

Aus dem Institut für Transfusionsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss von Blutspenden auf Vitamin B6, Vitamin B12,
Folsäure, Biotin und Homocystein in Abhängigkeit von
Vitamineinnahme, Lebens- und Ernährungsgewohnheiten**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Juliane Wodarra

aus Lübben

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Pruß
2. Prof. Dr. med. E. Seifried
3. Prof. Dr. med. Y. Dörffel

Datum der Promotion: 29.01.2010

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung und Zielstellung	5
1.1	Vitaminversorgung der Bevölkerung	7
1.2	Bedeutung der Vitaminversorgung bei Blutspendern	10
1.3	Ausgewählte Vitamine und ihre biologische Wirksamkeit	11
1.3.1	Vitamin B6	11
1.3.2	Vitamin B12	12
1.3.3	Folsäure	13
1.3.4	Biotin	15
1.4	Homocystein	16
1.5	Fragestellungen und Ziele der Untersuchung	20
2	Material und Methoden	22
2.1	Studiendesign	22
2.1.1	Vitaminstudie	23
2.1.2	Homocysteinstudie	23
2.2	Biochemische Analysen	23
2.2.1	Hämoglobinbestimmung zur Spendetauglichkeit	23
2.2.2	Gewinnung der Blutproben	23
2.2.3	Vitamin B6	24
2.2.4	Vitamin B12	24
2.2.5	Folsäure	25
2.2.6	Biotin	25
2.2.7	Homocystein	26
2.3	Statistische Analyse	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Vitaminstudie	28
3.1.1	Studienteilnehmer	28
3.1.2	Vitaminkonzentration im Gesamtkollektiv der Vitaminstudie	29
3.1.3	Vitaminkonzentration und Altersverteilung	29
3.1.4	Vitaminkonzentration und Spendehäufigkeit	30
3.1.5	Vitamin B6	31

3.1.6	Vitamin B12.....	33
3.1.7	Folsäure	34
3.1.8	Biotin	35
3.2	Homocysteinstudie	36
3.2.1	Studienteilnehmer	36
3.2.2	Homocysteinkonzentration	36
3.2.3	Einfluss der Lebens- und Essgewohnheiten auf die Vitaminkonzentration	39
3.2.4	Vitaminsupplementierung und Vitaminmangel in der Homocysteinstudie	40
4	DISKUSSION.....	42
5	ZUSAMMENFASSUNG	61
6	LITERATURVERZEICHNIS	63
7	DANKSAGUNG.....	74
8	LEBENS LAUF	75
9	PUBLIKATIONS LISTE	76
10	ERKLÄRUNG	77
11	ANHANG.....	78
11.1	Fragebogen	78
11.2	Abbildungsverzeichnis.....	80

1 EINLEITUNG UND ZIELSTELLUNG

In der aktuellen Novelle der Richtlinie der Bundesärztekammer zur „Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ heißt es: „Blutspender erbringen freiwillig und unentgeltlich eine wichtige Leistung für die Gemeinschaft. Die Sorge um das Wohl der Spender ist eine der vordringlichsten Aufgaben der Transfusionsmedizin. Jeder Blutspender muss sich nach ärztlicher Beurteilung in einem gesundheitlichen Zustand befinden, der eine Blutspende ohne Bedenken zulässt. Dies gilt sowohl im Hinblick auf den Gesundheitsschutz des Spenders als auch für die Herstellung von möglichst risikoarmen Blutkomponenten und Plasmaderivaten.“

Weiter heißt es: „Vor jeder Spendeabnahme ist unter der Verantwortung eines Arztes die Spendetauglichkeit durch Anamnese, durch eine orientierende körperliche Untersuchung und durch Laboruntersuchungen (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, MCV, Hämoglobin und Hämatokrit) zu prüfen, [...]. Die Spendetauglichkeit ist durch einen Arzt festzustellen. Aufgrund dieser ärztlichen Beurteilung wird festgelegt, ob der Spender zur Blutspende zugelassen werden kann [...] oder ausgeschlossen werden muss“ (Bundesärztekammer, 2008).

Die Gesundheit und Spendetauglichkeit des Blutspenders gewinnt auch deshalb zunehmend an Bedeutung, da aufgrund der Altersstruktur der Bevölkerung der Bedarf an Blut und Blutprodukten stetig steigt, aber die Anzahl an potenziellen Blutspendern sinkt. Bereits heute kommt es insbesondere in Ferienzeiten zu einem Mangel an Blutkonserven.

In der aktuellen Literatur steht vor allem der Eisenhaushalt von Blutspendern im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Nach einer Blutspende wird der entstandene Blutverlust durch gesteigerte Erythropoese kompensiert. Ein Milliliter Erythrozyten enthält 1,2 mg Eisen (Boulton, 2004). Jede Vollblutspende geht daher mit einem hohen Eisenverlust von 250 mg einher (Boulton, 2004, Radtke et al., 2004). Ein Eisenmangel trat bei Blutspendern vor allem dann ein, wenn das Speichereisen sehr niedrig war (Alvarez-Ossorio et al., 2000, Boulton, 2004, Nadarajan et al., 2008, Punnonen und Rajmäki, 1999, Radtke et al., 2004). Ferritin sank nach zehn Blutspenden bei einem Viertel der Blutspender unter 15 µg/l, wobei davon nur 12 %

einen Abfall der Hämoglobinkonzentration aufwiesen (Alvarez-Ossorio et al., 2000). Bei adäquaten Hämoglobinwerten bestand bei 10 % der Blutspender ein Eisenmangel (Nadarajan et al., 2008). In einer finnischen Untersuchung an Blutspendern fand sich eine Erschöpfung der Eisenreserven bei 17 % der Frauen und 8 % der Männer (Punnonen und Rajmäki, 1999).

Aus diesen Gründen wurde die maximale jährliche Spendefrequenz in Deutschland für Männer auf sechs und für Frauen auf vier Spenden beschränkt. Mit der normalen Ernährung konnte der aus den Blutspenden resultierende Eisenverlust von insgesamt circa 1.000 bis 1.500 mg je Jahr bei einer durchschnittlichen Tageszufuhr von 10,3 bis 12,3 mg Eisen nicht ausreichend kompensiert werden (Schulze et al., 2001, Sichert-Hellert et al., 2001 und 2006). Von diesem mit der Nahrung zugeführten Eisen wurden täglich nur 10 bis 40 %, entsprechend etwa 1 bis 3 mg, intestinal resorbiert. Nach 30 bis 50 Tagen erreichte die Hämoglobinkonzentration Werte von Erstspendern. Für die Wiederauffüllung der verlorenen Eisenreserven wurden 150 Tage benötigt (Boulton, 2004). Für manche Blutspender reichte das mit der Nahrung zugeführte Eisen nicht aus, um die Eisenreserven wieder aufzufüllen. Diese waren auf eine Eisensubstitution angewiesen (Alvarez-Ossorio et al., 2000, Boulton, 2004, Radtke et al., 2004). In weiteren Publikationen wurde die Thematik des Eisenhaushaltes bei Nichtblutspendern aufgegriffen (Hallberg, 1995). In einer Studie an dänischen Frauen zwischen 18 und 30 Jahren wurde die Beeinflussung des Eisenhaushaltes durch orale Kontrazeption, Menstruationsstärke und Eisensupplementierung aufgezeigt (Milman et al., 1998). Ein Eisenmangel konnte sich im Verbrauch des Speichereisens, in der Reduktion des Serumeisens und/oder im Rückgang des Hämoglobins zeigen. Als Marker dienten Serum-Ferritin für die Erschöpfung des Speichereisens, der Serum-Transferrin-Rezeptor für einen milden Serumeisenmangel und Hämoglobin für einen präsenten Eisenmangel (Skikne et al., 1990).

Untersuchungen zum Vitaminhaushalt von Vollblutspendern sind im Gegensatz zu Untersuchungen zum Eisenhaushalt rar. Es gibt in diesem Zusammenhang bisher zwei Publikationen, eine australische und eine italienische Studie (Booth et al., 1998, Cafolla et al., 2000). Aus zahlreichen Studien wurde bekannt, dass Teile der Bevölkerung die empfohlenen Mindestdosen für Vitamine unterschreiten und Vitaminmängel aufweisen. In der hier vorliegenden Studie an Blutspendern der Charité wurde der Schwerpunkt auf die Erfassung der Serumkonzentrationen ausgewählter Vitamine (Vitamin B6, Vitamin B12, Folsäure und Biotin) gelegt.

1.1 Vitaminversorgung der Bevölkerung

Vitamine (vita= Leben und amin= Struktur) sind organische Verbindungen, die vom Organismus für lebenswichtige Funktionen benötigt werden, aber im Stoffwechsel nicht oder nicht in ausreichender Menge synthetisiert werden können und regelmäßig mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Sie sind neben spezifischen Funktionen (zum Beispiel Vitamin A für den Sehvorgang) zumeist Bestandteil von Coenzymen, die den Zellstoffwechsel katalysieren. Einige Erkrankungen sind unmittelbare Folge einer Hypovitaminose (leichter Vitaminmangel) oder Avitaminose (schwerer Vitaminmangel). Hierzu gehören unter anderen die Seefahrerkrankheit Skorbut (Vitamin-C-Mangel), die Rachitis (Vitamin-D-Mangel) und die Beriberi (Vitamin-B1-Mangel). Die hyperchrome, perniziöse Anämie mit der Bildung von Makrozyten, Megalozyten und Megaloblasten wird durch den Mangel der Vitamine B6, B12 und Folsäure bedingt (Biesalski et al., 2004, Löffler, 2001).

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) und die Recommended Daily Allowance (RDA= empfohlene Tagesdosis) geben Empfehlungen und Richtgrößen für die tägliche Versorgung mit Vitaminen, Nähr- und Mineralstoffen für die verschiedenen Altersgruppen unter Berücksichtigung von Geschlecht und besonderen Bedarf (Kinder, Jugendliche, Schwangere, Stillende, Lebensalter über 60 Jahre). Dabei hat es sich bei der RDA anfänglich um einen US-amerikanischen Wert gehandelt. Mittlerweile sind die Richtwerte in der Europäischen Union als EU-RDA über die Richtlinie 90/496/EWG (EWG= Europäisches Wirtschaftsgesetz) des Rates vom 24. September 1990 über die Nährwertkennzeichnung von Lebensmitteln festgesetzt worden (Richtlinie 90/496/EWG, 1990). Demnach sollten folgende Mengen pro Tag eingenommen werden:

Abbildung 1: Tagesbedarf an Vitaminen, EU-RDA

Vitamin	Name	Tagesbedarf
Vitamin A	Retinol	800 µg
Vitamin B1	Thiamin	1,4 mg
Vitamin B2	Riboflavin	1,6 mg
Vitamin B3	Niacin	18 mg
Vitamin B5	Pantothensäure	6 mg
Vitamin B6	Pyridoxin	2 mg
Vitamin B9	Folsäure	200 µg

Vitamin	Name	Tagesbedarf
Vitamin B12	Cobalamin	1 µg
Vitamin C	Ascorbinsäure	60 mg
Vitamin D	Calciferol	5 µg
Vitamin E	Tocopherol	10 mg
Vitamin H	Biotin	0,15 mg

Dabei handelt es sich um Durchschnittswerte. Der individuelle Bedarf wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst, unter anderem durch das Alter – Kinder und Jugendliche haben besonders in Wachstumsphasen einen höheren Bedarf an vielen Vitaminen – und das Geschlecht. Frauen benötigen durch den Blutverlust bei der Menstruation mehr Eisen und mehr Folsäure als Männer. In der Schwangerschaft und Stillzeit ist der Bedarf zahlreicher Vitamine und Mineralstoffe erhöht. Die Einnahme bestimmter Medikamente, verschiedene Erkrankungen und ein erhöhter Stoffwechsel infolge von Leistungssport beeinflussen den individuellen Tagesbedarf an Vitaminen und Mineralstoffen ebenfalls.

Zur Vitamin- und Mineralstoffversorgung der Bevölkerung gibt es zahlreiche Studien in Deutschland und Europa. Die Schwerpunkte der bisherigen Studien lagen auf der Auswertung von Vitaminzufuhr, Konzentrationen im Blut und Beschwerdesymptomatik. Die Ergebnisse zeigten die Mangelversorgung auf: Für bestimmte Bevölkerungsgruppen, vor allem Senioren, Jugendliche, Raucher, Alkoholiker, Veganer, Schwangere, war das Risiko für einen Vitamin- und Mineralstoffmangel durch Defizite in der Zufuhr erhöht. Dies galt insbesondere für die B-Vitamine B1, B2, B6, B12 und Folsäure, die Vitamine A, C, D, E sowie die Mineralien Eisen, Iod und Zink (Biesalski et al., 2003, Hercberg et al., 1991). Demgegenüber ergaben sich bei der Analyse der täglichen Vitamin- und Mineralstoffaufnahme in der europäischen Bevölkerung zur Abschätzung der Höchstmengen von Vitaminzusätzen für die Vitamine B1, B2, B3, B5, B12, C und E mehr als 100 %, für Vitamin B6, Vitamin D, Folsäure und Biotin 50 bis 100 % und für Eisen 10 bis 40 % der RDA (Flynn et al., 2003).

In Deutschland befassten sich die EPIC-Studie (EPIC= European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) bei Erwachsenen und die DONALD-Studie (DONALD= Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed) bei Kindern mit der Analyse der Tagesaufnahme von Nährstoffen, Vitaminen und

Mineralien und zeigten einen Trend zu energiereicherer, vitaminärmerer Ernährung (Schulze et al., 2001, Sichert-Hellert et al., 2001 und 2006).

Auch in den USA wurde die Zunahme von energiereicher, nährstoffarmer Ernährung mit reduzierter Vitamin- und Mineralienaufnahme beobachtet (Kant, 2000). In einem spanischen Projekt in der mediterranen Bevölkerung (Mataix et al., 2003, Planells et al., 2003), in der französischen ESVITAF-Studie (ESVITAF= Vitamin Status in Three groups of French Adults: controls, obese subjects, alcohol drinkers; de Carvalho et al., 1996) und im niederländischen EFCOSUM-Projekt (EFCOSUM= European Food Consumption Survey Method; Brussaard et al., 1997) wurden ebenfalls Daten zur Aufnahme von Vitaminen bei 20- bis 79-jährigen Probanden erhoben und zusätzlich die Konzentrationen im Blut bestimmt. Dabei zeigte sich ein Mangel an den zuvor genannten Vitaminen (B1, B2, B6, B12, A, C, E, Folsäure).

Insbesondere ältere Menschen waren prädisponiert für eine Mangelversorgung dieser Vitamine und Mineralien und entsprechend von den Folgen betroffen (Volkert et Stehle, 1999). In der SENECA-Studie (SENECA= Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action) stiegen die Prävalenzen für einen Mangel an Vitamin B12 und Folsäure von 1988/89 zu 1993 an, während sie für Vitamin B6, Vitamin A und Vitamin E rückläufig waren (Haller et al., 1996, Haller, 1999). In den Niederlanden fand sich in der älteren Bevölkerung ein Mangel an den Vitaminen B6, C, D und Folsäure (Lowik et al., 1992). In weiteren Studien wurde mit zunehmenden Alter die Zunahme eines Vitamin-B12-Mangels beschrieben (Clarke et al., 2004, Rajan et al., 2002).

Die Ursachen einer Mangelversorgung können vielfältig sein und sind häufig ernährungsbedingt: Einseitige, vegetarische oder rein vegane Ernährung, Fast-Food, Diäten, Lebensgewohnheiten wie Alkohol- und Nikotinkonsum, bestimmte Lebensumstände (beispielsweise Schwangerschaft), chronische oder akute Erkrankungen mit erhöhtem Bedarf an Vitaminen und Mineralstoffen, ungenügende intestinale Resorption, Malnutrition oder Malabsorption. Vegetarier und Veganer haben ein höheres Risiko für einen Vitaminmangel. So waren die mit der Nahrung aufgenommene Vitamin-B6- und Folsäuremenge ausreichend (Waldmann et al., 2005 und 2006). Für Vitamin B12 zeigten sich aber große Defizite. In mehreren deutschen Studien stieg mit zunehmender Dauer der vegetarischen oder veganen Lebensweise das Risiko für einen Vitamin-B12-

Mangel mit einer Prävalenz bis 86,7 % bei Veganern und bis 69,1 % bei Vegetariern (Geisel et al., 2005, Obeid et al., 2002, Waldmann et al., 2004 und 2005).

Auch regelmäßiger Alkoholkonsum führte zu einem Vitaminmangel, vor allem an den Vitaminen B1, B6 und Folsäure (Heap et al., 2002, Kuntzer, 2002, van den Berg et al., 2002, van Engeland et al., 2003), während bei moderatem Konsum ein Vitamin-B6-Anstieg beobachtet wurde (van den Berg et al., 2002). Raucher wiesen eine bis zu 42 % niedrigere Folsäureaufnahme auf und benötigten das Dreifache der RDA, um die gleiche Konzentration wie Nichtraucher zu erreichen (Ortega et al., Piyathilake et al., 1994). Als Ursache wurde ein durch Nikotin beeinflusster, reduzierter Metabolismus und eine Enzymaktivierung angenommen (van den Berg et al., 2002). Der Biotinstoffwechsel wurde durch Nikotin beschleunigt und führte zu reduzierten Serumbiotinkonzentrationen (Sealey et al., 2004).

1.2 Bedeutung der Vitaminversorgung bei Blutspendern

Der Ausgleich des mit einer Vollblutspende einhergehenden Blutverlustes durch gesteigerte Erythropoese erfordert ein intaktes Zusammenspiel von Hormonen (Erythropoetin) und Erythrozytenstoffwechsel und kann durch viele Faktoren negativ beeinflusst werden. Neben einem Eisenmangel, der eine hypochrome, mikrozytäre Anämie zur Folge haben kann, gibt es weitere Ursachen für eine Störung der Erythropoese. Quantitative Blutbildungsstörungen können renal, toxisch, aplastisch, infektiös, tumorös oder durch Vitaminmangel bedingt sein. Da die Auswahlkriterien zur Spendetauglichkeit die meisten chronischen Erkrankungen ausschließen, können bei Blutspendern in erster Linie alimentäre Vitaminmangelzustände relevant werden.

Die Vitamine B6, B12 und Folsäure sind wichtige Komponenten einer intakten Erythropoese: Vitamin B6 (Pyridoxin) katalysiert in seiner Coenzymform als Pyridoxal-phosphat (PALP) die Biosynthese der Hämgruppe des Hämoglobins mit Verhinderung der Polymerisierung des Sichelzelloxyhämoglobins und bewirkt als Modulator am Hämoglobin eine Erhöhung der Sauerstoffaffinität (Löffler, 2001). Vitamin B12 (Cobalamin) und Folsäure sind Cofaktoren der Purin- und Pyrimidinbiosynthese und somit Bestandteil der Bildung von Erythrozyten (Löffler, 2001). Der Mangel an diesen Vitaminen führt durch die Hemmung von Zellteilung und Zelldifferenzierung zu einer Störung der

Zellbildung. Dies kann eine hyperchrome, perniziöse Anämie mit der Bildung von Makrozyten, Megalozyten und Megaloblasten (megaloblastische Anämie) bewirken (Biesalski et al., 2004).

Biotin hat Einfluss auf das Wachstum und die Erhaltung von Blutzellen, Talgdrüsen, Haut, Haar und Nägeln. Es spielt als prosthetische Gruppe mitochondrialer Enzyme (Carboxylasen) als CO₂-Überträger bei wichtigen Stoffwechselprozessen wie Glukoneogenese und Aminosäurestoffwechsel eine zentrale Rolle.

Eine ungestörte Erythropoese ist im Wesentlichen an das Vorhandensein von Eisen, Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure geknüpft. In entsprechenden Mangelsituationen können Blutspender in zweifacher Hinsicht gefährdet sein, eine Anämie zu entwickeln: Einerseits als direkte Folge des aus der Spende resultierenden Blut-, Vitamin- und Mineralienverlustes und andererseits infolge einer gestörten Erythropoese durch den Mangel an den genannten Faktoren.

Wird davon ausgegangen, dass mit dem Blutverlust auch wasserlösliche Vitamine verloren gehen, müsste bei einem durchschnittlichen Vitaminspiegel im mittleren Normbereich mit einer Blutspende ein Verlust von etwa 6 µg Vitamin B6, 335.000 pg (0,34 µg) Vitamin B12, 2.500 ng (2,5 µg) Folsäure und 235 ng (0,24 µg) Biotin entstehen.

1.3 Ausgewählte Vitamine und ihre biologische Wirksamkeit

1.3.1 Vitamin B6

Vitamin B6 ist ein hitze- und lichtempfindliches Vitamin und fungiert als Coenzym im Aminosäurestoffwechsel bei Transaminierungen und Carboxylierungen. Es katalysiert als Pyridoxalphosphat (PALP) die Biosynthese der Hämgruppe des Hämoglobins und bewirkt als Modulator am Hämoglobin eine erhöhte Sauerstoffaffinität (Biesalski et al., 2004, Löffler, 2001).

Das Vitamin ist in vielen Lebensmitteln ubiquitär vorhanden. Der Tagesbedarf eines Erwachsenen an Vitamin B6 liegt bei 2 mg und ist abhängig von der Höhe der Proteinzufuhr (je Gramm Protein circa 20 µg Vitamin B6). Diese Vitaminmenge lässt

sich durch Aufnahme von 33 g Bierhefe, 150 g Lachs, 250 g Gans, 300 g Schweinefleisch, 700 g Sojabohnen oder 250 g Weizenvollkornmehl decken.

Ein Mangel an Vitamin B6 durch Fehlernährung, orale Kontrazeption oder Alkoholkonsum kann aus klinischer Sicht zu Läsionen im Nasen-, Augen- und Mundbereich, Dermatitis, Schlaflosigkeit, Nervosität und Anämie führen. Bei Säuglingen zeigte sich eine neurologische Symptomatik mit Ataxie, Tremor und Krämpfen, die durch die Gabe von Vitamin B6 sofort sistierte. Ein im Tierversuch erzeugter schwerer Vitamin-B6-Mangel führte über die Hemmung der Proteinsynthese zu schweren Wachstumsstörungen, Gewebeatrophien und Immundepression (Biesalski et al., 2004).

In mehreren Studien wurden niedrigere Vitamin-B6-Spiegel bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva durch einen Einfluss auf den Metabolismus des Vitamins beobachtet (McCully, 1975, van der Vange et al., 1989). Unter oraler Kontrazeption ergaben sich signifikant niedrigere Konzentrationen (Lussana et al., 2003, Steegers-Theunissen et al., 1992). Eine Studie an 55 Frauen mit verschiedenen Östrogen-Progesteron-Präparaten über den Zeitraum von sechs Monaten zeigte vom 1. bis 3. Monat ein Absinken der Vitamin-B6-Konzentration, nach sechs Monaten wurden wieder Normwerte erreicht. In den einzelnen Präparaten zeigten sich keine Unterschiede (van der Vange et al., 1989).

Bei Alkoholkonsum zeigten sich die Auswirkungen dosisabhängig. Exzessiver Alkoholkonsum resultierte in einem Vitamin-B6-Mangel (Kuntzer, 2002, van den Berg et al., 2002), während ein moderater Konsum einen höheren Vitamin-B6-Spiegel, vor allem durch Bier, aber auch durch Wein und Spirituosen, bewirkte (van den Berg et al., 2002). Der Mangel an Vitamin B6 hatte dabei keinen signifikanten Einfluss auf eine Prädisposition für alkoholbedingte Gehirn- und Nervenschäden (Heap et al., 2002).

1.3.2 Vitamin B12

Der Tagesbedarf eines Erwachsenen an Vitamin B12 liegt bei 1 µg und lässt sich durch Aufnahme von 2 g Rinderleber, 11 g Hering, 20 g Käse oder 85 ml Milch decken. Pflanzliche Lebensmittel, außer Algen, sind nahezu cobalaminfrei. Die Resorption

erfolgt über den in den Belegzellen des Magens gebildeten „Intrinsic Faktor“. Der körpereigene Vitamin-B12-Bestand beträgt 3 bis 5 mg (Biesalski et al., 2004).

Vitamin B12 ist in zwei Coenzymformen an insgesamt drei Stoffwechselprozessen im menschlichen Körper beteiligt: Es beeinflusst den Abbau von ungeradzahligen Fettsäuren und von Homocystein zu Methionin, sowie über die Purin- und Pyrimidinbiosynthese unter anderem die Erythropoese (Biesalski et al., 2004, Löffler, 2001). Bei langjähriger vegetarischer Ernährung, Zustand nach Magenresektion oder Alkoholabusus kann ein Vitaminmangel mit einer megaloblastischen Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Hyperhomocysteinämie, funikulären Myelose oder Verdauungsstörungen aufgrund von Mucosaveränderungen einhergehen.

In Studien fanden sich niedrigere Vitamin-B12-Konzentrationen bei Nikotinabusus durch Enzyminaktivierungen und metabolische Prozesse (Tröbs et al., 2002, van den Berg et al., 2002). Exzessiver Alkoholkonsum resultierte häufig in einem Vitamin-B12-Mangel (van den Berg et al., 2002).

In einer südostasiatischen Studie an 70 Frauen war der Vitamin-B12-Spiegel bei oraler Kontrazeption niedriger als ohne (Areekul et al., 1977). Bei 71 gesunden, nulligravida Frauen mit mindestens dreimonatiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva waren die Vitaminkonzentrationen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant niedriger (Sütterlin et al., 2003). Diese Signifikanz fand sich in weiteren Untersuchungen mit bis zu 33 % geringeren Vitamin-B12-Konzentrationen (Green et al., 1998, Lussana et al., 2003, Shojanian, 1982). Dabei war nicht der Metabolismus verändert, sondern die niedrigeren Konzentrationen resultierten aus einer Malabsorption des Vitamins (Shojanian, 1982).

1.3.3 Folsäure

Der tägliche Folsäurebedarf eines Erwachsenen beträgt 200 µg, für Frauen bis 400 µg. Vor allem Frauen im gebärfähigen Alter unterschritten diese Empfehlung und nahmen durchschnittlich etwa zwei Drittel der Menge zu sich. Im EFCOSUM-Projekt erreichten nur 5 % der 20- bis 49-jährigen Frauen, in der Ernährungsstudie von Biesalski 10 % der Frauen und in einer spanischen Studie an Rauchern und Nichtrauchern keine Frau die empfohlenen 400 µg (Brussaard et al., 1997, Biesalski et al., 2003, Ortega et al., 2004).

Mit 13 g Bierhefe, 75 g Weizenkeimen, 400 g Rüben, 150 g Rinderleber, 500 g Käse, 200 g Hülsenfrüchte oder 100 g Macadamianüsse sowie der Verwendung von Folsäure angereichertem Speisesalz kann der Folsäuretagesbedarf gedeckt werden. In den USA konnte mit der Folsäureanreicherung von Lebensmitteln die Prävalenz eines Folsäuremangels im Serum von 1988 bis 2002 von 18,4 % auf 0,2 % gesenkt werden (Ganji und Kafai, 2006).

Das sehr hitze- und lichtempfindliche Vitamin nimmt an der DNS-Synthese und am Proteinstoffwechsel bei der Übertragung von C1-Gruppen teil. Folsäure ist in seiner Coenzymform unmittelbar an der Erythropoese beteiligt und spielt im Homocysteinestoffwechsel eine Rolle. Über die Purin- und Pyrimidinsynthese katalysiert es die Zellbildung mit entscheidendem Einfluss auf die Zellteilung und Zelldifferenzierung (Biesalski et al., 2004, Löffler, 2001). Bei einem Mangel durch Fehlernährung, orale Kontrazeption oder Alkoholkonsum können Müdigkeit, Schlafstörungen, Schleimhautveränderungen, Durchfall, Anämie oder eine Hyperhomocysteinämie auftreten. In der Schwangerschaft kann ein Folsäuremangel kongenitale Missbildungen mit fetalen Neuralrohrdefekten, Entwicklungsstörungen und fetaler Wachstumsretardierung verursachen (Biesalski et al., 2004, Candito et. al., 2008).

Durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva war die Folsäurekonzentration niedriger (Areekul et al., 1977). Gering, aber signifikant niedriger war der Folsäurespiegel aufgrund des durch orale Kontrazeptiva beeinträchtigten Folsäuremetabolismus (Shojania, 1982).

Insbesondere Raucher waren infolge einer durch enzymatische Inaktivierung und metabolische Prozesse verminderten Vitaminaufnahme prädisponiert für einen Folsäuremangel (van den Berg et al., 2002). Um die gleiche Menge an Folsäure zu resorbieren, musste bei Rauchern im Gegensatz zu Nichtrauchern die dreifache Menge an Folsäure zugeführt werden (Piyathilake et al., 1994). Im Nürnberger „Prevention Education Program“ (PEP) zeigte sich mit zunehmender Intensität der Nikotininhalation von Nichtrauchern, Passivrauchern und Rauchern tendenziell eine sinkende Folsäurekonzentration (Tröbs et al., 2002). Signifikant niedriger zeigten sich die Folsäurekonzentrationen bei Rauchern in den Untersuchungen von Cafolla und Mansoor (Cafolla et al., 2000, Mansoor et al., 1997).

Exzessiver Alkoholkonsum wirkte sich auf den Folsäurehaushalt ebenfalls negativ aus (van den Berg et al., 2002, van Engeland et al., 2003).

1.3.4 Biotin

Biotin ist ein Coenzym der Glukoneogenese, der Betaoxidation von ungeradzahligen Fettsäuren, der Fettsäurebiosynthese und des Aminosäuremetabolismus. Es beeinflusst das Wachstum und den Erhalt von Blutzellen, Talgdrüsen, Haut, Haaren und Nägeln. Der Tagesbedarf eines Erwachsenen liegt bei 150 µg.

Für die Aufnahme der empfohlenen Menge müssten 600 g gekochte Hühnereier, 80 g Geflügelinnereien, 600 g Haferflocken, 400 g Fisch, 2.000 g Magerquark oder 400 g Nüsse zugeführt werden.

Biotin findet sich in Mikroorganismen der Hefe, in tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln und wird von Mikroorganismen im Kolon synthetisiert. Deren Anteil am Biotinstoffwechsel und das Ausmaß der Biotin-Biosynthese sind bisher nicht hinreichend geklärt. Das Risiko eines Biotinmangels ist an eine intakte Darmflora geknüpft. Ein übermäßiger Verzehr von rohen Eiern kann einen Vitaminmangel zur Folge haben, da das Eiklar-Protein Avidin eine durch Verdauungsenzyme nicht spaltbare Verbindung mit Biotin eingeht und Biotin so nicht resorbiert werden kann. Bei Fehlernährung kann ein Biotinmangel zu Dermatitis, Haarausfall, Anorexie, Übelkeit und Depression führen. Nikotinkonsum beschleunigte den Biotinstoffwechsel bei Frauen mit reduzierten Serumkonzentrationen (Sealey et al., 2004).

Insgesamt war ein Biotinmangel selten und betraf vor allem schwangere oder stillende Frauen und Patienten unter antikonvulsiver Therapie (Watanabe et al., 1998, Zemleni und Mock, 1999). In einer japanischen Studie an über 65-jährigen Probanden lag die mittlere Serumkonzentration über dem Referenzwert (Watanabe et al., 1998). Ein Mangel entstand erst bei einer täglichen Aufnahme unter 30 µg. In Westeuropa betrug die tägliche Biotinaufnahme durchschnittlich 35 bis 70 µg (Zemleni und Mock, 1999).

1.4 Homocystein

Homocystein ist eine nicht-proteinogene Aminosäure, die aus der essentiellen Aminosäure Methionin gebildet wird. Unter der direkten Beteiligung von Vitamin B12 und Folsäure erfolgt die Remethylierung von Homocystein zu Methionin. Vitamin B12 wirkt als Coenzym bei der intramolekularen Umlagerung des Alkylrestes. Tetrahydrofolsäure, als biologisch aktive Form der Folsäure, liefert den Kohlenstoff für diese biochemische Reaktion (Biesalski et al., 2004, Jacobsen et al., 2005, Löffler, 2001). Damit kann die Abhängigkeit der Homocysteinkonzentration von der Anwesenheit dieser beiden Vitamine erklärt werden. In zahlreichen Studien korrelierten die Vitamin-B12- und Folsäurekonzentrationen umgekehrt zur Homocysteinkonzentration. Auch Vitamin B6 nimmt Einfluss auf den Homocysteinstoffwechsel. Es greift über einen zweiten Stoffwechselweg über ein Vitamin B6 abhängiges Enzym auf den Homocysteinzyklus ein (Jacobsen et al., 2005).

In den zahlreichen Studien gab es variable Erkenntnisse, ob Folsäure, Vitamin B6 oder Vitamin B12 allein oder jegliche Kombination aus zwei dieser Vitamine oder die Kombination aller drei Vitamine zur Reduktion der Homocysteinkonzentration führen.

In einer deutschen, einer neuseeländischen und drei amerikanischen Untersuchungen hatte Folsäure mit einer Reduktion um bis zu 25 % den wichtigsten Einfluss auf den Homocysteinspiegel (Pietrzik und Bronstrup, 1998, Desouza et al., 2002, Ganji und Kafai, 2006, Graham und O'Callaghan, 2002, Robinson et al., 1998). Mit der Folsäureanreicherung des Trinkwassers in den USA reduzierte sich die Homocysteinkonzentration von 1988-1994 bis 2001/2002 signifikant (Ganji und Kafai, 2006).

Eine Studie von Sam et al. (2003) belegte eine signifikante, umgekehrt proportionale Korrelation zwischen Homocystein und Vitamin B12, ohne signifikanten Einfluss von Folsäure. An älteren Probanden mit Vitamin-B12-Supplementierung unterschiedlicher Dosis (10 und 50 µg) führte Vitamin B12 nicht zu einer signifikanten Senkung des Homocysteinspiegels (Seal et al., 2002).

Vor allem durch Folsäure, weniger durch Vitamin B12, aber nicht durch Vitamin B6 wurde in der Studie von Verhoef et al. (1996) die Remethylierung von Homocystein beeinflusst. Dabei korrelierten die Blutkonzentrationen von Folsäure und Vitamin B12 umgekehrt proportional mit dem Homocysteinspiegel. Die Kombination aus Folsäure und Vitamin B12 war besser als Folsäure allein (Quinlivan et al., 2002). So war mit Folsäure eine Homocysteinsenkung um bis zu 25 % möglich und konnte mit Vitamin

B12 um weitere 7 % gesteigert werden (Clarke und Armitage, 2000, McKinley, 2000). In einer kleinen Population mit 63- bis 80-Jährigen konnte bei suboptimaler Vitamin-B6-Konzentration mit der Supplementierung dieses Vitamins eine weitere Homocysteinsenkung um 7,5 % erzielt werden, zu der nach Folsäuresupplementierung bereits erzielten Senkung um 19 % (McKinley et al., 2001). Auch in der Arbeit von Rimm et al. (1998) wurde die Kombination von Folsäure und Vitamin B6 empfohlen.

Die Korrelation von niedrigen Vitamin-B6-, Vitamin-B12- und Folsäurekonzentrationen zu erhöhten Homocysteinkonzentrationen wurde mehrfach beschrieben und die Kombination dieser drei Vitamine zur effektiven Homocysteinreduktion empfohlen (Selhub et D'Angelo, 1998, Siri et al., 1998, Candito et al., 2008, Stanger et al., 2004). Mit dieser Kombination konnte die Homocysteinkonzentration um 20 bis 50 % gesenkt (Booth und Wang, 2000) und bei bis zu 92 % der Probanden der Normbereich erreicht werden (Naurath et al., 1995). Auch in anderen Untersuchungen führte die Kombination von Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure zur Reduktion der Homocysteinkonzentration (Flicker et al., 2006, Naurath et al., 2001, Ubbink et al., 1993, Wolters et al., 2005).

Die Höhe der Homocysteinkonzentration konnte im Zusammenhang mit Methylmalonsäure (MMA) als Indikator für den B-Vitamin-Status, insbesondere für Vitamin B12 und Folsäure, dienen (Clarke et al., 2004, Obeid und Herrmann, 2005, Schedvin et al., 2005). Die Messwerte von Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 allein gaben keine sichere Information über intrazelluläre Störungen im Homocysteinmetabolismus (Stanger et al., 2005).

Neben dem Mangel an den Vitaminen B6, B12 und Folsäure wurde bestimmten Medikamenten (Lipidsenker, Metformin, Androgene/Testosteron, Östrogen, Antiepileptika, orale Kontrazeptiva), Alkohol- und Nikotinkonsum, fettreicher, nährstoffarmer oder vegetarischer/ veganer Ernährung eine Bedeutung bei der Entstehung einer Hyperhomocysteinämie beigemessen.

So gab es eine Korrelation zwischen der Zunahme des Anteils von energiereichen, nährstoffärmeren Nahrungsmitteln mit dem Anstieg der Homocysteinkonzentration (Kant, 2000). Eine Hyperhomocysteinämie wurde bei vegetarischer und veganer Ernährungsweise durch den Mangel an Vitamin B12 beobachtet (Herrmann, 2001). In mehreren Untersuchungen in Deutschland wiesen 38 % der Vegetarier und 38,1 bis

67 % der Veganer eine Hyperhomocysteinämie auf (Geisel et al., 2005, Obeid und al., 2002, Waldmann et al., 2004). Mit zunehmender Dauer der vegetarischen oder veganen Ernährung sank die Homocysteinkonzentration nach 10 Jahren unter $10 \mu\text{mol/l}$ bei 80 % der Veganer und 100 % der Vegetarier, trotz suboptimaler Vitamin-B12-Konzentrationen unter 250 pg/ml bei allen Veganern und zwei Dritteln der Vegetarier (Waldmann et al., 2005).

Probanden mit erhöhtem Alkoholkonsum wiesen im Vergleich zu Probanden ohne Alkoholkonsum durchschnittlich um 13% höhere Homocysteinkonzentrationen auf (Green et al., 1998). Bei Nikotinkonsum zeigte sich die Homocysteinkonzentration tendenziell höher (Tröbs et al., 2002). In zwei Studien waren die Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern signifikant (O'Callaghan et al., 2002, Sobczak et al., 2004). Dabei gab es eine signifikante Korrelation zwischen dem Homocysteinspiegel und der Nikotinsäureausscheidung im Urin (Sobczak et al., 2004).

Durch direktes und indirektes Einwirken von oralen Kontrazeptiva auf den Methionin-metabolismus resultierte ein Anstieg der Homocysteinkonzentration (McCully, 1975). Bei Zwei-Phasen-Präparaten war das Homocysteinniveau in der „low-dose“-Phase signifikant höher und sank in der „high-dose“-Phase wieder ab (Stegers-Theunissen et al., 1992). Durch den Östrogeneinfluss wurde bei Schwangeren eine niedrigere Homocysteinkonzentration beobachtet. Die postmenopausale Östrogentherapie reduzierte den Spiegel um 11 %, während ohne Östrogensubstitution der Homocystein-gehalt im Blut anstieg. Wiederum vermochte Tamoxifen, ein nicht-steroidales Antiöstrogen mit östrogenen Partialwirkungen, das zur Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt wird, nach einer Therapiedauer von 9 bis 12 Monaten die Homocysteinwerte um 30 % zu senken (Desouza et al., 2002).

Viele Studien befassten sich mit der Problematik der Hyperhomocysteinämie und den damit verbundenen Risiken. So stieg das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, thrombotische Ereignisse, Demenzerkrankungen oder Schwangerschaftskomplikationen mit der Höhe der Homocysteinkonzentration (Herrmann, 2005, McCully, 1975, Selhub et D'Angelo, 1998, Sundstrom et Vasan, 2005, Verhoef et al., 1996). Die ersten Untersuchungen gehen bis in das 19. Jahrhundert zurück, als sich schon Rudolf Virchow mit dieser Thematik befasste (McCully, 2005). Die Pathogenese

ist heute noch nicht vollständig geklärt. In erhöhter Konzentration bewirkt Homocystein eine Endothelschädigung, eine Inaktivierung von Protein C, eine Aktivierung von Faktor V der Blutgerinnung und eine Oxidation von LDL-Cholesterin und erhöht dadurch das Risiko für vaskuläre und thrombotische Ereignisse (Jacobsen et al., 2005).

Mit einer Hyperhomocysteinämie stieg das kardiovaskuläre Risiko um 10% (Booth und Wang, 2000, Fowler, 2005). Es zeigte sich dabei ab 9 $\mu\text{mol/l}$ eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung, ab 12 $\mu\text{mol/l}$ war die Konzentration zelltoxisch und stellte einen unabhängigen Risikofaktor dar (Robinson et al., 1998, Stanger et al., 2004). In der Allgemeinbevölkerung wiesen 5 bis 10 % eine Hyperhomocysteinämie auf, bei Senioren bereits 30 bis 40 % und bei Patienten mit kardiovaskulären oder thrombotischen Erkrankungen 40 % (Booth und Wang, 2000, Stanger et al., 2004). Patienten nach Herzinfarkt hatten höhere Homocysteinwerte und mit zunehmender Homocystein-konzentration ein höheres Risiko (Relatives Risiko: RR 1,07 bis 2,03; Odds Ratio: OR 1,37) im Vergleich zu gesunden Probanden (Gravina-Taddei et al., 2005, Verhoef et al., 1996). Mit einem hohen Homocysteingehalt im Blut stieg das Risiko für Herzversagen bei beiden Geschlechtern (Sundstrom et Vasan, 2005). Besonders Raucher waren durch eine Hyperhomocysteinämie gefährdet. Die Odds Ratio betrug 12 bei einer Homocysteinkonzentration über 12 $\mu\text{mol/l}$ im Vergleich zu Nichtrauchern mit normalem Homocysteingehalt im Blut (O'Callaghan et al., 2002).

Mit der Reduktion der Homocysteinkonzentration um 3 $\mu\text{mol/l}$ ließ sich das kardiovaskuläre Risiko um 20 % senken (Herrmann, 2005). Mit einem Homocysteinzielwert unter 10 $\mu\text{mol/l}$ gab es 25 % weniger kardiovaskuläre Ereignisse (Stanger et al., 2004). Bei Frauen konnte mit der täglichen Zufuhr von mindestens 400 μg Folsäure und 3 mg Vitamin B6 das Risiko gesenkt werden (Rimm et al., 1998). In der VISP-Studie (VISP= Vitamin Intervention for Stroke Prevention) wurden B-Vitamine supplementiert, um bei Schlaganfallpatienten die Homocysteinwerte zu reduzieren (Schwammenthal et Tanne, 2004).

Bei Älteren mit Vitamin-B-Mangel resultierte ein Verlust der kognitiven Fähigkeiten und Hirnfunktionen, vermutlich durch erhöhte Homocysteinwerte und dem damit verbundenen Risiko für vaskuläre Veränderungen (Selhub et al., 2000). Mit einer Hyperhomocysteinämie stieg das Risiko für embryonale Fehlbildungen und Schwanger-

schaftskomplikationen (Hermann, 2001). In einer Fall-Kontroll-Studie an Frauen zwischen 17 und 42 Jahren mit elektivem Abort bei Neuralrohrdefekt des Fetus fand sich ein signifikant niedrigerer Gehalt an den Vitaminen B6, B12 und Folsäure mit signifikant höherem Homocystein als in der Kontrollgruppe mit normalem Schwangerschaftsverlauf (Candito et al., 2008).

Für gesunde Personen ist eine Konzentration unter 12 µmol/l tolerierbar. Bei Vorhandensein von Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, koronarer Herzerkrankung oder Übergewicht sollten Werte unter 10 µmol/l angestrebt werden, um das Risiko für ein solches Ereignis möglichst zu minimieren (Stanger et al., 2004).

Zusammenfassend sind die Meinungen zur Bedeutung und Bestimmung der Höhe der Homocysteinkonzentration als möglichen Risiko- oder Prognosefaktor sehr variabel und zum Teil spekulativ. Auch die Senkung durch Vitaminsupplementierung (im Wesentlichen Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure) wird kontrovers diskutiert. Mit entsprechender Vitaminsupplementierung waren in den genannten Studien Reduktionen des Homocysteinspiegels zwischen 7 und 50 % möglich.

1.5 Fragestellungen und Ziele der Untersuchung

Die Gesundheit des Blutspenders und die Wahrung der Spendetauglichkeit stehen im Mittelpunkt des transfusionsmedizinischen Handelns. Dies gewinnt umso mehr an Bedeutung, da mit der immer älter werdenden Bevölkerungsstruktur eine Zunahme des Bedarfs an Blut und Blutbestandteilen zu erwarten ist.

In der vorgelegten Studie, die sich in zwei Fragestellungen aufteilte, wurden die Konzentrationen der für die Erythropoese relevanten Vitamine B6, B12 und Folsäure bei allen in die Studie eingeschlossenen Blutspendern bestimmt. Im ersten Teil, der Vitaminstudie, wurden die Vitaminkonzentrationen von Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure bei Erstspendern und Wiederholungsspendern ermittelt und zusätzlich die Biotinkonzentration bestimmt. Es sollte die Frage beantwortet werden, ob mit zunehmender Spendeanzahl eine Verarmung an diesen Vitaminen, einerseits durch den Blutverlust und/oder andererseits durch den Verbrauch während der Erythropoese,

entsteht. Des Weiteren sollte geklärt werden, ob grundsätzlich ein latenter Vitaminmangel bei Blutspendern vorliegt.

In der Literatur werden die Zusammenhänge zwischen den Konzentrationen von Vitamin B6, Vitamin B12 sowie Folsäure und von Homocystein kontrovers diskutiert. Daher wurde im zweiten Teil, der Homocysteinstudie, der Einfluss einer Vitamin-supplementierung auf den Vitamin- und Homocysteinhaushalt beobachtet. Zudem wurde untersucht, welcher Einfluss von der Höhe der Konzentration von Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure auf die Höhe der Homocysteinkonzentration ausgeht. Die Homocysteinkonzentration könnte somit gegebenenfalls als Marker für den Vitaminhaushalt der Blutspender und als mögliches Spendekriterium dienen.

In beiden Studienteilen wurden die Ergebnisse nochmals separat in Bezug zu den Parametern Geschlecht (Frauen haben eine geringere Erythrozyten- und Hämoglobinmenge und sind durch zusätzliche Blutverluste während der Menses gefährdet. Zudem kann der Vitaminhaushalt durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva negativ beeinflusst werden.), Lebensalter und Lebens- und Ernährungsgewohnheiten (vegetarische Ernährung, Nikotin- oder hoher Alkoholkonsum) betrachtet und Zusammenhänge aufgezeigt.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

In dieser Querschnittstudie wurden die Daten von insgesamt 446 Vollblutspendern des Institutes für Transfusionsmedizin an der Charité Campus Mitte erfasst und ausgewertet. Im ersten Teil, der sogenannten Vitaminstudie, wurde zwischen Erstspendern und Wiederholungsspendern verglichen. Im zweiten Teil, der Homocysteinestudie, wurde unter anderem der Einfluss einer Vitaminsupplementierung auf den Vitamin- und Homocysteinhaushalt beobachtet.

Die Studienteilnehmer waren zufällig ausgewählte Vollblutspender im Alter von 18 bis 68 Jahren, die die Eignung zur Blutspende in der Spendetauglichkeitsuntersuchung bestätigt bekamen. Ziel dieser ärztlichen Untersuchung ist es vor allem, Spender mit Risiken einer Infektionsübertragung, bestimmten chronischen Erkrankungen sowie Malignomen von der Spende auszuschließen. Ein wesentliches Kriterium für die Spendetauglichkeit war ein Hämoglobingehalt über 7,7 mmol/dl (12,5 g/dl) bei Frauen und über 8,3 mmol/dl (13,5 g/dl) bei Männern.

Im Rahmen der Blutspende wurden die zusätzlichen Blutproben für die Studie aus dem „predonation sample bag“ entnommen. Jeder Teilnehmer wurde mittels eines standardisierten nominalskalierten Fragebogens (siehe Anhang) zu Ernährungsgewohnheiten, Alkohol- und Nikotinkonsum, Vitamin- und Eiseneinnahme sowie klinischen Beschwerden, wie Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, befragt. Bei Frauen wurden zusätzlich Daten hinsichtlich der Menstruationsstärke und einer etwaigen oralen Kontrazeption erhoben. Für den Spenderstatus galt: Erstspender hatten bisher keine, Wiederholungsspenden mindestens eine vorausgegangene Vollblutspende. Gleichzeitig wurden alle Studienteilnehmern befragt, ob und in welcher Art Vitaminpräparate in den letzten vier Wochen vor der Blutspende eingenommen wurden.

2.1.1 Vitaminstudie

In diesem Teil der Untersuchung erhoben wir die Daten von Erstspendern und Wiederholungsspendern. Es wurden 217 Vollblutspender (91 Männer und 126 Frauen) erfasst. Davon waren 30 Männer und 50 Frauen Erstspender und 61 Männer und 76 Frauen Wiederholungsspenden. Bei allen Probanden erfolgte die Bestimmung der Vitamine B6, B12, Folsäure und Biotin.

2.1.2 Homocysteinestudie

Die Daten von weiteren 229 Vollblutspendern (130 Männer und 99 Frauen) wurden für den Vergleich zwischen Spendern mit einer Vitaminsupplementierung und Spendern ohne Vitaminsupplementierung erhoben. Vitamine hatten 49 Männer und 49 Frauen konsumiert. Ohne Vitaminsupplementierung waren 81 Männer und 50 Frauen. Es erfolgte bei allen Probanden die Bestimmung von Vitamin B6, Vitamin B12, Folsäure und Homocystein.

2.2 Biochemische Analysen

2.2.1 Hämoglobinbestimmung zur Spendetauglichkeit

Die Messung der Hämoglobin-Konzentration erfolgte während der Tauglichkeitsuntersuchung vor der Blutspende. Dazu wurde das aus der desinfizierten und punktierten Fingerbeere des Blutspenders entnommene Kapillarblut in dem Photometer HemoCue B-Hämoglobin (HemoCue GmbH, Großostheim, Deutschland) mit der Acid-Methämoglobin-Methode untersucht. Die minimale Hämoglobinkonzentration für die Zulassung zur Blutspende betrug 7,7 mmol/dl (12,5 g/dl) für Frauen und 8,3 mmol/dl (13,5 g/dl) für Männer.

2.2.2 Gewinnung der Blutproben

Die venösen Proben für die Bestimmung der Konzentrationen von Vitamin B6, Vitamin B12, Folsäure, Biotin und Homocystein wurden zu Beginn der Blutspende aus dem „predonation sample“ Beutel entnommen und in die Teströhrchen (2 Serum, 1 EDTA) gefüllt. Beim „predonation sample“ Beutel handelt es sich um einen an das Blutentnahmeset (Vollblutsystem LST2 mit Vierfach-Blutbeutel, Maco Pharma International

GmbH, Langen, Deutschland) angeschweißten Beutel, in welchen die ersten Milliliter Blut nach der Punktion der Ellenbeugevene abgeführt werden. Dies dient neben der Blutgewinnung auch der Ausschwemmung etwaiger Mikroorganismen aus dem Punktionskanal. Die Blutproben wurden gekühlt (bei 2 bis 8°C), gesammelt und umgehend in das externe Prüflabor Labor28 (Labor28 AG, Berlin, Deutschland) zur Analyse transportiert.

2.2.3 Vitamin B6

Die Konzentration von Vitamin B6 (Pyridoxal-5-Phosphat) wurde im Serum in der High-Performance-Liquid-Chromatography-Anlage (HPLC) Fluoreszenzdetektor RF-551 (Shimadzu GmbH, Duisburg, Deutschland) bestimmt. Das Testkit „Vitamin B6, HPLC“ stammte von der Firma Immundiagnostik (Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland). Zuerst erfolgte ein Fällungsschritt, bei dem höhermolekulare Substanzen abgetrennt wurden. Nach der Zentrifugation wurde der Überstand abgenommen und das Derivatisierungsreagenz zugegeben und für 20 Minuten bei 60°C inkubiert, wobei das Vitamin B6 in ein fluoreszierendes Produkt umgesetzt wurde. Die Probe wurde auf 2 bis 8°C abgekühlt, zentrifugiert und in die HPLC injiziert. Die Trennung erfolgte mittels einer Reverse Phase Säule. Die Quantifizierung erfolgte über den Plasma Kalibrator und die Berechnung der Ergebnisse wurde über eine externe Standardmethode anhand der Integration der Peakflächen durchgeführt. Die Auswertung des Chromatogramms erfolgte mit Hilfe der Chromeleon®-Software Version 6.6 (Dionex Corporation, Sunnyvale, Kalifornien, USA). Der Referenzbereich der Vitamin-B6-Konzentration lag bei 4,6 bis 18,8 µg/l.

2.2.4 Vitamin B12

Die Bestimmung von Vitamin B12 erfolgte aus dem Serum in einem Architect System i2000® (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA) mit einer Chemielumineszenz-Mikropartikelenzym-Intrinsic-Faktor-Assay (CMIA). Die Analyse der Proben erfolgte taggleich. Zunächst wurde die Probe mit Vorbereitungsreagenzien gemischt und dann im Reaktionseinsatz mit dem Assayverdünnungsmittel und Intrinsic-Faktor beschichteten paramagnetischen Mikropartikeln gemischt. Das in der Probe vorhandene Vitamin B12 wurde an die Mikropartikel gebunden. Durch Zugabe von B12:Akridinium

markiertem Konjugat, einer Pre-Trigger- und Triggerlösung zum Reaktionsgemisch wurde eine Chemielumineszenzreaktion ausgelöst, die in relativen Lichteinheiten (RLE) gemessen wurde. Diese RLE waren der Vitamin-B12-Menge umgekehrt proportional. Der Hersteller dieses Testkits „Architect B 12 Reagenzienkit“ war Abbott Laboratories. Der Referenzbereich für Vitamin B12 lag zwischen 179 und 1162 pg/ml.

2.2.5 Folsäure

Die Bestimmung der Serumfolsäurekonzentration erfolgte in einem Architect System i2000® (Abbott Laboratories) mittels Chemielumineszenz-Mikropartikel-Immuno-Assay (CMIA). Als Testkit wurde die „Architect Folsäure Reagenz“ (Abbott Laboratories) verwendet. Über zwei Vorbereitungsschritte wurde die Freisetzung von Folsäure aus endogen Folsäure bindendem Protein vermittelt. Dann wurde der Probe mit Folsäure-bindungsprotein (FBP) beschichtete paramagnetische Mikropartikel und assay-spezifische Verdünnungsmittel zugegeben. Es erfolgte die Bindung der freien Folsäure an das FBP. Durch Waschen erfolgte die Entfernung von ungebundenem Material. Pteroylsäure:Akridinium markiertes Konjugat wurde zugegeben, das sich an die unbesetzten Stellen der mit FBP beschichteten Mikropartikel anlagerte. Durch Zugabe von Pre-Trigger- und Triggerlösung zum Reaktionsgemisch wurde eine Chemielumineszenzreaktion ausgelöst. Die dabei gemessenen relativen Lichteinheiten (RLE) waren der Folsäurekonzentration umgekehrt proportional. Der Referenzbereich von Folsäure lag über 2,7 ng/ml.

2.2.6 Biotin

Die Biotinbestimmung im Serum wurde mit dem „Ridascreen® Biotin“ (R-Biopharm AG, Darmstadt, Deutschland), einem Enzymbindungsassay im Mikrotiterplattenformat zur quantitativen Biotinbestimmung, durchgeführt: Als Grundlage galt Avidin, ein von Mikroorganismen gebildetes Protein, das eine sehr hohe Affinität zu Biotin besitzt. In die mit Avidin beschichtete Mikrotiterplatte wurden enzymmarkiertes Biotin (Konjugat) und die Serumprobe zugegeben. Freies und enzymmarkiertes Biotin konkurrierten um die Avidinbindungsstellen. Nicht gebundenes, enzymmarkiertes Biotin wurde anschließend in einem Waschschrift entfernt. Durch Zugabe von Substrat (Harnstoffperoxid) und Chromogen (Tetramethylbenzidin) erfolgte der Nachweis, indem das an Avidin

gebundene Konjugat das farblose Chromogen in ein blaues Endprodukt umwandelte. Ein Stoppreagenz führte zum Farbumschlag nach gelb. Die Extinktion, die der Biotinkonzentration umgekehrt proportional war, wurde mit einem Tecan Spectra (Tecan Group Ltd., Männedorf, Schweiz) photometrisch bei einer Wellenlänge von 450 nm gemessen. Die Biotinkonzentration wurde daraus mittels der Software RIDA[®]SOFT Win (R-Biopharm AG, Darmstadt, Deutschland) berechnet. Der Referenzbereich lag bei 100 bis 840 ng/l.

2.2.7 Homocystein

Die Homocysteinbestimmung im Plasma erfolgte in der High-Performance-Liquid-Chromatography-Anlage (HPLC) Fluoreszenzdetektor RF-551 (Shimadzu GmbH, Duisburg, Deutschland). In der Probenvorbereitung wurde durch einen Reduktionsschritt Homocystein aus seiner Proteinbindung freigesetzt und nach einem Fällungsschritt einer Vorsäulenderivatisierung (Präzipitationsreagenz) unterzogen. Der eigentliche Derivatisierungsschritt erfolgte mit einer Inkubationszeit von 10 Minuten bei 50 bis 55°C. Die Probe wurde rasch abgekühlt und in die HPLC injiziert, wo bei einem Fluss von 1,3 bis 1,7 ml/min, einer Extinktion von 385 nm und einer Emission von 515 nm die Signale von Homocystein über die Retentionszeiten identifiziert wurden. Die Chromatogramme wurden mittels der Chromeleon[®]-Software Version 6.6 (Dionex Corporation, Sunnyvale, Kalifornien, USA) ausgewertet. Der Hersteller des Testkit „Homocystein“ war die Firma Chromsystems (Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, München, Deutschland). Der Referenzbereich der Homocysteinkonzentration lag in einem Zielbereich unter 10 µmol/l für Risikopersonen (manifeste Gefäßerkrankung und/oder Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen) und unter 12 µmol/l für Gesunde. Für die statistischen Analysen wurde der Normbereich unter 12 µmol/l angesetzt.

2.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software Stata for Windows (Stata Corp., College Station, Texas, USA). Für die Konzentrationen von Vitamin B6, Vitamin B12, Folsäure, Biotin und Homocystein wurden Varianzanalysen durchgeführt, um ihre Abhängigkeit von den Faktoren Geschlecht, Spenderstatus (Erst- bzw. Wiederholungsspender), Einnahme von Vitaminen, Vegetarismus und Alkohol- und Nikotinkonsum zu untersuchen. Bei den weiblichen Spendern wurde zusätzlich der Einfluss der Einnahme von Ovulationshemmern geprüft. Eine Signifikanz lag bei $p < 0,05$ vor. Die statistische Auswertung und Ermittlung der Korrelationen erfolgte nach Pearson.

3 ERGEBNISSE

3.1 Vitaminstudie

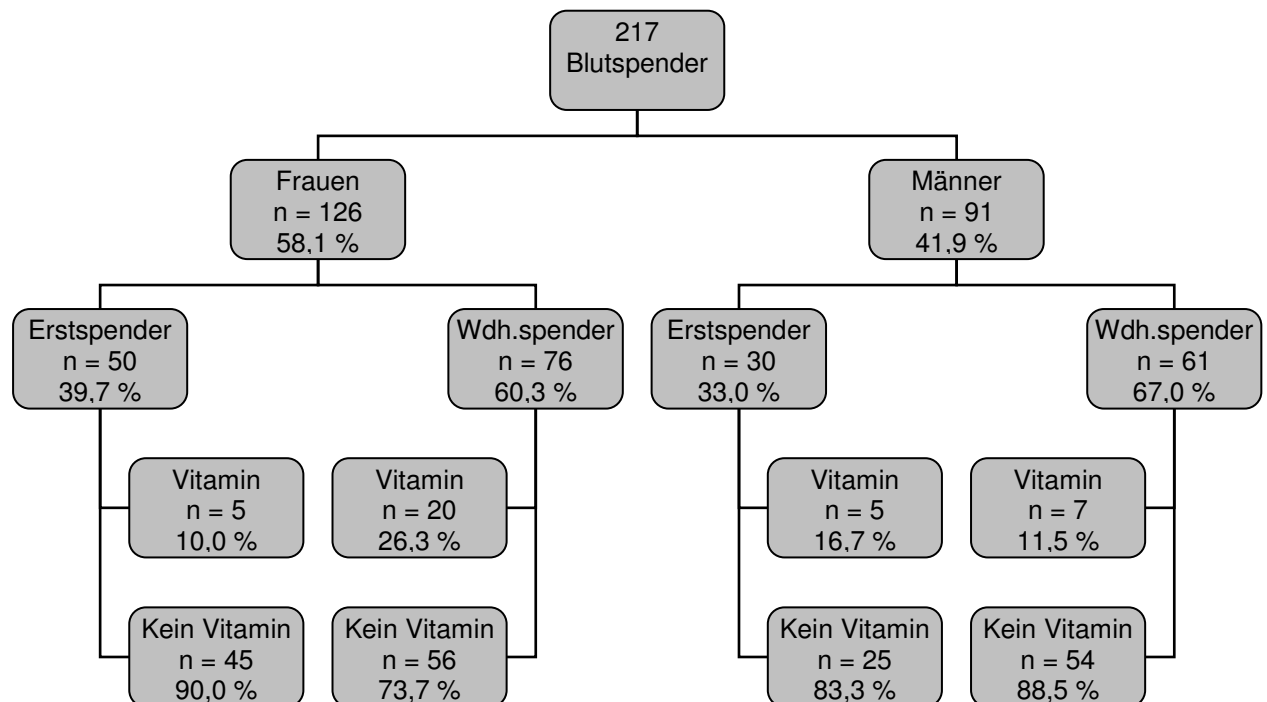
3.1.1 Studienteilnehmer

Von den 217 Vollblutspendern der Vitaminstudie waren 126 Frauen und 91 Männer. Der Anteil an Erstspendern lag bei 36,9 % (Frauen: 39,7 %, Männer: 33,0 %), an Wiederholungsspendern bei 63,1 % (Frauen: 60,3 %, Männer: 67,0 %).

Jeder Wiederholungsspender hatte durchschnittlich 2,0 vorausgegangene Spenden im Vorjahreszeitraum. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer betrug 32,3 Jahre.

Vitaminpräparate konsumierten 10,0 % der weiblichen Erstspender und 26,3 % der weiblichen Wiederholungsspender sowie 16,7 % der männlichen Erstspender und 11,5 % der männlichen Wiederholungsspender. Insgesamt lag der Anteil der Vitamin-supplementierung bei 17,1 % (Frauen: 19,8 %, Männer: 13,2 %, Erstspender: 12,5 %, Wiederholungsspender: 19,7 %). Der Großteil hatte dabei die ergänzende bilanzierte Diät HaemoPLUS eingenommen (Haemonetics GmbH, Rohrauerstr. 72, 81477 München). Eine Kapsel enthielt 10 mg Pyridoxalphosphat, 10 µg Cyanocobalamin, 600µg Folsäure, 75 µg Biotin, 400 mg Ascorbinsäure und 20 mg Eisen-II-Glukonat.

Abbildung 2: Studienteilnehmer der Vitaminstudie, Wdh.= Wiederholung



3.1.2 Vitaminkonzentration im Gesamtkollektiv der Vitaminstudie

Einen Überblick der durchschnittlichen Konzentrationen und Standardabweichungen von Vitamin B6, Vitamin B12, Folsäure und Biotin aller Vollblutspender der Vitaminstudie gibt die Abbildung 3 unter Berücksichtigung des Spenderstatus, des Geschlechts und der Supplementierung von Vitaminpräparaten. Durchschnittlich lagen alle Vitaminkonzentrationen im oder über dem Normbereich unabhängig von Spenderstatus, Geschlecht oder Vitaminsupplementierung. Ein Vitaminmangel zeigte sich bei einigen Blutspendern, die keine Vitaminpräparate einnahmen. Bei den Spendern mit Vitamineinnahme fanden sich keine Vitaminkonzentrationen unterhalb des Normbereiches.

Abbildung 3: Übersicht der Vitaminkonzentrationen; Mittelwert \pm Standardabweichung; fettgedruckt: Vitaminkonzentration außerhalb des Normbereichs

Vitamin	Normbereich	Geschlecht	Erstspender		Wiederholungsspender	
			Vitamin	kein Vitamin	Vitamin	kein Vitamin
Vitamin B6 [$\mu\text{g/l}$]	4,6 - 18,8	Männer	19,7 \pm 11,6	14,2 \pm 9,5	16,7 \pm 11,5	15,8 \pm 8,6
		Frauen	36,7 \pm 39,9	14,7 \pm 8,0	21,1 \pm 18,2	13,5 \pm 10,0
Vitamin B12 [pg/ml]	179 – 1162	Männer	339,4 \pm 77,5	347,0 \pm 155,2	386,9 \pm 167,6	319,0 \pm 98,1
		Frauen	301,8 \pm 124,3	324,0 \pm 151,5	377,9 \pm 245,6	285,8 \pm 128,2
Folsäure [ng/ml]	> 2,7	Männer	8,1 \pm 4,0	7,6 \pm 4,1	9,5 \pm 4,7	7,0 \pm 3,5
		Frauen	10,6 \pm 5,5	8,0 \pm 3,1	11,3 \pm 5,4	7,8 \pm 3,8
Biotin [ng/l]	100 – 840	Männer	331,2 \pm 384,2	386,2 \pm 229,1	467,3 \pm 239,8	375,1 \pm 181,1
		Frauen	622,0 \pm 241,9	416,1 \pm 219,1	572,2 \pm 275,6	430,0 \pm 222,9

3.1.3 Vitaminkonzentration und Altersverteilung

Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 32,3 Jahre. Die Altersverteilung reichte von 18 bis 68 Jahren. In Abbildung 4 sind die Vitaminkonzentrationen in Abhängigkeit zum Alter dargestellt. Dazu wurden die Blutspender in Altersgruppen eingeteilt. In den einzelnen Altersgruppen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Vitaminspiegel.

Abbildung 4: Vitaminkonzentrationen: Mittelwert \pm Standardabweichung in Abhängigkeit zum Alter des Blutspenders

Lebensalter [Jahre]	Mittelwert [Jahre]	Anzahl n	Vitamin B6 [$\mu\text{g/l}$]	Vitamin B12 [pg/ml]	Folsäure [ng/ml]	Biotin [ng/l]
Gesamt						
18-68	32,3	217	15,9 \pm 12,1	322,4 \pm 145,7	8,0 \pm 4,0	424,9 \pm 228,9
18-27	22,5	98	17,2 \pm 10,0	312,9 \pm 144,1	8,4 \pm 3,9	439,5 \pm 229,3
28-37	32,2	55	18,2 \pm 15,6	308,0 \pm 95,4	8,4 \pm 4,3	403,5 \pm 256,6
38-47	42,5	37	13,1 \pm 13,1	364,8 \pm 216,2	7,0 \pm 3,5	423,5 \pm 201,8
48-57	52,4	23	8,9 \pm 4,4	323,3 \pm 105,0	7,1 \pm 4,5	410,0 \pm 205,7
> 57	64,8	4	18,9 \pm 12,0	352,3 \pm 149,1	10,0 \pm 2,5	459,0 \pm 264,6

3.1.4 Vitaminkonzentration und Spendehäufigkeit

Die Vitaminspiegel der Erstspender und der Wiederholungsspender unterschieden sich nicht signifikant. In Abbildung 5 sind die entsprechenden Vitaminkonzentrationen in Abhängigkeit zu den vorausgegangenen Blutspenden im Vorjahreszeitraum angegeben. Pro Blutspende im Jahr erhöhte sich der Vitaminspiegel von Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure signifikant. Die Biotinkonzentration erhöhte sich nicht signifikant (siehe Abbildung 6).

Abbildung 5: Vitaminkonzentrationen: Mittelwert \pm Standardabweichung in Abhängigkeit zur Blutspendeanzahl im Vorjahreszeitraum

Spendeanzahl im Vorjahr	Spenderanzahl n	Vitamin B6 [$\mu\text{g/l}$]	Vitamin B12 [pg/ml]	Folsäure [ng/ml]	Biotin [ng/l]
0 =Erstspender	80	16,2 \pm 13,4	330,7 \pm 146,1	8,0 \pm 3,7	414,3 \pm 237,8
0 = Wdh.-spender*	10	10,6 \pm 4,1	268,3 \pm 89,1	6,7 \pm 3,7	465,3 \pm 241,1
1	41	13,7 \pm 9,2	280,7 \pm 124,9	7,9 \pm 3,9	465,3 \pm 241,1
2	45	16,8 \pm 10,8	320,9 \pm 122,5	7,8 \pm 4,7	416,9 \pm 220,9
3	24	17,5 \pm 16,4	353,4 \pm 226,7	8,6 \pm 3,8	419,1 \pm 201,5
4	11	16,3 \pm 12,6	380,1 \pm 120,1	9,8 \pm 4,8	498,1 \pm 249,4
5	6	21,0 \pm 6,9	366,8 \pm 89,2	7,9 \pm 4,2	349,5 \pm 259,3

*letzte Blutspende vor > 1 Jahr

Abbildung 6: Änderung des Vitaminspiegels pro Spende/ Jahr

Parameter	Änderung/ Wiederholungsspende	Signifikanz p
Vitamin B6	+ 1,7 [µg/l]	0,04
Vitamin B12	+ 27,4 [pg/ml]	0,01
Folsäure	+ 0,7 [ng/ml]	0,03
Biotin	+ 9,7 [ng/l]	0,6

3.1.5 Vitamin B6

Die Vitamin-B6-Konzentration war unter Vitaminsubstitution signifikant höher (14,6 zu 22,2 µg/l, $p= 0,0002$). Es zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit vom Geschlecht und vom Spenderstatus der Teilnehmer. Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Abbildung 3 dargestellt.

Die Häufigkeit eines Vitamin-B6-Mangels wurde durch den Spenderstatus nicht signifikant beeinflusst: 65,6 % der Erst- und Wiederholungsspender hatten ohne Vitaminsupplementierung Vitamin-B6-Werte im Normbereich. Bei 26,7 % der Erst- und Wiederholungsspender lagen die Werte oberhalb des Normbereiches. Ein Vitamindefizit fand sich bei 7,8 % der Spender ohne Vitaminsupplementierung. Tendenziell stieg die Häufigkeit erniedrigter Werte bei Wiederholungsspendern, vor allem bei Frauen an. Dies war aber nicht signifikant. In Abbildung 7 ist die Häufigkeitsverteilung der Vitaminskonzentration ohne Vitaminsupplementierung dargestellt.

Abbildung 7: Häufigkeit (absolut n und relativ %) von erniedrigten, normalen und erhöhten Vitamin-B6-Konzentrationen ohne Vitaminsupplementierung; Vergleich zwischen Geschlecht und Spenderstatus

Vitamin-B6-Spiegel		erniedrigt		normal		erhöht	
Spendestatus	Geschlecht	< 4,6 µg/l		4,6 - 18,8 µg/l		> 18,8 µg/l	
Erstspender	Gesamt	4	5,7 %	47	67,1 %	19	27,1 %
	Weiblich	2	4,4 %	32	71,1 %	11	24,4 %
	Männlich	2	8,0 %	15	60,0 %	8	32,0 %
Wdh.-spender	Gesamt	10	9,1 %	71	64,6 %	29	26,4 %
	Weiblich	8	14,3 %	35	62,5 %	13	23,2 %
	Männlich	2	3,7 %	36	66,7 %	16	29,6 %

Nikotin- und Alkoholkonsum bewirkten signifikante Veränderungen der Vitamin-B6-Konzentration: Es zeigte sich eine Erhöhung des Vitaminspiegels bei täglichem oder je Woche mehrfachem Alkoholkonsum (14,9 zu 20,0 µg/l, $p= 0,006$) und ein Absinken des Vitaminspiegels bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern (17,6 zu 13,5 µg/l, $p= 0,01$).

Keine signifikanten Veränderungen bestanden bei vegetarischer Ernährung ($p> 0,2$) und oraler Kontrazeption ($p> 0,5$).

Abbildung 8: Einfluss des Alkohol- und Nikotinkonsums auf Vitamin B6; Mittelwert \pm Standardabweichung [µg/l]

		Vitamin	Kein Vitamin	Gesamt	Signifikanz p
Alkoholkonsum	Ja	29,8 \pm 33,1	17,8 \pm 7,7	20,0	0,006
	Nein	20,1 \pm 15,9	13,8 \pm 9,2	14,9	
Nikotinkonsum	Ja	13,6 \pm 10,0	13,5 \pm 9,9	13,5	0,01
	Nein	28,1 \pm 24,0	15,2 \pm 7,7	17,6	

3.1.6 Vitamin B12

Die Vitamin-B12-Konzentration war unter Vitaminsupplementierung signifikant höher (364,1 zu 313,8 pg/ml, $p < 0,05$). Die Darstellung dieser Ergebnisse ist der Abbildung 3 zu entnehmen. Es zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit vom Geschlecht und vom Spenderstatus.

Die Häufigkeit eines Vitamin-B12-Mangels wurde durch den Spenderstatus nicht signifikant beeinflusst: 91,4 % der Erstspender hatten ohne Vitaminsupplementierung Werte im Normbereich. Bei Wiederholungsspender waren es 88,2 %. Eine Überschreitung der oberen Normgrenze gab es nicht. Insgesamt wiesen 10,6 % (8,6 % Erst- und 11,8 % Wiederholungsspender) der Blutspender, die keine Vitaminpräparate eingenommen hatten, einen Vitamin-B-12-Mangel auf.

Abbildung 9: Häufigkeit (absolut n und relativ %) von erniedrigten und normalen Vitamin-B12-Konzentrationen ohne Vitaminsupplementierung; Vergleich zwischen Geschlecht und Spenderstatus

Vitamin-B12-Spiegel		erniedrigt		normal	
Spenderstatus	Geschlecht	< 179 pg/ml		179 – 1162 pg/ml	
Erstspender	Gesamt	6	8,6 %	64	91,4 %
	Weiblich	3	6,7 %	42	93,3 %
	Männlich	3	12,0 %	22	88,0 %
Wdh.-spender	Gesamt	13	11,8 %	97	88,2 %
	Weiblich	11	19,6 %	45	80,4 %
	Männlich	2	3,7 %	52	96,3 %

Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva bewirkte signifikant niedrigere Vitamin-B12-Werte (372,5 pg/ml zu 253,1 pg/ml, $p < 0,0001$).

Keine signifikanten Veränderungen zeigten sich bei vegetarischer Ernährung ($p > 0,6$), Nikotin- und Alkoholkonsum ($p > 0,1$ und $p > 0,5$).

Abbildung 10: Einfluss oraler Kontrazeption auf Vitamin B12; Mittelwert \pm Standardabweichung [pg/ml]

		Vitamin	Kein Vitamin	Gesamt	Signifikanz p
Orale Kontrazeption	Ja	269,5 \pm 91,7	248,7 \pm 95,9	253,1	< 0,0001
	Nein	463,6 \pm 285,2	351,8 \pm 155,0	372,5	

3.1.7 Folsäure

Die Folsäurekonzentration war unter Vitaminsupplementierung signifikant höher (10,4 zu 7,6 ng/ml, $p= 0,0001$), wie in Abbildung 3 im Einzelnen ersichtlich ist. Es zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit vom Geschlecht und vom Spenderstatus.

Die Häufigkeit eines Folsäuremangels wurde durch den Spenderstatus nicht signifikant beeinflusst. Der überwiegende Teil der Erst- und Wiederholungsspender hatte ohne Vitamineinnahme Folsäurewerte im Normbereich, bei Männern zu 100 %, bei Frauen zu 95,6 % (Erstspender) und 98,2 % (Wiederholungsspender). Es wiesen somit insgesamt 2,7 % der weiblichen Blutspender ein Folsäuredefizit auf.

Abbildung 11: Häufigkeit (absolut n und relativ %) von erniedrigten und normalen Folsäurekonzentrationen ohne Vitaminsupplementierung; Vergleich zwischen Geschlecht und Spenderstatus

Folsäure-Spiegel		erniedrigt		normal	
Spenderstatus	Geschlecht	$\leq 2,7$ ng/ml		$> 2,7$ ng/ml	
Erstspender	Gesamt	2	2,9 %	68	97,1 %
	Weiblich	2	4,4 %	43	95,6 %
	Männlich	0		25	100 %
Wdh.-spender	Gesamt	1	0,9 %	109	99,1 %
	weiblich	1	1,8 %	55	98,2 %
	männlich	0		54	100 %

Nikotinkonsum bewirkte eine signifikant niedrigere Folsäurekonzentration (7,2 zu 8,7 ng/ml, $p < 0,01$). Die einzelnen Werte sind der Abbildung 12 zu entnehmen. Keine signifikanten Veränderungen zeigten sich bei vegetarischer Ernährung ($p > 0,2$), Alkoholkonsum ($p > 0,7$) und oraler Kontrazeption ($p > 0,3$).

Abbildung 12: Einfluss des Nikotinkonsums auf die Folsäurekonzentration; Mittelwert \pm Standardabweichung [ng/ml]

		Vitamin	Kein Vitamin	Gesamt	Signifikanz p
Nikotinkonsum	Ja	8,1 \pm 3,9	7,0 \pm 3,4	7,2	< 0,01
	Nein	12,0 \pm 5,2	7,9 \pm 3,6	8,7	

3.1.8 Biotin

Die Biotinkonzentration war unter Vitaminsupplementierung signifikant höher (526,5 zu 404,0 ng/l, $p < 0,01$). Es zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit vom Geschlecht: Frauen hatten höhere Biotinkonzentrationen als Männer (455,2 zu 382,8 ng/l, $p = 0,0349$). Die Werte sind in Abbildung 3 dargestellt. Bezüglich des Spenderstatus zeigte sich keine Signifikanz.

Die Häufigkeit eines Biotinmangels wurde durch den Spenderstatus nicht signifikant beeinflusst: 91,7 % der Erst- und Wiederholungsspender hatten ohne Vitamineinnahme Biotinwerte im Normbereich. Die Häufigkeiten einer Unter- und Überschreitung lagen bei 2,2 % und 6,1 % (siehe Abbildung 13). Der signifikante geschlechtsspezifische Unterschied bezüglich der Höhe der Biotinkonzentration spiegelte sich nicht in der Häufigkeit eines Mangels oder Überschuss wider.

Abbildung 13: Häufigkeit (absolut n und relativ %) von erniedrigten, normalen und erhöhten Biotinkonzentrationen ohne Vitaminsupplementierung; Vergleich zwischen Geschlecht und Spenderstatus

Biotin-Spiegel		erniedrigt		normal		erhöht	
Spendestatus	Geschlecht	< 100 ng/l		100 – 840 ng/l		> 840 ng/l	
Erstspender	gesamt	2	2,9 %	63	90,0 %	5	7,1 %
	weiblich	1	2,2 %	41	91,1 %	3	6,7 %
	männlich	1	4,0 %	22	88,0 %	2	8,0 %
Wdh.-spender	gesamt	2	1,8 %	102	92,7 %	6	5,5 %
	weiblich	1	1,8 %	51	91,1 %	4	7,1 %
	männlich	1	1,9 %	51	94,4 %	2	3,7 %

Vegetarische Ernährung ($p > 0,7$), Nikotinkonsum ($p > 0,3$), Alkoholkonsum ($p > 0,1$) und die Einnahme oraler Kontrazeptiva ($p > 0,2$) bewirkten keine signifikante Veränderung der Biotinkonzentration.

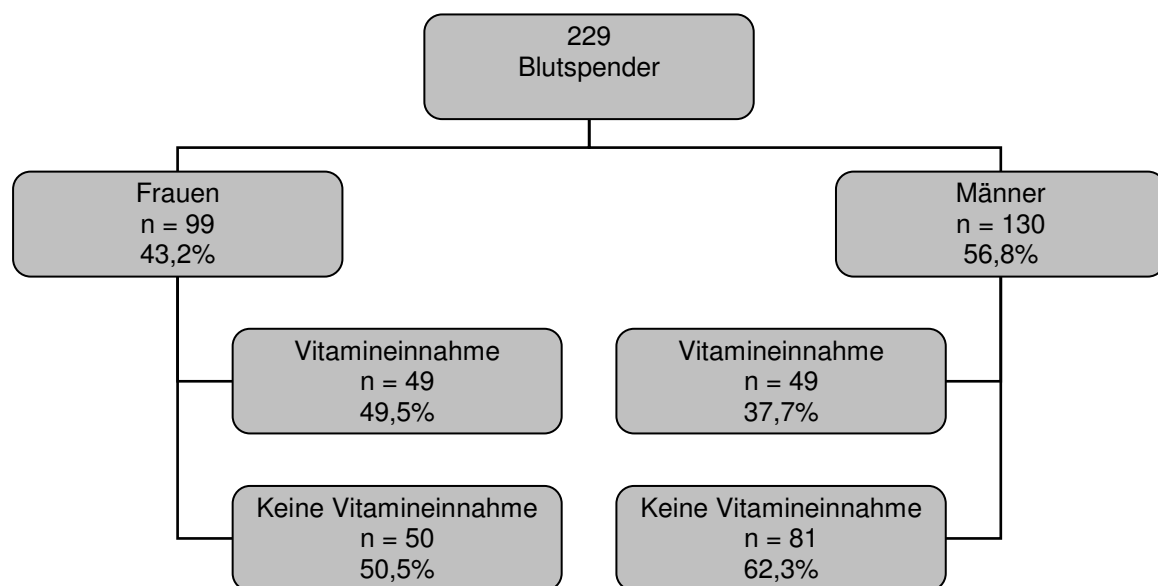
Die bis hier vorgelegten Ergebnisse der Vitaminstudie wurden zwischenzeitlich publiziert (siehe Publikationsliste).

3.2 Homocysteinestudie

3.2.1 Studienteilnehmer

Von den 229 Blutspendern der Homocysteinestudie waren 99 Frauen und 130 Männer. Es hatten 98 Blutspender Vitamine eingenommen, überwiegend die ergänzende bilanzierte Diät HaemoPLUS. 131 Blutspender nahmen keine Vitaminpräparate ein. Den Hauptanteil der Teilnehmer stellten mit 94,3 % Wiederholungsspenden dar. Durchschnittlich gingen der Spende 2,6 Blutspenden im Vorjahreszeitraum voraus. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 35,0 Jahre.

Abbildung 14: Studienteilnehmer der Homocysteinestudie



3.2.2 Homocysteinkonzentration

Im Mittel lag die Homocysteinkonzentration im Plasma der Blutspender bei 13,0 µmol/l. Die Höhe des Homocysteinspiegels variierte mit dem Geschlecht: Es zeigten sich bei Männern sowohl signifikant höhere Konzentrationen gegenüber Frauen (14,3 µmol/l zu 11,2 µmol/l, $p > 0,0001$, siehe Abbildung 15) als auch eine höhere Prävalenz einer Hyperhomocysteinämie. So waren bei insgesamt 73,1 % der Männer und 30,3 % der Frauen die Homocysteinwerte oberhalb des Referenzwertes von 12,0 µmol/l. Dies ist in der Abbildung 16 dargestellt.

Abbildung 15: Homocysteinkonzentration in Abhängigkeit vom Geschlecht; Mittelwert \pm Standardabweichung

Referenzbereich		Homocystein	Signifikanz
		<12,0 $\mu\text{mol/l}$	p
Mittelwert gesamt		13,0 \pm 3,9	
Geschlecht	Frauen	11,2 \pm 3,0	0,0001
	Männer	14,3 \pm 4,0	

Abbildung 16: Häufigkeit (absolut n und relativ %) normaler und erhöhter Homocysteinkonzentrationen, Vergleich zwischen Geschlecht und Vitaminsupplementierung

Homocystein-Spiegel		normal		erhöht	
Geschlecht	Geschlecht	< 12,0 $\mu\text{mol/l}$		\geq 12,0 $\mu\text{mol/l}$	
Frauen	gesamt	69	69,7 %	30	30,3 %
	Vitamin	37	75,5 %	12	24,5 %
	Kein Vitamin	32	64,0 %	18	36,0 %
Männer	gesamt	35	26,9 %	95	73,1 %
	Vitamin	17	34,7 %	32	65,3 %
	Kein Vitamin	18	22,2 %	63	77,8 %

Der Blutspenderstatus hatte keine signifikanten Auswirkungen ($p > 0,8$). Tendenziell wiesen Erstspender höhere Vitaminkonzentrationen und geringere Homocysteinkonzentrationen als Wiederholungsspende auf.

Mit der Supplementierung von Vitaminen ergaben sich signifikant niedrigere Homocysteinwerte (11,9 $\mu\text{mol/l}$ zu 13,8 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,0098$, siehe Abbildung 17). Die Prävalenz einer Hyperhomocysteinämie ($>12 \mu\text{mol/l}$) war bei einer Vitaminsupplementierung geringer und lag bei Frauen mit Vitamineinnahme bei 24,5 % und ohne Vitamineinnahme bei 36,0 %. Bei Männern lagen 65,3 % (mit Vitamineinnahme) und 77,8 % (ohne Vitamineinnahme) der Homocysteinwerte oberhalb des Normbereiches (siehe Abbildung 16).

Eine Korrelation der Homocysteinkonzentration zur Höhe der einzelnen Vitaminkonzentration ergab sich unabhängig von einer Vitaminsupplementierung nicht. Im Durchschnitt zeigte sich folgende Korrelation: Zu Vitamin B6 $r = -0,1841$, zu Vitamin B12 $r = -0,2295$ und zu Folsäure $r = -0,3799$.

Abbildung 17: Homocysteinkonzentration in Abhängigkeit vom Spenderstatus und Vitaminsupplementierung; Mittelwert \pm Standardabweichung

	Referenzbereich	Homocystein	Signifikanz
		< 12,0 $\mu\text{mol/l}$	p
	Mittelwert gesamt	13,0 \pm 3,9	
Spenderstatus	Erstspender	10,7 \pm 2,5	> 0,8
	Wdh.	13,1 \pm 4,0	
Vitamineinnahme	Ja	11,9 \pm 3,4	0,0098
	Nein	13,8 \pm 4,2	

Nikotinkonsum hatte signifikanten Einfluss auf den Homocysteinspiegel. Raucher wiesen höhere Homocysteinkonzentrationen im Blutplasma auf als Nichtraucher (14,0 zu 12,0 $\mu\text{mol/l}$, $p=0,0156$).

Alkoholkonsum beeinflusste den Homocysteinspiegel nicht signifikant ($p>0,3$). Eine vegetarische Ernährungsweise führte zu keinen signifikanten Veränderungen der Homocysteinkonzentration ($p>0,3$).

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva bewirkte keine signifikante Änderung der Homocysteinkonzentration ($p>0,2$). Mit und ohne Vitaminsupplementierung lagen die Homocysteinwerte bei den Frauen mit oraler Kontrazeption unter der 12- $\mu\text{mol/l}$ -Grenze.

Abbildung 18: Homocysteinkonzentrationen in Abhängigkeit von Ernährungs- und Lebensweise; Mittelwert \pm Standardabweichung; fettgedruckt: Konzentration außerhalb des Normbereichs bzw. signifikant

	Referenzbereich	Homocystein	Signifikanz
		<12,0 $\mu\text{mol/l}$	p
	Mittelwert gesamt	13,0 \pm 3,9	
Vegetarier	Ja (n=37)	11,6 \pm 2,8	> 0,3
	Nein (n=192)	13,2 \pm 4,1	
Raucher	Ja (n=109)	14,0 \pm 4,7	0,0156
	Nein (n=120)	12,0 \pm 2,8	
Alkohol	Ja (n=102)	12,5 \pm 3,3	> 0,3
	Nein (n=126)	13,2 \pm 4,2	
„Pille“	Ja (n=29)	10,3 \pm 2,2	> 0,2
	Nein (n=37)	11,1 \pm 3,0	

3.2.3 Einfluss der Lebens- und Essgewohnheiten auf die Vitaminkonzentration

Im Untersuchungsteil „Vitaminstudie“ wurden bereits die Vitaminkonzentrationen bei Blutspendern in Abhängigkeit zum Spenderstatus ermittelt (siehe Abbildung 7, Abbildung 9 und Abbildung 11).

Zur besseren Vergleichbarkeit zwischen Blutspendern mit und ohne Vitamineinnahme wurden in der „Homocysteinestudie“ bei nahezu gleicher Gruppenstärke dieser Sachverhalt bei den für die Erythropoese relevanten Vitaminen B6, B12 und Folsäure nochmals untersucht und die Lebens- und Essgewohnheiten bei der Auswertung berücksichtigt. Je 49 Frauen und Männer hatten ein Vitaminpräparat konsumiert (überwiegend HaemoPLUS; siehe auch Abbildung 14). Die ermittelten durchschnittlichen Konzentrationen sind zusammengefasst in der Abbildung 19 dargestellt.

Die Supplementierung von Vitaminen führte zu signifikant höheren Konzentrationen von Vitamin B6 (15,7 zu 30,0 µg/l, $p < 0,0001$), Vitamin B12 (295,2 zu 375,1 pg/ml, $p = 0,004$) und Folsäure (7,4 zu 11,6 ng/ml, $p < 0,0001$).

Signifikant höhere Vitamin-B6-Spiegel fanden sich bei regelmäßigen, maßvollen Alkoholkonsum (18,5 µg/l zu 26,0 µg/l, $p = 0,0331$). Nikotinkonsum führte zu signifikant niedrigeren Folsäurekonzentrationen (10,6 zu 7,7 ng/ml, $p = 0,0002$).

Keine signifikanten Einflüsse auf die Vitaminkonzentrationen hatte der Spenderstatus, vegetarische Ernährung, das Geschlecht und orale Kontrazeption, sowie Nikotinkonsum auf die Vitamin-B6- und Vitamin-B12-Konzentration und Alkoholkonsum auf die Vitamin-B12- und Folsäurekonzentration.

Abbildung 19: Mittelwert \pm Standardabweichung der Homocysteinstudie; fettgedruckt: Konzentration außerhalb des Normbereichs

	Vitamin	Vitamin B6 [$\mu\text{g/l}$]	Vitamin B12 [pg/ml]	Folsäure [ng/ml]	Homocystein [mmol/l]
Konzentration	<i>Normbereich</i>	<i>4,6 – 18,8</i>	<i>179 – 1162</i>	<i>> 2,7</i>	<i>< 12,0</i>
	Gesamt	21,8 \pm 17,8	329,4 \pm 181,9	9,2 \pm 4,6	13,0 \pm 3,9
Geschlecht	Männer	21,0 \pm 17,1	316,3 \pm 149,6	8,4 \pm 4,4	14,3 \pm 4,0
	Frauen	22,9 \pm 18,7	346,6 \pm 216,7	10,2 \pm 4,7	11,2 \pm 3,0
Wiederholungs-spender	ja	21,4 \pm 17,6	328,7 \pm 185,0	9,1 \pm 4,6	13,1 \pm 4,0
	nein	27,9 \pm 21,3	340,5 \pm 121,9	10,2 \pm 4,4	10,7 \pm 2,5
Vegetarier	ja	27,2 \pm 18,9	330,5 \pm 126,7	11,2 \pm 4,2	11,6 \pm 2,8
	nein	20,8 \pm 17,5	329,2 \pm 191,4	8,8 \pm 4,6	13,2 \pm 4,1
Nikotin	ja	18,5 \pm 16,6	308,1 \pm 123,1	7,7 \pm 4,1	14,0 \pm 4,7
	nein	24,8 \pm 18,4	348,7 \pm 221,0	10,6 \pm 4,6	12,0 \pm 2,8
Alkohol	ja	26,0 \pm 19,6	358,0 \pm 230,9	10,2 \pm 4,4	12,5 \pm 3,3
	nein	18,5 \pm 15,5	306,6 \pm 126,7	8,4 \pm 4,6	13,2 \pm 4,2
„Pille“	ja	27,7 \pm 22,2	307,2 \pm 249,5	10,5 \pm 4,8	10,3 \pm 2,2
	nein	23,3 \pm 19,5	389,1 \pm 307,8	10,6 \pm 5,0	11,1 \pm 3,0
Vitamin	ja	30,0 \pm 20,3	375,1 \pm 241,3	11,6 \pm 4,8	11,9 \pm 3,4
	nein	15,7 \pm 12,7	295,2 \pm 108,8	7,4 \pm 3,5	13,8 \pm 4,2

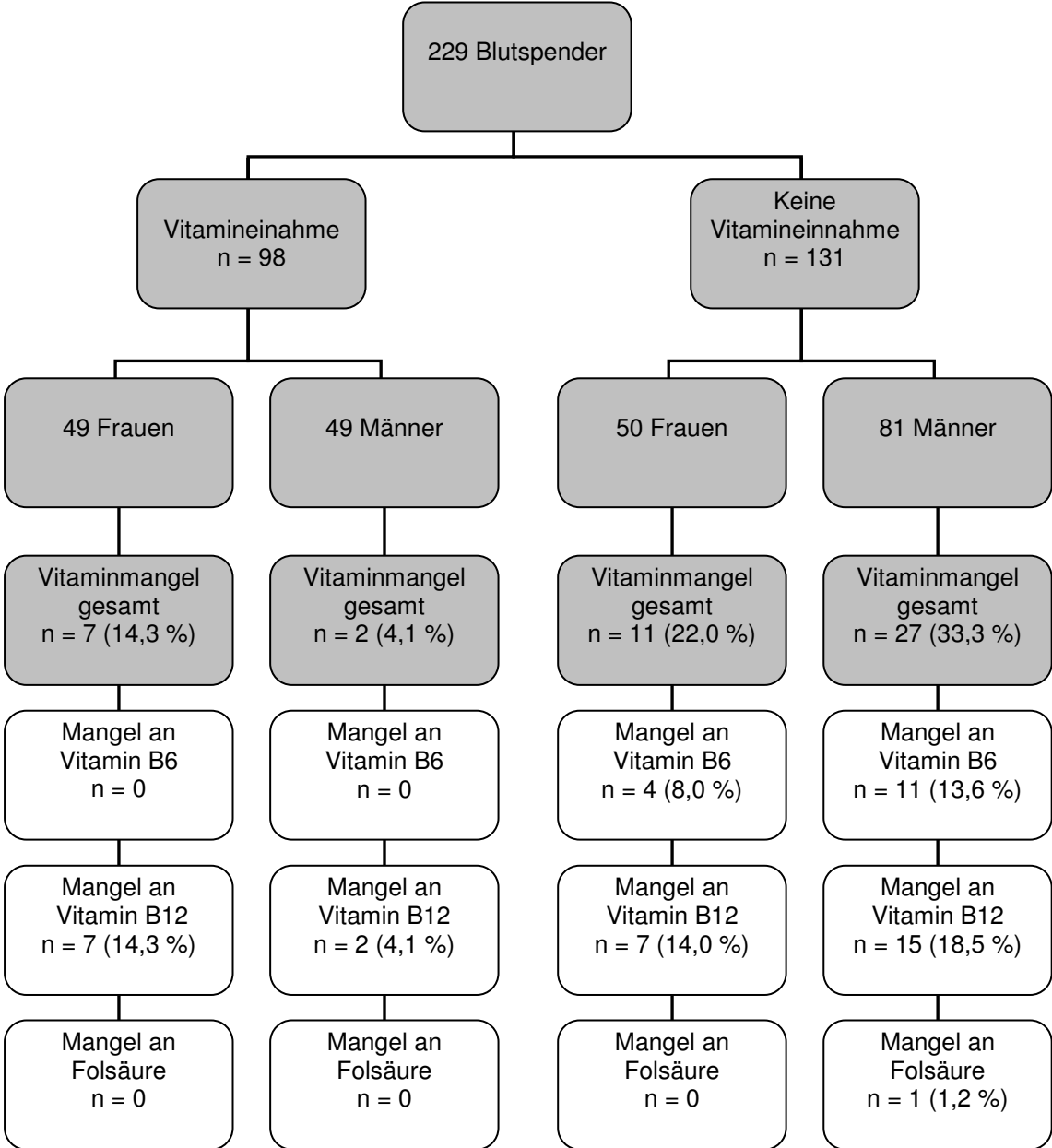
3.2.4 Vitaminsupplementierung und Vitaminmangel in der Homocysteinstudie

Bei keinem Blutspender mit Vitaminsupplementierung konnte ein Vitamin-B6-Mangel nachgewiesen werden, alle Werte lagen im oder über dem Normbereich. Ohne Vitamineinnahme wiesen 11,5 % der Blutspender (4 Frauen, 11 Männer) ein Vitamin-B6-Defizit auf.

Ein Vitamin-B12-Mangel fand sich bei 9,2 % (7 Frauen, 2 Männer) der Blutspender mit Vitamineinnahme und 16,5 % (7 Frauen, 15 Männer) der Spender ohne Vitamineinnahme.

Alle Frauen hatten Folsäurekonzentrationen im Normbereich. Insgesamt lag der Anteil eines Folsäuremangels bei 0,8 % (1 Mann, entsprechend 1,2 % der Männer) ohne Vitamineinnahme. Mit Vitaminsupplementierung fand sich kein Folsäuredefizit.

Abbildung 20: Verteilungsschema der Vitamindefizite, Homocysteinstudie



4 DISKUSSION

Es existieren eine Vielzahl von Studien zum Eisenstatus der Bevölkerung (Hallberg, 1999, Milman et al., 1998, Skikne et al., 1990) und insbesondere von Blutspendern (Alvarez-Ossario et al., 2000, Boulton, 2004, Nadarajan et al., 2008, Punnonen und Rjamäki, 1999, Radtke et al., 2004), aber nur wenige zu deren Vitaminstatus (Booth et al., 1998, Cafolla et al., 2000).

Analysen zur Vitaminzufuhr sind für die Mehrzahl der europäischen Länder zwar vorhanden, beschreiben aber den Mangel an Vitaminen vor allem bei älteren Menschen (Clarke et al., 2004, Flicker et al., 2006, Haller, 1999, Haller et al. 1996, Herrmann, 2001, Lowik et al., 1992, Rajan et al., 2002, Selhub et al., 2000). Die Aussagekraft zum tatsächlichen Vitaminstatus für weitere Risikogruppen, zum Beispiel Schwangere und Blutspender, ist aufgrund der unvollständigen Datenlage eingeschränkt (Biesalski et al., 2003, Booth et al. 1998, Cafolla et al., 2000, Candito et al., 2008, Flynn et al., 2003). Auch in Industriestaaten unterschreiten Teile der Bevölkerung die empfohlenen Vitaminzufuhrdosen signifikant und können einen Vitaminmangelstatus entwickeln (Biesalski et al., 2003, Brussard et al., 1997, de Carvalho et al., 1996, Flynn et al., 2003, Hercberg et al., 1991, Mataix et al., 2003, Planells et al., 2003, Sichert-Hellert et al., 2001 und 2006, Schulze et al., 2001, Volkert und Stehle, 1999). Dies gilt insbesondere für die Vitamine B6, B12 und Folsäure. Andererseits können mit einer exogenen Zufuhr die Serumspiegel dieser Vitamine und ihrer Metaboliten auch bei Risikogruppen normalisiert werden (Desouza et al., 2002, Quinlivan et al., 2002, Rajan et al., 2002, Seal et al., 2002, Wolters et al., 1998).

In der Vitaminstudie untersuchten wir bei Erst- und Wiederholungsvollblutspendern die Serumkonzentrationen der wasserlöslichen Vitamine B6, B12, Folsäure und Biotin in Abhängigkeit vom Status als Erst- und Wiederholungsspender, von Ess- und Lebensgewohnheiten sowie der Einnahme von Vitaminpräparaten.

Erstspender mit Einnahme von Vitaminpräparaten hatten keinen Vitaminmangel. Die Gruppe der Erstspender ohne Vitaminsupplementierung kann als repräsentative Bevölkerungsgruppe gewertet werden, da hier schwerwiegende Erkrankungen und vorangegangene Blutspenden keinen Einfluss auf den Vitaminhaushalt hatten. Die Prävalenzen eines Vitaminmangels bei diesen Erstspendern betragen in unserer

Vitaminstudie im Einzelnen: Biotin 2,9 % (männlich 4,0 %/ weiblich 2,2 %), Vitamin B6 5,7 % (männlich 8,0 %/ weiblich 4,4 %), Vitamin B12 8,6 % (männlich 12,0 %/ weiblich 4,3 %) und Folsäure 2,9 % (männlich 0 %/ weiblich 4,4 %). Als Vitaminmangel galt hierbei ein gemessener Wert unterhalb des Referenzbereiches.

Zahlreiche Studien stellten Vitaminmangelzustände als Folge einer unzureichenden Vitaminzufuhr auch in Industrieländern fest. In einer großen südspanischen Studie an 3.390 Menschen im Alter von 25 bis 60 Jahren konnte ein Vitamin-B1-Mangel in 6,4 % und ein Vitamin-B2-Mangel in 5,3 % der Population entdeckt werden, obwohl die tägliche Vitaminzufuhr die mittlere spanische Zufuhr übertraf. Die Autoren schlussfolgerten, dass unzureichende Vitaminspiegel in der Bevölkerung häufig sind und in ihrer medizinischen Bedeutung unterschätzt werden (Mataix et al., 2003). Eine weitere Untersuchung an 3.528 Probanden im gleichen Gebiet befasste sich mit der Zufuhr und Blutkonzentration der B-Vitamine B6, B12 und Folsäure. Es fanden sich unakzeptable Blutspiegel bei 24,3 % der Studienteilnehmer für Vitamin B6, bei 10,9 % für Vitamin B12 und bei 42,4 % für Folsäure, obwohl auch hier die tägliche Vitaminzufuhr überwiegend den Empfehlungen der RDA entsprach. Die für diese Vitamine von der RDA empfohlene Tageszufuhr lag unter zwei Drittel des Tagesbedarfs bei 13,7 % (Vitamin B6), 3,9 % (Vitamin B12) und 23,0 % (Folsäure) der Probanden (Planells et al., 2003).

In einer französischen Arbeit im Rahmen des ESVITAF-Projektes (de Carvalho et al., 1996) wurden 337 gesunde Erwachsene mittleren Alters hinsichtlich ihres Vitaminstatus untersucht. Mit Ausnahme von Vitamin A und Vitamin C zeigten sich für die Mehrzahl der Vitamine niedrige Blutspiegel mit dem Risiko eines Vitaminmangels. Besonders ausgeprägt waren ein Vitamin-B6-Mangel mit einer Prävalenz von 15 %/20 % (Männer/ Frauen) und ein Vitamin-D-Mangel mit einer Prävalenz von 13 %/15 %. Bei weniger als 5% der Teilnehmer lag ein Mangel an den Vitaminen B1, B6, B12, Folsäure, A, C und E vor.

In weiteren Studien lagen die Prävalenzen für einen Vitamin-B6-Mangel zwischen 5,7 % (1993; 1988 noch 23,3 %) im Rahmen der europäischen SENECA-Studie (Haller, 1999, Haller et al., 1996), 16 % im niederländischen EFCOSUM-Projekt (Brussard et al., 1997) und 57 % in der älteren Bevölkerung der Niederlande (Lowik et al., 1992). Somit deckte sich die Prävalenz eines Vitamin-B6-Mangels bei den Erstspendern unserer

Untersuchung (5,7 % - männlich 8,0 %/weiblich 4,4 %) mit den Daten der SENECA-Studie von 1993 und lag im europäischen Vergleich im unteren prozentualen Bereich. In einer ähnlichen Untersuchung an Blutspender in Australien fand sich dagegen kein Vitamin-B6-Mangel bei den Erstspendern (Booth et al., 1998).

Angaben zur Prävalenz eines Vitamin-B12-Mangels speziell bei Blutspendern existieren bisher nicht. Für Risikogruppen, wie alte Menschen, variierten die Prävalenzen deutlich und wurden mit 2,7 % (Haller, 1999), 8 % (Clarke et al., 2004), 21 % (Stanger et al., 2005) und 30 % (Wolters et al., 2004) angegeben.

Wir fanden bei 8,6 % der Erstspender einen Vitamin-B12-Mangel mit dem überwiegenden Anteil bei Männern (12,0 % gegenüber 4,3 % bei Frauen).

Die SENECA-Untersuchungen zum Vitaminmangel an 1.175 Patienten im Alter über 70 Jahre aus zehn europäischen Ländern ermittelten Prävalenzen eines Defizits für Vitamin B12 von 7,3 % und für Folsäure von 0,3 % (Haller, 1996). In der zuvor genannten australischen Studie an 1.776 Erstblutspendern mit einem Durchschnittsalter von 31,5 Jahren wiesen 6,8 % erniedrigte Folsäure- und 13,0 % erniedrigte Vitamin-B1-Spiegel auf (Booth et al., 1998). In der italienischen Untersuchung an 201 Erstspendern wurde ein mittlerer Serumfolsäurespiegel von 5 ng/ml und ein Folsäuremangel bei 9,9 % der Spender ermittelt (Cafolla et al., 2000). Die Gruppe der Charité-Erstspender der Vitaminstudie hatte einen mittleren Serumfolsäurespiegel von 7,4 ng/ml. Ein Mangel wurde ausschließlich bei 4,4 % der weiblichen Erstspender ermittelt. Auf alle Erstspender bezogen lag die Prävalenz mit 2,9 % im internationalen Vergleich im unteren Bereich.

Die niedrigeren Konzentrationen bei den italienischen Blutspendern waren auf eine vitaminärmere Ernährung zurückzuführen, die bei 73 % der italienischen Spender mittels Fragebogen ermittelt werden konnte (Cafolla et al., 2000). Der höhere Anteil eines Folsäuremangels bei Frauen, wie wir ihn ermittelt haben, geht vermutlich auf die Beobachtung zurück, dass nur maximal 5 bis 10 % der Frauen die empfohlene Tageszufuhr von 400 µg erreichten (Brussard et al. 1997, Biesalski et al., 2003). In der DONALD-Studie an deutschen Kindern und Jugendlichen müsste in der Altersstufe der 15- bis 18-Jährigen die Hälfte der Teilnehmer (vor allem Mädchen) ein Vitaminpräparat einnehmen, um 80 % der EU-RDA an Folsäure zu decken (Sichert-Hellert, 2006). Die Zufuhr an diesem Vitamin war von frühester Kindheit an (2- bis 4-Jährige) bis zum Teenager-Alter (13- bis 15-Jährige) unzureichend (Sichert-Hellert et al., 2001). Auch in

der deutschen EPIC-Studie zur Vitaminaufnahme nahmen Frauen durchschnittlich nur 196 µg Folsäure am Tag zu sich (Schulze, 2001). In den USA konnte die Prävalenz eines Folsäuremangels im Serum durch Folsäureanreicherung des Trinkwasser von 18,4 % (1988-1994) auf 0,8 % (1999/2000) und zuletzt auf 0,2 % (2001/2002) gesenkt werden und die mittlere Folsäurekonzentration der Erythrozyten erhöhte sich deutlich (Ganji et Kafai, 2006).

Ein Biotinmangel war bei Ausschluss von Schwangerschaft, Therapie mit Antikonvulsiva oder Fettsäurehemmer und Enzymmangel selten (Zempleni et Mock, 1999), konnte jedoch bei Risikogruppen bis zu 12 % nachgewiesen werden (Watanabe et al., 1998). In der japanischen Untersuchung mit 2.004 Studienteilnehmern im Alter von 17 bis 77 Jahren betrug der mittlere Serumbiotinspiegel 230 ng/l in der Referenzgruppe und unterschritt den mittleren Serumbiotinspiegel der Erstspender dieser Vitaminstudie von 405 ng/l (Watanabe et al., 1998). Trotz dieses höheren Serumspiegels fand sich bei 2,9 % unserer Erstspender ein Biotinmangel mit Biotinwerten unter 100 ng/l.

Die Erstspender der Charité wurden im Mittel für die Vitamine B6, B12, Biotin und Folsäure normgerecht getestet und hatten im Vergleich zu anderen Ländern einen günstigen Vitaminstatus. Aufgrund der hohen interindividuellen Varianz sind Vitaminmangelzustände trotzdem häufig und reichten in dieser Studie von 2,9 % für Biotin und Folsäure, 5,7 % für Vitamin B6 und bis 8,6 % für Vitamin B12. Bei den Wiederholungsspendern ohne Vitaminsupplementierung lagen die Prävalenzen für einen Vitamin-B6- und Vitamin-B12-Mangel mit 9,1 % und 11,8 % höher, während die Prävalenzen für einen Folsäure- und Biotinmangel mit 0,9 % und 1,8 % niedriger waren. Diese Unterschiede waren aber nicht signifikant.

Auch im zweiten Teil dieser Studie, der Homocysteinestudie, ergaben sich ohne Vitaminsupplementierung Vitaminmangelzustände bei den Blutspendern mit Prävalenzen von 11,5 % für Vitamin B6, 16,8 % für Vitamin B12 und 0,1 % für Folsäure, wobei hier keine Differenzierung zwischen Erst- und Wiederholungsspendern erfolgte und Wiederholungsspender in der Homocysteinestudie den Hauptanteil (94,3 %) bildeten.

Änderungen der Ernährungsgewohnheiten in den letzten Jahren verstärken das Risiko eines Vitaminmangels und schließen zunehmend auch jüngere Menschen mit ein. In

der großen DONALD-Studie über 15 Jahre an 787 Kindern konnte gezeigt werden, dass seit 1994 die Ernährung kalorienreicher und vitaminärmer geworden ist und dieser Trend weiter anhält (Sichert-Hellert et al., 2001). Diese Ergebnisse bestätigte eine amerikanische Arbeit, in der ebenfalls eine Abnahme der Vitaminzufuhr zugunsten hochkalorischer Nahrung beschrieben wurde (Kant, 2000). In der deutschen EPIC-Studie in Potsdam mit 1.032 Männern und 898 Frauen zeigte sich, dass Männer im Mittel die empfohlenen Tagesdosen für die Vitamine B6 und B12 erreichen und Frauen im Mittel die empfohlenen Tagesmengen für Vitamin B12 erreichen und für Vitamin B6 unterschreiten. Bei 10 % der Männer wurde die Vitamin-B6-Tagesdosis um 40 % und bei 25 % der Männer die Vitamin-B12-Tagesdosis um 50 % mit dem hohen Risiko eines Vitaminmangels unterschritten. Bei 10 % der Frauen wurde die Vitamin-B6-Tagesdosis um 50 % und die Vitamin-B12-Dosis sogar um 75 % unterschritten. Zusätzlich wurde ein Unterschreiten der Vitamin-B12-Tagesdosis um 50 % bei weiteren 15 % der Frauen beobachtet (Schulze et al., 2001).

Neben der Ernährung beeinflussten Rauchen und Alkoholkonsum den Vitaminhaushalt (van der Berg et al., 2002). Wir hatten in unseren Untersuchungen signifikant höhere Vitamin-B6-Spiegel (14,9 zu 20,0 µg/l, $p= 0,006$) bei häufigem Alkoholkonsum und signifikant niedrigere Folsäurespiegel (8,7 zu 7,2 ng/ml, $p< 0,01$) und Vitamin-B6-Spiegel (372,5 zu 253,1 pg/ml, $p= 0,01$) bei Rauchern nachgewiesen und bestätigen damit frühere Untersuchungen. Auch in der Homocysteinestudie verhielt es sich ähnlich: Signifikant höhere Vitamin-B6-Spiegel fanden sich bei regelmäßigem, maßvollem Alkoholkonsum (18,5 µg/l zu 26,0 µg/l, $p= 0,0331$). Nikotinkonsum hatte niedrigere Folsäurekonzentrationen zur Folge (10,6 ng/ml zu 7,7 ng/ml, $p= 0,0002$). Ebenfalls geringer, aber nicht signifikant war die Vitamin-B6-Konzentration bei Nikotinkonsum (24,8 zu 18,5 µg/l, $p= 0,1$).

Ein höherer Vitamin-B6-Spiegel wurde neben maßvollem Bierkonsum auch bei moderatem Konsum anderer alkoholischer Getränke gefunden, die kein Vitamin B6 enthalten (Wein, Schnaps). Anscheinend ist Alkohol geeignet, die Resorption von Vitamin B6 aus der Nahrung zu erhöhen (Mataix et al., 2003, van der Berg et al., 2002). Dennoch erhöhte exzessiver Alkoholkonsum das Risiko eines Vitaminmangels, vor allem für Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure, vermutlich durch eine vitaminärmere

Ernährung und Schleimhautatrophien mit verminderter Vitaminresorption (Kuntzer, 2002, van der Berg et al., 2002, van Engelan et al. 2003).

Dagegen führte Nikotinkonsum zu einer Verminderung der Resorption von Folsäure, abhängig von der Intensität des Rauchens und somit zu signifikant niedrigeren Folsäurekonzentrationen bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern (van der Berg et al., 2002, Cafolla et al., 2000, Mansoor et al., 1997, Piyathilake et al., 1994). So hatten 42 % der Raucher trotz Folsäureaufnahme entsprechend der RDA eine geringere Serumkonzentration als Nichtraucher und benötigten circa die dreifache Menge der RDA, um im Mittel die Werte von Nichtrauchern zu erreichen (Piyathilake et al., 1994). In den Studien von Ortega et al. (2004) und Tröbs et al. (2002) lagen die Serumfolsäurekonzentrationen bei Rauchern im Mittel bei 16,6 und 17,1 ng/ml, verglichen zu 18,4 und 18,7 ng/ml bei Nichtrauchern. Zusätzlich ernährten sich Raucher häufig vitaminärmer als Nichtraucher (Mansoor et al., 1997, Piyathilake et al., 1994). Mit einer durchschnittlichen Folsäureaufnahme von 159,1 bis 252,0 µg am Tag lagen Raucher teilweise signifikant hinter der Folsäuretageszufuhr von Nichtrauchern mit 181,0 bis 318,0 µg (Ortega et al., 2004, Tröbs et al., 2002).

Auch der Biotinhaushalt wurde durch Nikotin beeinflusst, indem der Biotinstoffwechsel beschleunigt ablief. Dabei kam es zur vermehrten Ausscheidung von Stoffwechselprodukten im Urin und zu reduzierten Serumbiotinkonzentrationen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Biotinminderversorgung (Sealey et al., 2004). Wir konnten in unserer Untersuchung keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Biotinkonzentration und dem Nikotinkonsum feststellen.

Die Blutspenderinnen der Charité mit oraler Kontrazeption hatten signifikant niedrigere Vitamin-B12-Spiegel (372,5 zu 253,1 pg/ml, $p= 0,0001$) im Vergleich ohne orale Kontrazeption. Dies bestätigte die Ergebnisse einer früheren Studie, in der 219 Frauen (156 ohne und 60 mit oraler Kontrazeption) auf Vitamin B6, Vitamin B12, Folsäure und Homocystein untersucht wurden. Hier zeigte sich ein signifikant niedrigerer Vitamin-B12-Spiegel bei oraler Kontrazeption (278 zu 429 pg/ml). Auch für Vitamin B6 ergaben sich signifikant niedrigere Konzentration (24,2 zu 32,9 µmol/l), während sich keine signifikanten Unterschiede bei der Folsäure- und Homocysteinkonzentration fanden (Lussana et al., 2003). In einer anderen Studie wiesen 13 % der Frauen unter der

Einnahme von oralen Kontrazeptiva eine Serumkonzentration von Vitamin B12 unter 179 pg/ml auf, in der Kontrollgruppe waren es 0 % (Sütterlin et al., 2003).

Die Reduzierung des Vitamin-B12-Spiegels bei oraler Kontrazeption zeigte keine Abhängigkeit vom Östrogengehalt des Medikaments und trat auch bei Zufuhr von Östrogenen in sehr kleinen Mengen ein. Andererseits wurde dieser Effekt bei Frauen in der Menopause mit Hormonersatztherapie nicht beobachtet, sodass der genaue Wirkungsmechanismus unbekannt ist (Sütterlin et al., 2003). In einer Untersuchung von Shojania (1982) lagen bei oraler Kontrazeption die Vitamin-B12- und Folsäurekonzentrationen signifikant niedriger gegenüber der Vergleichsgruppe. Dabei wurde der reduzierte Vitamin-B12-Gehalt nicht direkt durch die Wirkung des Medikaments, sondern durch eine Malabsorption des Vitamins verursacht. Dagegen wurde der Folsäuremetabolismus unmittelbar durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva beeinflusst, mit verminderten Folsäurekonzentrationen in Serum und Erythrozyten, und vermehrter Ausscheidung von Abbauprodukten im Urin (Shojania, 1982). Auch eine Untersuchung von Areekul et al. (1977) wies bei Frauen mit oraler Kontrazeption niedrigere Vitamin-B12- und Folsäurespiegel nach, doch waren die Unterschiede nicht signifikant.

In einer weiteren Studie lag die Vitamin-B6-Konzentration mit oraler Kontrazeption signifikant niedriger. Für Folsäure und Vitamin B12 ergaben sich keine signifikanten Veränderungen (Stegers-Theunissen et al., 1992). In einer Untersuchung zu den Auswirkungen oraler Kontrazeption auf den Vitamin-B6-Haushalt über einen Zeitraum von sechs Monaten fand sich eine Reduktion der Vitamin-B6-Konzentration vom 1. bis 3. Monat der Einnahme und ein Angleichen an die Ausgangswerte nach sechs Monaten, sodass kein bleibender Einfluss auf den Vitamin-B6-Haushalt bestand (van der Vange et al., 1989). In der hier vorgelegten Untersuchung an den Blutspenderinnen der Charité zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Konzentrationen von Vitamin B6, Folsäure und Biotin durch orale Kontrazeption. Einzig für Vitamin B12 war der Unterschied signifikant.

Als Risikofaktor für das Entstehen eines Vitaminmangels wurde in der Literatur eine vegetarische und vor allem vegane Ernährung bewertet. Ein Vitamin-B12-Mangel wurde häufig beschrieben und fand sich bei 28,8 % (Waldmann et al., 2004), 49,7 % (Waldmann et al., 2005), 58,0 % (Geisel et al., 2005) bis 92,0 % (Obeid et al., 2002) der

Veganer. Bei Vegetariern, die noch Milch- und Eierzeugnisse verzehren, lag der Anteil eines Vitamin-B12-Mangels bei 77,0 %, während er bei normaler Ernährung bei 11,0 % lag (Obeid et al., 2002). Die Konzentration war mit durchschnittlich 130 pmol/l bei Veganern und 187 pmol/l bei Vegetariern signifikant niedriger als in der Normalbevölkerung (Waldmann et al. 2005). Zum Vergleich: Die in dieser Studie an Blutspendern ermittelten durchschnittlichen Konzentrationen lagen ohne Vitamin-supplementierung zwischen 285,8 und 347,0 pmol/l, und damit deutlich höher.

Der Vitamin-B12-Spiegel korrelierte umgekehrt zur Dauer der veganen Ernährung und lag nach 10 Jahren unter 250 pmol/l bei 66,7 % der Vegetarier und 100 % der Veganer (Waldmann et al. 2004 und 2005).

Die Aufnahme von Vitamin B6 scheint auch mit veganer Ernährung ausreichend zu sein und lag in einer Studie von Waldmann et al. (2006) im Mittel bei 2,83 mg am Tag. Nur 4 % der Studienteilnehmer unterschritten die empfohlene Tagesdosis.

In der hier vorgelegten Untersuchung an den Charité-Blutspendern wurden keine signifikanten Einflüsse durch vegetarische oder vegane Ernährung auf den untersuchten Vitaminhaushalt festgestellt. Der geringe Anteil an Vegetariern in dieser Studie könnte ursächlich für dieses Ergebnis sein, bei höherem Anteil könnten sich signifikante Veränderungen der Vitaminkonzentrationen darstellen. Nur 8,8 % der Studienteilnehmer der Vitaminstudie waren Vegetarier. Von denen ernährten sich 73,7 % ausschließlich vegetarisch, die anderen 26,3 % aßen gelegentlich Fisch. Vegan ernährte sich kein Studienteilnehmer. Zudem sind immer mehr Lebensmittel, vor allem Fruchtsäfte und Milchdrinks mit Vitaminen angereichert, wodurch auch Vegetarier besser mit Vitaminen versorgt werden.

Die Supplementierung von Vitaminen gewinnt in der Bevölkerung zunehmend an Bedeutung. Bereits bei Jugendlichen im Alter zwischen 15 und 18 Jahren nahmen 7,1 % der Mädchen und 8,0 % der Jungen Vitaminpräparate zu sich (Sichert-Hellert et al., 2006). Es zeigte sich, dass sich dadurch die Vitaminspiegel signifikant erhöhen und die Prävalenzen eines Vitaminmangels reduziert werden. Nach Vitaminsupplementierung waren in unseren Untersuchungen die Serumkonzentrationen von Folsäure, Vitamin B6, Vitamin B12 und Biotin signifikant höher.

Die These, dass durch Blutspenden ein Vitaminmangel vor allem an den Erythropoese relevanten Vitaminen entstehen könnte, konnte in der vorgelegten Untersuchung nicht

bestätigt werden. Bei allen untersuchten Vitaminen fanden sich keine signifikanten Unterschiede der mittleren Vitaminspiegel der Wiederholungsspender zu denen der Erstspender. Der Anteil der weiblichen Wiederholungsspender mit erniedrigtem Spiegel für Vitamin B6 und Vitamin B12 war jedoch im Vergleich zu weiblichen Erstspendern höher. Diese Unterschiede waren nicht signifikant und im Wesentlichen dadurch erklärbar, dass in beiden Gruppen zahlreiche Spender mit aktuellen Vitaminspiegeln in unmittelbarer Nähe des Normwertes lagen. Innerhalb der Gruppe der Wiederholungsspender zeigte sich keine Korrelation zwischen der Spendehäufigkeit und einem Absinken der Vitaminspiegel. Der beim Blutspenden entstandene Blutverlust scheint zu gering, um für eine Senkung der Vitaminkonzentrationen relevant zu sein. Insgesamt ergab sich sogar ein Anstieg der Vitaminkonzentration mit zunehmender Spendeanzahl (signifikant für Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure, nicht signifikant für Biotin), möglicherweise aufgrund eines stärker ausgeprägten Gesundheitsbewusstseins bei Wiederholungsspendern gegenüber Erstspendern mit der Folge einer erhöhten Vitaminzufuhr.

Zur Gewährleistung einer forcierten Erythropoese bei Vollblutspendern ist ein guter Vitaminstatus zu fordern. Bei zunehmend schlechter werdender Versorgung mit Vitaminen durch die Ernährung (energiereicher, nährstoff- und vitaminärmer) und den hohen Prävalenzen an Vitaminmangeln sollte insbesondere bei Blutspendern in regelmäßigen Abständen der Vitaminstatus kontrolliert werden, um einer Verarmung der Vitamine rechtzeitig mit entsprechender Supplementierung entgegenzuwirken und somit eine optimale Erythropoese zu gewährleisten. Bei einer Eisenmangelanämie sollte daher neben Eisen auch Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure sowie Vitamin C (erhöht die Resorptionsquote von Eisen) supplementiert werden, um die Blutbildung zu fördern.

Die Rolle der Homocysteinkonzentration bei bestimmten Erkrankungen wird schon seit geraumer Zeit untersucht. Bereits Rudolf Virchow befasste sich im 19. Jahrhundert mit diesem Thema (McCully, 2005). Der Homocysteinmetabolismus läuft über die essentielle Aminosäure Methionin. Dieser Zyklus endet in der Remethylierung von Homocystein zu Methionin. Diese Reaktion wird durch eine Vitamin B12 abhängige Synthase katalysiert, welche Tetrahydrofolsäure (aktive Form der Folsäure) als Co-Substrat nutzt, indem sie den Kohlenstoff für diesen Schritt liefert (Jacobsen et al.,

2005). In einem alternativen Prozess wird Homocystein in Anwesenheit von Serin durch β -Kondensation in Cystathionin umgewandelt. Diese Reaktion wird wiederum durch eine Vitamin B6 abhängige Synthase katalysiert (Jacobsen et al., 2005). Somit lassen sich mögliche Abhängigkeiten zwischen Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure und der Homocysteinkonzentration erklären.

Eine Hyperhomocysteinämie wurde als ein unabhängiger Risikofaktor für zahlreiche pathologische Ereignisse insbesondere im kardiovaskulären Bereich beschrieben und war für bis zu 10 % der kardiovaskulären Ereignisse verantwortlich (Booth und Wang, 2000, Fowler, 2005, Selhub und D'Angelo, 1998), meist als Folge eines Vitamin-B6-, Vitamin-B12- oder Folsäuremangels oder eines genetischen Defektes im Homocystein-stoffwechsel (Selhub und D'Angelo, 1998). Auch hier waren die Meinungen und Ergebnisse vielfältig. So wurde eine Hyperhomocysteinämie als Ursache dieser Ereignisse nicht bewiesen und wurde auch als Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen oder für den Mangel an Vitamin B6, Vitamin B12 oder Folsäure angesehen (Fowler, 2005).

Da das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in linearer Dosis-Wirkungs-Beziehung ab einem Homocystein von 9 $\mu\text{mol/l}$ anstieg und ab 12 $\mu\text{mol/l}$ zelltoxische Konzentrationen erreicht wurden, ist es das Ziel, einen Wert unter 10 $\mu\text{mol/l}$ zu erreichen und somit das kardiovaskuläre Risiko um bis zu 25 % zu minimieren (Stanger et al., 2004). Mit der Reduktion von Homocystein um 3 $\mu\text{mol/l}$ ließ sich das kardiovaskuläre Risiko um 20 % senken (Herrmann, 2005), sodass ab einer kritischen Konzentration von 12 $\mu\text{mol/l}$ eine Vitaminsupplementierung (Folsäure, B6, B12) angeraten wurde (Booth und Wang, 2000, Herrmann, 2001, Stanger et al., 2004).

In einer Fallkontrollstudie wurden 750 Patienten mit gesicherten Gefäßschädigungen und 800 gesunde Probanden verglichen. Dabei entsprach ein Homocysteinspiegel über der 80. Perzentile der Kontrollgruppe (entsprechend über 12,1 $\mu\text{mol/l}$) in Kombination mit einer Folsäurekonzentration unter der 10. Perzentile (entsprechend einer Folsäurekonzentration der Erythrozyten= RBC-Folat unter 513 nmol/l) und einer Vitamin-B6-Konzentration unter der 20. Perzentile (unter 23,3 nmol/l) als unabhängiger Risikofaktor. Bei den männlichen Studienteilnehmern lag die durchschnittliche Homocystein-konzentration bei 11,7 $\mu\text{mol/l}$ in der Fallgruppe und 10,2 $\mu\text{mol/l}$ in der Kontrollgruppe, bei den weiblichen Teilnehmern lagen die Werte bei 10,2 $\mu\text{mol/l}$ in der Fallgruppe und

8,6 $\mu\text{mol/l}$ in der Kontrollgruppe (Robinson et al., 1998) Es bestanden also deutlich höhere Homocysteinwerte in den Fallgruppen und niedrigere Durchschnittswerte bei Frauen gegenüber Männern.

In einer ähnlichen Untersuchung an Patienten mit atherosklerotischen Schäden der Herzkranzgefäße lag die mittlere Homocysteinkonzentration in der Fallgruppe bei 14,33 $\mu\text{mol/l}$ gegenüber 11,99 $\mu\text{mol/l}$ in der Kontrollgruppe. Der prozentuale Anteil der Probanden mit einer Hyperhomocysteinämie über 14 $\mu\text{mol/l}$ war mit 62,7 % in der Fallgruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe (37,3 %). Eine Erhöhung des Homocysteins um 1 $\mu\text{mol/l}$ entsprach einem relativen Risiko (RR) von 1,07, eine Erhöhung um 5 $\mu\text{mol/l}$ erhöhte das relative Risiko auf 1,4 und eine Konzentration über 14 $\mu\text{mol/l}$ verdoppelte das relative Risiko auf 2,03 (Gravina-Taddei et al., 2005). In den Untersuchungen von Stanger et al. (2004) wurden bei 40 % der Patienten mit vaskulären Ereignissen eine Hyperhomocysteinämie über 12 $\mu\text{mol/l}$ festgestellt.

Im Vergleich zwischen Patienten mit einem ersten Myokardinfarkt und gesunden Probanden zeigte sich in der Fallgruppe im Mittel eine um 11 % höhere Homocystein-konzentration mit einer Odds Ratio von 1,35. In der Fallgruppe waren die Konzentrationen von Folsäure und Vitamin B6 im Verhältnis zur Kontrollgruppe geringer (Verhoef et al., 1996).

Aus den Daten der Framingham-Herz-Studie zeigte die Höhe der Homocystein-konzentration keine Assoziation zur Hypertonie-Inzidenz, aber ein hoher Homocystein-spiegel erhöhte das Risiko für Herzversagen sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Es gab eine signifikante positive Korrelation zwischen der linksventrikulären Größe und der Höhe des Homocysteinspiegels bei Frauen, während bei Männern kein Zusammen-hang bestand (Sundstrom et Vasan, 2005).

In der VISP-Studie konnte bei Schlaganfallpatienten der Homocysteinspiegel durch die Supplementierung von B-Vitaminen gesenkt werden. Dies hatte aber keine signifikanten Effekte auf das Re-Schlaganfallrisiko, Infektionen oder Tod (Schwammenthal et Tanne, 2004).

Auch ein prä- und postnataler Einfluss des Homocysteins wurde beschrieben und reichte bis zu schwerwiegenden Neuralrohrdefekten (Obeid et Herrmann, 2005). Mit dem Anstieg der Homocysteinkonzentration nahm bei Schwangeren das Risiko für einen Neuralrohrdefekt des Embryos und für eine Präeklampsie zu (Herrmann, 2001). In einer Fallkontrollstudie mit 77 Frauen zwischen 17 und 42 Jahren mit elektivem Abort

bei Neuralrohrdefekt (Fallgruppe) und 61 Frauen zwischen 20 und 43 Jahren mit normaler Schwangerschaft (Kontrollgruppe) fanden sich in der Fallgruppe signifikant niedrigere Folsäure-, Vitamin-B6- und Vitamin-B12-Konzentrationen und signifikant höhere Homocysteinwerte als in der Kontrollgruppe. Die niedrigeren Vitaminspiegel waren prädisponierend für eine Hyperhomocysteinämie und das Risiko eines Neuralrohrdefekts. Ein genetischer Polymorphismus hatte nur geringen Einfluss. Daher wurde die präventive Supplementierung von Folsäure, und zusätzlich von Vitamin B6 und Vitamin B12, angeraten (Candito et al., 2008).

Bei Älteren führte der Mangel an B-Vitaminen (insbesondere B6, B12 und Folsäure) vermutlich über einen Homocysteinanstieg und einem damit erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zum Verlust kognitiver Hirnfunktionen (Selhub et al., 2000).

In der hier vorgelegten Untersuchung an den Blutspendern der Charité wurde von gesunden Probanden ausgegangen, die die Tauglichkeitsuntersuchung zur Blutspende bestanden hatten. Von der Blutspende werden Risikogruppen wie Schwangere, Patienten nach Myokardinfarkt, Apoplex oder thrombotischen Gefäßverschlüssen und Personen über 68 Jahre generell ausgeschlossen. Somit sind Aussagen bezüglich des Risikos für Ereignisse durch Gefäßschäden oder Schwangerschaftskomplikationen in diesem Zusammenhang nicht möglich gewesen.

In der Gesamtbevölkerung wiesen je nach Datenlage 5 bis 16,5 % (Booth et Wang, 2000, Stanger et al., 2004; Kant, 2000, Green et Miller, 2005) eine Hyperhomocysteinämie auf, bei Senioren sogar 17,4 % (60- bis 70-jährige Frauen, Wolters et al., 2003) bis 30 %/ 40 % (Booth et Wang, 2000; Essama-Tjani et al., 2000).

Auffallend war die hohe Prävalenz einer Hyperhomocysteinämie bei den in dieser Studie eingeschlossenen Charité-Blutspendern. 30,3 % der Frauen und 73,1 % der Männer wiesen Homocysteinkonzentrationen über 12 $\mu\text{mol/l}$ auf. Dies ergab eine durchschnittliche Prävalenz von 54,6 %. Eine mögliche Erklärung für diese hohe Prävalenz ist, dass bei den zuvor genannten Ergebnissen anderer Studien eine Hyperhomocysteinämie teilweise erst ab Konzentrationen über 14 $\mu\text{mol/l}$ angesetzt wurde und sich somit geringere prozentuale Anteile ergaben. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Prävalenz der Hyperhomocysteinämie zeigten sich auch in der absoluten Höhe der Homocysteinwerte. Für Männer lag die mittlere Konzentration in dieser Studie mit 14,3 $\mu\text{mol/l}$ signifikant höher ($p= 0,0001$) gegenüber

einer Durchschnittskonzentration von 11,2 µmol/l bei den Frauen. Somit blieben die Frauen im Mittel unter der kritischen Marke von 12 µmol/l, während die Männer diesen Wert deutlich überschritten.

Der Einfluss der Vitamine, insbesondere Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 auf den Homocysteinspiegel wurde in der Literatur kontrovers diskutiert und die Ergebnisse verschiedener Studien reichten von signifikanten Einfluss durch alleinige Supplementierung von Folsäure oder Vitamin B6 oder Vitamin B12, über eine Kombination aus zwei der Vitamine bis hin zu einer Kombination aus allen drei Vitaminen.

Folsäure erzielte in mehreren Untersuchungen eine signifikante Reduktion des Homocysteinspiegel um 10 bis 25 % (Pietrzik et Brönstrup, 1998, Desouza et al., 2002, Ganji et Kafai, 2006, Graham et O'Callaghan, 2002, Robinson et al., 1998). Mit Einführung der Folsäureanreicherung des Trinkwassers in den USA reduzierte sich die durchschnittliche Homocysteinkonzentration um 16,8 % von 9,5 µmol/l (1988-1994) auf 7,9 µmol/l (2001/02) (Ganji et Kafai, 2006). In anderen Studien ergab sich durch Folsäuresupplementierung der Hauptanteil an einer Senkung des Homocysteins, aber durch weitere Vitamine konnte die Reduktion noch höher ausfallen. So führte die zusätzliche Supplementierung von Vitamin B12 nochmals zu 7 % geringeren Homocysteinwerten (Clarke et Armitage, 2000, McKinley, 2000). In einer Placebo kontrollierten Studie über vier Wochen konnte durch Supplementierung von 400 µg Folsäure (Gruppe A), 400 µg Folsäure mit 6 µg Vitamin B12 (Gruppe B) und 400 µg Folsäure mit 400 µg Vitamin B12 (Gruppe C) in allen Gruppen eine signifikante Homocysteinsenkung erzielt werden. Die Reduktion betrug 11 % in Gruppe A, 15 % in Gruppe B und 18 % in Gruppe C (Brönstrup et al., 1998). Verhoef et al. (1996) beschrieben den Einfluss der Remethylierung von Homocystein vor allem durch Folsäure, weniger durch Vitamin B12, aber nicht durch Vitamin B6 und diese Vitamine korrelierten umgekehrt proportional mit dem Homocysteinspiegel. Auch Quinlivan et al. (2002) empfahlen eine Kombination von Folsäure und Vitamin B12 zur Homocysteinsenkung.

In einer anderen Untersuchung an Senioren erzielte die Supplementierung von Vitamin B6 eine 7,5-prozentige Reduktion der zuvor bereits durch Folsäure um 19 % reduzierten Homocysteinkonzentration (McKinley et al., 2001). Dies bestätigten auch Rimm et al. (1998), die zur Homocysteinreduktion eine Kombination von Folsäure und Vitamin B6 empfohlen haben.

In der Studie von Sam et al. (2003) wurde eine signifikante Beziehung zwischen hohen Homocysteinkonzentrationen und niedrigen Vitamin-B12-Werten beschrieben und es wurde keine Signifikanz zu Folsäure nachgewiesen. Dagegen bewirkte Vitamin B12 in einer ähnlichen Studie keine Senkung von Homocystein (Seal et al., 2002).

Die Höhe des Homocysteinspiegels korrelierte mit der Aufnahme von Vitamin B6, B12 und Folsäure (Graham et O'Callaghan, 2002). Mit der Supplementierung dieser drei Vitamine konnte eine Reduktion des Homocysteins erreicht (Flicker et al., 2006) und so bei 92 % der Untersuchten ein Homocysteinspiegel im Normbereich erzielt werden (Naurath et al., 1995). In einer deutschen Studie wurde mit der Supplementierung von 400 µg Folsäure, 3,4 mg Vitamin B6 und 9 µg Vitamin B12 über einen Zeitraum von sechs Monaten eine Reduktion des Homocysteinwertes um 15,5 % von 9,7 µmol/l auf 8,2 µmol/l erzielt, mit Placebo stieg das Homocystein noch um 7,5 % an (Wolters et al., 2004). In einer amerikanischen Studie mit Männern wurde über einen Zeitraum von acht Wochen täglich 10 mg Vitamin B6, 1 mg Folsäure und 0,4 mg Vitamin B12 supplementiert und dabei eine deutliche Reduktion der Homocysteinkonzentration gegenüber Placebogabe erreicht. Als Ausgangskonzentration wurden in der Placebogruppe im Mittel 24,0 µmol/l und in der Vitamingruppe 28,6 µmol/l gemessen. Nach 6 Wochen Supplementierung erreichte der Mittelwert mit 11,5 µmol/l in der Vitamingruppe den Normalbereich. Nach 8 Wochen lagen die Homocysteinwerte in der Placebogruppe nahezu unverändert bei 22,3 µmol/l und in der Vitamingruppe mit 10,9 µmol/l um 61,9 % unter dem Ausgangswert (Ubbink et al., 1993). Siri et al. (1998) fanden in ihren Untersuchungen signifikant niedrigere Homocysteinkonzentrationen bei hohen Folsäure-, Vitamin-B6- und Vitamin-B12-Konzentrationen.

Auch in der hier vorliegenden Untersuchung an Charité-Blutspendern konnte keine genaue Aussage getroffen werden, welches Vitamin wie viel Einfluss auf die Homocysteinkonzentration hat. Zwar ergaben sich mit der Supplementierung von Vitaminen um 13,8 % niedrigere Homocysteinwerte (11,9 µmol/l zu 13,8 µmol/l, $p=0,0098$). Auch die Häufigkeit einer Hyperhomocysteinämie (über 12 µmol/l) war nach Vitaminsupplementierung geringer. 24,5 % der Frauen mit und 36,0 % ohne Vitamineinnahme wiesen eine Hyperhomocysteinämie auf. Bei den Männern lag der Anteil deutlich höher und betrug 65,3 % mit und 77,8 % ohne Vitaminsupplementierung. Eine signifikante Korrelation der Vitaminkonzentration zur Homocysteinkonzentration zeigte

sich aber nicht. So lag die Korrelation für Folsäure bei $r = -0,3799$, für Vitamin B12 bei $r = -0,2295$ und für Vitamin B6 bei $r = -0,1841$.

In einer Vergleichsstudie von Ubbink et al. (1993) zwischen Probanden mit Homocysteinwerten über $16,3 \mu\text{mol/l}$ und Probanden unter $16,3 \mu\text{mol/l}$ zeigten sich bei den Teilnehmern mit deutlicher Hyperhomocysteinämie signifikant niedrigere Vitamin-B6-Konzentrationen ($56,2$ zu $82,8 \text{ nmol/l}$), signifikant niedrigere Vitamin-B12-Konzentrationen ($202,4$ zu $274,8 \text{ pmol/l}$) und signifikant niedrigere Folsäurekonzentrationen ($5,5$ zu $6,7 \text{ nmol/l}$). Die Prävalenzen eines Vitaminmangels waren bei Homocysteinwerten über $16,3 \mu\text{mol/l}$ deutlich höher und betrugen für Vitamin B6 $25,0 \%$ (B6 unter 30 nmol/l ; $13,1 \%$ bei Homocystein unter $16,3 \mu\text{mol/l}$, nicht signifikant), Vitamin B12 $56,8 \%$ (B12 unter 300 pmol/l ; $28,1 \%$ bei Homocystein unter $16,3 \mu\text{mol/l}$, signifikant) und für Folsäure $59,1 \%$ (unter 5 nmol/l ; $39,3 \%$ bei Homocystein unter $16,3 \mu\text{mol/l}$, signifikant).

Neben der täglichen Vitaminzufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel hatten die allgemeinen Ernährungsgewohnheiten und besonderen Lebensbedingungen wie Nikotin- und Alkoholkonsum, Therapie mit oralen Kontrazeptiva oder anderen Medikamenten Einfluss auf die Homocysteinkonzentration.

So konnte in der amerikanischen Arbeit von Kant (2000) mit dem immer höheren Anteil an energiereicher und nährstoffarmer Nahrung (EDNP= energy dense, nutrient poor) eine Zunahme der Homocysteinkonzentration nachgewiesen werden. Dazu wurden bei einem EDNP-Anteil von $8,9 \%$, $23,5 \%$ oder $41,9 \%$ an der Tagesnahrungsmenge die Homocysteinwerte erfasst. Diese stiegen proportional an und lagen im Mittel bei $9,4 \mu\text{mol/l}$, $9,8 \mu\text{mol/l}$ und $10,6 \mu\text{mol/l}$, wobei zugleich eine Abnahme der Konzentrationen von Vitamin B12 mit 372 pmol/l , 348 pmol/l und 343 pmol/l und von Folsäure mit $17,1 \text{ ng/ml}$, $15,3 \text{ ng/ml}$ und $14,4 \text{ ng/ml}$ verzeichnet wurde.

Mit veganer Ernährung resultierte eine niedrigere Vitamin-B12-Aufnahme und höhere Homocysteinwerte. In einer aktuellen deutschen Studie fand sich bei 58% der Veganer ein Vitamin-B12-Mangel und bei 45% eine Homocysteinkonzentration über $12 \mu\text{mol/l}$ (Geisel et al., 2005). Eine andere Untersuchung von Waldmann et al. erbrachte ähnliche Daten bezüglich des Vitaminhaushaltes bei veganer Lebensweise, aber positive Langzeitauswirkungen auf den Homocysteinhaushalt. So wiesen die Studienteilnehmer einen suffizienten Vitamin-B6- und Folsäurestatus auf, aber $49,7 \%$ hatten einen Vitamin-B12-Spiegel unter 150 pmol/l . Homocystein war mit $12,5 \mu\text{mol/l}$ im

Durchschnitt leicht erhöht und betrug bei strikten Veganern 13,3 $\mu\text{mol/l}$ und bei Vegetariern (Zufuhr von Ei- und Milchprodukten) 11,1 $\mu\text{mol/l}$. 71,1 % der strikten Veganer und 57,1 % der Vegetarier hatten Homocysteinwerte über 10 $\mu\text{mol/l}$. Mit der Dauer der veganen Ernährung sanken die Konzentrationen von Homocystein und Vitamin B12. Vegetarier hatten nach 10 Jahren zu 100 % Homocysteinwerte unter 10 $\mu\text{mol/l}$ und zu zwei Dritteln einen Vitamin-B12-Spiegel unter 250 pmol/l . Bei strikten Veganern wiesen nach diesem Zeitraum 80 % Homocysteinwerte unter 10 mmol/l und 100 % einen Vitamin-B12-Spiegel unter 250 pmol/l auf (Waldmann et al., 2005).

Wir hatten in der hier vorgelegten Studie keinen signifikanten Einfluss ($p > 0,3$) durch vegetarische Ernährung auf den Homocysteingehalt im Blut nachweisen können. Bei Vegetariern ergab sich eine niedrigere mittlere Homocysteinkonzentration (nicht signifikant) von 11,2 $\mu\text{mol/l}$ gegenüber 13,2 $\mu\text{mol/l}$ bei fleischhaltiger Ernährung. Die von uns erfassten Ernährungsgewohnheiten gaben aber keinen Aufschluss über die Dauer der vegetarischen Ernährung (es wurde ausschließlich das Ernährungsverhalten in den vier Wochen vor der Blutspende erfasst) und ließen keine Aussagen zu Langzeitveränderungen zu. Es könnten mögliche signifikante Auswirkungen auf den Vitamin- und Homocysteinhaushalt durch eine vegetarische oder rein vegane Lebensweise noch verborgen sein, da sich die körpereigenen Reserven an den Vitaminen nur langsam erschöpfen.

Die Auswirkungen des Nikotinkonsums als Raucher, Passiv- oder Nichtraucher auf den Homocysteinspiegel standen in einer aktuellen polnischen Untersuchung im Mittelpunkt des Interesses (Sobczak et al., 2004). Es fanden sich eine um 4,8 % erhöhte Homocysteinkonzentration (nicht signifikant) bei Passivrauchern (11,47 $\mu\text{mol/l}$) gegenüber Nichtrauchern (10,94 $\mu\text{mol/l}$) und eine um 21,5 % signifikant höhere Homocysteinkonzentration bei Rauchern (13,29 $\mu\text{mol/l}$) gegenüber Nichtrauchern. Zudem ergab sich eine signifikante Korrelation des Homocysteingehalts im Blut zum Nikotinsäuregehalt im Urin (Sobczak et al., 2004). In einer ähnlichen deutschen Studie zeigten sich geringgradig höhere Homocysteinkonzentrationen bei Rauchern mit 12,44 $\mu\text{mol/l}$ im Vergleich zu Nichtrauchern mit 11,90 $\mu\text{mol/l}$ (Tröbs et al., 2002).

In dieser Studie an Charité-Blutspendern wurde ebenfalls ein signifikanter Einfluss ($p = 0,0156$) des Nikotinkonsums auf die Homocysteinkonzentration festgestellt. Raucher

wiesen im Mittel eine Konzentration von 14,0 µmol/l im Vergleich zu 12,0 µmol/l bei Nichtrauchern auf. Somit hatten Raucher eine im Durchschnitt um 16,7 % höhere Homocysteinkonzentration im Blut. Dieser Sachverhalt könnte mitverantwortlich sein, für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von Rauchern. In einer Studie von O'Callaghan et al. (2002) wurde bei Rauchern mit einer Homocysteinkonzentration über 12 µmol/l ein deutlicher Risikoanstieg für vaskuläre Ereignisse mit einer Odds Ratio von 12 ermittelt. In der Fallgruppe mit Patienten mit gesicherten Gefäßschäden wiesen Raucher eine um 13,9 % signifikant höhere Homocysteinkonzentration auf gegenüber Nichtrauchern (11,7 zu 10,07 µmol/l). In der Kontrollgruppe mit gesunden Probanden waren die Unterschiede nicht signifikant (9,9 µmol/l bei Rauchern und 9,53 µmol/l bei Nichtrauchern).

Ein signifikanter Einfluss durch Alkoholkonsum zeigte sich in dieser hier vorgelegten Studie an Charité-Blutspendern nicht. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass Alkoholsüchtige von der Blutspende ausgeschlossen werden und daher allenfalls moderater Alkoholkonsum bei unseren Probanden bestand. Bei Alkoholabhängigkeit wäre daher auch eine Beeinflussung des Homocysteinhaushalts insbesondere durch einen Mangel an den Vitaminen Folsäure, B6 und B12 möglich.

In einer Untersuchung an Frauen waren die Homocysteinwerte bei regelmäßigem Alkoholkonsum im Mittel um 13 % höher als ohne Alkoholkonsum. Dagegen hatte Nikotinkonsum und orale Kontrazeption in der Untersuchung keinen relevanten Einfluss auf das Homocystein (Green et al., 1998).

Medikamente konnten auf mehreren Wegen einen Homocysteinanstieg bewirken: Durch eine Hemmung der Vitaminabsorption und durch Interferenz mit dem Folsäure- und Homocysteinmetabolismus (Desouza et al., 2002). In einer amerikanischen Analyse beeinflusste Estrogen die Konzentration von Homocystein. So wurde bei erhöhten Estrogenwerten zum Beispiel in der Schwangerschaft eine Senkung der Homocysteinkonzentration beobachtet. Mit dem postmenopausalen Estrogenabfall stiegen die Homocysteinwerte gegenüber den prämenopausalen Werten an. Nach einer 6-monatigen postmenopausalen Estrogentherapie wurde eine Homocysteinreduktion um 11 % erreicht. Auch Tamoxifen, ein partieller Östrogenantagonist, der zur Therapie bei Mammakarzinomen eingesetzt wird, reduzierte nach 9 bis 12 Monaten Therapie die Homocysteinkonzentration um 30 % (Desouza et al., 2002).

Der mit einer oralen Kontrazeption verbundene Anstieg des Thrombose- und Embolie-risikos wurde spekulativ über eine direkte und indirekte Einwirkung auf den Methioninmetabolismus über eine Hemmung der Folsäureabsorption und einem reduzierten Vitamin-B6-Spiegel in Zusammenhang mit einer Hyperhomocysteinämie erklärt (McCully, 1975). Bei der Einnahme von 2-Phasen-Präparaten wurde ein signifikant höheres Homocysteinniveau in der „low-dose“-Phase beobachtet (Steegers-Theunissen et al., 1992). In der „high-dose“-Phase gab es keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu den Frauen ohne orale Kontrazeption in der entsprechenden Zyklusphase. In der „high-dose“-Phase des oralen Kontrazeptivums kam es im Vergleich zur „low-dose“-Phase wieder zu einer signifikanten Homocysteinsenkung (Steegers-Theunissen et al., 1992).

Bei den in dieser Studie beobachteten Charité-Blutspenderinnen fanden wir keine signifikanten Einflüsse auf den Homocysteinhaushalt durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva. Mit oraler Kontrazeption war das Homocystein mit 10,8 µmol/l sogar geringfügig niedriger als ohne hormoneller Kontrazeption (11,2 µmol/l, nicht signifikant). Dies bestätigte die Ergebnisse der Untersuchung von Lussana et al. (2003), in der die Anwendung von oralen Kontrazeptiva keine signifikanten Veränderungen des Homocysteinspiegels bewirkten.

Das Blutspenden selbst führt zu keiner signifikanten Änderung des Homocysteinhaushalts. Zwar waren im Mittel die Homocysteinkonzentrationen bei Wiederholungsspendern höher als bei Erstspendern (13,1 µmol/l zu 10,7 µmol/l). Dies war aber nicht signifikant, womöglich auch aufgrund des geringen Anteils an Erstspendern in der Homocysteinstudie.

Zusammenfassend konnten in den beiden Studien an Blutspendern keine relevanten Verluste von Vitamin B6, Vitamin B12, Folsäure oder Biotin durch das Blutspenden festgestellt werden. Auch ein Homocysteinanstieg wurde nicht durch Blutspenden verursacht. Die Blutspender hatten möglicherweise ein höheres Gesundheitspotenzial, ernährten sich entsprechend umsichtiger und nahmen häufig Nahrungsergänzungsmittel in Form von Vitaminpräparaten. So lässt es sich erklären, dass mit Zunahme der Spendeanzahl auch die Vitaminkonzentrationen von Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure signifikant anstiegen. Zudem scheinen die Maßnahmen zur Spendetauglich-

keitsuntersuchung die Risikospender erfolgreich herausgefiltert zu haben. Dennoch sollte in regelmäßigen Abständen eine stichprobenartige Erfassung der Vitamin- und Homocysteinkonzentrationen erfolgen, um durch eine rechtzeitige Vitamin-supplementierung zum Erhalt der Gesundheit des Blutspenders beizutragen und dessen Gesundheit nicht zu gefährden.

Im Durchschnitt lagen alle Vitaminkonzentrationen im Normbereich. Es hatte sich jedoch gezeigt, dass bei einzelnen Blutspendern ausgeprägte Vitaminmangel bestanden, die bisher ohne klinische Symptomatik blieben. Insbesondere Risikogruppen wie Raucher und Frauen mit oraler Kontrazeption waren durch den nachgewiesenen Vitaminmangel gefährdet. Frauen hatten mit oraler Kontrazeption ein höheres Risiko für einen Vitamin-B12-Mangel. Nikotinkonsum beeinflusste den Vitamin- und Homocysteinhaushalt entscheidend. Die Konzentrationen von Folsäure und Vitamin B6 waren bei Rauchern signifikant reduziert und der Homocysteinspiegel signifikant höher. Daher sollte gerade bei Rauchern und Frauen mit oraler Kontrazeption ein Augenmerk auf die Vitamin- und Homocysteinkonzentrationen gelegt werden. Zudem wiesen Erst- und Wiederholungsspender ohne Vitaminsupplementierung eine höhere Prävalenz (nicht signifikant) für einen Vitaminmangel auf. Moderater Alkoholkonsum bewirkte bei den Blutspendern einen signifikanten Anstieg des Vitamin-B6-Spiegels, ein Vitaminmangel resultierte nicht.

Die Bedeutung der Vitaminsupplementierung war in diesen zwei Untersuchungen eindeutig. Es ergaben sich für alle Vitamine signifikant höhere Konzentrationen nach Supplementierung und auch der Homocysteinspiegel war dabei signifikant niedriger. In dieser Studie waren die Prävalenzen hinsichtlich einer Hyperhomocysteinämie, die als Gesundheitsrisiko einzustufen ist, besonders hoch. Auffallend war auch der deutliche Unterschied der Homocysteinkonzentration in Abhängigkeit zum Geschlecht. Männer wiesen höhere Werte als Frauen auf. Dies könnten Zeichen eines möglichen Vitaminmangels sein. Insofern könnte eine Vitaminsupplementierung zur Homocysteinreduktion sinnvoll sein, da sich deutlich zeigte, dass mit Vitaminsupplementierung der Homocysteinspiegel im Normbereich (unter 12 µmol/l) lag. Auch wenn nicht klar wurde, in wie weit welches Vitamin dafür verantwortlich war, ist dabei das Gesamtergebnis entscheidend.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Trotz zahlreicher Untersuchungen zum Eisenhaushalt bei Blutspendern liegen nur wenigen Daten zu deren Vitaminstatus vor. Eine Blutspende geht grundsätzlich mit dem Verlust von Eisen und wasserlöslichen Vitaminen einher. Eine Verarmung an Vitaminen insbesondere an den Erythropoese relevanten Vitaminen B6, B12 und Folsäure durch den Verlust und ein Aufbrauchen bei der Erythropoese könnte somit ein Gesundheitsrisiko für Blutspender darstellen. Diese Vitamine beeinflussen zudem den Homocysteinstoffwechsel. Daher könnte eine durch einen Vitaminmangel induzierte Hyperhomocysteinämie gesundheitliche Probleme verursachen.

Methoden: In der vorliegenden randomisierten Querschnittstudie stand der Vitaminhaushalt von Blutspendern im Mittelpunkt des Interesses. Hierzu wurden im Institut für Transfusionsmedizin am Campus Charité Mitte Vollblutspender, die die Tauglichkeitsuntersuchung zur Blutspende bestanden hatten, zufällig ausgewählt. Im ersten Teil dieser Studie, der Vitaminstudie, wurden bei 217 Vollblutspendern (126 Frauen, 91 Männer) die Konzentrationen der wasserlöslichen Vitamine B6, B12, Folsäure und Biotin erfasst. Wir unterschieden zwischen Erst- und Wiederholungsspendern und berücksichtigten besondere Lebensgewohnheiten wie Nikotin- und Alkoholkonsum, Vegetarismus, Vitaminsupplementierung und orale Kontrazeption bei Frauen.

Im zweiten Teil der Studie, der Homocysteinstudie, mit 229 weiteren Blutspendern (99 Frauen, 130 Männer) wurden die Konzentrationen der wasserlöslichen Vitamine B6, B12 und Folsäure sowie von Homocystein ermittelt. Dabei wurden erneut die bereits genannten Lebensgewohnheiten erfasst und vor allem die Unterschiede durch Vitaminsupplementierung und der Einfluss der untersuchten Vitamine auf den Homocysteinhaushalt betrachtet.

Ergebnisse: Eine Verarmung an den untersuchten Vitaminen konnte bei den Blutspendern nicht nachgewiesen werden. In der Vitaminstudie fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Erst- und Wiederholungsspendern. Die Prävalenzen eines Mangels für Vitamin B6, Vitamin B12, Folsäure und Biotin betragen bei Erstspendern ohne Vitaminsupplementierung als repräsentativer Bevölkerungsdurchschnitt 5,7 %, 8,6 %, 2,9 % und 2,9 %. Im Mittel lagen die Vitaminkonzentrationen von Erstspendern ohne Vitaminsupplementierung bei 14,5 µg/l (Vitamin B6), 332,2 pg/ml (Vitamin B12), 7,9 ng/ml (Folsäure) und 405,4 ng/l (Biotin).

Signifikant höhere Konzentrationen fanden sich in der Vitaminstudie bei Vitamin-supplementierung für alle untersuchten Vitamine: Vitamin B6 (14,6 zu 22,2 µg/l, $p=0,0002$), Vitamin B12 (313,8 zu 364,1 pg/ml, $p<0,05$), Folsäure (7,6 zu 10,4 ng/ml, $p=0,0001$) und Biotin (404,0 zu 526,5 ng/l, $p<0,01$).

Für Vitamin B6 ergaben sich bei Nikotinkonsum signifikant niedrigere Konzentrationen (13,5 zu 17,6 µg/l, $p=0,01$) und bei moderatem Alkoholkonsum signifikant höhere Konzentrationen (20,0 zu 14,9 µg/l, $p=0,006$). Bei Vitamin B12 fanden sich signifikant niedrigere Konzentrationen bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen (253,1 zu 372,5 pg/ml, $p=0,0001$). Bei Rauchern war die Folsäurekonzentration signifikant niedriger (7,2 zu 8,7 ng/ml) und die Biotinkonzentration zeigte geschlechtsabhängig signifikant niedrigere Konzentrationen bei Männern (382,8 zu 455,2 ng/l bei Frauen, $p=0,0349$).

In der Homocysteinestudie waren ebenfalls alle Vitaminkonzentrationen durch Supplementierung signifikant höher. Die Konzentration von Homocystein lag im Mittel bei 13 µmol/l und war mit Vitaminsupplementierung signifikant niedriger (11,9 zu 13,8 µmol/l, $p=0,0098$), aber eine Korrelation zu den einzelnen Vitaminen (Vitamin B6: $r=-0,1841$, Vitamin B12: $r=-0,2295$, Folsäure: $r=-0,3799$) gab es nicht. Die Prävalenzen einer Hyperhomocysteinämie (Homocystein ab 12 µmol/l, entsprechend des Referenzbereichs für Personen ohne Risikofaktoren) lagen ohne Vitamin-supplementierung bei 36,0 % bei Frauen und 77,8 % bei Männern und war mit Vitamin-supplementierung geringer (24,5 % bzw. 65,3 %). Dieser deutliche Geschlechtsunter-schied spiegelte sich auch in den Durchschnittskonzentrationen wider: Männer hatten signifikant höhere Homocysteinwerte als Frauen (14,3 zu 11,2 µmol/l, $p=0,0001$).

Nikotinkonsum beeinflusste den Homocysteinspiegel ebenfalls signifikant mit höheren Konzentrationen bei Rauchern (14,0 zu 12,0 µmol/l, $p=0,0156$). Keine signifikanten Auswirkungen auf den Homocysteinspiegel hatten die Spende-häufigkeit, Alkoholkonsum, Vegetarismus und orale Kontrazeption.

Fazit: Obwohl durch das Blutspenden keine Verarmung an den Erythropoese relevanten Vitaminen B6, B12 und Folsäure und auch kein Anstieg der Homocystein-konzentration nachgewiesen wurde, ist es angeraten diese Konzentrationen regelmäßig stichprobenartig zu erfassen. Bei Bedarf können durch rechtzeitige Vitamin-supplementierung die Vitaminkonzentrationen erhöht und die Homocystein-konzentration in den Normbereich gesenkt werden, und somit ein Beitrag zum Erhalt der Gesundheit des Blutspenders geleistet werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Alvarez-Ossorio L, Kirchner H, Klüter H, Schlenke P. Low ferritin levels indicate the need for iron supplementation: strategy to minimize iron-depletion in regular blood donors. *Transfus Med* 2000;10:107-12.

Areekul S, Panatampon P, Doungbarn J, et al. Serum vitamin B12, serum and red cell folates, vitamin B12 and folic acid binding proteins in women taking oral contraceptives. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1977;8:480-5.

Biesalski HK, Brummer RJ, König J, et al. Micronutrient deficiencies. Hohenheim Consensus Conference. *Eur J Nutr* 2003;42:353-63.

Biesalski HK, Fürst P, Kasper H, et al. Ernährungsmedizin. Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2004.

Booth CK, Clark T, Fenn A. Folic acid, riboflavin, thiamine, and vitamin B-6 status of a group of first-time blood donors. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1075-80.

Booth GL, Wang EE. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2000;163:21-9.

Boulton F. Managing donors and iron deficiency. *Vox Sang* 2004;87Suppl2:22-4.

Brönstrup A, Hages M, Prinz-Langenohl R, et al. Effects of folic acid and combinations of folic acid and vitamin B-12 on plasma homocysteine concentrations in healthy, young women. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1104-10.

Brussaard JH, Lowik MR, van den Berg H, Brants HA, Goldbohm RA. Folate intake and status among adults in the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1997;51Suppl3:46-50.

Brussaard JH, Lowik MR, van den Berg H, Brants HA, Kistemaker C. Micronutrient status, with special reference to vitamin B6. *Eur J Clin Nutr* 1997;51Suppl3:32-8.

Bundesärztekammer. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2007.

Cafolla A, Dragoni F, Girelli G, et al. Folate status in Italian blood donors: relation to gender and smoking. *Haematologica* 2000;85:694-8.

Candito M, Rivet R, Herbeth B, et. al. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multicenter case-control study. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1128-33.

Clarke R, Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:341-8.

Clarke R, Evans JG, Schneede J, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004;33:34-41.

Clarke R, Refsum H, Birks J, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1241-7.

de Carvalho MJ, Guillard JC, Moreau D, et al. Vitamin status of healthy subjects in Burgundy (France). *Ann Nutr Metab* 1996;40:24-51.

Desouza C, Keebler M, McNamara DB, et al. Drugs affecting homocysteine metabolism: impact on cardiovascular risk. *Drugs* 2002;62:605-16.

Essama-Tjani JC, Guillard JC, Potier de Courcy G, et al. Folate status worsens in recently institutionalized elderly people without evidence of functional deterioration. *J Am Coll Nutr* 2000;19:392-404.

Flicker L, Vasikaran SD, Thomas J, et al. Efficacy of B vitamins in lowering homocysteine in older men: maximal effects for those with B12 deficiency and hyperhomocysteinemia. *Stroke* 2006;37:547-9.

Flynn A, Moreiras O, Stehle P, et al. Vitamins and minerals: a model for safe addition to foods. *Eur J Nutr* 2003;42:118-30.

Fowler B, Homocystein - ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre und Thrombotische Erkrankungen. *Ther Umsch* 2005;9:41-6.

Ganji V, Kafai MR. Trends in serum folate, RBC folate, and circulating total homocysteine concentrations in the United States: analysis of data from National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988-1994, 1999-2000, and 2001-2002. *J Nutr* 2006;36:53-8.

Geisel J, Schorr H, Bodis M, et al. The vegetarian lifestyle and DNA methylation. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:164-9.

Graham IM, O'Callaghan P. Vitamins, homocysteine and cardiovascular risk. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:83-9.

Gravina-Taddei CF, Batlouni M, Sarteschi C, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for coronary atherosclerotic diseases in the elderly. *Arq Bras Cardiol* 2005;85:66-73.

Green R, Miller JW. Vitamin B12 deficiency is the dominant nutritional cause of hyperhomocysteinemia in a folic acid-fortified population. *Clin Chem Lab Med (Germany)*, 2005;43(10):048-51.

Green TJ, Houghton LA, Donovan U, et al. Oral contraceptives did not affect biochemical folate indexes and homocysteine concentrations in adolescent females. *J Am Diet Assoc* 1998;98:49-55.

Hallberg L. Results of surveys to assess iron status in Europe. *Nutr Rev* 1995;3:314-22.

Haller J, Weggemans RM, Lammi-Keefe CJ, Ferry M. Changes in the vitamin status of elderly Europeans: plasma vitamins A, E, B-6, B-12, folic acid and carotenoids. SENECA Investigators. Eur J Clin Nutr 1996;50Suppl2:32-46.

Haller J. The vitamin status and its adequacy in the elderly: an international overview. Int J Vitam Nutr Res 1999;69:160-8.

Heap LC, Pratt OE, Ward RJ, et al. Individual susceptibility to Wernicke-Korsakoff syndrome and alcoholism-induced cognitive deficit: impaired thiamine utilization found in alcoholics and alcohol abusers. Psychiatr Genet 2002;12:217-24.

Hercberg S, Preziosi P, Galan P, et al. Dietary intake of a representative sample of the population of Val-de-Marne; III. Mineral and vitamin intake. Rev Epidemiol Sante Publique 1991;39:245-61.

Herrmann W. Homocysteine research - where do we stand and where are we going? Clin Chem Lab Med 2005;43:977-9.

Herrmann W. The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases: an overview. Clin Chem Lab Med 2001;39:666-74.

Jacobsen DW, Catanescu O, Dibello PM, et al. Molecular targeting by homocysteine: a mechanism for vascular pathogenesis. Clin Chem Lab Med 2005;43:1076-83.

Kant AK. Consumption of energy-dense, nutrient-poor foods by adult Americans: nutritional and health implications. The third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Clin Nutr 2000;72:929-36.

Kuntzer T. Alcoholic neuropathies and nutrients. Rev Neurol (Paris) 2002;158:1236-42.

Löffler G. Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. Springer, Berlin, 2001.

Lowik MR, van den Berg H, Schrijver J, et al. Marginal nutritional status among institutionalized elderly women as compared to those living more independently (Dutch Nutrition Surveillance System). *J Am Coll Nutr* 1992;11:673-81.

Lussana F, Zighetti ML, Bucciarelli P, et al. Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. *Thromb Res* 2003;112:37-41.

Mansoor MA, Kristensen O, Hervig T, et al. Low concentrations of folate in serum and erythrocytes of smokers: methionine loading decreases folate concentrations in serum of smokers and nonsmokers. *Clin Chem* 1997;43:2192-4.

Mataix J, Aranda P, Sanchez C, et al. Assessment of thiamin (vitamin B1) and riboflavin (vitamin B2) status in an adult Mediterranean population. *Br J Nutr* 2003;90:661-6.

McCully KS. Homocystine, atherosclerosis and thrombosis: implications for oral contraceptive users. *Am J Clin Nutr* 1975;28:542-9.

McCully KS. Hyperhomocysteinemia and arteriosclerosis: historical perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:980-6.

McKinley MC, McNulty H, McPartlin J, et al. Low-dose vitamin B-6 effectively lowers fasting plasma homocysteine in healthy elderly persons who are folate and riboflavin replete. *Am J Clin Nutr* 2001;73:759-64.

McKinley MC. Nutritional aspects and possible pathological mechanisms of hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *Proc Nutr Soc* 2000;59:221-37.

Milman N, Clausen J, Byg KE. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. *Ann Hematol* 1998;77:13-9.

Nadarajan V, Sthaneshwar P, Eow GI. Use of red blood cell indices for the identification of iron deficiency among blood donors. *Transfus Med* 2008;18:184-9.

Naurath HJ, Joosten E, Riezler R, et al. Effects of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *Lancet* 1995;346:85-9.

Naurath HJ, Riezler R, Putter S, et al. Does a single vitamin B-supplementation induce functional vitamin B-deficiency? *Clin Chem Lab Med* 2001;39:768-71.

Obeid R, Geisel J, Schorr H, et al. The impact of vegetarianism on some haematological parameters. *Eur J Haematol* 2002;69:275-9.

Obeid R, Herrmann W. Homocysteine , folic acid and vitamin B12 in relation to pre- and postnatal health aspects. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1052-1057.

O'Callaghan P, Meleady R, Fitzgerald T, et al. Smoking and plasma homocysteine. *Eur Heart J* 2002;23:1580-6.

Ortega RM, Requejo AM, Lopez-Sobaler AM, et al. Smoking and passive smoking as conditioners of folate status in young women. *J Am Coll Nutr* 2004;23:365-71.

Pietrzik K, Bronstrup A. Vitamins B12, B6 and folate as determinants of homocysteine concentration in the healthy population. *Eur J Pediatr* 1998;157Suppl2: 135-8.

Piyathilake CJ, Macaluso M, Hine RJ, et al. Local and systemic effects of cigarette smoking on folate and vitamin B-12. *Am J Clin Nutr* 1994;60:559-66.

Planells E, Sanchez C, Montellano MA, et al. Vitamins B6 and B12 and folate status in an adult Mediterranean population. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:777-85.

Punnonen K, Rajamäki A. Evaluation of iron status of Finnish blood donors using serum transferrin receptor. *Transfus Med* 1999;9:131-4.

Quinlivan EP, McPartlin J, McNulty H, et al. Importance of both folic acid and vitamin B12 in reduction of risk of vascular disease. *Lancet* 2002;359:227-8.

Radtke H, Tegtmeier J, Rocker L, et al. Daily doses of 20 mg of elemental iron compensate for iron loss in regular blood donors: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Transfusion* 2004;44:1427-32.

Rajan S, Wallace JI, Beresford SA, et al. Screening for cobalamin deficiency in geriatric outpatients: prevalence and influence of synthetic cobalamin intake. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:624-30.

Richtlinie 90/496/EWG des Rates vom 24. September 1990 über die Nährwertkennzeichnung von Lebensmitteln. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUri-Serv.do?uri=celex:31990L0496:de:html>.

Rimm EB. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *Bibl Nutr Dieta* 2001:42-5.

Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation* 1998;97:437-43.

Sam RC, Burns PJ, Hobbs SD, et al. The prevalence of hyperhomocysteinemia, methylene tetrahydrofolate reductase C677T mutation, and vitamin B12 and folate deficiency in patients with chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2003;38:904-8.

Schedvin G, Jones I, Hultdin J, et al. A laboratory algorithm with homocysteine as the primary parameter reduces the cost of investigation of folate and cobalamin deficiency. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1065-8.

Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H. Macronutrient, vitamin, and mineral intakes in the EPIC-Germany cohorts. *Ann Nutr Metab* 2001;45:181-9.

Schwammenthal Y, Tanne D. Homocysteine, B-vitamin supplementation, and stroke prevention : from observational to interventional trials. *Lancet Neurol* 2004;3:493-95.

Seal EC, Metz J, Flicker L, Melny J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral vitamin B12 supplementation in older patients with subnormal or borderline serum vitamin B12 concentrations. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:146-51.

Sealey WM, Teague AM, Stratton SL, et al. Smoking accelerates biotin catabolism in women. *Am J Clin Nutr* 2004;80:932-5.

Selhub J, Bagley LC, Miller J, et al. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2000;71:614-20.

Selhub J, D'Angelo A. Relationship between homocysteine and thrombotic disease. *Am J Med Sci* 1998;316:129-41.

Shojania AM. Oral contraceptives: effect of folate and vitamin B12 metabolism. *Can Med Assoc J* 1982;126:244-7.

Sichert-Hellert W, Kersting M, Manz F. Changes in time-trends of nutrient intake from fortified and non-fortified food in German children and adolescents--15 year results of the DONALD study. Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study. *Eur J Nutr* 2001;40:49-55.

Sichert-Hellert W, Wenz G, Kersting M. Vitamin intakes from supplements and fortified food in German children and adolescents: results from the DONALD study. *J Nutr* 2006;136:1329-33.

Siri PW, Verhoef P, Kok FJ. Vitamins B6, B12 and folate: association with plasma total homocysteine and risk of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Nutr* 1998;17:435-41.

Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75:1870-6.

Sobczak A, Wardas W, Zielinska-Danch W, et al. The influence of smoking on plasma homocysteine and cysteine levels in passive and active smokers. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:408-14.

Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, et al. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. *Z Kardiol* 2004;93:439-53.

Stanger O, Weger M, Obeid R, et al. Impairment of homocysteine metabolism in patients with retinal vascular occlusion and non-arteritic ischemic optic neuropathy. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1020-5.

Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Steegers EA, et al. Effects of sub-50 oral contraceptives on homocysteine metabolism: a preliminary study. *Contraception* 1992;45:129-39.

Sundstrom J, Vasan RS. Homocysteine and heart failure: a review of investigations from the Framingham Heart Study. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:987-92.

Sütterlin MW, Bussen SS, Rieger L, et al. Serum folate and Vitamin B12 levels in women using modern oral contraceptives (OC) containing 20 microg ethinyl estradiol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107:57-61.

Tröbs M, Renner T, Scherer G, et al. Nutrition, antioxidants, and risk factor profile of nonsmokers, passive smokers and smokers of the Prevention Education Program (PEP) in Nuremberg, Germany. *Prev Med* 2002;34:600-7.

Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, et al. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin* ;57:47-53.

van den Berg H, van der Gaag M, Hendriks H. Influence of lifestyle on vitamin bioavailability. *Int J Vitam Nutr Res* 2002;72:53-9.

van der Vange N, van der Berg H, Kloosterboer HJ, Haspels AA. Effects of seven low-dose combined contraceptives on vitamin B6 status. *Contraception* 1989;40:377-84.

van Engeland M, Weijenberg MP, Roemen GM, et al. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Cancer Res* 2003;63:3133-7.

Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12, and folate. *Am J Epidemiol* 1996;143:845-59.

Volkert D, Stehle P. Vitamin status of elderly people in Germany. *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69:154-9.

Waldmann A, Dörr B, Koschizke JW, et al. Dietary intake of vitamin B6 and concentration of vitamin B6 in blood samples of German vegans. *Public Health Nutr* 2006;9:779-84.

Waldmann A, Koschizke JW, Leitzmann C, et al. German vegan study: diet, life-style factors, and cardiovascular risk profile. *Ann Nutr Metab* 2005;49:366-72.

Waldmann A, Koschizke JW, Leitzmann C, Hahn A. Homocysteine and cobalamin status in German vegans. *Public Health Nutr* 2004;7:467-72.

Watanabe T, Yasumura S, Shibata H, Fukui T. Biotin status and its correlation with other biochemical parameters in the elderly people of Japan. *J Am Coll Nutr* 1998;17:48-53.

Wolters M, Hermann S, Hahn A. B vitamin status and concentrations of homocysteine and methylmalonic acid in elderly German women. *Am J Clin Nutr* 2003;78: 765-72.

Wolters M, Hermann S, Hahn A. Effect of multivitamin supplementation on the homocysteine and methylmalonic acid blood concentrations in women over the age of 60 years. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1075-80.

Zempleni J, Mock DM. Biotin biochemistry and human requirements. *Nutr Biochem* 1999;10:128-38.

7 DANKSAGUNG

Herrn PD Dr. med. A. Pruß gilt mein besonderer und herzlicher Dank für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Arbeit, seine fachliche und persönliche Unterstützung, Motivation und Hilfestellungen und seine unermüdliche Geduld bei der Korrektur des Manuskripts.

Großer Dank geht an Dr. med. U. Kalus, ohne dessen Hilfe dieses Projekt nicht möglich gewesen wäre. Seine fachliche Kompetenz und sein großes Engagement bei der Planung, Durchführung und Auswertung sowie seine zahlreichen Anregungen waren die Basis für diese Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr.-Ing. H. Kiesewetter für die große Unterstützung bei der Projektdurchführung.

Ich danke allen Mitarbeitern in der Blutspende des Instituts für Transfusionsmedizin (CCM), die mit der Abnahme der Blutproben und der Verteilung der Fragebögen wesentlich zum Gelingen dieses Projektes beigetragen haben.

Besonderer Dank geht an die Mitarbeiter des Labor28 für die sehr gute Zusammenarbeit bei der Koordination und Auswertung von Blutproben und Befunden.

Herrn PD Dr. med. H. Radtke danke ich vielmals für die große Hilfe bei den statistischen Analysen und der Auswertung der Ergebnisse.

Bei meiner Familie und meinen Freunden bedanke ich mich besonders herzlich für ihre unterstützenden und motivierenden Worte.

Allen, die hier ungenannt geblieben sind und mir Hilfe leisteten, danke ich gleichermaßen herzlich.

8 LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 PUBLIKATIONSLISTE

Kalus U, Pruss A, Wodarra J, Kiesewetter H, Salama A, Radtke H.
Influence of blood donation on levels of water-soluble vitamins.
Transfus Med 2008;18:360-5.

10 ERKLÄRUNG

Ich, Juliane Wodarra, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Einfluss von Blutspenden auf Vitamin B6, Vitamin B12, Folsäure, Biotin und Homocystein in Abhängigkeit von Vitamineinnahme, Lebens- und Ernährungsgewohnheiten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

28.05.2009

Datum

Unterschrift

11 ANHANG

11.1 Fragebogen

- Ernähren Sie sich vegetarisch?
 ausschließlich vorwiegend manchmal Nein

- Essen Sie Milchprodukte und Eier?
 regelmäßig selten Nein

- Essen Sie Fleisch?
 regelmäßig selten Nein

- Wie oft essen Sie Fleisch oder Fisch pro Woche?
 1-2x 3-4x 5-7x seltener

- Sind Sie Raucher?
 Ja Nein

- Wie oft trinken Sie alkoholische Getränke?
 täglich mehrmals pro Woche einmal pro Woche seltener

- Haben Sie vor Ihrer Blutspende Vitaminpräparate eingenommen?
 Ja, _____ Nein

- Haben Sie vor Ihrer Blutspende Eisenpräparate eingenommen?
 Ja, _____ Nein

- Waren Sie nach Ihrer letzten Blutspende müde und abgeschlagen?
 Ja Nein

- Waren Sie nach Ihrer letzten Blutspende blass?
 Ja Nein

- Litten Sie nach Ihrer letzten Blutspende unter Schlaflosigkeit und/oder Nervosität?
 - ☒ Schlaflosigkeit ☒ Nervosität ☒ Nein

- Hatten Sie Missempfindungen (z.B. Kribbeln) an Händen, Füßen oder anderen Körperstellen?
 - ☒ Ja ☒ Nein

- Hatten Sie nach Ihrer Blutspende Entzündungen im Nasen-, Augen-, Mund- und/oder Lippenbereich?
 - ☒ Ja ☒ Nein

- Hatten Sie Verdauungsstörungen, Übelkeit oder Erbrechen?
 - ☒ Durchfall ☒ Verstopfung ☒ Übelkeit ☒ Erbrechen

Frauen:

- Nehmen Sie die „Pille“ ein?
 - ☒ Ja ☒ Nein

- Haben Sie starke Regelblutungen?
 - ☒ Ja ☒ Nein

11.2 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: TAGESBEDARF AN VITAMINEN, EU-RDA	7
ABBILDUNG 2: STUDIEN TEILNEHMER DER VITAMINSTUDIE	28
ABBILDUNG 3: ÜBERSICHT DER VITAMINKONZENTRATIONEN	29
ABBILDUNG 4: VITAMINKONZENTRATIONEN: MITTELWERT ± STANDARDABWEICHUNG IN ABHÄNGIGKEIT ZUM ALTER DES BLUTSPENDERS	30
ABBILDUNG 5: VITAMINKONZENTRATIONEN: MITTELWERT ± STANDARDABWEICHUNG IN ABHÄNGIGKEIT ZUR BLUTSPENDEANZAHL IM VORJAHRESZEITRAUM	30
ABBILDUNG 6: ÄNDERUNG DES VITAMINSPIEGELS PRO SPENDE/ JAHR	31
ABBILDUNG 7: HÄUFIGKEIT (ABSOLUT N UND RELATIV %) VON ERNIEDRIGTEN, NORMALEN UND ERHÖHTEN VITAMIN-B6-KONZENTRATIONEN OHNE VITAMINSUPPLEMENTIERUNG	32
ABBILDUNG 8: EINFLUSS DES ALKOHOL- UND NIKOTINKONSUMS AUF VITAMIN B6	32
ABBILDUNG 9: HÄUFIGKEIT (ABSOLUT N UND RELATIV %) VON ERNIEDRIGTEN UND NORMALEN VITAMIN-B12- KONZENTRATIONEN OHNE VITAMINSUPPLEMENTIERUNG	33
ABBILDUNG 10: EINFLUSS ORALER KONTRAZEPTION AUF VITAMIN B12	33
ABBILDUNG 11: HÄUFIGKEIT (ABSOLUT N UND RELATIV %) VON ERNIEDRIGTEN UND NORMALEN FOLSÄUREKONZENTRATIONEN OHNE VITAMINSUPPLEMENTIERUNG	34
ABBILDUNG 12: EINFLUSS DES NIKOTINKONSUMS AUF DIE FOLSÄUREKONZENTRATION	34
ABBILDUNG 13: HÄUFIGKEIT (ABSOLUT N UND RELATIV %) VON ERNIEDRIGTEN, NORMALEN UND ERHÖHTEN BIOTINKONZENTRATIONEN OHNE VITAMINSUPPLEMENTIERUNG	35
ABBILDUNG 14: STUDIEN TEILNEHMER DER HOMOCYSTEINSTUDIE	36
ABBILDUNG 15: HOMOCYSTEINKONZENTRATION IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT	37
ABBILDUNG 16: HÄUFIGKEIT (ABSOLUT N UND RELATIV %) NORMALER UND ERHÖHTER HOMOCYSTEINKONZENTRATIONEN	37
ABBILDUNG 17: HOMOCYSTEINKONZENTRATION IN ABHÄNGIGKEIT VOM SPENDERSTATUS UND VITAMINSUPPLEMENTIERUNG	38
ABBILDUNG 18: HOMOCYSTEINKONZENTRATIONEN IN ABHÄNGIGKEIT VON ERNÄHRUNGS- UND LEBENSWEISE ...	38
ABBILDUNG 19: MITTELWERT ± STANDARDABWEICHUNG DER HOMOCYSTEINSTUDIE; FETTGEDRUCKT: KONZENTRATION AUßERHALB DES NORMBEREICHS	40
ABBILDUNG 20: VERTEILUNGSSCHEMA DER VITAMINDEFIZITE, HOMOCYSTEINSTUDIE	41