterns are associated with risk of neural tube and congenital heart defects. *Am J Epidemiol* 177:1279–1288
122. Steinberger EK, Ferencz C, Loffredo CA (2002) Infants with single ventricle: A population-based epidemiological study. *Teratology* 65:106–115
123. Stingone JA, Luben TJ, Carmichael SL, Aylsworth AS, Botto LD, Correa A, Gilboa SM, Langlois PH, Nembhard WN, Richmond-Bryant J, Shaw GM, Olshan AF (2017) Maternal Exposure to Nitrogen Dioxide, Intake of Methyl Nutrients, and Congenital Heart Defects in Offspring. *Am J Epidemiol* 186:719–729
124. Stingone JA, Luben TJ, Carmichael SL, Aylsworth AS, Botto LD, Correa A, Gilboa SM, Langlois PH, Nembhard WN, Richmond-Bryant J, Shaw GM, Olshan AF (2017) Maternal Exposure to Nitrogen Dioxide, Intake of Methyl Nutrients, and Congenital Heart Defects in Offspring. *Am J Epidemiol* 186:719–729
125. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Koehl C (1999) Maternal trace elements, vitamin B12, vitamin A, folic acid, and fetal malformations. *Reprod Toxicol* 13:53–57
126. Super M, Summers EM, Meylan B (1991) Preventing neural tube defects. *Lancet* 338:755–756
127. Surmiak P, Baumert M, Paprotny M (2017) Abnormal biomarkers of homocysteine metabolism in neonates with conotruncal heart defects. *Biomed Res Int* 2017:
128. Tang X, Cleves MA, Nick TG, Li M, Macleod SL, Erickson SW, Li J, Shaw GM, Mosley BS, Hobbs CA (2015) Obstructive heart defects associated with candidate genes, maternal obesity, and folic acid supplementation. *Am J Med Genet A* 167:1231–1242
129. Thomas S V., Ajaykumar B, Sindhu K, Francis E, Namboodiri N, Sivasankaran S, Tharakan JA, Sarma PS (2008) Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy. *Pediatr Cardiol* 29:604–608
130. Tikkanen J, Heinonen OP (1992) Congenital heart disease in the offspring and maternal habits and home exposures during pregnancy. *Teratology* 46:447–454
131. U.S. Department of Health & Human Services (2018) Folate — Health Professional Fact Sheet. URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/>
132. Ubbink JB, Becker PJ, Vermaak WJH, Delport R (1995) Results of B-vitamin supplementation study used in a prediction model to define a reference range for plasma homocysteine. *Clin Chem*
133. University of Ulster (2012) EUROCAT Prevalence Data Tables; Cases and prevalence

- (per 10,000 births) of all congenital anomaly subgroups for all registries, from 2012 - 2016.
134. Van Beynum IM, Kapusta L, Den Heijer M, Vermeulen SHHM, Kouwenberg M, Daniëls O, Blom HJ (2006) Maternal MTHFR 677C>T is a risk factor for congenital heart defects: Effect modification by periconceptional folate supplementation. *Eur Heart J* 27:981–987
 135. Van Beynum IM, Mooij C, Kapusta L, Heil S, Den Heijer M, Blom HJ (2008) Common 894G>T single nucleotide polymorphism in the gene coding for endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of congenital heart defects. *Clin Chem Lab Med* 46:1369–1375
 136. Van Beynum IM, Kapusta L, Bakker MK, Den Heijer M, Blom HJ, De Walle HEK (2010) Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: A registry-based case-control study in the northern Netherlands. *Eur Heart J* 31:464–471
 137. Van Beynum IM, Kapusta L, Bakker MK, Den Heijer M, Blom HJ, De Walle HEK (2010) Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: A registry-based case-control study in the northern Netherlands. *Eur Heart J*
 138. Van Der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, Roos-Hesselink JW (2011) Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 58:2241–2247
 139. van Driel LMJW, de Jonge R, Helbing WA, van Zelst BD, Ottenkamp J, Steegers EAP (2008) Maternal global methylation status and risk of congenital heart diseases. *Obstet Gynecol* 112:277–283
 140. Van Driel LMJW, Verkleij-Hagoort AC, De Jonge R, Uitterlinden AG, Steegers EAP, Van Duijn CM, Steegers-Theunissen RPM (2008) Two MTHFR polymorphisms, maternal B-vitamin intake, and CHDs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 82:474–481
 141. Van Driel LMJW, Smedts HPM, Helbing WA, Isaacs A, Lindemans J, Uitterlinden AG, Van Duijn CM, De Vries JHM, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM (2008) Eight-fold increased risk for congenital heart defects in children carrying the nicotinamide N-methyltransferase polymorphism and exposed to medicines and low nicotinamide. *Eur Heart J* 29:1424–1431
 142. Vereczkey A, Kósa Z, Csáky-Szunyogh M, Czeizel AE (2013) Isolated atrioventricular canal defects: birth outcomes and risk factors: a population-based Hungarian case-control study, 1980-1996. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 97:217–224
 143. Verkleij-Hagoort AC, Verlinde M, Ursem NTC, Lindemans J, Helbing WA, Ottenkamp J, Siebel FMH, Gittenberger-De Groot AC, De Jonge R, Bartelings MM, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM (2006) Maternal hyperhomocysteinaemia is a risk factor for

- congenital heart disease. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 113:1412–1418
144. Verkleij-Hagoort AC, De Vries JHM, Ursem NTC, De Jonge R, Hop WCJ, Steegers-Theunissen RPM (2006) Dietary intake of B-vitamins in mothers born a child with a congenital heart defect. *Eur J Nutr* 45:478–486
 145. Verkleij-Hagoort AC, van Driel LMJW, Lindemans J, Isaacs A, Steegers EAP, Helbing WA, Uitterlinden AG, Steegers-Theunissen RPM (2008) Genetic and lifestyle factors related to the periconception vitamin B12 status and congenital heart defects: A Dutch case-control study. *Mol Genet Metab* 94:112–119
 146. Viswanathan M, Berkman ND (2012) Development of the RTI item bank on risk of bias and precision of observational studies. *J Clin Epidemiol* 65:163–178
 147. Viswanathan M, Treiman KA, Doto JK, Middleton JC, Coker-Schwimmer E JL, Nicholson WK (2017) Evidence Synthesis Number 145 Folic Acid Supplementation: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Contract
 148. Wang C, Zhan Y, Wang F, Li H, Xie L, Liu B, Li Y, Mu D, Zheng H, Zhou K, Hua Y (2015) Parental Occupational Exposures to Endocrine Disruptors and the Risk of Simple Isolated Congenital Heart Defects. *Pediatr Cardiol* 36:1024–1037
 149. Wang D, Wang F, Shi KH, Tao H, Li Y, Zhao R, Lu H, Duan W, Qiao B, Zhao SM, Wang H, Zhao JY (2017) Lower Circulating Folate Induced by a Fidgetin Intronic Variant Is Associated with Reduced Congenital Heart Disease Susceptibility. *Circulation* 135:1733–1748
 150. Waschke J, Böckers TM, Paulsen F (2015) *Anatomie Sobotta*. 1. Auflage edition. Elsevier
 151. Wasserman CR, Shaw GM, O'Malley CD, Tolarova MM, Lammer EJ (1996) Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb. *Teratology* 53:261–267
 152. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M TP (2019) The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
 153. Wenstrom KD, Johanning GL, Johnston KE, DuBard M (2001) Association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation and elevated homocysteine levels with congenital cardiac malformations. *Am J Obstet Gynecol* 184:806–817
 154. Werler MM, Hayes C, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA (1999) Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol* 150:675–682
 155. Werler MM, Ahrens KA, Bosco JLF, Mitchell AA, Anderka MT, Gilboa SM, Holmes LB (2011) Use of antiepileptic medications in pregnancy in relation to risks of birth defects. *Ann Epidemiol* 21:842–850
 156. Wondemagegn AT, Afework M (2022) The association between folic acid

- supplementation and congenital heart defects: Systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med* 10:20503121221081068
157. World Health Organization (WHO) (2006) for Maternal and Neonatal Care Standards INTEGRATED MANAGEMENT OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH (IMPAC). URL: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/iron_folate_supplementation.pdf
 158. Xu A, Cao X, Lu Y, Li H, Zhu Q, Chen X, Jiang H, Li X (2016) A meta-analysis of the relationship between maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects. *Int Heart J* 57:725–728
 159. Xu J, Xu X, Xue L, Liu X, Gu H, Cao H, Qiu W, Hu Z, Shen H, Chen Y (2010) MTHFR c.1793G>A polymorphism is associated with congenital cardiac disease in a Chinese population. *Cardiol Young* 20:318–326
 160. Yuskiv N, Honein MA, Moore CA (2005) Reported multivitamin consumption and the occurrence of multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet A* 136:1–7
 161. Zhang BY, Zhang T, Lin LM, Wang F, Xin RL, Gu X, He YN, Yu DM, Li PZ, Zhang QS, Zhao J, Qin YF, Yang XF, Chen G, Liu JF, Song XM, Zheng XY (2008) Correlation between birth defects and dietary nutrition status in a high incidence area of China. *Biomed Environ Sci* 21:37–44
 162. Zhu H, Yang W, Shaw N, Perloff S, Carmichael SL, Finnell RH, Shaw GM, Lammer EJ (2012) Thymidylate synthase polymorphisms and risk of conotruncal heart defects. *Am J Med Genet A* 158A:2194–2203
 163. Zhu H, Yang W, Lu W, Etheredge AJ, Lammer EJ, Finnell RH, Carmichael SL, Shaw GM (2012) Gene variants in the folate-mediated one-carbon metabolism (FOCM) pathway as risk factors for conotruncal heart defects. *Am J Med Genet A* 158A:1124–1134
 164. Zhu Z, Cheng Y, Yang W, Li D, Yang X, Liu D, Zhang M, Yan H, Zeng L (2016) Who Should Be Targeted for the Prevention of Birth Defects? A Latent Class Analysis Based on a Large, Population-Based, Cross-Sectional Study in Shaanxi Province, Western China. *PLoS One* 11:1–16
 165. (2014) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate. *EFSA J* 12:

12 Publikationen

Hans J, Abdul-Khaliq H, Obeid R (2021) Der Zusammenhang zwischen Folsäuresupplementierung in der Schwangerschaft. gyne mgo-Fachverlag: Ausgabe 06/21, 42. Jahrgang/September 2021, ISSN: 01799185

13 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meiner Doktormutter Prof. Dr. rer. nat. Rima Obeid bedanken. Sie hat mich während des gesamten, langanhaltenden Prozesses dieser Arbeit stets unterstützt. Sie hat zahlreiche Stunden Ihrer Zeit geopfert um für den systematischen Review eine eigene Kontrollinstanz zu sein.

Ich danke außerdem Prof. Dr. med. Jürgen Geisel, dem Leiter des Zentrallabors, welcher mir im Rahmen seiner Abteilung und Infrastruktur die benötigten Ressourcen, rund um Räumlichkeiten, Computer und Software zur Verfügung gestellt hat.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, welche mich zu jederzeit bei meiner Arbeit und während des Studiums unterstützt hat. Gerade nach dem Berufseinstieg war die Zeit häufig knapp, doch Ihre unermüdliche Unterstützung ließ mich immer wieder zu dieser Arbeit zurückkehren um an der Fertigstellung zu arbeiten.

Hier muss meine Frau Muriel Hans besonders hervorgehoben werden. Sie konnte mich immer anspornen, loben oder tadeln um meine Motivation und mein Durchhaltevermögen im Sinne der Arbeit zu stärken. Trotz häufigem Diskutieren ließ Sie sich nicht irritieren und war somit durch Ihren Beistand maßgeblich an dem Abschluss dieser Arbeit beteiligt.

14 Lebenslauf

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

15 Eidesstattliche Erklärung

Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 2

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Art und Weise

x unentgeltlich

entgeltlich geholfen:

	Name/Tätigkeit	Art der Hilfestellung
	Prof. Dr. Rima Obeid, Doktor-mutter	Betreuung/Beratung

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberaterinnen/Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Ottweiler, 03.11.2024

Ort, Datum

Unterschrift der/des Promovierenden

Eidesstattliche Versicherung

Belehrung

Die Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes verlangt eine Eidesstattliche Versicherung über die Eigenständigkeit der erbrachten wissenschaftlichen Leistungen. Weil der Gesetzgeber der Eidesstattlichen Versicherung eine besondere Bedeutung beimisst und sie erhebliche Folgen haben kann, hat der Gesetzgeber die Abgabe einer falschen eidesstattlichen Versicherung unter Strafe gestellt. Bei vorsätzlicher (also wissentlicher) Abgabe einer falschen Erklärung droht eine Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder eine Geldstrafe. Eine fahrlässige Abgabe (also Abgabe, obwohl Sie hätten erkennen müssen, dass die Erklärung nicht den Tatsachen entspricht) kann eine Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder eine Geldstrafe nach sich ziehen. Die entsprechenden Strafvorschriften sind in § 156 StGB (falsche Versicherungen an Eides Statt) und in § 161 StGB (fahrlässiger Falscheid, fahrlässige falsche Versicherung an Eides Statt) wiedergegeben.

§ 156 StGB: Falsche Versicherung an Eides Statt

Wer vor einer zur Abnahme einer Versicherung an Eides Statt zuständigen Behörde eine solche Versicherung falsch abgibt oder unter Berufung auf eine solche Versicherung falsch aussagt, wird mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

§ 161 StGB: Fahrlässiger Falscheid, fahrlässige falsche Versicherung an Eides Statt:

(1) Wenn eine der in den § 154 bis 156 bezeichneten Handlungen aus Fahrlässigkeit begangen worden ist, so tritt Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe ein.

(2) Straflosigkeit tritt ein, wenn der Täter die falsche Angabe rechtzeitig berichtigt. Die Vorschriften des § 158 Abs. 2 und 3 gelten entsprechend.

Tag der Promotion: 01.10.2024
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig
Berichterstatter: Prof. Dr. Rima Obeid
Prof Dr. Hashim Abdul-Khaliq
Prof. Dr. Bianca Schrul