

**Aus der Tropenmedizinischen Abteilung der Missionsärztlichen Klinik gGmbH
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Julius-Maximilians-Universität-Würzburg)**

Chefarzt: Privatdozent Dr. med. August Stich

**Rachitis-ähnliche Symptome bei nigerianischen Kindern
aus der Ethnie der Gbagyi in der südwestlichen Region Kadunas:
Identifizierung des biochemischen Defekts,
Sammeln von epidemiologischen Daten und Beschreibung des klinischen Bildes**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg**

**vorgelegt von
Wulf-Kristian Emmert
aus Lüdenscheid**

Würzburg, Dezember 2009

Referent: Privatdozent Dr. med. August Stich

Koreferent: Professor Dr. med. Franz Jakob

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2010

Der Promovend ist Arzt.

meinem Bruder Lukas gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung.....	1
1. Hypothese.....	1
2. Aufgabenstellung.....	1
3. Rachitisprojekt.....	2
3.1 Entstehung und Partner des Rachitis-Projekts.....	2
3.2 Zielsetzung des Projekts.....	3
3.3 Aufgabenverteilung innerhalb der Studie.....	3
3.4 Finanzierung des Projekts.....	4
3.5 Beteiligte Institutionen.....	4
a) Hope for the Village Child (HVC 2008).....	4
b) Missionsärztliches Institut Würzburg (MI 2008).....	5
4. Nigeria.....	6
4.1 Geographie.....	6
4.2 Klima.....	7
4.3 Umwelt.....	7
4.4 Bevölkerung.....	7
4.5 Ethnien.....	8
4.6 Sprachen.....	8
4.7 Religionen.....	8
4.8 Geschichte.....	9
4.9 Gesellschaft.....	9
4.10 Politische und wirtschaftliche Situation.....	10
4.11 Gesundheit.....	12
4.12 Gesundheitssystem.....	13
5. Die Kaduna-Region.....	14
6. Die Bevölkerungsgruppe der Gbagyis.....	15
7. Rachitis.....	17
7.1 Geschichte der Rachitis.....	17
7.2 Pathogenese.....	18
a) Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel.....	18
b) Parathormon.....	18
c) Vitamin D.....	19
d) Vitamin D Rezeptor.....	20
e) VDR-Polymorphismen.....	21
f) „Fibroblast growth factor 23“ (FGF23).....	21
g) Kalziumabsorption.....	21
8. Klinik der Rachitis.....	22
9. Diagnose der Rachitis.....	23
10. Formen der Rachitis.....	24
10.1 Nutritive Rachitis.....	24
10.2 Kongenitale Rachitis.....	25
10.3 Nutritive Rachitis im Säuglingsalter.....	25
10.4 Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I (VDDR1).....	26
10.5 Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ II (VDDR2).....	26

10.6 Vitamin-D-resistente Rachitis.....	27
11. Weitere Formen von Rachitis.....	27
11.1 Rachitis bei Frühgeborenen.....	27
11.2 Tumorinduzierte hypophosphatämische Rachitis.....	28
11.3 Rachitis als sekundäre Folge anderer Erkrankungen oder Medikamente.....	28
12. Differenzialdiagnosen der Rachitis.....	28
13. Rachitis weltweit.....	30
13.1 Rachitis in den Industrieländern.....	30
13.2 Rachitis in Entwicklungs- und Schwellenländern.....	31
a) Rachitis in Asien und Südamerika.....	31
b) Rachitis in Afrika.....	33
c) Rachitis in Nigeria.....	34
d) Therapie und Prävention der Kalzium-defizienten Rachitis. .	36
 II. Methoden.....	 38
1. Planung der Studie.....	38
1.1 Geographie und Population in der Studienregion.....	38
1.2 Die Ethnie der Gbagyi.....	39
1.3 Die Ethnie der Kadara.....	39
1.4 Die Ethnie der Fulani.....	39
1.5 Die Ethnie der Hausa.....	39
2. Studienaufbau.....	40
2.1 Studiendesign.....	40
2.2 Untersucher.....	40
2.3 Zeitraum der Studie.....	40
2.4 Studienteilnehmer.....	40
2.5 Auswahl der Dörfer und Familien.....	41
2.6 Ein- und Ausschlusskriterien.....	42
2.7 Einverständniserklärung (englische Version im Anhang).....	42
2.8 Ethikkommission.....	43
3. Durchführung der Studie.....	43
3.1 Zusammensetzung des Untersuchungsteams.....	43
3.2 Planung der Einsätze.....	44
3.3 Übersetzungen.....	44
3.4 Aufklärung der Dorfbevölkerung.....	45
3.5 Aufklärung der beteiligten Familien.....	45
3.6 Anamnesen.....	45
a) Familienanamnese.....	46
b) Anamnese der Studienteilnehmer.....	46
3.7 Untersuchungen.....	47
3.8 Einteilung der Studienteilnehmer.....	48
3.9 Sonstige Hilfeleistungen.....	49
3.10 Ernährungsanamnese.....	50
3.11 Ernährungsanalyse.....	50
3.12 Anthropometrische Untersuchungen.....	52
3.13 Untersuchung der Umweltfaktoren.....	52
3.14 Genetische Untersuchungen.....	52

3.15 Fotodokumentation.....	53
3.16 Probeentnahmen.....	53
a) Blutentnahmen.....	53
b) Urinproben.....	54
3.17 Labor vor Ort.....	54
3.18 Lagerung und Transport der Proben.....	55
3.19 Temperaturmonitoring.....	55
3.20 Laboranalysen.....	55
4. Auswertung der Studie.....	56
4.1 Statistische Verfahren.....	56
4.2 Verwendete Software.....	56
a) Text- und Datenverarbeitung.....	56
b) Stammbäume.....	57
c) Bildbearbeitung.....	57
d) Ernährungsanalysen.....	57
e) Statistische Auswertung.....	57
f) Anthropometrische Berechnungen.....	57
g) Digitale Ausgabe.....	57
III. Ergebnisse.....	58
1. Studienpopulation.....	58
2. Studienteilnehmer.....	59
3. Klinik der betroffenen Kinder.....	59
4. Auswertung Kinder 1-18 Jahre.....	65
4.1 Anamnese und Untersuchung.....	68
a) Anamnese.....	68
b) Untersuchungen.....	68
c) Bildbearbeitung.....	68
4.2 Vitalparameter.....	69
4.3 Anthropometrie.....	69
4.4 WHO-Performance Score.....	72
4.5 Laborergebnisse.....	72
4.6 Korrelation Laborergebnisse mit anthropometrischen Z-Scores....	76
4.7 Korrelation Laborergebnisse mit Anamnese- und Untersuchungsdaten.....	78
4.8 Korrelation Laborergebnisse untereinander.....	78
4.9 Vergleich in Altersgruppen.....	81
5. Auswertung Eltern.....	87
5.1 Auswertung aufgeteilt nach Rachitis in der Vergangenheit	87
5.2 Auswertung aufgeteilt nach Geschlechtern.....	88
5.3 Auswertung aufg. nach stillenden und nicht-stillenden Müttern....	93
5.4 Korrelationen.....	93
6. Anthropometrie.....	95
6.1 Z-Scores in Altersgruppen.....	95
6.2 Auswertung Altersgruppe 1-5 Jahre.....	97
6.3 Vergleich Altersgruppe 1-5 Jahre mit Referenzdaten aus Nigeria. 97	

7. Familienanamnese.....	100
a) Verwandtschaft der Eltern.....	100
b) Todesfälle.....	100
c) Rachitisfälle in der Verwandtschaft.....	100
d) Migration.....	100
e) Krankheiten.....	100
8. Ernährungsanamnese.....	100
9. Genetik.....	105
9.1 Familie 1.....	105
9.2 Familie 2.....	106
9.3 Familie 3.....	107
9.4 Familie 4.....	109
10. Umweltfaktoren.....	112
10.1 Veränderungen der Umwelt in den letzten 20-30 Jahren.....	112
10.2 Veränderungen in der Ernährung.....	112
11. Epidemiologie.....	113
 IV. Diskussion.....	 114
1. Reflektion der Methoden.....	114
2. Diskussion der Ergebnisse.....	116
2.1 Die Gruppe der fraglichen Fälle.....	116
2.2 Fall- und Kontrollgruppe.....	116
a) Geschlechterverteilung.....	116
b) Anamnesen.....	116
c) Laborergebnisse.....	119
d) Anthropometrie.....	122
2.3 Laborergebnisse der Eltern.....	124
2.4 Ernährung.....	125
2.5 Genetik.....	126
2.6 Umweltfaktoren.....	127
a) Sonnenlichtexposition.....	127
b) Spurenelemente.....	128
c) Veränderte Umweltfaktoren.....	129
3. Schlussfolgerung.....	130
3.1 Implikationen für die Therapie.....	130
3.2 Implikationen für die Prävention.....	131
 V. Zusammenfassung.....	 132
 VI. Literaturverzeichnis.....	 133
 VII. Anhang.....	 146
A) Einverständniserklärung der Eltern.....	146
B) Familienfragebogen.....	150
C) Teilnehmerfragebogen.....	156

Abkürzungsverzeichnis

ADHR	autosomal-dominante-hypophosphatämische Rachitis
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALP	Alkalische Phosphatase
ARHR	autosomal-rezessive-hypophosphatämische Rachitis
BMI	Body Mass Index
CYP2R1-Gen	Cytochrom P450, Familie 2, Subfamilie R, Polypeptid 1-Gen
DBP	Vitamin-D-Bindungsprotein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FGF23	Fibroblast growing factor 23
HIV	Humanes-Immundefizienz-Virus
HVC	Hope for the Village Child
IGF	Insulin like growth factor
IU	International Unit
MI	Missionsärztliches Institut Würzburg
MUAC	Mid-upper-arm-circumference
NAFDAC	National Agency for Food and Drug Administration and Control
NGO	Non-Governmental-Organization
NNPC	Nigerian National Petroleum Corporation
PDP	People's Democratic Party
PTH	Parathormon
SD	Standardabweichung
U/min	Umdrehungen pro Minute
USA	United States of America
UVB-Strahlen	Ultraviolette Strahlen im Wellenlängenbereich 280-315nm
VDDR1	Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I
VDDR2	Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ II
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
WHO	World Health Organization
XLHR	X-chromosomal-erbliche-hypophosphatämische Rachitis
1,25-Vit. D	1,25-(OH) ₂ -Vitamin D ₃
25-Vit. D	25-(OH) ₂ -Vitamin D ₃

I. Einleitung

Vorliegende Studie ist Bestandteil eines vom Missionsärztlichen Institut Würzburg koordinierten Projekts, in dem an Rachitis erkrankte Kinder in Nigeria diagnostiziert und behandelt werden. Zielsetzung dieser Studie war, bei bereits bestehendem Verdacht auf Rachitis eine exakte Diagnose der vorliegenden Knochenerkrankung zu stellen und mittels eines Fall-Kontroll-Studiendesigns Hinweise zur Ätiologie der Erkrankung zu erhalten.

1. Hypothese

Die Studie wurde unter folgender Arbeitshypothese erstellt:

„Bei der beobachteten Erkrankung handelt es sich um eine genetisch verursachte Form von Rachitis“

Rachitis ist die weltweit häufigste metabolische Knochenerkrankung im Kindes- und Jugendalter (Dimitri & Bishop 2007), die zu einem typischen klinischen Bild mit deformierten Extremitäten, Minderwuchs und Knochenschmerzen führt. Es existieren zahlreiche Rachitisformen mit meist nutritiver oder hereditärer Ätiologie. In Nigeria sind nutritive-bedingte Formen vom Kalzium-defizienten Typ (Okonofua et al. 1991, Oginni et al. 1996a+b, Thacher et al. 1999) und vom Vitamin-D-defizienten Typ (Ekanem et al. 1995, Agaja 2001), als auch eine hereditäre Form (Levine et al. 2007) beschrieben worden.

2. Aufgabenstellung

Die Studie beinhaltete Fragestellungen zu Klinik, Laborchemie, Genetik, Epidemiologie, Ernährung und Umwelt der Studienteilnehmer. Der bereits bestehende Verdacht auf Rachitis sollte klinisch und laborchemisch bestätigt und eine Einteilung in die vorliegenden spezifischen Rachitisformen vorgenommen werden. Im Vergleich zwischen der Fall- und Kontrollgruppe sollten Hypothesen zu Pathophysiologie und Ätiologie der Erkrankung gewonnen werden. Für die Untersuchung auf mögliche Vererbungsmuster war die Erstellung von Stammbäumen geplant. Weiterhin waren DNA-Untersuchungen auf Mutationen und Polymorphismen des Vit.-D-Rezeptor-Gens vorgesehen. Mögliche Krankheitsfaktoren sollten durch eine Evaluation von Ernährung und Umwelt der

Studienteilnehmer identifiziert werden. Wenn möglich, war eine Erhebung von epidemiologischen Daten geplant.

Die Studie war Bestandteil eines Rachitisprojekts, in dem die betroffenen Kinder therapiert und präventive Massnahmen für die Bevölkerung getroffen werden sollten. Die Studienergebnisse waren als Basis für Therapie und Prävention innerhalb des Projekts vorgesehen.

3. Rachitisprojekt

3.1 Entstehung und Partner des Rachitis-Projekts

Die Mitarbeiter der Nichtregierungsorganisation (NGO) „Hope for the Village Child“ (HVC) fanden in den von ihnen betreuten Dörfern östlich der Stadt Kaduna in Nigeria eine zunehmende Anzahl von Kindern mit einer deformierenden Knochenkrankheit vor. Sr. Rita Schwarzenberger übernahm 2003 die Leitung von HVC und ersuchte das Gesundheitsministerium Kadunas um Hilfe, ohne eine entsprechende Antwort zu bekommen. Unterstützung erlangte sie von der nigerianischen Abteilung des deutschen katholischen Hilfswerks Misereor, die das Missionsärztliche Institut Würzburg (MI) mit der Evaluation der Situation beauftragte.

Ein weiterer Kontakt gelang über den Vorstand der Partnerorganisation „Hope for the African Child“ zu Dr. med. William Drake, Endokrinologe am St. Bartholomew's Krankenhaus in London. Dr. Drake analysierte eine erste Sendung von 6 Blutproben und Röntgenbildern und stellte den Verdacht auf Rachitis.

Im Mai 2005 evaluierte Dr. med. Christa Kitz im Auftrag des MI die Situation im Versorgungsgebiet von HVC. Zum Zeitpunkt des Besuchs waren bereits 89 Fälle aus 15 verschiedenen Dörfern registriert. Dr. Kitz untersuchte in 5 Dörfern betroffene Kinder, die stark ausgeprägte Rachitissymptome aufwiesen. Rachitisfälle konnte sie nur unter der Bevölkerungsgruppe der Gbagyi finden, bei 2 Kindern aus der Ethnie der Fulani diagnostizierte sie ein *Pes equinovarus*, ein Kind aus der Ethnie der Hausa hatte Poliosymptome. Weiterhin besichtigte sie medizinische Institutionen in der Stadt Kaduna und liess sich im lokalen Gesundheitsministerium Unterstützung für ein geplantes Projekt zusichern. Für eine Zusammenarbeit konnte sie die Pädiater Dr. med. Adeola Orogade vom Ahmadu Bello University Teaching Hospital und Brigadegeneral Dr. med. Harris Osiomaye Agbi vom 1 Division Hospital der nigerianischen Armee, selbst Mitglied von

HVC, gewinnen. Das MI arbeitete nach dem ersten Besuch von Dr. Kitz ein Konzept für ein Rachitisprojekt aus. Unter der Koordination von Dr. Kitz startete das Projekt September 2005.

3.2 Zielsetzung des Projekts

Das MI schlug 3 Säulen für das Projekt vor:

1. Analyse durch eine klinische Studie
2. Therapie
3. Prävention

Auf der klinischen Studie aufbauend sollten präventive Massnahmen sowie verschiedene Therapieoptionen entwickelt werden. Geplant war eine Therapie der Kinder mit Rocaltrol® (1,25-(OH)₂-Vitamin D₃) und Kalzium. Für schwerst betroffene Kinder mit Rachitis wurde die Option einer Operation einkalkuliert. Ein auf den Studienergebnissen basierendes Präventionsprogramm war in Zusammenarbeit mit dem Gesundheitsministerium Kadunas und den traditionellen Führern der Gbagyi-Bevölkerung geplant.

3.3 Aufgabenverteilung innerhalb der Studie

Innerhalb der Studie wurden die Aufgaben auf verschiedene Institutionen verteilt.

- Die Koordination vor Ort, die Logistik und Bereitstellung von lokalen Mitarbeitern oblag der Organisation HVC unter der Leitung von Sr. Rita Schwarzenberger.
- Die Erhebung der Epidemiologie sowie Klinik der Rachitis übernahm das MI unter der Leitung von Privatdozent Dr. med. August Stich.
- Für die Durchführung erster genetischer Untersuchungen erklärte sich Prof. Dr. med. Holger Höhn vom Institut für Humangenetik der Universität Würzburg bereit.
- Die Analyse und Auswertung der Blut- und Urinproben oblag der Verantwortung von Dr. med. William Drake vom St. Bartholomew's Hospital in London.
- Für die Koordination der Nachfolgeuntersuchungen innerhalb einer geplanten Interventionsstudie waren Dr. med. Adeola Orogade vom Ahmadu Bello University Teaching Hospital und Brigadegeneral Dr. med. Harris Osiomaye Agbi vom 1 Division Hospital der nigerianischen Armee vorgesehen.

Für die Untersuchungen und Probengewinnungen vor Ort wurde beschlossen, Studenten aus London und Würzburg nach Nigeria zu senden. Im September 2005 kam für London (der damalige Medizinstudent) Dr. med. Orestes Couppis in Begleitung seiner Lebensgefährtin Sophia Gypsiotis für 6 Wochen, für Würzburg der Autor für 12 Wochen nach Kaduna.

Die 2005 beschlossene Aufgabenverteilung erfuhr einige Änderungen. Die beiden nigerianischen Ärzte Dr. Orogade und Dr. Agbi übernahmen nicht wie geplant die Koordination und Durchführung der Nachfolgeuntersuchungen.

Prof. Dr. med. Franz Jakob vom Zentrum für Muskuloskelettale Forschung an der orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus der Universität Würzburg erklärte sich freundlicherweise bereit, weitere Untersuchungen zu übernehmen.

3.4 Finanzierung des Projekts

Hauptfinanzierer des Projekts waren das deutsche Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung sowie Misereor. Die Kosten der Blut- und Urinalysen wurden von Fördermitteln aus der Abteilung von Dr. Drake in London getragen. Die Firma Roche Pharma AG aus der Schweiz lieferte eine Sachspende mit Rocaltrol[®], das für die Therapie geplant war. Die Firma va-Q-tec AG Würzburg spendete mehrere vakuumisolierte Kühlboxen (va-Q-multipack), die essentiell für den Transport von Blutproben waren.

3.5 Beteiligte Institutionen

a) Hope for the Village Child (HVC 2008)

Die Nichtregierungsorganisation HVC wurde 1996 gegründet. Seit 2003 hat Sr. Rita Schwarzenberger, eine Dominikanerschwester aus Kansas in den USA, die seit über 40 Jahren in Nigeria lebt, die Leitung übernommen. Ausgangspunkt der Aktivitäten bildet eine Ambulanz im ca. 30 km östlich der Stadt Kaduna gelegenen Ort Jacaranda. Der Aktionsradius umfasst über 30 Dörfer in den Gebieten der Bezirksregierungen Chikun, Igabi und Kajuru des Bundesstaats Kaduna. 2005 beschäftigte die NGO 18 Mitarbeiter. Der Fokus von HVC liegt auf der Gesundheit und Entwicklung der ländlichen Bevölkerung, insbesondere der Kinder. Arbeitsbereiche der NGO sind Bildung, nachhaltige verbesserte Agrarwirtschaft, Gesundheitsversorgung, Förderung von Frauen,

HIV/AIDS-Programme und Einkommensförderung der Dorfbewohner. Im Bereich der Gesundheitsversorgung laufen Programme wie Brunnenbau, Fortbildungen für Gesundheitsarbeiter und traditionelle Hebammen, sowie Hygiene-, Ernährungs- und Gesundheitsberatung und -erziehung in den Dörfern. In der Ambulanz in Jacaranda werden eine allgemeine Basisgesundheitsversorgung, von einer Hebamme begleitete Geburten und auf wöchentlicher Basis Mutter-Kind-Sprechstunden und eine Schwangerenvorsorge angeboten. Impfungen werden in der Ambulanz und mit mobilen Kampagnen in den Dörfern durchgeführt. Weiterhin bietet HVC in besonderen Fällen finanzielle Unterstützung für die weitere Behandlung schwerstkranker Kinder an. Das Rachitisprojekt (HVC Rachitis Projekt Homepage 2008) ist mit vier lokalen Mitarbeitern ein weiterer Schwerpunkt der NGO geworden.

b) Missionsärztliches Institut Würzburg (MI 2008)

Das Missionsärztliche Institut, 1922 gegründet, ist die Katholische Fachstelle für internationale Gesundheitsarbeit in Deutschland. Schwerpunkte sind die Ausbildung von medizinischem Fachpersonal für den Einsatz in tropischen Ländern sowie Beratung und Unterstützung kirchlicher Hilfswerke, Gesundheitsdienste und Projektpartner. Die weltweit tätigen haupt- und ehrenamtlichen Mitarbeiter sind in zwei Arbeitsgruppen organisiert:

In der Arbeitsgruppe „Gesundheitsdienste, HIV/Aids, Public Health“ sind Ärzte und Sozialwissenschaftler tätig. Ihre Aufgaben sind unter anderem die Beratung und Entwicklung von HIV/Aids-Programmen, Ausbildungs- und Qualifizierungsprogramme für Gesundheitspersonal, Beratung von Missionskrankenhäusern, Förderung der Kooperation zwischen verschiedenen Organisationen und Lobbyarbeit.

In der Arbeitsgruppe „Tropenmedizin, Angepasste Technologien, Humanitäre Zusammenarbeit, Klinische Kooperationen“ arbeiten Ärzte, Laborfachkräfte, Krankenschwestern und wissenschaftliche Mitarbeiter. Ihre Aufgaben bestehen unter anderem in der Beratung von Gesundheitsprojekten, Entsendung von Mitarbeitern in Katastrophengebiete und Verbesserung der medizinischen Versorgung von Migranten in Deutschland. Auf wissenschaftlicher Seite werden Lehrveranstaltungen und Kurse über Tropenmedizin und internationale Gesundheit angeboten, Forschung an Tropenkrankheiten betrieben und neue Methoden im medizinisch-technischem Krankenhausumfeld geprüft.

4. Nigeria



Abbildung 1: Landkarte Nigeria, Kaduna rot markiert (MSN Encarta® 2008b)

4.1 Geographie

Nigeria, am Golf von Guinea in Westafrika gelegen, bedeckt eine Fläche von 923 768 km². Im Norden grenzt Nigeria an die Staaten Tschad und Niger, im Westen an Benin und im Osten an Kamerun. Der flache Süden des Landes ist von Regenwald bzw. Sekundärwald bedeckt, während sich Feuchtsavanne und Trockensavanne über die Hochebenen im Norden erstrecken. Der Fluss Niger aus dem Nordwesten fließt mit dem vom Nordosten kommenden Benue im Süden des Landes zusammen und mündet im Nigerdelta in den Atlantik. Beide Flüsse bilden dabei die Form eines „Y“ in der südlichen Hälfte Nigerias. In einer groben Einteilung sind westlich des „Y“ die Bevölkerungsgruppe der Yoruba beheimatet, während östlich davon die Gebiete der Igbo liegen, nördlich des „Y“ beginnt das Land der Hausa (MSN Encarta® 2008a).

4.2 Klima

In Nigeria herrscht ein tropisches Klima, die maximalen Durchschnittstemperaturen betragen im Süden 30°-32°, im Norden 33°-35° Grad. Warme, feuchte, vom Atlantik kommende Luftmassen bilden die Regenzeit, während der sogenannte Harmattan durch heisse, trockene und staubige Luft aus der Sahara entsteht (Elan 2008). Die Grenze zwischen den Luftmassen wird innertropische Konvergenzzone genannt. Diese wandert im Sommer mit einem höheren Sonnenstand nordwärts, im Winter südwärts und führt zu einer beträchtlich kürzeren Regenzeit in den nördlichen Regionen. Der Niederschlag variiert, generell nimmt er vom Süden (4000 mm / Jahr) zum Norden (< 500 mm / Jahr) des Landes hin ab (MSN Encarta® 2008a). Klimawissenschaftler prognostizieren für die Sahelzone eine Abnahme des jährlichen Niederschlags, ein Effekt, der sich im letzten Jahrhundert schon bemerkbar machte (Scott Fields 2005).

4.3 Umwelt

Durch Abholzung breitet sich die Savanne weiter südlich in die Regenwaldzone aus, während sie im Norden des Landes desertifiziert. Besonders in dicht besiedelten Gebieten wird der Baumbestand abgeholzt. Daraus resultiert eine gesteigerte Erosion, die zusammen mit einer Übernutzung der Felder zu einer Abnahme der Bodenqualität führt. Besonders im Nigerdelta bedroht die Öl- und Gasindustrie die Umwelt durch austretendes Öl, verbranntes Gas und eine Zerstörung der Vegetation. Simultan zur allgemeinen Abholzung in Nigeria werden etwa 75% der Gasproduktion aus den Ölfeldern ungenutzt verbrannt (MSN Encarta® 2008a).

4.4 Bevölkerung

Unter den afrikanischen Ländern hat Nigeria bei weitem die grösste Einwohnerzahl (MSN Encarta® 2008a). Mitte 2008 wurde die Bevölkerung Nigerias auf 138 Millionen Menschen bei einer jährlichen Bevölkerungswachstumsrate von 2,38% geschätzt. Die Ergebnisse von Volkszählungen sind umstritten, da ethnische und religiöse Rivalitäten um die Verteilung von Ressourcen herrschen. 2008 waren 42,2% der Bevölkerung zwischen 0-14 Jahren alt, die Fertilitätsrate lag bei 5,41 Kindern pro Frau. Die durchschnittliche Lebenserwartung betrug im Schnitt 47,8 Jahre (Elan 2008).

4.5 Ethnien

Die drei grössten Ethnien Nigerias sind die Hausa-Fulani, die Yoruba und die Igbo. Zusammen machen sie etwa 70% der Einwohner aus. Die übrige Bevölkerung verteilt sich auf über 300 weitere ethnische Gruppen (Elan 2008).

4.6 Sprachen

Offizielle Sprache in Nigeria ist Englisch, weiterhin existieren über 400 eigene Muttersprachen. Hauptverkehrssprache im Norden ist Hausa, im Süden ist es das sogenannte „Pidgin“, eine Mischung aus Englisch und nativen Sprachen. Die Alphabetisierungsrate von Erwachsenen liegt für Männer bei 78%, für Frauen bei 64%, die arabische Alphabetisierungsrate nicht mitgerechnet (MSN Encarta® 2008a).

4.7 Religionen

Die Religionszugehörigkeit bildet einen grossen Teil der Identität eines jeden Nigerianers. Es wird geschätzt, dass 50% der Bevölkerung Muslime, 40% Christen und 10% Anhänger der traditionellen Naturreligionen sind (MSN Encarta® 2008a). Die Bevölkerung im Norden Nigerias ist bis auf wenige Migranten muslimisch, der Islam wurde dort vor über 1000 Jahren eingeführt (IRIN 2003). Im Süden Nigerias dominierten die Naturreligionen, bis im späten 19. Jahrhundert die christliche Mission begann. Im Südwesten missionierte die Anglikanische Kirche, während im Südosten die Mission der katholischen Kirche dominierte. Die Mehrheit der Bevölkerung im Süden und im Mittelgürtel Nigerias gehört heute einer der zahlreichen christlichen Sekten und Kirchen an. Viele Glaubensinhalte und -praktiken aus den Naturreligionen sind dennoch weiterhin im Glauben nigerianischer Muslime und Christen integriert (MSN Encarta® 2008a). Die weitverbreitete Armut liess mehr und mehr Menschen Zuflucht bei fundamentalistischen christlichen wie muslimischen Sekten und Bewegungen suchen (IRIN 2003). Dies führte seit den späten 70er Jahren des 20. Jahrhundert zu vielen gewaltsamen Konflikten zwischen den Religionsanhängern (Uzoma 2004). Politiker instrumentalisieren die Religionen für ihre Zwecke, was zu einer Verstärkung der Differenzen, Misstrauen und Gewalt führte (IRIN 2003).

4.8 Geschichte

Auf dem Gebiet des heutigen Nigerias lebten schon bevor 9000 vor Christus Menschen. In den ersten Jahrhunderten nach Christus waren die verschiedenen Ethnien zum Teil in Königreichen und Stadtstaaten organisiert. Die Europäer initiierten Ende des 15. Jahrhunderts den transatlantischen Sklavenhandel, in dem die lokalen Machthaber als Handelspartner involviert waren. Vom 16. bis zum 19. Jahrhundert wurden Millionen von Sklaven deportiert (MSN Encarta® 2008a). Auf der Berliner Westafrika Konferenz 1884 bis 1885 beanspruchte Grossbritannien das Gebiet des heutigen Nigerias. Um die Jahrhundertwende wurden ein nördliches und ein südliches Protektorat kontrolliert, die 1914 zum Kolonialstaat Nigeria fusioniert wurden. Nigeria wurde am 1. Oktober 1960 unabhängig (Elan 2008). Ethnische und regionale Spannungen eskalierten schnell. Eine 1964 unter gewaltüberschatteten demokratischen Wahlen gebildete Regierung fiel 1966 einem Militärputsch zum Opfer. Ölfunde im Nigerdelta verstärkten regionale Machtkämpfe (MSN Encarta® 2008a). 1967 kam es nach Ausrufung des Igbo-dominierten unabhängigen Staates Biafra im Osten Nigerias zum Bürgerkrieg, der bis 1970 andauerte und eine Million Menschenleben forderte (IRIN 2003). Bis auf die sogenannte „zweite Republik“ von 1979-1983, deren Regierung demokratisch gewählt war, wurde Nigeria bis 1998 von Autokraten regiert, die in der Regel durch Militärputsche an die Macht gekommen waren. 1999 wurde Olesgun Obasanjo von der „People's Democratic Party“ (PDP) zum Präsidenten gewählt (MSN Encarta® 2008a). Sein Nachfolger wurde 2007 Umaru Musa Yar'Adua, ebenfalls Mitglied der PDP (Elan 2008). Internationale Wahlbeobachter beschrieben, dass die gewaltüberschatteten Wahlen „grundlegende internationale und regionale demokratische Standards“ verfehlt hätten (Amnesty International 2008).

4.9 Gesellschaft

In der nigerianischen Gesellschaft herrscht eine grosse Pluralität, sei sie ethnisch, religiös oder durch grosse Unterschiede an Bildung, Macht und Reichtum bedingt. Gemeinsamkeiten sind ein grosser Sinn für Familie und Kinder, klar definierte Geschlechterrollen, ein hierarchische soziale Struktur und ein hauptsächlich von der jeweiligen Religion geprägtes Wertesystem. Die Gesellschaft ist bis auf wenige Ausnahmen stark patriarchalisch aufgebaut. Unter Muslimen, den Anhängern von

Naturreligionen und diversen christlichen Glaubensgemeinschaften ist die Polygamie weit verbreitet. Hochzeiten sind bei Muslimen und vielen traditionellen Bevölkerungsgruppen häufig von den Eltern arrangiert (MSN Encarta® 2008a).

4.10 Politische und wirtschaftliche Situation

Nigeria ist in 36 Bundesstaaten sowie ein Territorium um die Hauptstadt Abuja aufgeteilt. Jeder Bundesstaat wird von einem Gouverneur regiert und besteht aus kleineren lokalen Regierungsbezirken. Alle Regierungen sind demokratisch gewählt, den traditionellen Führern kommt eine mehr zeremonielle Bedeutung zu. Die nigerianische Verfassung ist freiheitlich und an die Verfassung der USA angelehnt (MSN Encarta® 2008a). In 12 Bundesstaaten im Norden Nigerias wurde die Scharia (islamische Gesetzgebung) eingeführt.

Nigeria leidet unter dem „Fluch des Öls“, d.h. weit verbreiteter Armut trotz grossem Ressourcenreichtum. Durch das boomende Geschäft mit dem Öl aus dem Nigerdelta vernachlässigten nigerianische Regierungen in den letzten Jahrzehnten die restlichen Wirtschaftszweige, die ineffizient wurden (Elan 2008). Während der Agrarsektor vor 1970 für über 75% der Exporte verantwortlich war, so muss Nigeria heutzutage Nahrungsmittel importieren. Ca. 80% der Einnahmen der Regierung stammen aus dem Ölgeschäft, Öl und Gas bildeten in den letzten Jahren 95-99% der Exporte. Nigerias Wirtschaft ist labil und stark vom Ölpreis abhängig (MSN Encarta® 2008a). In den letzten Jahren erzielte die nigerianische Regierung durch den steigenden Ölpreis Überschüsse und konnte 2005 und 2006 fast ihre gesamten Auslandsschulden abbezahlen.

Das Pro-Kopf-Einkommen betrug 2007 ca. 1200 US-\$, 60% der Bevölkerung lagen mit einem täglichen Einkommen von unter 1 US-\$ unter der Armutsgrenze (Elan 2008). Obwohl die Staatseinnahmen in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich stiegen, sank der Lebensstandard der mehrheitlichen Bevölkerung. 2006 befand sich das reale Pro-Kopf-Einkommen der Nigerianer auf gerade einem Drittel des Niveaus von 1980. Nach allgemeiner Ansicht ist die Armut aktuell verbreiteter und ernster als zu Zeiten der Unabhängigkeit 1960. Korruption, eine kontinuierliche Misswirtschaft der Regierungen sowie hohe Inflationsraten trugen massgeblich dazu bei (Human Rights Watch 2007). Lag die durchschnittliche Inflationsrate zwischen 2000-2005 bei 14%, so besserte sie sich 2007 auf 6,5% (Elan 2008). Aktuell bedrohen die seit 2006 steigenden

Lebensmittelpreise am Weltmarkt weite Teile der Bevölkerung Nigerias (WHO 2008b).

In Nigeria herrscht eine extreme soziale Ungleichheit, die durch ein ungeheures Ausmass an Korruption unterhalten wird. Nigerias Einnahmen aus dem Ölgeschäft fliessen zu 80% in die Regierung, zu 16% in die Betriebsausgaben und zu 4% zu den Investoren. Trotzdem profitieren nach einer Schätzung der Weltbank nur 1% der Bevölkerung von 80% der staatlichen Öleinnahmen (Elan 2008).

Die Korruption ist mittlerweile in Nigeria endemisch und zieht sich durch alle sozialen Schichten hindurch. Alle Facetten des Lebens bis hin zur Judikative, den Universitäten und Glaubenseinrichtungen sind betroffen. In Korruption verwickelte Personen werden kaum verfolgt oder bestraft (Human Rights Watch 2007).

Diese Situation trägt massgeblich zur gegenwärtigen Armut, Unterentwicklung und sozialen Ungerechtigkeit bei (Transparency International 2004). Viele von Nigerias Führungspersönlichkeiten gingen mit schlechtem Beispiel voran: Der ehemalige Militärdiktator Sani Abacha entwendete geschätzte 3,6 Milliarden US-\$ (Transparency International 2004), 458 Millionen US\$ seines auf Schweizer Konten lagernden Vermögens konnten 2005 rückgeführt werden (Elan 2008). Führungsmitglieder der Nigerianischen Nationalen Erdölförderungsorganisation (NNPC) werden angeklagt, mittels illegaler Ölförderung 140 Milliarden Naira hinterzogen zu haben. Die herrschende Klasse scheute sich nicht, ihren durch Korruption erworbenen Reichtum ungestraft zur Schau zu stellen. Dies führte zu einer allgemeinen Toleranz dieses Verhaltens und dem Nacheifern vieler Nigerianer nach dem „schnellen Geld“. Eine steigende Rate krimineller Machenschaften wie Drogenhandel und Betrugsdelikte war die Folge (Transparency International 2004). Ein allgemeines Misstrauen gegenüber Nigerianern wie eine geringe Anerkennung nigerianischer akademischer Zertifikate und offizieller Dokumente sind die Folge (Transparency International 2004).

In seiner 8-jährigen Amtszeit bis 2007 startete Präsident Obasanjo eine Kampagne gegen die Korruption, die kleinere Erfolge aufweisen konnte, jedoch keinen weitreichenden Einfluss hatte (MSN Encarta® 2008a). Mittlerweile wird er selbst beschuldigt, 16 Milliarden US-\$ hinterzogen zu haben (BBC 2008).

Auf dem Korruptionswahrnehmungsindex von Transparency International lag Nigeria 2005 auf Platz 152 von 158 Rängen (Transparency International 2005), 2007 auf Platz 147 von 179 Rängen (Transparency International 2007).

Seit 1990 gab es immer wieder gewaltsame Auseinandersetzungen zwischen den

verschiedenen ethnischen und religiösen Gruppen Nigerias (MSN Encarta® 2008a), die nach Ende der Militärherrschaft noch eskalierten (IRIN 2003). Mehr als 10 000 Nigerianer starben in religiösen Konflikten (Elan 2008). Eine weitere Quelle der Gewalt sind Landkonflikte durch Nomaden, die vom desertifizierten Norden in den besiedelten Süden vordringen (IRIN 2003). Im Nigerdelta verübten militante Gruppen aus der verarmten Bevölkerung sowie Sicherheitskräfte Menschenrechtsverletzungen. Polizei wie Militär werden für Hunderte von aussergerichtlichen Exekutionen verantwortlich gemacht (Amnesty International 2008).

Der aktuelle Präsident Yar'Adua hat nach seiner Amtsübernahme mit „Vision 2020“ eine siebenpunktige Agenda aufgestellt, um Nigeria bis 2020 zu einer der zwanzig weltgrössten Ökonomien zu transformieren (MSN Encarta® 2008a). Der Erfolg bleibt abzuwarten.

4.11 Gesundheit

In der Gesundheitsstatistik der WHO liegt Nigeria häufig unter dem afrikanischen Durchschnitt. So bei der Mortalitätsrate der Unter-5-Jährigen, in Nigeria lag sie 2004 bei 197, im Gesamtdurchschnitt in Afrika bei 167 pro 1000 Kindern. In den Jahren 2000-2003 waren Todesursachen der nigerianischen Unter-5-Jährigen zu 26,1% neonatale Ursachen, zu 24,1% Malaria, zu 20,1% Atemwegsinfektionen, zu 15,7% Durchfallerkrankungen, zu 6,3% Masern, zu 5,0% HIV/AIDS, zu 1,9% Verletzungen und zu 0,8% andere Ursachen. 2003 waren 28,7% der Unter-5-Jährigen untergewichtig und 38,3% für ihr Alter zu klein. Unter den einjährigen Kindern wurde der Impfstatus deutlich verbessert. 2006 waren 62% der Kinder gegen Masern, 54% gegen Diphtherie/Tetanus /Pertussis und 41% dreimalig gegen Hepatitis B geimpft. Im Jahr 2000 hatte die Impfrate für Masern noch bei 35% gelegen.

Unter den 5 häufigsten Todesursachen im Jahr 2002 bei nigerianischen Menschen jeden Alters stehen HIV/AIDS (16%), Infektionen der unteren Atemwege (11%), Malaria (11%), Durchfallerkrankungen (7%) und Masern (6%). Die Prävalenz von HIV bei Erwachsenen lag 2006 bei 3,55%, von Tuberkulose bei allen Menschen bei 0,52%. 2006 hatten 65% der städtischen und 30% der ländlichen Bevölkerung dauerhaften Zugang zu sauberem Trinkwasser (WHO 2008a).

4.12 Gesundheitssystem

In Nigeria gibt es kein staatliches Sozialversicherungssystem, eine Krankenversicherung existiert nur für Angestellte des Staates und grösserer Unternehmen. Die Kosten der medizinischen Behandlung müssen die Patienten tragen. 2005 betrug der privat bezahlte Anteil an den gesamten Gesundheitskosten Nigerias 69,1% (WHO 2008a). Die Basisgesundheitsversorgung ist dezentralisiert und obliegt den lokalen Bezirksregierungen, während die sekundäre Gesundheitsversorgung von den Bundesstaaten betrieben wird (Das Gupta et al. 2003). Der Standard der nigerianischen Basisgesundheitsversorgung ist äusserst niedrig (Das Gupta et al. 2003, Human Rights Watch 2007), in ländlichen Gebieten ist der Zugang limitiert (MSN Encarta® 2008a). Grund dafür ist die massive Korruption auf allen Regierungsebenen. Die seit 1999 bis zu 4-fach gestiegenen Regierungsetats werden nacheinander mehrmals abgeschöpft, so dass die Löhne des Gesundheitspersonal häufig ausfallen und kein Geld für Medikamente und Unterhaltung der Gesundheitszentren übrig ist. Demoralisiertes Personal erscheint nicht mehr an der Arbeitsstelle (Human Rights Watch 2007), oder arbeitet für den eigenen Profit unter Nutzung staatlicher Ressourcen (Das Gupta et al. 2003). Ein weiteres Problem für den Gesundheitssektor ist der sogenannte „Brain drain“, die Abwanderung von Fachkräften in das Ausland. Bis 2004 wanderten über 20 000 Ärzte aus Nigeria in die Industrieländer ab (Weinreich 2008). Um das Jahr 2000 waren 4 856 nigerianische Ärzte und 12 579 professionelle Pflegekräfte in den 9 beliebtesten industriellen Zielländern tätig, dies entsprach 14% bzw. 12% des derzeit in Nigeria arbeitenden Personals (Clemens & Pettersson 2008).

Fehlende Kontrollen im Gesundheitssektor führten zu vielen Skandalen. Ein Ausschuss medizinischer Experten aus Nigeria beschuldigt den amerikanischen Pharmakonzern Pfizer, 1996 in einer nicht genehmigten Studie in Kano das damals nicht zugelassene (und später wieder verbotene) Antibiotikum Trovafloxacin an 100 Kindern illegal getestet zu haben (Stephens 1996).

2002 wurde der Anteil der „fake drugs“, Medikamente mit ausbleibender, falscher oder toxischer Wirkung, auf 70% aller Medikamente in Nigeria geschätzt (Raufu 2002). Die 1993 eingesetzte „National Agency for Food and Drug Administration and Control“ (NAFDAC) arbeitete durch ein hohes Mass an Korruption ineffektiv. Seit einem Führungswechsel in 2001 konnte durch Bekämpfung der internen Korruption, verschärfte

Kontrollen und Beschlagnahmungen die Rate der „fake drugs“ in Nigeria deutlich gesenkt werden (WHO 2006a).

Das Polioeradikationsprogramm der WHO scheiterte Mitte 2003 an Nordnigeria, als muslimische Führer hinter dem Impfprogramm eine heimliche Sterilisation der Mädchen und Verbreitung von HIV vermuteten und die Impfungen ausgesetzt wurden (Da Costa 2007). Das Virus verbreitete sich wieder in mindestens 12 Länder (Da Costa 2007). Nach Wiederaufnahme des Programms im Norden Nigerias 2004 konnte die Anzahl der bestätigten Poliofälle von 801 Fällen im Jahr 2005 auf 278 Fälle im Jahr 2007 gesenkt werden (WHO 2008a).

5. Die Kaduna-Region

Der Bundesstaat Kaduna mit einer Grösse von 46 053 km² liegt zentral im Norden Nigerias. Die Landschaft besteht im Süden aus Feucht-, im Norden aus Trockensavanne und wird von Osten nach Westen vom gleichnamigen Fluss Kaduna durchzogen. Im Jahr 1991 zählte man 3,9 Millionen, im Jahr 2006 6,1 Millionen Einwohner. Das Gebiet des Bundesstaats Kaduna ist von 36 indigenen Ethnien bevölkert, unter denen die Hausa, Gbagyi, Kataf und Bajju die grössten Bevölkerungsgruppen bilden. Hauptsprachen sind Hausa und Englisch (Kaduna State Official Website 2008). Zur Zeit des Sklavenhandels litt ein grosser Teil der Region unter der Versklavung durch Hausa und Fulani aus dem Norden (Britannica Online Encyclopedia 2008). Der Norden des Bundesstaats ist hauptsächlich muslimisch, die Ethnie der Hausa bildet dort die grosse Mehrheit der Einwohner (Kaduna State Official Website 2008). Im Süden sind viele, meist christliche Bevölkerungsgruppen beheimatet, die grösste Gruppe bilden die Gbagyi (Britannica Online Encyclopedia 2008). Der Anteil der Christen im gesamten Bundesstaat Kaduna wird auf etwas weniger als die Hälfte der Einwohner geschätzt (Human Rights Watch 2003). Ca. 80% der Bevölkerung des Bundesstaats Kaduna betreiben Landwirtschaft (Kaduna State Official Website 2008). Es besteht ein zunehmender Bevölkerungsdruck auf das Agrarland durch Migration. Hausa-Fulani aus Nordnigeria sind durch die fortschreitende Desertifikation ihrer Heimat gezwungen, in den Bundesstaat Kaduna zu emigrieren. Sie suchen sich Land und bilden neue Kommunen, was zu Konflikten mit der lokalen Bevölkerung führt (IRIN 2008).

Ein Drittel der Bevölkerung des Bundesstaates Kaduna wohnt entweder in der nördlich gelegenen Stadt Zaria oder der Hauptstadt Kaduna (Kaduna State Official Website 2008).

Die Einwohnerzahl von Kaduna-Stadt wird auf 1,7 Millionen geschätzt (Elan 2008). Die Einwohner stammen aus der Region sowie vielen weiteren Ethnien aus verschiedenen Teilen Nigerias. Religiöse und ethnische Spannungen eskalierten im Jahr 2000, als die Sharia, die islamische Gesetzgebung, auch im Strafrecht Kadunas eingeführt werden sollte. Es kam zu Massakern zwischen Muslimen und Christen, in denen geschätzt 2000-5000 Menschen ums Leben kamen. In der Folge des Konflikts separierten sich die Bewohner der ehemals gemischten Stadtteile streng nach Religionen (Human Rights Watch 2003). Die Regierung Kadunas reagierte, in dem sie die Sharia nur auf Muslime anwenden liess, Christen und Nicht-Muslime fielen unter Zivilrecht (IRIN 2008). 2002 flammte der Konflikt wieder auf, als der „Miss World“-Wettbewerb in Nigeria ausgetragen wurde. 250 Menschen starben in den Auseinandersetzungen, zwischen 20 000-30 000 Einwohner wurden von ihren Wohnungen vertrieben (Human Rights Watch 2003).

6. Die Bevölkerungsgruppe der Gbagyis

Die Bevölkerungsgruppe der Gbagyis, zusammen mit der Bevölkerungsgruppe der Gbari auch Gwari genannt, gehört zu den nuboiden Ethnien Afrikas. 1991, in der letzten Volkszählung, die Ethnien differenzierte, zählte die Population der Gbagyi 700 000 Menschen. In ihrer Sprache Gbagyi existieren verschiedene regionale Dialekte. Die Gbagyi sind hauptsächlich in Zentralnigeria in den Bundesstaaten Kaduna und Niger, sowie dem Territorium der Landeshauptstadt Abuja ansässig (Raymond 2005). In der Geschichte wurden die als besonders friedliebend bekannten Gbagyi ab dem 14. Jahrhundert systematisch versklavt, was zu einer regelrechten Stigmatisierung der Bevölkerungsgruppe führte. Die Ethnien der Hausa und Fulani, später auch der Nupe betrieben den Sklavenhandel mit den Arabern auf der transsaharischen und mit den Europäern auf der transatlantischen Route. Dies führte zu einem Verlust an Einfluss und zu einem Bevölkerungsrückgang der Gbagyi und anderer zentralnigerianischer indigener Ethnien. Die Versklavung wurde in Nordnigeria 1930 durch englisches Kolonialrecht gestoppt (Gowok 2007).

Die Unterdrückung der Gbagyi setzte sich allerdings im 20. Jahrhundert fort, so wurde in den 70er und 80er Jahren die Planstadt und heutige Hauptstadt Abuja auf ihrem Gebiet erbaut (Adama 2007, MSN Encarta® 2008). Die Gbagyi sollten vorbildlich umgesiedelt

werden, was zum grossen Teil nicht umgesetzt wurde. 65% der Bevölkerung Abujas sind von der Ethnie der Gbagyis, viele wohnen in Slums am Rande der Stadt (Adama 2007). Eine ähnliche Entwicklung zeichnete sich vor mehr als 100 Jahren in Kaduna ab. Die ehemalige Hauptstadt des nördlichen Protektorats der Kolonie Nigeria wurde von den Engländern auf dem Gebiet der dort indigenen Gbagyi gegründet (Babadoko 2008), heute sind die Gbagyi zum grossen Teil in das Umland vertrieben worden.

Die Gbagyi sind Christen, Muslime oder Anhänger traditioneller Religionen (Raymond 2005). Auf dem Gebiet des heutigen südlichen Bundesstaats Kaduna konvertierten sie nach der englischen Kolonisation zum katholischen oder protestantischen Glauben, wie viele andere kleinere lokale Ethnien auch (Global Security.org 2005). Mehrere in einem Vorort Kadunas ansässige Gbagyi wurden während der religiösen Gewaltausbrüche in den Jahren 2000 und 2002 getötet (Human Rights Watch 2003).

Die Gbagyi sind sehr naturverbunden, die überwiegende Mehrheit sind Bauern, die kleine Höfe auf Subsistenz-Niveau betreiben (Ogundele & Oguntokun 2006). Andere ausgeübte Berufe sind Viehhirten (Raymond 2005), Töpfer, Tischler und Schmiede (Ogundele & Oguntokun 2006). Bestand die ursprüngliche Heimatregion der Gbagyi aus Feuchtsavanne, so verändert sie sich durch die fortschreitende Abholzung kontinuierlich in eine Trockensavanne (Ogundele & Oguntokun 2006). Im Gegensatz zu anderen Ethnien findet Migration bei den Gbagyi hauptsächlich innerhalb der ländlichen Umgebung statt, die Migrationsrate in urbanes Umfeld ist sehr gering (Mberu 2005).

Jedem Dorf steht ein Dorfoberhaupt vor, das für die Bewohner verantwortlich ist. Es erhält seine Stellung von der Bevölkerung. Ein System von gegenseitiger Kontrolle gewährleistet Gerechtigkeit, es besteht keine soziale, politische oder ökonomische Unterdrückung innerhalb der Ethnie (Ogundele & Oguntokun 2006). Jede Region hat ihren Sa Gbagyi, ihren König, der die Rolle eines traditionellen Führers einnimmt. Die Könige haben kein offizielles Regierungsamt, setzen sich aber politisch für ihr Volk ein, so wie „His Royal Highness Honorable Sa Gbagyi of Kaduna, Danjuma S. Barde“, im Rahmen der Nahrungsmittelkrise im Jahr 2008 (The Tide online 2008).

Politisch sind die Gbagyi in den höheren Regierungsebenen unterrepräsentiert. Eine traurige Ausnahme aus der Ethnie der Gbagyi bildete der muslimische Militärdiktator Ibrahim Babangida, der Nigeria von bis 1985 bis 1993 regierte (Elan 2008, Metz 1991).

7. Rachitis

7.1 Geschichte der Rachitis

Rachitis, im Englischen „Rickets“, wurde im 19. Jahrhundert auch die „englische Krankheit“ genannt. Der Name Rickets stammt aus dem 17. Jahrhundert und geht auf die Bedeutung „crooked“, „gekrümmt“, zurück (Russel 2002).

In der Geschichte finden sich erste Beschreibungen von Knochendeformierungen im ersten und zweiten Jahrhundert nach Christus (Hess 1929). Die ersten Veröffentlichungen über Rachitis stammen aus dem 17. Jahrhundert. Die bedeutendste darunter war „De Rachitide“, von dem englischen Arzt Francis Glisson 1650 auf Latein publiziert. Neben exakten klinischen Beschreibungen enthielt sie eher mystische Erklärungen zu Ätiologie und Therapie der Krankheit (Hess 1929). Im 18. und 19. Jahrhundert erhöhte sich im Laufe der Industrialisierung die Prävalenz der Rachitis auf 40-60% der Stadtkinder Nordeuropas und Nordamerikas. Bis Anfang des 20. Jahrhunderts blieb sie auf hohem Niveau (Russel 2002). 1824 findet sich die erste Beschreibung von Lebertran als spezifisches Heilmittel für Rachitis in der deutschen medizinischen Literatur (Guy 1923). 1861 stellte Trousseau de France die These auf, dass Rachitis durch geringe Sonnenlichtexposition und fehlerhafte Ernährung bedingt sei und durch Lebertran effektiv geheilt werden könne (Dunn 1999). Er war seiner Zeit weit voraus. 1919 postulierte der englische Arzt Edward Mellanby die Existenz eines „antirachitischen“ Faktors, 1922 identifizierte der amerikanische Biochemiker Elmer McCollum das vierte bis dato bekannte Vitamin, daher Vitamin D genannt (McCollum 1922). Dr. Harriette Chick zeigte in klinischen Studien 1919-1922 in Wien, dass sowohl Sonnenlicht als auch Lebertran Rachitis bei Kleinkindern heilen bzw. verhindern können (Chick 1976). Es dauerte allerdings noch bis zum Jahre 1973, bis E.B. Olson die Zusammenhänge zwischen Sonnenlicht und Vitamin D vollständig aufklärte (Olson & De Luca 1973). Ab den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts war Lebertran in der Behandlung und Prävention von Rachitis etabliert (Rajakumar 2003). Die Anreicherung von Nahrungsmitteln mit Vitamin D, wie in den USA, die prophylaktische Vitamin D-Substitution, wie in Westeuropa, eine allgemeine Aufklärung und eine in Mode gekommene Sonnenlichtexposition führten im 20. Jahrhundert zu einer drastischen Reduktion der Rachitisprävalenz in den industrialisierten Ländern (Russel 2002, Bernecker 2004).

7.2 Pathogenese

Im Knochen finden ständige Umbau- und Restrukturierungsprozesse statt, „Modelling“ und „Remodelling“ genannt. Dabei wird von Osteoblasten eine hauptsächlich aus Kollagen bestehende Knochenmatrix gebildet, die anschliessend mineralisiert wird. Die Knochenmineralisation ist von der Bioverfügbarkeit von Kalzium, Phosphat und den verschiedenen Metaboliten des Vitamin D abhängig (Bernecker 2004). Ist die Mineralisierung der neugebildeten Knochenmatrix gestört, so akkumuliert demineralisiertes Osteoid an den Umbauzonen (Wharton & Bishop 2003). Die Mineralisationsstörungen an Spongiosa und Kortikalis nennt man Osteomalazie.

Mineralisationsstörungen am kindlichen, noch wachsenden Skelett bezeichnet man als Rachitis. Neben den pathologischen Veränderungen im Rahmen der Osteomalazie ist auch die Mineralisation an den Wachstumsfugen gestört (Bernecker 2004). Dies führt zu einem gestörten Knochenwachstum und zunehmend weichen Knochen, die sich unter Belastung deformieren.

a) Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel

Kalzium und Phosphat werden durch passiven und aktiven Transport aus dem Darm aufgenommen. Sie sind im menschlichen Körper zum grössten Teil im Knochen in Form von Hydroxyapatitkristallen gespeichert. Ihre Ausscheidung erfolgt durch Sekretion in das Darmlumen sowie über die Nieren. Die Kalzium- und Phosphathomöostase wird massgeblich durch das koordinierte Zusammenwirken von Parathormon (PTH), 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ (1,25-Vit. D), „fibroblast growth factor 23“ (FGF23), dem Kalziumrezeptor und Kalzitinin (nur bei Hyperkalzämie) erreicht (Schnabel 2005, Lui & Quarles 2007). Die Serumspiegel von Kalzium und Phosphat werden kurzfristig über Einspeicherung in bzw. Abgabe aus dem Knochen gepuffert (Schnabel 2005). Langfristig wird der Kalzium- und Phosphathaushalt über die intestinale Resorption bzw. die Ausscheidung durch die Nieren geregelt.

b) Parathormon

Parathormon hat den grössten Einfluss auf die Kalziumhomöostase und wird von Pro-pro-PTH durch mehrere enzymatische Spaltungen zu intaktem PTH aktiviert. Die Wirkung von PTH auf Nieren, Knochen und Darm wird über den Parathormon-Rezeptor vermittelt. PTH erhöht am Nierentubulus die Reabsorption von Kalzium und vermindert

die Phosphatreabsorption. In der Niere stimuliert PTH weiterhin die 1- α -Hydroxylierung von 25-(OH)-Vitamin D₃ zu 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃. Durch PTH werden Osteoblasten zur Zytokinfreisetzung angeregt, was zu einer Aktivierung von Osteoklasten und zur Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen führt. (Schnabel 2005). Die Serumkonzentration von PTH ist über den Kalziumrezeptor geregelt. Der Kalziumrezeptor wird in den Nebenschilddrüsen, den C-Zellen der Schilddrüse, im Knochen und im Nierentubulussystem exprimiert (Schnabel 2005, Singh et al. 2003). Er registriert ein Abfallen des extrazellulären ionisierten Kalziums und induziert daraufhin über Second-Messenger-Systeme die Freisetzung von PTH und die Expression von PTH-Gen (Schnabel 2005).

c) Vitamin D

Die Hauptversorgung des Körpers mit Vitamin D erfolgt durch das Einwirken von Sonnenlicht in den tieferen Schichten der Epidermis. Ultraviolette UVB-Strahlen (290-305nm) aktivieren 7-Dehydrocholesterol zu Vitamin D₃ (Schnabel 2005). Die gebildete Menge an Vitamin D hängt von vielen Faktoren ab. Die Saison, die Sonnenlichtexposition und der Breitengrad spielen eine Rolle sowie Pigmentation, Schichtdicke und exponierte Fläche der Haut (Berry et al. 2002). Man schätzt, dass ein voll bekleidetes Kind ohne Kopfbedeckung 2 Stunden Sonnenlichtexposition pro Woche benötigt, um einen ausreichenden Vitamin D-Serumspiegel zu erreichen. Ist es nur mit einer Windel bekleidet, so reduziert sich die erforderliche Zeit auf 30 Minuten (Dimitri & Bishop 2007).

Ein kleinerer Teil des Vitamin D wird enteral resorbiert. Vitamin D₃ in der Nahrung stammt aus tierischen Produkten, Vitamin D₂ (Ergocalciferol) aus Ergosterol, das in Pflanzen mit Hilfe von UVB-Strahlung der Sonne umgewandelt wurde. Auch wenn sich beide Sterole geringfügig in ihrem Metabolismus unterscheiden, so hat dies keine klinische Bedeutung. Vereinfacht werden beide daher „Vitamin D“ genannt (Berry et al. 2002). Jegliches Vitamin D wird über ein spezifisches Vitamin-D-Bindungsprotein (DBP) zur Leber transportiert. Dort wird es in den Lebermikrosomen an der 25. Stelle zu 25-(OH)₂-Vitamin D₃ (25-Vit. D) hydroxyliert. 25-Vit. D wird über das DBP in die Zellen der proximalen und distalen Nierentubuli transportiert. Hier erfolgt durch die renale 1- α -Hydroxylase eine weitere Hydroxylierung an der 1. Stelle zu 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃, auch „aktives Vitamin D“ genannt (Schnabel 2005). Dieser Prozess ist stark reguliert.

PTH, eine Hypokalzämie und eine Hypophosphatämie stimulieren die Synthese, während Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie und eine verminderte Nierenfunktion die Synthese hemmen (Berry et al. 2002). Ist die Konzentration von 1,25-Vit. D erhöht, wird 25-Vit. D im Nierentubulus vermehrt in das weniger wirksame 24,25-(OH)₂-Vitamin D₃ metabolisiert. Im Vergleich zum Vitamin D ist 25-Vit. D metabolisch 10-fach, 1,25-Vit. D 1000-fach stärker wirksam (Schnabel 2005).

Die Diagnose einer Vitamin-D-Insuffizienz wird anhand eines 25-Vit. D-Serumspiegels unter 10-12 ng/ml (25-30 nmol/l) gestellt (Pettifor 2004). Der empfohlene Tagesbedarf an Vitamin D ist schwierig zu ermitteln, da Vitamin D sowohl aus der Nahrung als auch der körpereigenen Synthese in der Haut stammt. Man geht davon aus, dass in einem Gürtel zwischen 42° nördlicher und 42° südlicher Breite die kutane Produktion alleine den Tagesbedarf deckt. Bei unzureichender Sonnenlichtexposition, sowie in Breitengraden höher als 42° im Winter empfiehlt die WHO eine tägliche Einnahme von 5 µg (200IU) Vitamin D für Kinder und Jugendliche (WHO 1998).

d) Vitamin D Rezeptor

Die Wirkung der Vitamin D-Metaboliten wird über den intranukleären Vitamin D-Rezeptor (VDR) vermittelt und führt zu einer Aktivierung einer Vielzahl von Genen (Berry et al. 2002).

In der Niere wird die tubuläre Reabsorption von Kalzium und Phosphat gefördert. Im Darm wird die Absorption von Kalzium und Phosphat erhöht, entweder direkt oder durch Stimulation der Kalziumbindungsproteinsynthese (Schnabel 2005). Ist die Kalziumzufuhr durch die Nahrung insuffizient, induziert 1,25-Vit. D die Reifung von Pro-Osteoklasten zu Osteoklasten (Dimitri & Bishop 2007).

Neuere Ergebnisse zeigen, dass der VDR neben der Kalziumhomöostase viele weitere Funktionen besitzt. So kann ein optimaler Vitamin D-Status vor chronischen Zuständen wie Diabetes Typ 1/2, Krebserkrankungen, Übergewicht, Asthma, Multipler Sklerose und kardiovaskulären Krankheiten schützen (Clements et al. 1987, Huh & Gordon 2008). 1,25-Vit. D ist weiterhin an der Regulation von Genen beteiligt, die die Zellproliferation und -differenzierung, die Apoptose und Angiogenese kontrollieren (Huh & Gordon 2008).

e) VDR-Polymorphismen

Verschiedene Polymorphismen des VDR-Gens sind bekannt, deren Genotypen eine unterschiedliche Kalziumabsorption und Knochendichte bewirken. Die beobachteten Effekte sind von weiteren Umweltfaktoren wie dem Kalziumgehalt der Ernährung abhängig, die Studienlage ist nicht einheitlich (Vupputuri et al 2006). Es wurde beschrieben, dass bei Individuen mit niedrigerer Kalziumzufuhr der TaqI-VDR-Polymorphismus mit einer verminderten Knochendichte assoziiert ist (Brown et al. 2001). Dawson-Hughes et al. zeigten, dass bei kalziumarmer Ernährung die Kalziumabsorption bei Frauen mit BB Allelen des BsmI Polymorphismus stärker reduziert ist als bei Frauen mit bb Allelen. Bei einer hohen Kalziumzufuhr lag die Kalziumabsorption in beiden Gruppen auf einem ähnlichem Niveau (Dawson- Hughes et al. 1995).

f) „Fibroblast growth factor 23“ (FGF23)

„Fibroblast growth factor 23“ ist ein phosphaturischer Faktor, dabei fungiert das Peptid als Gegenspieler von Vitamin D. Hauptbildungsort sind die Osteozyten, weitere Bildungsorte finden sich im Thalamus, im Thymus und in den Lymphknoten.

FGF23 erhöht die Phosphatausscheidung und verringert die intestinale Phosphatabsorption, indem es an der Niere zu einer Hemmung der Phosphatreabsorption und der 1- α -Hydroxylase führt.

Die Osteozyten koordinieren die Knochenbildung mit der renal regulierten Phosphathomöostase, indem sie FGF23 und andere Faktoren unterschiedlich stark exprimieren. Die Bildung von FGF23 wird durch eine verminderte Knochenmineralisation sowie hohen Spiegeln von Serumphosphat und aktivem Vitamin D stimuliert. Ist die Rate der Knochenbildung und -mineralisation erhöht, wird die Expressierung von FGF23 gehemmt (Luis & Quarles 2007).

g) Kalziumabsorption

Die intestinale Kalziumabsorption ist von exogenen und endogenen Faktoren abhängig. Exogene Faktoren sind der Nahrungsgehalt an Kalzium sowie an Substanzen, die dessen Absorption verhindern. In der Ernährung enthaltene Inhibitoren wie Phytate, Oxalate, Tannine, Phosphate und gesättigte Fettsäuren binden intestinal Kalzium und verhindern somit dessen Absorption (Thacher et al. 2000, Bouillon et al. 2003, Thacher et al. 2006a). Endogene Faktoren sind die Anwesenheit von sezernierter Magensäure, die Regulation

durch den VDR und die Aktion anderer Hormone. Durch passive Diffusion wird 8-23% des Kalziums absorbiert (McCormick 2002), der restliche Anteil erfolgt durch aktiven Transport in verschiedenen Kalziumkanälen. Hauptfaktor für den aktiven Transport ist 1,25-Vit. D, einen geringeren Einfluss haben Hormone wie PTH, Glukokortikoide, Östrogene, Wachstumshormon und Insulin like growth factor (IGF) (Bouillon et al. 2003, Song et al. 2003).

Der von der WHO empfohlene Tagesbedarf an Kalzium ist nach Alter gestaffelt, für Säuglinge werden 300-400mg, für Kinder von 1-3 Jahren 500mg, von 4-6 Jahren 600mg, von 7-9 Jahren 700mg und für Jugendliche während der Wachstumsphase 1300mg Kalzium empfohlen (WHO 1998).

8. Klinik der Rachitis

Kraniotabes ist ein frühes, nicht obligates Zeichen einer Rachitis bei Frühgeborenen und Neugeborenen bis zum Alter von 2 Monaten und beschreibt einen weichen, manuell eindrückbaren Schädelknochen. Dehnen sich während des Wachstums die Schädelknochen relativ mehr als die Gesichtsknochen, kann sich eine vorgewölbte Stirn bilden. Die Fontanelle kann sich bei rachitischen Kindern verspätet schliessen.

Der sogenannte „rachitische Rosenkranz“ entsteht durch Auftreibungen an den Knorpel-Knochengrenzen der Rippen. Die Harrison-Furche ist eine Einziehung der Rippen auf Höhe des Zwerchfells mit Verkleinerung des thorakalen Durchmessers und „Geigenkastendeformität“. Eine Trichterbrust kann ein weiteres Rachitiszeichen am Thorax sein (Bernecker 2004, Dimitri & Bishop 2007).

Handgelenke und Fussgelenke mit tastbar und sichtbar vergrößerten Knochenenden sind ein wichtiges, spezifisches Zeichen, das auf eine aktive Rachitis hindeutet (Thacher 2002a).

Das Becken kann bei betroffenen Frauen durch einen verringerten anterioposterioren Durchmesser flacher werden, was zu Geburtskomplikationen führen kann.

Eine Kyphoskoliose und andere Fehlstellungen der Wirbelsäule sind bei Rachitis anzutreffen. Sobald das Kind läuft, können Deformierungen der unteren Extremität auftreten, ein Genu varum mit einem interkondylären Abstand von über 5 cm kann auf eine Rachitis hinweisen (Dimitri & Bishop 2007). Femur und Tibia biegen sich („Säbelscheidentibia“) unter der Last des Körpergewichts. Je nach Alter zu Krankheitsbeginn entwickeln sich verschiedene Fehlstellungen, indem die jeweils

physiologische Kniestellung verstärkt wird. So entwickelt sich ein Genu varum bevorzugt im Alter von ca. 1 ½ bis 2 Jahren, ein Genu valgum im Alter von 2-7 Jahren (Nwadiaro 2002). Die „windswept“ Form, ein ipsilaterales Genu valgum mit einem kontralateralen Genu varum, entsteht bei älteren Kindern.

Am Gebiss können die Zähne verspätet durchbrechen, ungenügend mineralisierter Zahnschmelz kann zu erhöhtem Kariesrisiko führen (Dimitri & Bishop 2007). Diffuse Knochenschmerzen und eine Druckempfindlichkeit der Knochen treten bei Rachitis häufig auf, sie sind auf kleine intraossäre Stressfrakturen zurückzuführen (Bernecker 2004). In seltenen Fällen können pathologische Frakturen auftreten. Das Wachstum der Kinder kann verlangsamt sein (Ladhani et al. 2004).

Radiologisch zeigen sich Auftreibungen und Becherungen der metaphysären Wachstumsfugen neben einer verminderten Mineralisation und Deformierung der Knochen (Schnabel 2005).

Extraskelletale Symptome wie Krampfanfälle und Tetanie können durch eine Hypokalzämie bei kalzipenischer Rachitis bedingt sein. Besonders Kinder bis zum 6. Lebensmonat sind gefährdet, sie können weiterhin Apnoen und einen Stridor zeigen (Dimitri & Bishop 2007).

Ein weiteres Symptom der Hypokalzämie ist eine Muskelschwäche, die durch eine proximale Myopathie hervorgerufen wird. Die motorische Entwicklung des Kindes kann dadurch verzögert sein (Bernecker 2004). Am Herzen können durch die Hypokalzämie Arrhythmien sowie eine Linksherzschwäche bis hin zum Herzversagen auftreten (Dimitri & Bishop 2007).

9. Diagnose der Rachitis

Die Diagnose der Rachitis erfolgt anhand des klinischen Bildes, des Laborbefunds und dem Röntgenbild von einem Handgelenk oder einem Knie. Die Untersuchung muss das gesamte Skelett, die Zähne und einen neurologischen Status beinhalten (Nield et al. 2006). Die Differenzierung der verschiedenen Formen der Rachitis erfolgt über die Laborwerte. Es werden Kalzium, Phosphat, Kreatinin, alkalische Phosphatase, intaktes PTH, 25-Vit. D und 1,25-Vit. D im Serum, sowie Kalzium, Phosphat und Kreatinin im Urin bestimmt.

Um eine aktive Rachitis von einem Residualzustand nach einer abgelaufenen Rachitis definitiv zu unterscheiden, benötigt man ein Röntgenbild. Dies ist in ressourcenarmen

Ländern oft nicht möglich, daher entwickelten Thacher et al. folgenden Score anhand klinischer Parameter (Thacher 2002a):

Nach Ausschluss von Differentialdiagnosen liegt bei Kindern, die nicht laufen können und/oder Beindeformierungen aufweisen zu 86% eine aktive Rachitis vor, wenn 3 oder mehrere der folgenden Merkmale zutreffen:

1. Alter < 5 Jahren
2. Height for age > 2 SD unter dem Durchschnitt
3. Beinschmerzen während dem Gehen
4. vergrößerte Handgelenke
5. Auftreibungen an den Knorpel- / Knochengrenzen der Rippen

Eine falsch positive Diagnose einer aktiven Rachitis erfolgte mit diesem Score bei 23% der Kinder.

10. Formen der Rachitis

Es existieren verschiedene Einteilungen der Rachitis. Laborchemisch teilt man die Rachitis in eine kalzipenische und eine phosphopenische Form ein, ätiologisch unterscheidet man die nutritive Rachitis von genetisch oder metabolisch bedingten Formen.

10.1 Nutritive Rachitis

Die nutritive Rachitis kann durch eine verminderte Synthese von 25-Vit. D in der Epidermis oder einer inadäquaten Nahrungszufuhr mit Vitamin D, Kalzium oder Phosphat entstehen. Man unterscheidet die Vitamin-D-Mangel Rachitis, die Kalzium-defiziente Rachitis und die Phosphat-defiziente Rachitis (Nield et al. 2006).

Die Vitamin-D-Mangel Rachitis entsteht hauptsächlich durch eine zu geringe Sonnenlichtexposition, da die Hauptversorgung an Vitamin D durch die Bildung in der Haut gewährleistet wird. Ein Defizit an Vitamin D muss durch die Ernährung ausgeglichen werden, daher zählt man die Vitamin-D-Mangel Rachitis zur „nutritiven Rachitis“ (Ladhani et al. 2004).

Die Kalzium-defiziente Rachitis entsteht durch eine unzureichende intestinale Absorption von Kalzium. Diese kann durch eine kalziumarme Ernährung und/oder dem Verzehr von Substanzen, die die Kalziumabsorption inhibieren, bedingt sein.

Die ernährungsbedingte phosphatdefiziente Rachitis ist sehr selten.

Mischformen der nutritiven Rachitis sind möglich, Pettifor vermutet, dass Kombinationen von Vitamin D- und Kalziummangel sowie phytatreicher Ernährung weltweit die häufigste Ursache von Rachitis sind (Pettifor 2004).

Die Vitamin-D-Mangel-Rachitis hat ihren Krankheitsbeginn meist zwischen dem 4. und 12. Lebensmonat, wogegen sich die Kalzium-defiziente Rachitis in der Regel später, zwischen dem 15. und 25. Lebensmonat manifestiert (Thacher et al. 2000).

Die Differentialdiagnose der verschiedenen Formen der nutritiven Rachitis erfolgt durch die Spiegel von 25-Vit. D, 1,25-Vit. D, Kalzium und Phosphat im Serum. Bei einer Vitamin-D-Mangel-Rachitis bestehen niedrige 25-Vit. D- bei normalen bis erhöhten 1,25-Vit.-D-Spiegeln (Schnabel 2005). Bei einer Kalzium-defizienten Rachitis liegt der 25-Vit.-D-Spiegel im Normbereich, während der 1,25-Vit.-D-Spiegel erhöht ist (Pettifor 2004). Bei beiden Rachitisformen können Kalzium und Phosphat im Serum erniedrigt oder normwertig sein. Die Therapie der Vitamin-D-Mangel-Rachitis besteht in der oralen Gabe von Vitamin D und Kalzium, die Kalzium-defiziente Rachitis wird mit der oralen Gabe von Kalzium therapiert.

10.2 Kongenitale Rachitis

25-Vit. D ist plazentagängig, daher ist eine Vitamin-D-Mangel-Rachitis bei Säuglingen gesunder Mütter bis zum 3. Lebensmonat selten (Schnabel 2005). Zum Zeitpunkt der Geburt korrelieren mütterlicher und kindlicher Vitamin D-Status (Shenoy et al. 2005). Besteht bei der Mutter eine schwere Vitamin-D-Insuffizienz, so können Fälle von kongenitaler Rachitis auftreten (Anatoliotaki et al. 2003, Hatun et al. 2005, Shenoy et al. 2005, Teotia & Teotia 2008). Weitere Fälle von kongenitaler Rachitis sind bei schwerer Unterernährung, Malabsorptionssyndrom, Hypoparathyreoidismus oder renaler Insuffizienz der Mutter beschrieben (Levin et al. 1992). Die Symptomatik bei Neugeborenen mit kongenitaler Rachitis besteht meist aus hypokalzämischen Symptomen wie Krampfanfällen, bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu skelettalen Veränderungen und den typischen radiologischen Befunden (Hatun et al. 2005). Die Therapie bei Vitamin D-Mangel wird mit oralem Vitamin D und Kalzium durchgeführt, in akuten Fällen auch mittels intravenöser Gabe.

10.3 Nutritive Rachitis im Säuglingsalter

Der Vitamin-D-Gehalt humaner Milch ist für die vollständige Versorgung eines

Säuglings zu niedrig. Weiterhin nimmt die Kalziumkonzentration der Muttermilch im Laufe der Monate ab (Dorea JG 2000). Ohne adäquate Sonnenlichtexposition und orale Vitamin D-Prophylaxe kann sich eine Vitamin-D-Insuffizienz und eine folgende Rachitis entwickeln. Bei Kindern, die lange ausschliesslich gestillt werden, verstärkt sich das Rachitisrisiko (Mughal et al. 1999). Die Diagnose wird durch Hypokalzämie und erniedrigte Werte von 25-Vit. D und 1,25-Vit. D im Serum gestellt. Therapiert wird mit oraler Gabe von Vitamin D und Kalzium.

10.4 Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I (VDDR1)

Die VDDR1, auch „Pseudo-Vitamin-D-Mangel-Rachitis“ genannt, wird autosomal rezessiv vererbt. Durch einen Gendefekt ist die Enzymaktivität der 1- α -Hydroxylase vermindert. Die Krankheit manifestiert sich in den ersten 2 Lebensjahren, die Schwere der Erkrankung hängt von der Restaktivität des Enzyms ab. Über 30 verschiedene Mutationen sind bisher beschrieben worden (Schnabel 2005).

Im Serum zeigen sich eine Hypokalzämie, ein deutlich erniedrigter 1,25-Vit.-D- bei normalem 25-Vit.-D-Spiegel, ein (sekundärer) Hyperparathyreoidismus und eine Aminoazidurie (Dimitri & Bishop 2007). Die Therapie besteht in der lebenslangen Gabe von 1,25-Vit. D, anfangs kombiniert mit Kalzium, um die Kalziumspeicher im Knochen abzusättigen („hungry bone“-Phänomen) (Schnabel 2005).

10.5 Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ II (VDDR2)

Die sehr seltene VDDR2 wird autosomal-rezessiv vererbt und ist auf Mutationen im VDR-Gen zurückzuführen. Die Mutationen resultieren entweder in einem Defekt der 1,25-Vit.-D-bindenden, oder der DNA-bindenden Domäne des VDR. Man unterscheidet daher eine „rezeptornegative“ von einer „rezeptorpositiven“ Untergruppe (Dimitri & Bishop 2007). Bei der rezeptorpositiven Untergruppe zeigt der VDR eine Resistenz gegenüber den Vitamin-D-Derivaten. Die Mutationen in der rezeptorpositiven Untergruppe sind oft mit einer Alopezie assoziiert, da weitere Funktionen des VDR gestört sind (Dimitri & Bishop 2007). Die VDDR2 beginnt zwischen 6 und 12 Monaten mit schwerem Krankheitsverlauf (Hochberg 2002).

Im Serum zeigen sich eine Hypokalzämie, Hypophosphatämie, stark erhöhte Spiegel von 1,25-Vit. D bei normalem 25-Vit. D, ein sekundärer Hyperparathyreoidismus und eine Aminoazidurie (Dimitri & Bishop 2007).

Die Therapie der rezeptornegativen Untergruppe besteht in hohen Dosen von 1,25-Vit. D, die Kinder mit einer Alopezie werden mit Kalzium in sehr hoher Dosierung behandelt.

10.6 Vitamin-D-resistente Rachitis

Zur Vitamin-D-resistenten Rachitis zählt man die verschiedenen Formen der familiären hypophosphatämischen Rachitis und der hereditären hypophosphatämischen Rachitis mit Hyperkalziurie (Nield et al. 2006).

Varianten der familiären hypophosphatämischen Rachitis sind die autosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis (ADHR), die autosomal-rezessive hypophosphatämische Rachitis (ARHR) und die X-chromosomal-erbliche hypophosphatämische Rachitis (XLHR). Ihnen gemeinsam sind eine Hypophosphatämie, ein inadäquat normaler oder erniedrigter 1,25-Vit.-D-Spiegel und normale Level von Serumkalzium, PTH und 25-Vit. D (Schnabel 2005). Diese Laborkonstellation wird durch pathologisch erhöhte Spiegel von „Fibroblast-growth-factor 23“ (FGF23) verursacht. Die Ätiologie der erhöhten FGF23 Spiegel ist unterschiedlich, bei ADHR ist durch eine Mutation der FGF23-Abbau gestört, bei ARHR und XLHR ist die Transkription von FGF23 erhöht (Luis & Quarles 2007). Die ersten Symptome der familiären hypophosphatämischen Rachitis zeigen sich im späten Säuglings- oder frühen Kleinkindalter. Die Therapie erfolgt durch die Gabe von Phosphat und 1,25-Vit. D (Schnabel 2005).

Die hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie zeigt im Unterschied zu den Formen der hypophosphatämischen Rachitis einen erhöhten Serumspiegel von 1,25-Vit. D und eine Hyperkalziurie. Ätiologisch vermutet man einen isolierten Defekt der renalen Phosphatreabsorption. Die Therapie besteht in der Gabe von Phosphat (Nield et al. 2006).

11. Weitere Formen von Rachitis

11.1 Rachitis bei Frühgeborenen

Frühgeborene haben ein höheres Risiko, Rachitis zu entwickeln. Muttermilch und gewöhnliche Babynahrung enthalten zu wenig Phosphat und Kalzium für eine physiologische Entwicklung (Dimitri & Bishop 2007). Weitere Faktoren sind die Immobilisation und Nebenwirkungen von Medikamenten wie Schleifendiuretika und Kortikosteroide (Nield et al. 2006). Durch spezielle Frühgeborennahrung und

Physiotherapie lässt sich die Frühgeborenenrachitis verhindern (Dimitri & Bishop 2007).

11.2 Tumorinduzierte hypophosphatämische Rachitis

Die tumorinduzierte hypophosphatämische Rachitis ist ein paraneoplastisches Symptom, hervorgerufen durch meist benigne mesenchymale Tumoren, die autonom FGF23 produzieren. Die Serumchemie gleicht den Befunden bei der familiären hypophosphatämischen Rachitis. Die Therapie besteht in der Entfernung des Tumors, bei Inoperabilität wird wie bei der familiären hypophosphatämischen Rachitis vorgegangen (Schnabel 2005, Lui & Quarles 2007).

11.3 Rachitis als sekundäre Folge anderer Erkrankungen oder Medikamente

Rachitis kann eine sekundäre Folge von renalen Erkrankungen wie einer chronischen Niereninsuffizienz, der renal tubulären Azidose oder dem Fanconi Syndrom sein. Malabsorptionssyndrome im Rahmen gastrointestinaler Erkrankungen wie Mukoviszidose, Morbus Crohn und Zöliakie sowie Maldigestion durch hepatobiliäre Krankheiten können ebenfalls zu Rachitis führen (Schnabel 2005).

Antikonvulsiva wie Phenytoin und Phenobarbital hemmen die intestinale Kalziumabsorption (Schnabel 2005) und können einen verstärkten Abbau von 25-Vit. D über das Cytochrom P-450 System induzieren (Clements et al. 1987). Aluminiumhaltige Antazida binden Phosphat und verhindern somit dessen intestinale Absorption (Nield et al. 2006).

12. Differenzialdiagnosen der Rachitis

Knochendeformierungen ohne weitere Rachitiszeichen können physiologisch auftreten oder durch andere Krankheiten verursacht sein.

An der unteren Extremität ist ein leichtes Genu varum in den ersten 2 Lebensjahren physiologisch und mehr optisch durch eine Aussenrotation des Femur bedingt. Dieses Phänomen korrigiert sich gewöhnlich zwischen dem 18. bis 22. Lebensmonat. In diesem Zeitraum ändern sich die Kniewinkel in die entgegengesetzte Richtung zu einem Genu valgum um, das sein Maximum im 3.-4. Lebensjahr zeigt (Twee 2001). Oginni et al beschrieben, dass dieser Wechsel sich bei nigerianischen Kindern in der Regel zwischen dem 21. bis 23. Lebensmonat schnell vollzieht (Oginni et al. 2004). Bis zum 7. Lebensjahr normalisiert sich der Kniewinkel auf ein minimales Genu valgum, das zum

Erwachsenenalter hin persistiert (Twee 2001).

Eine wichtige Differentialdiagnose von pathologischen Beindeformierungen ist das Blount-Syndrom, das in den USA eine höhere Prävalenz als die Rachitis besitzt (Twee 2001). In einer schwarzen Population in Südafrika lag die Prävalenz bei 3/1000 Kindern, für Nigeria liegen keine Daten vor (Olubunmi et al. 2004).

Die Ätiologie des Blount-Syndroms ist ungeklärt. Störungen an Metaphyse, Wachstumszone und Epiphyse der posteromedialen proximalen Tibia führen zu einer Varusdeformität des Knies (Ingvarsson et al. 1997). Es sind zwei Formen beschrieben. Die infantile Form tritt bevorzugt bei übergewichtigen, schwarzen Mädchen zwischen 1 und 3 Jahren auf (Ingvarsson et al. 1997, Olubunmi et al. 2004). Ein bilaterales Genu varum liegt in bis zu 60% bis 82% der Fälle vor (Bathfield& Beighton 1978, Twee 2001). Die adoleszente Form beginnt mit 6-8 Jahren oder kurz vor der Pubertät, besonders betroffen sind schwarze, übergewichtige Jungen (Ingvarsson et al. 1997, Olubunmi et al. 2004). Die Differentialdiagnose zur Rachitis erfolgt durch die charakteristischen radiologischen Unterschiede und dem unauffälligen Laborbefund (Bathfield & Beighton 1978, Twee 2001)

Deformierte Knochen können auch nach Traumen mit Epiphysenverletzung (Salter-Harris Typ IV und V) entstehen. Andere mögliche Ursachen bilden Infektionen oder maligne Prozesse (Nwadiaro 2002).

In tropischen Ländern zählt die infektiöse Frambösie zu den Differentialdiagnosen der Rachitis. Die infektiöse Frambösie tritt in ländlichen Gebieten mit geringer medizinischer Versorgung und niedrigem Hygienestandard auf. Erreger ist *Treponema pallidum*, Subspezies *pertenue*, die Übertragung erfolgt durch direkten Hautkontakt. Neben diversen Hautläsionen und einer schmerzhaften Osteoperiostitis in den ersten 2 Stadien der Krankheit kann im Spätstadium eine destruktive Osteitis mit nachfolgenden Knochendeformierungen auftreten (Antal et al. 2002).

Unter den kongenitalen Syndromen mit assoziierten Knochendeformierungen ist die Achondroplasie am häufigsten. Die fibröse Dysplasie ist selten und manifestiert sich unilateral (Twee 2001). Weitere seltene, in Frage kommende Krankheiten sind die Osteochondrodysplasien, die Osteogenesis imperfecta, die kampomelische Dysplasie und die Neurofibromatose Typ I (Twee 2001, Cheema et al. 2003).

13. Rachitis weltweit

Weltweit hat die nutritive Rachitis mit Abstand die höchste Prävalenz unter den verschiedenen Rachitisformen und wird als die häufigste nicht-übertragbare Krankheit unter Kindern angesehen (Fischer et al. 2008). Die geographische Verteilung der verschiedenen Formen ist unterschiedlich. Die nutritive Rachitis wurde in den letzten 20 Jahren in mindestens 59 Ländern beschrieben und ist vor allem in den Entwicklungsländern anzutreffen (Thacher et al. 2000), während nicht-nutritiv bedingte Formen die wissenschaftlichen Veröffentlichungen aus den Industrieländern dominieren. Im Folgenden soll der Schwerpunkt auf die Formen der nutritiven Rachitis gelegt werden.

13.1 Rachitis in den Industrieländern

In den Industrieländern ist die nutritive Rachitis sehr selten, die breit eingeführte Vitamin-D-Substitution und ein hoher Ernährungsstandard beschränken Rachitisfälle auf besondere Risikogruppen. Im Gegensatz zu Entwicklungs- und Schwellenländern ist der Anteil von nicht-nutritiven Rachitisformen grösser. Zwischen 1997-1999 wurden im nordamerikanischen Bundesstaat Georgia 9 Rachitisfälle pro 1 Million Kinder registriert, wovon 5 Fälle eine Vit.-D-Mangel-Rachitis aufwiesen (Scanlon 2001).

In den letzten Jahrzehnten ist die Prävalenz der Vit.-D-Mangel-Rachitis in den Industrieländern angestiegen (Russel 2002, Ladhani et al. 2004). Ein Risikofaktor für eine Vit.-D-Mangel-Rachitis ist eine verminderte Bildung von Vitamin D durch eine limitierte Sonnenlichtexposition, die Verwendung von Sonnencreme, mehr in Innenräumen verbrachte Zeit, Luftverschmutzung, verhüllende Kleidung und ein dunkleres Hautpigment (Dimitri & Bishop 2007). Weitere Faktoren sind eine lange Stillzeit, mütterliche Vitamin-D-Insuffizienz, unzureichende oder fehlende Vitamin-D-Prophylaxe, eine Eisenmangelanämie sowie eine Vitamin-D- und kalziumarme, phytatreiche Ernährung (De Lucia et al. 2003, Yeste & Carrascosa 2003, Thacher et al. 2006a, Dimitri & Bishop 2007). Besonders gefährdet sind farbige Kinder aus Migrantenfamilien (Thacher et al. 2006a, Dimitri & Bishop 2007). In Europa ist die Prävalenz der nutritiven Rachitis vor allem unter Kindern asiatischer, aber auch afrikanischer Abstammung erhöht (Pedersen et al. 2003, Yeste & Carrascosa 2003, Ladhani et al. 2004, Ferrie et al. 2004). In einer Studie aus Manchester lag die Prävalenz

unter Kindern aus Südostasien, Afrika, dem Mittleren Osten und der Karibik bei 1,6% (Ashraf & Mughal 2002). Faktoren hierfür sind unter anderem ethnische Besonderheiten, wie spezielle Ernährungsgewohnheiten, kulturelle Kleidungs Vorschriften und ein dunkleres Hautpigment der Kinder (Dimitri & Bishop 2007). Im Vitamin-D-Metabolismus bestehen zudem genetische Unterschiede. Von Menschen indischer Herkunft isolierte Fibroblasten zeigten *in vitro* eine erhöhte Aktivität der 25-(OH)₂-Vitamin-D₃-24-Hydroxylase im Vergleich zu Fibroblastenkulturen kaukasischer Abstammung (Awumey 1998).

Ungewöhnliche Diäten wie makrobiotische (Dagnelie et al. 1990) oder vegane (Curtis et al. 1983) Ernährung ohne eine Einnahme von Vitamin-D-Prophylaxe können durch Vitamin-D- und Kalziummangel eine nutritive Rachitis auslösen.

Während symptomatische Fälle von Vit.-D-Mangel-Rachitis selten sind, so ist ein saisonal schwankender inadäquater Vitamin-D-Status in vielen Industrieländern der nördlichen Hemisphäre häufig (McKenna 1992). In den USA wurde über eine Prävalenz von 36% der gesunden jungen Erwachsenen und 57% der stationär allgemeinmedizinisch aufgenommenen Patienten berichtet (Holick 2006). In Grossbritannien waren 73% der Mädchen einer multiethnischen 10. Klasse Vitamin-D-defizient (Das et al. 2006).

In den Ländern des Mittleren Ostens ist die Vit.-D-Mangel-Rachitis die häufigste Variante, gefolgt von den Kalzium-defizienten und genetisch bedingten Formen (Abdullah et al. 2002). Trotz überdurchschnittlichem Sonnenschein ist eine unzureichende Sonnenlichtexposition die Hauptursache, bedingt durch religiöse und traditionelle Kleiderordnungen. Besonders Mädchen sind gefährdet (Narchi 2000, Narchi et al. 2001). In der Türkei ist die Rachitis verbreitet, in einer Interventionsstudie war eine kombinierte Behandlung mit oralem Vitamin D und Kalzium den Monotherapien mit Vitamin D oder Kalzium überlegen (Kutluk et al. 2002). Weiterhin konnte in einer Region der Türkei gezeigt werden, dass ein hoher Strontiumgehalt im Boden die Prävalenz klinischer Rachitiszeichen von 19,5% auf 31,5% signifikant erhöhte (Ozgür et al. 1996).

13.2 Rachitis in Entwicklungs- und Schwellenländern

a) Rachitis in Asien und Südamerika

In vielen Entwicklungs- und Schwellenländern ist die Prävalenz der nutritiven Rachitis hoch. In der Literatur findet man kaum Veröffentlichungen über andere Rachitisformen aus diesen Ländern, dies liegt einerseits an ihrer im Vergleich zur nutritiven Rachitis geringen Prävalenz, andererseits an den limitierten Ressourcen vieler medizinischer Einrichtungen.

Aus Indien wird über eine hohe Prävalenz von Vit.-D-Insuffizienz und Fällen von nutritiver Rachitis berichtet (Vupputuri et al 2006, Harinarayan et al. 2007, Pettifor 2007, Teotia & Teotia 2008). Als Ursachen werden eine zu geringe Sonnenlichtexposition (Teotia & Teotia 2008), Luftverschmutzung (Agarwal et al. 2002) und eine kalziumarme und phytatreiche Ernährung (Pettifor 2007) genannt. Als weiterer Faktor für eine nutritive Rachitis wurde ein erhöhter Fluoridgehalt im Trinkwasser identifiziert. Im Zusammenhang mit einer kalziumarmen Ernährung führt dies zu einer hohen Prävalenz von Rachitis (Khandare et al. 2005, Teotia & Teotia 2008).

In Bangladesch ist die Rachitisprävalenz hoch, klinische Zeichen einer Rachitis wurden in 1% bis 8,7% (Karim et al. 2003, Kabir 2004), in einzelnen Dörfern bis zu 45% (Combs Jr & Hassan 2005) der Kinder gefunden. In der Region Chakaria wurde bei allen Fällen eine Rachitis vom Kalzium-defizienten Typ diagnostiziert (Fischer et al. 1999).

In China ist die Prävalenz der Vit.-D-Mangel-Rachitis hoch. Es wurde über eine Prävalenz klinischer Rachitiszeichen von 19% in Beijing (Fraser 2004) und 66% in Tibet (Harris et al. 2001) berichtet, die Prävalenz von einer aktiven Rachitis lag bei 3,7% (Strand et al. 2007). In der Mongolei wurden Prävalenzen zwischen 32,1% und 69,8% erhoben, als Ursache der Rachitisfälle sieht man eine weit verbreitete Vit.-D-Insuffizienz und eine kalziumarme Ernährung (Fraser 2004, Ulziiburen 2008).

Aus Südamerika gibt es wenig Berichte über Rachitisfälle. Im Süden Argentiniens treten Fälle von Vit.-D-Mangel-Rachitis bedingt durch die verminderte UV-Strahlenexposition auf (Ladizesky 1993). Giraldo et al. untersuchten über 200 Rachitisfälle in einer Region Kolumbiens und vermuteten bei den Kindern eine Rezeptor-positive Form einer Vit.-D-abhängigen Rachitis, obwohl die Nukleotidsequenz des VDR in der cDNA-Analyse normal war (Giraldo et al. 1995). Die von ihnen erhobenen Laborbefunde sind denen einer Kalzium-defizienten Rachitis sehr ähnlich (Thacher et al. 2000).

b) Rachitis in Afrika

Die meisten Veröffentlichungen aus afrikanischen Ländern beschreiben eine nutritive Rachitis. Da bei vielen Studien jedoch keine 25-Vit.-D-Werte im Serum bestimmt wurden, ist eine Differenzierung zwischen Vit.-D-Mangel-Rachitis und Kalzium-defizienter Rachitis schwierig.

Studien aus Nordafrika beschreiben die Vit.-D-Mangel-Rachitis als häufigste Form. Im Sudan schloss man nach Therapieerfolg mit Vitamin D auf eine Vit.-D-Mangel-Rachitis der dortigen Kinder (el Hag & Karrar 1995). In einer Studie aus Lybien fand man bei der Hälfte der Kinder erniedrigte 25-Vit.-D-Werte, als Ursache sah man eine kulturell bedingte verminderte Sonnenlichtexposition (Elzouki et al. 1989). Weitere Rachitisfälle werden aus Ägypten beschrieben (Soliman et al. 1996).

Mehrere Studien aus Äthiopien kommen zu dem Ergebnis, dass eine verminderte Sonnenlichtexposition die Hauptursache für die dortigen Fälle ist (Chali et al. 1998, Belachew et al. 2005, Wondale et al. 2005). In keiner Studie wurden 25-Vit.-D-Werte bestimmt. In einer Fall-Kontroll-Studie konnte ein signifikanter Unterschied in der Sonnenlichtexposition gezeigt werden, während der Kalziumgehalt der Ernährung in beiden Gruppen gleich war (Belachew et al. 2005). Muhe et al. ermittelten eine 13-fach höhere Inzidenz von Pneumonien unter Kindern mit Rachitis in Äthiopien (Muhe et al. 1997). Die Rachitisfälle waren signifikant mit Unterernährung, geringem sozioökonomischen Status, Infektionskrankheiten, Anämie und Herzversagen assoziiert, zudem zeigten sie eine höhere Mortalität (Luseged 1990, Chali et al. 1998, Luseged & Fiwi 1999, Wondale et al. 2005).

Rachitis ist in Ostafrika auch in Kenia (Nyakundi et al. 1994) und Ghana (Arthur et al. 1995) beschrieben worden, in Tanzania in Verbindung mit einer Fluoridose (Christie 1980) und bei untergewichtigen Säuglingen (Msomekela et al. 1999).

In Gambia sind Rachitisfälle mit normalen 25-Vit.-D-Serumwerten beschrieben, die dem Bild einer Kalzium-defizienten Rachitis entsprechen. Der Kalziumgehalt in der dortigen allgemeinen Ernährung von Kleinkindern liegt bei ca. 200mg pro Tag (Prentice 2002). Im Vergleich zu Kontrollen aus Grossbritannien wiesen 3-jährige gambianische Kinder eine um 31% verringerte Knochendichte auf (Prentice et al 1990). Prentice et al. zeigten weiterhin, dass die Rachitispatienten signifikant erhöhte FGF23 Serumkonzentrationen

im Vergleich zu den Kontrollen hatten. Sie vermuten, dass Wechselwirkungen bei der Regulation von Phosphat und FGF23 an der Pathogenese der Kalzium-defizienten Rachitis beteiligt sein könnten (Prentice 2008).

In Südafrika war in einer Studie die Kalzium-defiziente Rachitis die häufigste Form, es folgten die Vitamin-D-Mangel-Rachitis und die phosphopenische Formen (Bhimma et al. 1995). Die erste Veröffentlichung über Fälle von Kalzium-defizienter Rachitis in Afrika stammt aus Südafrika (Pettifor et al. 1978). Eine weitere Studie der Autoren zeigte, dass Kinder mit Hypokalzämie, erhöhter alkalischer Phosphatase und verminderter Knochendichte gegenüber gesunden Kontrollen eine signifikant kalziumärmere Ernährung hatten (Evberg & Pettifor 1986).

Thacher stellt fest, dass die nutritive Rachitis in Afrika vornehmlich in Umgebungen auftritt, in denen eine kalziumarme Ernährung vorherrscht (Thacher et al. 2000). Ausser den Veröffentlichungen aus Südafrika und Gambia wird aus Ägypten und Kenia (Murphy et al. 1992), sowie aus Nigeria (siehe unten) über einen nutritiven Kalziummangel berichtet.

c) Rachitis in Nigeria

Die erste Veröffentlichung über Rachitis in Nigeria beschrieb 20 Fälle mit nutritiver Rachitis, 12 davon waren unterernährt und besserten sich nur langsam unter Therapie mit Vitamin D (Laditan & Adeniyi 1975). Okonofua et al. bestimmten in ihrer Studie die Vit.-D-Metabolite im Serum und fanden bei den 11 Fällen wie auch den 10 Kontrollen normale 25-Vit.-D- und erhöhte 1,25-Vit-D-Spiegel vor. Die Kalziumzufuhr der Fälle betrug nur 150mg pro Tag, ihre Rachitis heilte unter Therapie mit Kalzium aus. Es wurde daher postuliert, dass Rachitis in Nigeria nicht durch Vit.-D-Mangel, sondern durch Kalziummangel bedingt ist (Okonofua et al. 1991).

Diese These verbreitete sich nicht im ganzen Land. Eine spätere Studie aus Calabar verglich sich mit den „einzigsten anderen Studien über Rachitis in Nigeria vor 18 bis 42 Jahren“ und führte die Rachitis auf einen Vit.-D-Mangel zurück, ohne 25-Vit.-D im Serum bestimmt zu haben (Ekanem et al. 1995). Oginni et al. beschrieben 26 Fälle aus Ile-Ife mit Kalzium-defizienter Rachitis, diese hatten im Vergleich zu 90 Kontrollen signifikant niedrigere 25-Vit.-D- und höhere 1,25-Vit D-Serumwerte. Eine Vit.-D-Insuffizienz lag nur bei einem Patienten vor. Kalzium im Urin war bei allen bis auf einen

Patienten unter der Nachweisgrenze (Oginni et al. 1996a). Nicht alle Autoren waren mit Oginnis Schlussfolgerungen einverstanden, sei es die Existenz einer Kalzium-defizienten Rachitis (Barness 1996), oder die Empfehlung, zusätzlich eine Kalziumtherapie und -prophylaxe für Rachitis in den Tropen einzuführen (Walker 1997). Eine grössere Studie aus Ile-Ife verglich 44 Kinder mit aktiver Rachitis mit 94 gesunden Kontrollen. Neben den typischen Serumwerten einer Kalzium-defizienten Rachitis wies man signifikant erhöhte Kollagenmetabolite im Serum nach, die auf einen erhöhten Umsatz von unmineralisierten Osteoid zurückgeführt wurden (Sharp et al. 1997).

In einer Studie in Jos ging man ebenfalls von einer Kalzium-defizienten Rachitis bei den betroffenen Kindern aus (Scariano et al. 1995). Walter et al. vermuteten bei den Rachitisfällen aus Jos eine multifaktorielle Genese aus Wachstumsrate, Ernährung und möglichen Fehlregulationen im Vit.-D-Metabolismus. Auch wenn sie zu ähnlichen Laborergebnissen wie Okonofua et al. kamen, so schätzten sie die Kalziumzufuhr ihrer Patienten höher ein (Walter et al. 1997). Eine grössere Fall-Kontroll-Studie aus Jos mit 123 Fällen und 123 nach Alter, Geschlecht und Gewicht gepaarten Kontrollen ergab neben einer kalziumarmen Ernährung Hinweise auf zusätzliche genetische, hormonelle und nutritive Faktoren in der Ätiologie der Rachitis (Thacher et al. 2000). Bei einer Stichprobe derselben symptomatischen Kindern aus Jos wurde eine Aminoazidurie festgestellt, die sich nach Therapie mit Kalzium normalisierte (VanderJagt 1999). Pfitzner et al. untersuchten 218 Kleinkinder aus Jos, alle hatten ausreichende Vit.-D-Spiegel, 9,2% wiesen klinische Rachitiszeichen auf (Pfitzner et al. 1998). Akpede et al. untersuchten Kinder bis zu 5 Jahren aus 461 Haushalten in einer ländlichen Region im Nordosten Nigerias. Bei 2,4% der Kinder fanden sie offensichtliche Rachitiszeichen, 14,9% der Kinder hatten verdächtige Symptome (Akpede et al. 1999). In einer Studie in Westnigeria mit 4866 Kindern von 1-12 Jahren wurde eine Prävalenz klinischer Rachitiszeichen von 2,5% ermittelt, in der Altersgruppe vom 25. bis zum 35. Lebensmonat lag sie sogar bei 16% (Oginni et al. 2004).

Eine Studie aus Jos wies eine signifikant geringere Kalziumkonzentration in der Muttermilch von Müttern symptomatischer Kinder nach. Der gemessene Unterschied war allerdings zu gering, um eine Kalziumdefizienz der Rachitisfälle vollständig zu erklären (Thacher et al. 2006c). Eine weitere Studie zeigte, dass bei einer Kalzium-defizienten Rachitis der relative Bedarf an 25-Vit. D höher liegt, um optimale 1,25-Vit-D-Spiegel zu erreichen (Thacher et al. 2006b). Akpede et al. kamen nach Analyse von 220

Rachitisfällen zu dem Schluss, dass eine Kalziumdefizienz mindestens gleichwertig zu einer Vitamin-D-Insuffizienz in der Genese der Rachitis ist (Akpede et al. 2001). Eine andere nigerianische Studie sah eine verminderte Sonnenlichtexposition als Ursache für die untersuchten Rachitisfälle an (Agaja 2001). In beiden letzteren Studien wurden keine Vitamin-D-Serumwerte bestimmt.

In Jos wurde bei 15 Rachitisfällen und deren gepaarte Kontrollen die intestinale Kalziumabsorption untersucht, es konnten aber keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen gefunden werden. Die Absorptionsrate war bei Fällen wie Kontrollen hoch (Graff et al. 2004). Die Methodik dieser Studie wurde in Frage gestellt (Heaney 2005). In einer weiteren Kalziumabsorptionsstudie in Jos verringerte sich die intestinale Absorptionsrate bei Rachitispatienten nach 2 Wochen Kalziumtherapie signifikant, blieb aber weiterhin auf hohem Niveau (Oramasionwul et al. 2008). Fischer et al. verglichen mehrere Allele von Vitamin-D-Rezeptorpolymorphismen zwischen 105 Rachitisfällen und 94 Kontrollen aus der allgemeinen Bevölkerung. Bei den Rachitisfällen lag an der *Fok I* Stelle im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikant unterschiedliche Verteilung vor, der ff-Genotyp war seltener, der FF-Genotyp häufiger. Häufigkeit und Verteilung der anderen Genotypen an den *Bsm I*, *Apa I* und *Taq I*-Stellen wiesen keinen Unterschied auf (Fischer et al. 2000). Levine et al. untersuchten 10 Familien aus Jos, in denen mehr als ein Familienmitglied an Rachitis erkrankt war. In zwei Familien fanden sie eine Mutation (Leu99Pro) im CYP2R1-Gen, das für die Vitamin-D-25-Hydroxylase der Leber kodiert. Diese neue Form von Vitamin-D-abhängiger-Rachitis Typ I zeigte unter Kalziumtherapie und mit zunehmendem Alter eine Besserung, was die Autoren auf die Existenz weiterer genetischer, hormoneller oder umweltbedingter Kompensationsfaktoren schliessen liess (Levine et al. 2007).

d) Therapie und Prävention der Kalzium-defizienten Rachitis

In der Therapie der Kalzium-defizienten Rachitis sind Erfolge mit 1000mg elementarem Kalzium über 3 Monate (Scariano et al. 1998) und 24 Wochen (Thacher et al. 1999), sowie mit 350mg elementarem Kalzium über 6 Monate (Oginni et al. 1999, Oginni et al. 2003) beschrieben. Eine Kombinationstherapie von Kalzium mit Vitamin D zeigte etwas bessere Ergebnisse als eine Monotherapie mit Kalzium (Thacher et al. 1999). Eine Monotherapie mit Vitamin D erbrachte keine zufriedenstellende Ergebnisse (Laditan &

Adeniyi 1975, Thacher et al. 1999). In Jos konnte gezeigt werden, dass eine kostengünstige alternative Therapie mit 3,5 g gemahlenem Kalkstein oder 20 g Fischmehl pro Tag ähnliche Erfolge wie mit Kalziumtabletten erreicht werden konnten. Weiterhin wurde beobachtet, dass deformierte Extremitäten sich 2-3 Jahre nach einer erfolgreichen Therapie wieder spontan korrigierten. Eine Operation war selten notwendig, eine Ausnahme bilden Jugendliche mit schweren Deformitäten (Thacher 2002b).

In einer Studie aus Bangladesch bot man Familien mit symptomatischen Kindern eine Ernährungsberatung an. Ziel war, die tägliche Kalziumzufuhr der Familienmitglieder zu verdoppeln. Nach einem Jahr zeigten 90% der Kinder eine radiologische Verbesserung, ein signifikanter Zusammenhang mit der Compliance der Familien konnte aber nicht nachgewiesen werden (Arnaud et al. 2007). Eine prospektive Studie aus Jos untersuchte den Einfluss von Kalziumtabletten und Fischmehl auf die Prävention der Kalziumdefizienten Rachitis bei Kindern unter 3 Jahren. Gegenüber einer Placebothherapie konnten keine Effekte nachgewiesen werden (Pettifor 2002).

In einer Präventionsstudie aus Bangladesch wurden verschiedene Gruppen mit einer unterschiedlich hoch dosierten Kalziumprophylaxe beobachtet, aus ethischen Gründen hatte man auf eine Placebogruppe verzichtet. Nach 13 Monaten Prophylaxe hatte kein Kind eine Rachitis entwickelt, es existierten keine signifikanten radiologischen und laborchemischen Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Autoren werteten diese Ergebnisse als Hinweis auf die Wirksamkeit selbst geringer Kalziumdosen. Durch Unregelmäßigkeiten bei der Auswahl der Studienteilnehmer war die Methode dieser Studie allerdings zweifelhaft (Combs Jr et al. 2008).

II. Methoden

1. Planung der Studie



Abbildung 2: Landkarte Kaduna mit Studienregion (MSN Encarta® 2008b)

1.1 Geographie und Population in der Studienregion

Das Einzugsgebiet von HVC im Osten und Südosten der Stadt Kaduna ist durch eine flache Landschaft gekennzeichnet, in der einzelne Granithügel verstreut liegen. Von Osten schlängelt sich der Fluss Kaduna Richtung Westen und passiert dabei südlich die Stadt Kaduna, weitere kleinere Flüsse sind zum Teil nur saisonal. Die Regenzeit dauert in der Regel von Mai bis Oktober an. In einer Mischung aus mehr Trocken- als Feuchtsavanne besteht die lokale Vegetation grösstenteils aus einer Graslandschaft mit Büschen und vereinzelt Baumgruppen. Die Gegend ist dicht besiedelt. Die Ethnien der Gbagyi, Fulani, Hausa und Kadara, sowie weitere kleinere Bevölkerungsgruppen leben in ihren meist eigenen Siedlungen, zum Teil in enger Nachbarschaft. In der Stadt Kaduna und der unmittelbaren Peripherie finden sich viele weitere Ethnien aus allen Teilen Nigerias. Die Aktivitäten von HVC konzentrieren sich auf die Gbagyi, die den grössten Teil der lokalen Bevölkerung auf dem Land bilden.

1.2 Die Ethnie der Gbagyi

Die Gbagyi in der Studienregion lebten meist in eigenen Siedlungen, die aus mehreren Höfen bestanden. Alle Gbagyi der Region waren Christen. Eine polygame Lebensweise mit bis zu 4 Frauen pro Familie war üblich. Die Höfe der Gbagyi waren typischerweise aus mehreren Lehmgebäuden mit Wellblech- oder Strohdach gebildet, die mit einer Mauer verbunden um einen Innenhof gruppiert waren. In einem Hof teilte sich eine Grossfamilie den Haushalt. Fast alle Gbagyi betrieben Landwirtschaft, einige wenige waren Händler, Handwerker, Lehrer und Pastoren.

Die meisten Höfe wurden auf Subsistenz-Basis betrieben, ein Teil der Erträge wurde auf lokalen wöchentlichen Märkten verkauft. Die Viehhaltung bei den Gbagyi beschränkte sich meist auf wenige Ziegen und Hühner, etwas wohlhabendere Familien besaßen ein paar Schweine oder ein Rind. In kleinem Umfang wurde in den lokalen Flüssen Fischfang betrieben.

1.3 Die Ethnie der Kadara

Eine Familie aus der Ethnie der Kadara wurde in die Studie aufgenommen. Diese Familie lebte mit Gbagyi-Familien in derselben Siedlung. Ihre Lebensweise, ihr Umfeld und ihre Ernährung unterschied sie nur kaum von den Gbagyi.

1.4 Die Ethnie der Fulani

Aus der Ethnie der Fulani war kein Kind mit rachitischen Knochendeformitäten in der Region bekannt. Die Fulani waren muslimisch und lebten als Nomaden in meist eigenen, zum Teil temporären Siedlungen. Sie betrieben weniger Ackerbau, sondern Viehzucht. Viele Fulani besaßen grosse Rinderherden und verkauften Milch und Milchprodukte, weitere waren Händler. Laut Aussage der Mitarbeiter von HVC waren die lokalen Fulani im Vergleich zu den Gbagyi meist wohlhabender.

1.5 Die Ethnie der Hausa

Zum Zeitpunkt der Studie waren keine rachitischen Kinder aus der Ethnie der Hausa bekannt. Die muslimischen Hausa lebten sowohl in der Stadt Kaduna wie auf dem Land und übten vielfältige Berufe aus. In einer weiteren Studie 2008 konnten unter den auf dem Land lebenden Hausa auch Rachitisfälle identifiziert werden (Couppis, Emmert 2008, noch unveröffentlicht).

2. Studienaufbau

2.1 Studiendesign

In einer Fall-Kontroll-Studie wurden Kinder mit Rachitissymptomen mit ihren asymptomatischen Geschwistern verglichen. Weitere Vergleiche erfolgten zwischen den Eltern, die nach den Kriterien Rachitis in der Vergangenheit, Geschlecht, stillende und nicht-stillende Mütter jeweils in Gruppen aufgeteilt waren. Für genetische Untersuchungen wurden Stammbäume der Familien erstellt, weiterhin wurden Daten zu Ernährung und Umwelt der Familien erhoben.

Die Fallgruppe nahm an einer Interventionsstudie teil, die im Anschluss an die Fall-Kontroll-Studie durchgeführt wurde. In verschiedenen Therapiegruppen wurde der Erfolg während und nach der Behandlung der Rachitis miteinander verglichen. Die Interventionsstudie wurde von weiteren Doktoranden vom Missionsärztlichen Institut Würzburg betreut und lag nicht mehr im Aufgabenbereich des Autors.

2.2 Untersucher

Die Untersucher der Fall-Kontroll-Studie waren Dr. Couppis (damals Student) und der Autor, sowie ein Team aus lokalen Mitarbeitern.

2.3 Zeitraum der Studie

Die Durchführung der Fall-Kontroll-Studie erstreckte sich über einen Zeitraum vom 01.09. bis zum 30.11.2005. Dr. Couppis war vom 01.09.-12.10.2005, der Autor vom 07.09.-30.11.2005 vor Ort.

2.4 Studienteilnehmer

Die Auswahl der Studienteilnehmer erfolgte nicht-randomisiert. Basis für die Rekrutierung bildeten von der Hilfsorganisation HVC bereits registrierte, sowie während der Studie in der Ambulanz vorgestellte betroffene Kinder und deren Familien. Weitere Fälle wurden aufgrund mündlicher Angaben der lokalen Bevölkerung von den Untersuchern aufgesucht.

Zu Beginn der Studie wurden für jedes betroffene Kind ein bis zwei gesunde Geschwisterkinder für die Kontrollgruppe ausgewählt. Dr. Adeola Orogade, eine an der Studie beteiligte Pädiaterin vom Ahmadu Bello University Teaching Hospital in Kaduna,

hatte zu Beginn der Studie Einwände gegen eine Rekrutierung von mehr als einem asymptomatischen Geschwisterkind pro Rachitisfall in der Familie. Sie hatte ethische Bedenken, da mit der Studienteilnahme Blutabnahmen verbunden waren. Im Verlauf der Studie wurde die Kontrollgruppe relativ kleiner, da einige Familien mehr betroffene als gesunde Kinder aufwiesen. Nach Rücksprache mit Dr. Orogade wurden gegen Mitte der Studienphase mehrere asymptomatische Geschwister pro Fall in der Familie zugelassen. Trotzdem konnte nicht mehr vermieden werden, dass die Kontrollgruppe am Ende der Studie kleiner als die Fallgruppe war.

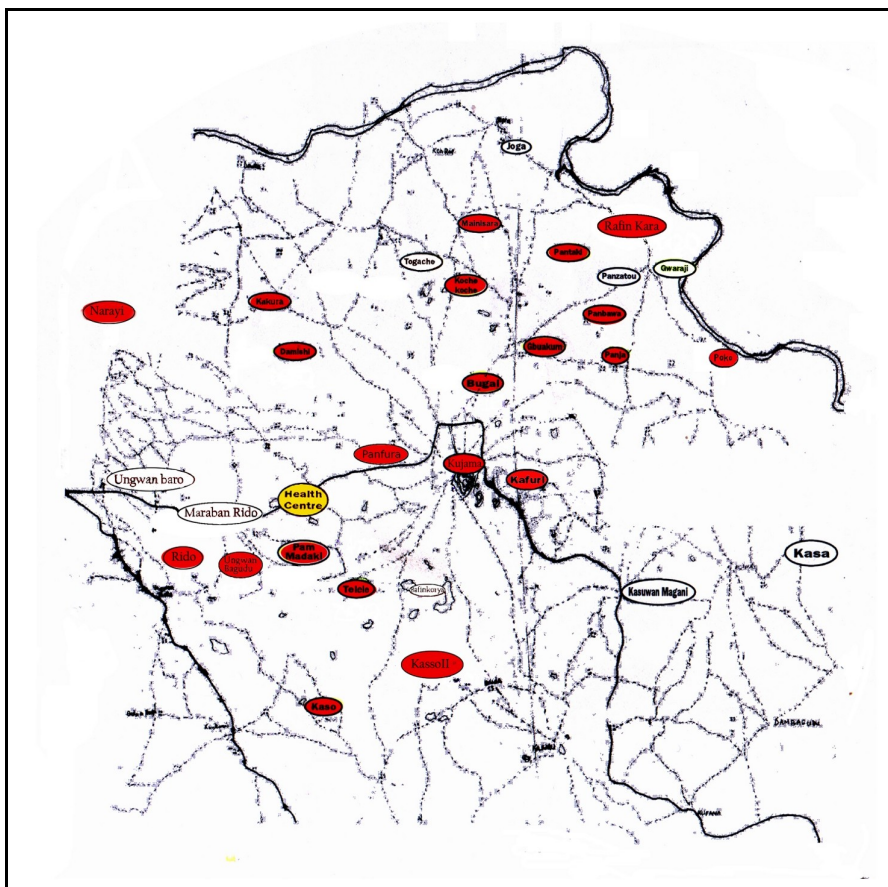


Abbildung 3: An der Studie beteiligte Dörfer

2.5 Auswahl der Dörfer und Familien

Aus einem Umkreis von ca. 30km Luftlinie um die Ambulanz von HVC wurden 24 Familien aus 19 Dörfern sowie 2 Familien aus einem Stadtteil von Kaduna in die Studie aufgenommen. In der Abbildung 3 sind die beteiligten Dörfer rot, die Ambulanz von HVC gelb markiert dargestellt.

Bei der Auswahl der Familien wurde auf eine möglichst breite und gleichmässige geographische Verteilung ihrer Wohnorte geachtet, um das gesamte Einzugsgebiet der

Hilfsorganisation zu erfassen.

Von 24 Familien aus der ländlichen Umgebung gehörten 23 Familien der Ethnie der Gbagyi und eine Familie der Ethnie der Kadara an. Zwei Familien hatten ihren Wohnsitz in Narayi, einem Stadtteil Kadunas. Die erste Familie war von der Bevölkerungsgruppe der Yorubas, in der zweiten Familie stammte der Vater von der Ethnie der Burra, die Mutter von der Ethnie der Kataf ab. Alle teilnehmenden Familien zeigten sich während der gesamten Studie äusserst freundlich und kooperativ.

2.6 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien der Studie waren für Familien mindestens ein als Fall eingeteiltes Kind von 1-18 Jahren sowie die unterschriebene Einverständniserklärung der Eltern. In den beteiligten Familien wurden die Eltern und ihre Kinder von 1-18 Jahren in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterium für eine Familie war eine fehlende Einverständniserklärung der Eltern. Innerhalb der Familien wurden bereits erwachsene Kinder (Alter über 18 Jahre) sowie Kinder mit ernsthaften weiteren Erkrankungen wie Tuberkulose ausgeschlossen.

2.7 Einverständniserklärung (englische Version im Anhang)

Die Einverständniserklärungen lagen auf Englisch oder Gbagyi übersetzt vor und wurden von einem Elternteil entweder per Unterschrift oder per Fingerabdruck unterschrieben. Alle teilnehmenden Familien erhielten ein zweites Original oder bekamen später eine Kopie ausgehändigt.

In der Einverständniserklärung genehmigten die Eltern Blutentnahmen, Urinproben, Anamnesen, Untersuchungen und Fotografien von allen Familienmitgliedern. Sie bestätigten, dass sie zu wahrheitsgemässen Aussagen verpflichtet waren. Eine Veröffentlichung der Studienergebnisse und eine Weitergabe der medizinischen Daten an Mitglieder der Hilfsorganisation HVC wie auch an der Studie beteiligte Personen wurde in der Erklärung bewilligt. Weiterhin erklärten die Eltern sich bereit, die an der Studie teilnehmenden Kinder für Nachfolgeuntersuchungen in die Ambulanz von HVC zu bringen. Die Eltern wurden darauf aufmerksam gemacht, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig war und jederzeit ohne Angabe von Gründen beendet werden konnte. Ausser kleineren Süßigkeiten für die Kinder nach der Blutabnahme wurden keine Geschenke oder finanzielle Zuwendungen den teilnehmenden Familien zuteil. Die

Aufnahme in das Projekt und der Zugang zu späterer Therapie waren nicht von der Studienteilnahme abhängig.

2.8 Ethikkommission

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Ministeriums für Gesundheit des Bundesstaats Kaduna genehmigt.

3. Durchführung der Studie

3.1 Zusammensetzung des Untersuchungsteams

Das für die Durchführung der Studie verantwortliche Team bestand zu Beginn der Studie aus 9 Personen. Die Untersucher waren Dr. Couppis (damals noch Student) und der Autor. Die Hilfsorganisation HVC stellte zwei lokal erfahrene Gesundheitsarbeiter (Village Health Worker), eine Fachkraft für die Verwaltung und zwei Fahrer zur Verfügung. Weitere Mitarbeiter im Team waren ein Dolmetscher für die Sprache Gbagyi sowie die Lebensgefährtin von Dr. Couppis.

Ab Mitte Oktober 2005 stellte das Gesundheitsministerium des Bundesstaats Kaduna zwei examinierte Krankenschwestern zur Verfügung, die für die Studie beantragt worden waren. Dr. Couppis und seine Lebensgefährtin kehrten wieder nach London zurück. Da beide Krankenschwestern Gbagyi sprachen, konnte auf den Dolmetscher verzichtet werden.

Die Mitarbeiter von HVC sowie die Krankenschwestern wechselten sich untereinander ab, sodass das vor Ort arbeitende Team meist aus 4-7 Personen bestand.

Vor Studienbeginn war geplant gewesen, dass Dr. Couppis für die Blutentnahmen, der Autor für die Anamnesen und klinischen Untersuchungen verantwortlich sein sollte. Diese Aufgabenteilung wurde vom ersten Tag der Studie an aufgegeben, da sie sich als wenig praktikabel erwies. Es zeigte sich, dass die Arbeit mit zwei gleichzeitig agierenden Untersuchern wesentlich effektiver und schneller vonstatten ging. Die Zusammenarbeit mit der Pädiaterin Dr. Adeola Orogade war leider wenig erfolgreich und durch allzu spärlichen Kontakt als auch Schwierigkeiten in der Kommunikation geprägt.

3.2 Planung der Einsätze

Mit einer Ausnahme wurden alle Familien an ihren Wohnorten aufgesucht, um möglichst viele Familienmitglieder untersuchen zu können. Eine Einladung aller Grossfamilien in die Ambulanz von HVC oder ein Krankenhaus in Kaduna hätte die Familien vor eine zeitlich und logistisch nicht lösbare Aufgabe gestellt.

In einem ersten Schritt wurden die Familien vor Ort von einem Mitarbeiter von HVC kontaktiert. Nach einer mündlichen Einverständnis für die Studienteilnahme wurde ein Termin festgelegt, an dem das Untersuchungsteam die Familie an ihrem Wohnort aufsuchte. Die Studie fand in der Regenzeit statt, die Fahrten wurden mit einem allradbetriebenen Fahrzeug auf sehr schlechten Strassen zurückgelegt. Bis zu 4 Stunden waren nötig, um bis zu 30km Luftlinie entfernte Dörfer zu erreichen. Oft waren mehrere Besuche notwendig, wenn wichtige Familienmitglieder an den Terminen gefehlt hatten.

Zu Beginn der Studie wurden Anamnesen, Untersuchungen und Blutabnahmen bei jeweils einer Familie am selben Tag, oder wenn nötig, an mehreren Tagen vor Ort durchgeführt. Im Laufe der Studie wurde die Vorgehensweise effizienter gestaltet. Die Einsätze wurden auf Tage mit Anamnese und Untersuchung, sowie separate Tage mit der Gewinnung und Verarbeitung von Blut- und Urinproben aufgeteilt. Die Arbeitsabläufe wie auch die Logistik wurden mit diesem Schema vereinfacht, pro Tag konnten jeweils 1-3 aus einer Region stammende Familien einbezogen werden.

3.3 Übersetzungen

Die Kommunikation der Untersucher mit den Mitarbeitern im Team wurde in englischer Sprache gehalten. Die Mitarbeiter von HVC sprachen die nordnigerianische Verkehrssprache Hausa, die alle teilnehmenden Familien verstehen konnten. Bis auf wenige Worte waren die Untersucher auf Dolmetscher für die Kommunikation mit den meisten Studienteilnehmern angewiesen. Die Anamnesen mit den Familien der Gbagyi wurden möglichst in deren Muttersprache durchgeführt, um sprachbedingte Fehler zu minimieren. Drei an der Studie teilnehmende Familien stammten aus anderen Ethnien, mit ihnen wurde mangels Übersetzern in Hausa oder Englisch gesprochen. Da diese Familien mindestens eine der beiden Sprachen gut beherrschten, war eine problemlose Kommunikation möglich.

3.4 Aufklärung der Dorfbevölkerung

Bei jedem ersten Besuch des Untersuchungsteams in einem neuen Dorf wurde zuerst das Dorfoberhaupt kontaktiert, aufgeklärt und um Erlaubnis für die Durchführung der Studie gebeten. Innerhalb kurzer Zeit versammelte sich meist ein grosser Teil der Dorfbevölkerung um die angekommenen Gäste. Ein Mitarbeiter von HVC oder der Dolmetscher klärten daraufhin die Dorfbewohner über Rachitis, das Projekt und die Studie auf. Die versammelte Menge wurden anschliessend gebeten, Fragen zu stellen. Es wurde Wert auf eine ausführliche Aufklärung der Dorfbewohner gelegt, da gerade in Nordnigeria Misstrauen gegenüber Gesundheitsprojekten herrschte. Lose Informationen über die Pfizer-Studie in Kano sowie Gerüchte über gefährliche Impfkampagnen waren in der lokalen Bevölkerung durchaus präsent. Die Hilfsorganisation HVC genoss durch frühere Projekte bei den meisten Dorfbewohnern grosses Vertrauen, was sehr zum Gelingen von Studie wie Projekt beitrug.

3.5 Aufklärung der beteiligten Familien

Die Einverständniserklärung wurde den meist illiteraten Eltern möglichst in ihrer Sprache vorgelesen und erklärt, anschliessend konnten sie Fragen stellen. Nachdem ein Elternteil unterschrieben hatte, wurde mit Anamnesen und Untersuchungen begonnen. Es wurde versucht, für die an der Studie teilnehmende Familie eine Privatsphäre zu schaffen, was angesichts der neugierigen Dorfbewohner oft schwierig war.

3.6 Anamnesen

Die Anamnesen wurden anhand von zwei von den Untersuchern selbst entwickelten Fragebögen mit standardisierten Fragen durchgeführt. Der erste Fragebogen (siehe Anhang) wurde einmal pro Familie ausgefüllt und enthielt Fragen über die Eltern, die Familie, ihre Ernährung und Umwelt. Der zweite Fragebogen (siehe Anhang) war für jeden Studienteilnehmer konzipiert und beinhaltete die Untersuchungsergebnisse und Fragen zur Anamnese.

Anfangs wurden alle Anamnesen von Dr. Couppis und dem Autor mittels eines Dolmetschers erhoben. Nach einer Einarbeitungsphase wurden die Anamnesegespräche von einem Gesundheitsarbeiter von HVC und zwei Krankenschwestern unter Supervision der Untersucher übernommen.

a) Familienanamnese

Im Familienfragebogen wurden die Ethnien der Eltern, ihr Verwandtschaftsgrad zueinander und Rachitissymptome in ihrer Kindheit erfragt. Die Ehefrauen der jeweiligen Familie wurden mit ihren Kindern und eventuellen Enkelkindern aufgeführt. Weiterhin wurde nach Fällen von Tuberkulose, Sichelzellanämie und psychiatrischen Erkrankungen innerhalb der Familie gefragt.

b) Anamnese der Studienteilnehmer

Die Anamnese der Studienteilnehmer wurde anhand des Teilnehmerfragebogens durchgeführt. Bei jedem Studienteilnehmer wurden die Personalien und das Alter erhoben. Waren die Eltern bei der Altersangabe nicht sicher, so wurde dies notiert. Für die Identifikation von Blutproben, Stammbäumen und Fotos wurde ein anonymisierter Code erstellt. In den ersten Fragen wurde die Mutter des Kindes nach der Schwangerschaftsdauer und eventuellen Komplikationen gefragt. Art und Dauer der Ernährung in den ersten zwei Lebensjahren wurden ermittelt. Ein weiterer Punkt kontrollierte, ob die aktuelle Ernährung des Kindes gleich der im Familienfragebogen aufgeführten Ernährung war.

Zu Meilensteinen der Kindesentwicklung wurde das Alter des Kindes zum Zeitpunkt der ersten selbstständigen Schritte, des ersten 3-Wort-Satzes und des ersten Zahns ermittelt.

In der Krankengeschichte wurde nach Malaria, chronischer Diarrhoe, chronischem Erbrechen, Ikterus, Haematurie und sonstigen vorliegenden Krankheiten gefragt. Häufigkeit, Beginn und Dauer der Erkrankungen wurde jeweils notiert.

In der Anamnese zu Krampfanfällen wurde das Alter zum Zeitpunkt des ersten und letzten Anfalls, die Anfallfrequenz und begleitendes Fieber ermittelt.

Die Rachitissymptome betreffend wurde nach Schmerzen im Thorax sowie den unteren und oberen Extremitäten, schmerzhaftem Gehen und Muskelkrämpfen gefragt. Lokalisation, Beginn und Frequenz der Symptome wurden jeweils beschrieben. In weiteren Fragen sollten die Eltern ihr Kind mit Gleichaltrigen vergleichen. Es wurde ermittelt, ob das Kind beim Gehen oder beim Rennen gegenüber anderen Kindern benachteiligt war und ob es schneller bei körperlicher Aktivität ermüdete.

Hatte das Kind Frakturen in der Anamnese, wurden der Unfallhergang sowie die Lokalisation des Bruchs beschrieben. Bei den symptomatischen Kindern wurde gefragt, in welchem Alter die Beine sich zu biegen anfangen.

Im letzten Punkt der Anamnese wurde erhoben, ob Medikamente eingenommen oder medizinische Behandlungen durchgeführt worden waren. Art und Dauer, sowie Zweck der Therapie wurden notiert.

3.7 Untersuchungen

Alle Studienteilnehmer wurden entweder von Dr. Couppis oder dem Autor körperlich untersucht. Zu Beginn der Studie war ein gemeinsamer Standard in der Beurteilung der Symptome erarbeitet worden. Die Bestimmung der Vitalparameter, sowie das Messen und Wiegen der Kinder wurde von den Gesundheitsarbeitern von HVC und den Krankenschwestern übernommen.

Grösse und Gewicht wurde bei allen Kindern mit einer mechanischen Waage mit integrierter Maßeinheit bestimmt. Kopfumfang und mittlerer Oberarmumfang (mid upper arm circumference) wurden nach Standardmethode mit einem Massband gemessen. Atemfrequenz und Puls wurden ausgezählt. Der Blutdruck wurde manuell bestimmt. Zu Beginn der Studie war keine passende Blutdruckmanschette für Kleinkinder vorhanden, die mit falscher Manschette erhaltenen Ergebnisse wurden nicht ausgewertet. Die Körpertemperatur wurde oral, bei nicht kooperativen Kleinkindern axillär mit einem digitalen Thermometer bestimmt.

Bestandteil der körperlichen Untersuchung war die Auskultation von Herz und Lungen sowie der Überprüfung der Konjunktiven auf Zeichen einer Anämie.

An Rachitiszeichen wurde auf einen Kraniotabes, eine offene vordere Fontanelle, Alopezie, eine stärker vorgewölbte Stirn, vergrösserte Knorpel-Knochen-Grenzen der Rippen, Deformitäten des Brustkorbs wie z.B. die Harrison-Furche, eine verstärkte Brustkyphose, verstärkte Lendenlordose, vergrösserte Handgelenke und weitere auffällige Symptome untersucht. Die Muskelkraft wurde beidseitig anhand des Händedrucks überprüft, bei Kleinkindern musste auf die Untersuchung wegen mangelnder Kooperation verzichtet werden. Lag eines der obengenannten Rachitiszeichen vor, so wurde es in mild, moderat und stark ausgeprägt eingeteilt.

Bei den unteren Extremitäten wurden die Krümmung von Femur und Tibia sowie der Kniewinkel beurteilt. Lag ein Genu varum vor, so wurde bei aneinander stehenden Füßen der Abstand zwischen den medialen femoralen Epikondylen mit einem Massband gemessen. Bei einem Genu valgum wurde bei aneinander stehenden Knien der Abstand zwischen den medialen tibialen Malleolen bestimmt. Die oberen Extremitäten wurden

ebenfalls auf Deformierungen untersucht.

Bei der Inspektion der Mundhöhle wurden fehlende und erodierte Zähne sowie Veränderungen des Zahnschmelzes erfasst. Kariesbefall wurde mit mild, moderat und stark ausgeprägt bewertet. Eine Verspätung beim Durchbruch der Milchzähne oder permanenten Zähne wurde anhand der Referenzdaten der American Dental Association festgestellt (American Dental Association 2008).

Bei der Untersuchung des Gangbilds wurde ein watschelnder Gang in mild, moderat und stark ausgeprägt eingeteilt. Das physiologische leichte Watscheln bei Kleinkindern wurde nicht in die Auswertung einbezogen.

Bei allen Studienteilnehmern wurde zur Bestimmung des Performance Status der ECOG/WHO Score (Oken et al. 1982) verwendet. Ein Score von 0 bis 5 beschreibt den Aktivitäts- bzw. Behinderungsgrad der betroffenen Person.

Ein Score von 0 bedeutet, dass alle normalen Aktivitäten ohne Einschränkung ausgeführt werden können. Bei einem Score von 1 ist schwere körperliche Aktivität eingeschränkt, die Person ist aber mobil und kann leichtere Arbeiten ausführen. Ein Score von 2 sagt aus, dass die Person mobil ist und sich selbst versorgen, aber keinerlei Arbeit mehr ausrichten kann. Sie ist mehr als 50% ihrer Wachzeit auf ihren Beinen. Bei einem Score von 3 ist die Selbstversorgung eingeschränkt, die Person ist mehr als 50% ihrer Wachzeit ans Bett oder den Stuhl gebunden. Ein Score von 4 bedeutet, dass die Person vollständig behindert ist, sich selbst nicht versorgen kann und permanent an Bett oder Stuhl gebunden ist. Bei einem Score von 5 ist die Person nicht mehr am Leben.

3.8 Einteilung der Studienteilnehmer

Die Einteilung der Studienteilnehmer erfolgte auf der Basis von Anamnese und Untersuchung in 3 verschiedene Gruppen. Aufgrund von verschiedenen Kriterien wurden die Kinder der Fallgruppe, der Gruppe der fraglichen Fälle oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Die verschiedenen Kriterien wurden den 3 Kategorien „Anamnese“, „Untersuchung der Beine“ und „Rachitiszeichen“ zugeordnet (siehe Tabelle 1). Kinder mit positiven Kriterien aus einer Kategorie wurden als fragliche Fälle eingeteilt. Hatte ein Kind positive Kriterien aus mindestens 2 Kategorien, so wurde es der Fallgruppe zugeordnet. Waren alle Kriterien negativ, gelangte das Kind in die Kontrollgruppe.

Als positive Kriterien in der Kategorie „Rachitiszeichen“ wurden Rachitiszeichen gewertet, die mit mindestens „moderat ausgeprägt“ in der Untersuchung eingestuft

<i>Kategorie</i>	<i>Kriterien</i>
<i>Anamnese:</i>	<ul style="list-style-type: none">- Rennen / Gehen eingeschränkt- reduzierte Belastbarkeit- Schmerzen in Beinen / schmerzhaftes Gehen
<i>Untersuchung Beine:</i>	<ul style="list-style-type: none">- Genu valgum / varum mit ≥ 5cm Malleolen- / Kondylenabstand- Femur/Tibia deutlich deformiert- Gang auffällig
<i>Rachitiszeichen:</i>	<ul style="list-style-type: none">- Muskelkrämpfe- Muskelschwäche- vergrößerte Handgelenke- verdickte Knorpel-Knochen-Grenzen der Rippen- Brustkorbdeformitäten, Harrison-Furche- Skoliose, verstärkte Lendenlordose / Brustkyphose

Tabelle 1: Kriterien für Gruppeneinteilung

worden waren. Wies ein Kind 3 oder mehr „mild ausgeprägt“ bewertete Rachitiszeichen auf, wurden diese Kriterien ebenfalls positiv gewertet. Bei Zustand des Kindes nach einer orthopädischen Rachitis-Operation oder einem Genu varum von ≥ 10 cm Interkondylenabstand wurden die Studienteilnehmer ohne weitere positive Kriterien in die Fallgruppe aufgenommen.

3.9 Sonstige Hilfeleistungen

Bei der Ankunft des Untersuchungsteams in einem Dorf wurden nicht nur Kinder mit Rachitis, sondern viele weitere kranke Dorfbewohner vorgestellt. Mangels Zeit wurden leichter erkrankte Personen an die Ambulanz von HVC verwiesen.

Die meisten der Patienten waren Kinder. Viele von ihnen hatten malariaverdächtige Symptome, an sie wurde Paracemol- und Chloroquinsirup verteilt. Einige Kinder wiesen Residualsymptome einer Poliomyelitis auf, sie wurden für ein Hilfsprogramm von HVC registriert. Die Poliofälle häuften sich in entlegeneren Dörfern, unter ihnen waren auch Kleinkinder sowie ein Fall mit Verdacht auf eine akut verlaufende Erkrankung. Die für Impfprogramme zuständigen Mitarbeiter von HVC sowie ein auf Polio spezialisierter

Arzt wurden daraufhin informiert.

Akut gefährdete Patienten wurden auf der Rückfahrt des Untersuchungsteams mitgenommen und in das 1 Division Hospital der nigerianischen Armee gebracht. Brigadegeneral Dr. med. Harris Osiomaye Agbi hatte sich freundlicherweise bereit erklärt, die Kinder stationär aufzunehmen. Dr. Agbi war selbst Mitglied von HVC und in beratender Funktion an der Studie beteiligt. Gegen Ende der Studie war eine seiner Krankenstationen vollständig mit Patienten belegt, die im Rahmen der Studie zu ihm gebracht worden waren. Ihre häufigsten Diagnosen waren Malaria, Typhus, Sichelzellanämie, Verbrennungen und Unterernährung.

3.10 Ernährungsanamnese

Die Ernährungsanamnese erfolgte im Ernährungsabschnitt des Familienfragebogens durch standardisierte, geschlossene und zum Teil offene Fragen. Es wurden bevorzugt Mütter interviewt, da die meisten Väter mit den Fragen überfordert waren.

Die Anzahl der im Haushalt versorgten Personen wurde notiert. Ermittelt wurde, ob alle Kinder einer Mutter bzw. alle Kinder eines Vaters dieselbe Ernährung erhielten. Mit einem 24-Stunden-Protokoll wurden alle Mahlzeiten der Familie am Vortag detailliert erfragt. Hatten die Familien einen Wochentag mit besonderem Essen wie z.B. den Sonntag, wurde dieser Tag zusätzlich festgehalten.

In einem weiteren Abschnitt wurden den Kindern zur Verfügung stehende Nahrungsmittel mit Saison und Verzehrshäufigkeit protokolliert. Es wurde strukturiert nach Hühnereiern, Butter, Getreiden, Wurzeln und Knollen, Gemüse, Leguminosen, Milchprodukten, Fleisch, Fisch, Fetten, Nüssen, Ölen, Obst, Süßigkeiten und Getränken gefragt. Häufig gegessene Lebensmittel wurden mit geschlossenen Fragen ermittelt, weitere Nahrungsmittel konnten auf offene Fragen hin angegeben werden.

Die Familien wurden weiterhin nach Monaten gefragt, in denen Lebensmittel oder Wasser im Haushalt knapp waren. Die Herkunft des Wassers wurde ebenfalls notiert.

3.11 Ernährungsanalyse

Für die meisten Lebensmittel in der Diät der Studienteilnehmer wurde die durchschnittliche Verzehrshäufigkeit pro Tag ermittelt. Die Berechnung für jedes Nahrungsmittel erfolgte durch Bildung der Summe aller Mahlzeiten pro Jahr und nachfolgende Division durch 365. Die ermittelten Durchschnittswerte gaben unter

Umständen nicht die reale tägliche Versorgungssituation der Kinder wieder, da saisonale Schwankungen in der Verzehrshäufigkeit vorlagen.

Für ausgewählte Lebensmittel wie Hühnereier, Milch, Fleisch, Süß- und Salzwasserfisch, Erdnüsse, Öle und das traditionelle Getränk Kunu wurden zusätzlich die Verzehrsmengen bestimmt. Ein Becher, eine Dose und eine Plastischale wurden standardisiert den Eltern angeboten, um die Portionen ihrer Kinder einzuschätzen. Um Referenzwerte zu erhalten, wurden die obengenannten Lebensmittel später auf einem lokalen Markt gekauft. Die jeweilige Füllmenge der standardisierten Gefäße wurde mit einer digitalen Küchenwaage gewogen. Für die Berechnung von Flüssigkeiten wurde das Volumen mit einem Messbecher bestimmt. Die ermittelten Werte waren Grundlage für die quantitativen Berechnungen.

Auf eine Bestimmung der individuellen Portionen bei Fleisch, Fisch und Öl wurde verzichtet, weil sie sehr aufwendig waren. Stattdessen wurde die Gesamtmenge an Nahrungsmittel pro zubereiteter Mahlzeit durch die Anzahl der Haushaltsmitglieder geteilt, um die durchschnittlichen Portionen zu erhalten. Da die individuellen Portionen verschieden sein konnten, gaben die Durchschnittswerte nur annäherungsweise die Versorgung der Kinder wieder.

Die Auswertung des Nährstoffgehalts der einzelnen Lebensmittel erfolgte mit der Software NutriSurvey[®], unter bevorzugter Verwendung einer Datenbank aus dem Senegal. Daten zum Nährstoffgehalt konnten leider nicht für alle Nahrungsmittel ermittelt werden, besonders bei den verschiedenen Blattgemüsen war dies der Fall. Bei den Getreidesorten wurde der Nährstoffgehalt für ungeschälte Körner in der Ergebnistabelle angegeben und berechnet. Manche Familien benutzten unregelmässig raffiniertes Mehl, dies konnte nicht berücksichtigt werden.

Viele der befragten Eltern differenzierten die Fischarten nur in Salz- und Süßwasserfisch. Auf eine Aufteilung in weitere Fischarten musste daher verzichtet werden. Als Referenzdaten für die Bestimmung des Nährstoffgehalts wurden für Salzwasserfische die Daten von Heringen, für Süßwasserfische die Daten von Welsen benutzt. Für den Nährstoffgehalt von Fleisch wurden Daten von Fleisch ohne Knochen berechnet, ebenso wurden für den Nährstoffgehalt von Fisch Daten für Fisch ohne Gräten berechnet. In den Ernährungsanamnesen war nicht ermittelt worden, ob Knochen bzw. Gräten mit verzehrt wurden.

3.12 Anthropometrische Untersuchungen

Anthropometrische Daten gehören bei der Erhebung des Ernährungszustands einer Bevölkerung zu den Kernindikatoren (Chevassus- Agnès 1999). Zur Einstufung der anthropometrischen Daten sowie einen Vergleich der Studienteilnehmer untereinander wurden Z-Scores berechnet. Ein Z-Score misst jeweils den Grad der Abweichung eines individuellen Ergebnisses zum Median der Ergebnisse einer Referenzpopulation. Die Formel lautet:

(Individueller Wert – Median der Referenzwerte) ÷ Standardabweichung der Referenzwerte.

Als Referenz dienten die WHO Child Growth Standards, die im Rahmen einer Multicenter-Studie gewonnene anthropometrische Daten von ideal ernährten, gesunden Kindern aus verschiedenen Ethnien beinhalten (WHO 2006b, de Onis et al. 2007, WHO 2007). In der Studie wurden Z-Scores für die Indikatoren Head-circumference-for-age und Mid-upper-arm-circumference-for-age bei Kindern von 1-5 Jahren ermittelt. Die Bestimmung von Weight-for-age-Z-Scores erfolgte bei Kindern von 1-9 Jahren. Die Z-Scores für Height-for-age und BMI-for-age wurden bei allen an der Studie teilnehmenden Kindern (1-18 Jahre) berechnet.

3.13 Untersuchung der Umweltfaktoren

Eine wichtige Beobachtung der lokalen Bevölkerung war, dass die Rachitisfälle erst seit 20-30 Jahren aufgetreten waren. Auf diesen Umstand hin wurden von den Untersuchern während der Studie zwei weitere, offene Fragen in die Familienfragebögen mit aufgenommen. Die erste Frage lautete, ob die Eltern Veränderungen zwischen der Ernährung in ihrer Kindheit und der Ernährung ihrer Kinder feststellen konnten. In der zweiten Frage wurden die Eltern gebeten, in den letzten 20-30 Jahren beobachtete Veränderungen in ihrer Umwelt wiederzugeben. Beide Fragen wurden erst ab der 7. an der Studie teilnehmenden Familie in den Fragebögen gestellt. Meist wurden sie von den Vätern der Familie beantwortet. Alle protokollierten Antworten wurden qualitativ ausgewertet.

3.14 Genetische Untersuchungen

Von allen 26 partizipierenden Familien wurden Stammbäume erstellt. Die Einteilung der Familienmitglieder in Fälle, fragliche Fälle und Kontrollen basierte wie in der Studie auf

Phänotyp und Anamnese. Bei den Studienteilnehmern wurde die Gruppeneinteilung aus der Studie übernommen. Für die Einteilung von Geschwistern, die nicht in die Fall-Kontroll-Studie eingeschlossen waren, wurde eine Untersuchung auf Rachitissymptome sowie eine kurze Anamnese durchgeführt. Bei den Eltern wurde eine kurze Anamnese und eine Untersuchung der Beine auf Deformitäten vorgenommen. Bei nicht anwesenden Familienmitgliedern erfolgte die Einteilung in die Gruppen anhand von Fremdanamnesen, im Stammbaum wurde ihr Symbol mit einem Kreuz besonders gekennzeichnet.

Weiterhin waren in der Studie DNA-Untersuchungen geplant. Hierfür wurden in 7 ausgewählten Familien EDTA-Blutproben von 53 Familienmitgliedern abgenommen. Die DNA der Proben wurde isoliert und aufbewahrt. Es erfolgten Untersuchungen auf Mutationen und Polymorphismen des Vitamin-D-Rezeptor-Komplexes, die von weiteren Doktoranden des Missionsärztlichen Institut Würzburgs durchgeführt wurden und nicht mehr Teil dieser Doktorarbeit sind.

3.15 Fotodokumentation

Von allen Studienteilnehmern wurden digitale Fotos erstellt. Die Aufnahmen der Personen erfolgten stehend vor einem Hintergrund, auf dem ein Raster mit Abständen von 5cm gezeichnet war. Zur Identifikation der Studienteilnehmer wurde eine Tafel mit ihrem Code mit fotografiert. Neben einem Ganzkörperfoto wurden bei Bedarf weitere Detailaufnahmen angefertigt.

3.16 Probeentnahmen

a) Blutentnahmen

Die Blutentnahmen erfolgten am Ende der Untersuchungen bzw. an einem separaten Tag. Sie wurden von den Untersuchern, den Gesundheitsarbeitern und den Krankenschwestern durchgeführt. Es wurde mit sterilen Nadeln vom Butterfly-Typ (23G) einmalig 10-20 ml Blut in Serumröhrchen (Vacutainer®-System) abgenommen. Für genetische Analysen wurde in ausgewählten Familien pro Person zusätzlich 2,7 ml Blut in ein EDTA Röhrchen (Monovette®-System) entnommen.

Die an der Studie beteiligte nigerianische Pädiaterin Dr. Orogade verlangte bei allen Kindern unter 3 Jahren eine Bestimmung des Hämatokrits vor der Blutabnahme. Bei

einem Wert unter 30% sollte kein Blut abgenommen werden. Diese Vorgabe wurde seitens der europäischen Studienkoordination akzeptiert, aber als unnötig angesehen, da bei einer Blutentnahme von 10-20ml von keiner Gefährdung für das Kind ausgegangen wurde. Für die Hämatokritbestimmung wurde mit einer sterilen Nadel in die Fingerbeere gestochen und die austretenden Blutstropfen mit einer Glaskapillare aufgesogen. Die Glaskapillare wurde anschliessend einseitig mit einem gasbetriebenen Bunsenbrenner durch Verschmelzen verschlossen. Danach wurde die Kapillare 10 Minuten bei 15 000 U/min zentrifugiert und der Hämatokrit prozentual bestimmt.

Bei den als fragliche Fälle eingeteilten Kindern wurde nur Blut abgenommen, wenn die gesamte Familie für zusätzliche genetische Untersuchungen ausgewählt worden war.

b) Urinproben

Von allen Studienteilnehmern wurde eine Urinprobe in Einweg-Plastikbechern gesammelt, davon wurden ca. 20 ml in einen Probebehälter umgefüllt. Die Probenabgabe erfolgte in einem Zeitfenster von einer Stunde um den Zeitpunkt der Blutabnahme. Verantwortlich für die Urinproben waren die Mitarbeiter von HVC, einschliesslich eines Fahrers, der sehr engagiert mithalf.

3.17 Labor vor Ort

Die Blutproben wurden 15-30 Minuten bis zur vollständigen Gerinnung leicht gekühlt stengelassen. Daraufhin wurden sie 10 Minuten bei 4000 U/min zentrifugiert. Das Serum wurde mit Einwegpipetten abpipettiert und auf 4 Serumröhrchen verteilt. Die Serumröhrchen wurden anschliessend in einer Styropor[®]-Box in Trockeneis direkt gefroren. Die Urinproben und EDTA-Röhrchen wurden ebenfalls mit in das Trockeneis gegeben. Mehrere bereits gefrorene Proben aus der Styropor[®]-Box wurden anschliessend in eine spezielle vakuumisolierte Kühlbox (va-Q-multipack[®]) umgefüllt. Durch dieses Verfahren wurde Trockeneis gespart, da das va-Q-multipack[®] weniger häufig geöffnet werden musste. Das Trockeneis wurde von einem Mitarbeiter von HVC aus Lagos abgeholt und auf dem Luft- und Landweg nach Kaduna gebracht. Während der Studie waren mehrere der aufwendigen Transporte notwendig.

3.18 Lagerung und Transport der Proben

Nach dem Einsatz in den Dörfern wurde das mit Trockeneis und den Proben gefüllte va-Q-multipack[®] nach Kaduna gebracht. Die Proben wurden in eine weiteres va-Q-multipack[®] umgefüllt, das in eine herkömmliche Tiefkühltruhe gestellt wurde. Dort wurden die Proben ca. 1-2 Wochen gelagert, bis genügend Proben angesammelt waren. Auf eine ausreichende Füllung der Boxen mit Trockeneis wurde stets geachtet. Der Transport nach London erfolgte per Luftpost in dem mit Trockeneis gefüllten va-Q-multipack[®]. In London wurden die Proben bis zur Laboranalyse bei -70°C gelagert.

3.19 Temperaturmonitoring

Die Temperaturen ausserhalb und innerhalb der mit Trockeneis gefüllten Kühlboxen wurden mehrmals in Stichproben gemessen. Die längste Messung erstreckte sich über 3 Tage. Verwendet wurde ein Voltcraft[®] 306 Data Logger Thermometer, dass auf ein Messintervall von 5 Minuten eingestellt wurde. Einer der beiden Temperaturfühler lag mit den Proben im va-Q-multipack[®], der andere ausserhalb. Die gemessenen Temperaturen innerhalb der Box lagen zwischen -33 und -74,1°Celsius. Bei va-Q-multipacks[®], die in den Dörfern im Einsatz waren, wurden Innentemperaturen zwischen -33° bis -40°C bei Aussentemperaturen um 30°C gemessen. Bei der anschliessenden Lagerung der Proben bis zum Transport nach London lagen die gemessenen Temperaturen in einem Bereich von -40° bis -55°C oder kälter. Stromausfälle der Tiefkühltruhe, in der das va-Q-multipack[®] gelagert war, beeinflussten die Temperatur innerhalb der Box kaum. Die ausserhalb des va-Q-multipacks[®], aber innerhalb der Tiefkühltruhe gemessenen Temperaturen schwankten zwischen -11° und -28°C.

3.20 Laboranalysen

Kalzium, Phosphat, Albumin, Kreatinin, Magnesium und alkalische Phosphatase (ALP) im Serum, sowie Kalzium und Kreatinin im Urin wurden mit Standardlabormethoden im Autoanalyser bestimmt. Aus dem Autor unbekanntem Gründen wurde die ALP im Serum nur bei 36 Eltern und 69 Kindern analysiert. Magnesium und Kreatinin im Serum wurden nur in einer Stichprobe von 15 Eltern und 23 Kindern bestimmt. Wegen bakterieller Kontaminationen in den Urinproben konnten nur 30 Proben von Eltern und 59 Proben von Kindern ausgewertet werden. Erniedrigte Serum-Albuminwerte lagen bei keinem Probanden vor, sodass eine Korrektur der Serum-Kalziumwerte nicht notwendig wurde.

25-(OH)-Vitamin D₃ und 1,25-(OH)₂Vit D₃ im Serum wurden mit einer manuellen Radioimmun-Analyse (Diasorin) bestimmt. Intaktes PTH (1-84) im Serum wurde mit einer Chemilumineszenz-Methode (Nichols Institute Diagnostics) gemessen.

Aus dem EDTA-Vollblut wurde die DNA extrahiert und für weitere Untersuchungen aufbewahrt.

4. Auswertung der Studie

4.1 Statistische Verfahren

Als Signifikanzniveau wurde bei allen Tests ein p-Wert von $\leq 0,05$ festgelegt.

Alle metrischen Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Bei parametrisch verteilter Datenlage wurden Mittelwert und Standardabweichung, bei nicht-parametrisch verteilten Daten der Median, die 25. und die 75. Perzentile berechnet. Ein Vergleich von mehr als 2 Gruppen erfolgte bei nicht-parametrischen Daten mit dem Kruskal-Wallis-Test. Jeweils 2 Gruppen mit nicht-parametrischen Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Lagen parametrisch verteilte Daten vor, wurde für jeweils 2 Gruppen der Student-T-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Nominale Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson verglichen. Die Berechnung der Korrelationen erfolgte mit dem Test nach Spearman.

Bei den Berechnungen der WHO Anthro Software wurden Ergebnisse von Z-Scores unter -6 bzw. -5 und über 5 bzw. 6 automatisch als fehlende Werte kodiert, da das Programm davon ausging, dass Messfehler vorliegen. In diesen Fällen wurde anhand der Bilder der Studienteilnehmer nachgeprüft, ob Messfehler plausibel waren. Alle Grössenmessungen waren jedoch korrekt, die betreffenden Height-for-age-Z-Scores wurden daraufhin manuell von einem fehlenden Wert auf den Grenzwert -6 geändert.

4.2 Verwendete Software

a) Text- und Datenverarbeitung

Die gesamte Arbeit wurde am PC geschrieben und ausgewertet. Textverarbeitung und Tabellenkalkulation erfolgten mit den Programmen Writer und Calc von OpenOffice.org 3.0.0, ©2000-2008 Sun Microsystems, Inc.

b) Stammbäume

Die digitalen Stammbäume wurden mit dem Programm Cyrillic 2.1.3, ©FamilyGenetix Limited 1997-2000 erstellt.

c) Bildbearbeitung

Die verwendeten Abbildungen wurden mit GIMP 2.4.6, (GNU Image Manipulation Program, ©1995-2007) bearbeitet.

d) Ernährungsanalysen

Für die Ernährungsanalysen wurde NutriSurvey[®], ©2005 Dr. Jürgen Erhardt, University of Indonesia verwendet. Das Programm wurde mit einer afrikanischen Nährwerttabellen aus dem Senegal ergänzt, da keine nigerianische Datenbank verfügbar war.

e) Statistische Auswertung

Die gesamte statistische Auswertung erfolgte mit SPSS[®] 15.0 für Windows, ©1989-2006 SPSS Inc.

f) Anthropometrische Berechnungen

Die Berechnungen der Z-Scores wurden mit SPSS[®] 15.0 durchgeführt. Für Kinder von 6-18 Jahren wurde das WHO Reference 2007 SPSS macro package und für Kinder von 1-5 Jahren die SPSS Syntax File verwendet. Beide Makros benutzten als Referenz die Datenbanken der „WHO Child Growth Standards“ (WHO 2006b, de Onis et al. 2007, WHO 2007). Die Erstellung der Grafiken mit Normalverteilungskurven erfolgte mit dem Programm WHO Anthro 2.0.2, Genf: WHO 2007.

g) Digitale Ausgabe

Die elektronische Version dieser Arbeit im pdf-Format wurde mit Adobe[®] Acrobat[®] 9 Pro Extended, © 1984-2008 Adobe Systems Incorporated erstellt.

III. Ergebnisse

1. Studienpopulation

Aus dem Umkreis von ca. 30 km um die Ambulanz von „Hope for the Village Child“ wurden 26 Familien aus 20 Dörfern zwischen September und November 2005 in die Studie aufgenommen. Die Familien setzten sich aus insgesamt 26 Vätern, 40 Müttern und 200 Kindern zusammen. 110 Kinder (55%) waren weiblichen, 90 Kinder (45%) männlichen Geschlechts. Eine vollständige Anamnese und Untersuchung wurde bei 148 Kindern im Alter von 1 bis 18 Jahren und 4 Probanden über 18 Jahren durchgeführt. 3 Kinder unter einem Lebensjahr, 16 Kinder von 1 bis 18 Jahren sowie 7 Probanden über 18 Jahren wurden auf Rachitisymptome gescreent. 23 Kinder waren zum Zeitpunkt der Untersuchungen abwesend, unter ihnen zeigte laut Aussage der Eltern eines Symptome. Die Aufteilung der Kinder ist in Tabelle 2 dargestellt.

Kinder	<1 Jahr	1-18 Jahre	>18 Jahre	Summe
symptomatisch	-	59	2	61
fragliche Symptome	-	23	1	24
keine Symptome	-	80	8	88
abwesend	-	7	16	23
nicht eingeteilt	3	1	-	4
Gesamt	3	170	27	200

Tabelle 2: Aufteilung aller Kinder

Insgesamt 30 Familien waren im Rahmen der Studie kontaktiert worden. Eine Familie war zum vereinbarten Termin nicht auffindbar, eine zweite Familie hatte kein Kind mit eindeutigen Rachitissymptomen vorzuweisen. Zwei weitere Familien liessen ihre Kinder untersuchen, verweigerten aber später die Blutabnahme. Sie waren zu keiner Begründung verpflichtet, trotzdem erklärte die erste Familie, dass die deformierten Extremitäten ihrer Kinder eine vorübergehende, normale Erscheinung seien. Die zweite Familie behauptete, über ihnen laste ein Fluch, konventionelle Medizin könne dagegen nichts ausrichten.

Von 26 Familien wurden Daten ausgewertet. Wegen fehlender Laborwerte konnten bei 2 aufgenommenen Familien nur Daten aus den Bereichen Genetik, Umwelt und Anthropometrie ausgewertet werden, sie mussten von den restlichen Auswertungen ausgeschlossen werden. In einer der beiden Familie war bei dem einzigen betroffenen Kind wegen eines zu niedrigen Hämatokrits kein Blut abgenommen worden, bei der

anderen Familie waren die Daten aus dem Labor unvollständig gewesen.

2. Studienteilnehmer

Insgesamt 24 Väter und 36 Mütter wurden in alle Auswertungen eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden eine Mutter, die die Blutentnahme verweigert hatte, sowie eine schwangere Mutter, bei der auf eine Blutuntersuchung verzichtet wurde.

Von insgesamt 170 Kindern von 1-18 Jahren wurden 117 Kinder in alle Auswertungen eingeschlossen, darunter 53 Fälle, 48 Kontrollen und 16 fragliche Fälle.

Ausgeschlossen wurden 31 vollständig untersuchte Kinder, 30 von ihnen aufgrund fehlender Blutabnahmen oder Laborergebnisse. Bei einem Kind wurde aufgrund akutem Fieber auf die Blutentnahme verzichtet. Zwei jugendliche Söhne einer Familie verweigerten die Blutabnahme. 10 Kinder wiesen einen zu niedrigen Hämatokrit auf, bei 5 Kleinkindern wurde nach Problemen bei der Hämatokritbestimmung kein Blut abgenommen. 5 Kinder waren fragliche Fälle und sollten deshalb ausgelassen werden. 3 Kinder hatten keine Blutentnahme wegen einer temporär aufgestellten Regel, nur bei einer Kontrolle pro Fall in der Familie Blut abzunehmen. Bei 4 Kindern einer Familie waren die Laborergebnisse unvollständig. Weiterhin ausgeschlossen wurde ein 4-jähriges Mädchen mit einem Mikrozephalus, das psychomotorisch stark retardiert war.

3. Klinik der betroffenen Kinder

Anamnese und Untersuchung der betroffenen Kinder zeigten deutliche Rachitis-symptome. Klinisch war in der Ausprägung der Rachitiszeichen ein fließender Übergang zu den nicht-betroffenen Kindern zu beobachten. In der Fallgruppe hatten 81,1% der Kinder Schmerzen in den Beinen, bei 75,5% war die Fortbewegung beeinträchtigt (Tabelle 3). Innerhalb der Gruppe war der Anteil von Mädchen mit Beinschmerzen signifikant grösser als bei den Jungen (28 vs. 3 Mädchen, 15 vs. 7 Jungen, $p = 0,049$). Das Alter zu Beginn der Beinschmerzen korrelierte signifikant positiv mit dem Alter, in dem die Kinder laufen gelernt hatten ($r = 0,767$; $p < 0,001$). 9 betroffene Kinder (17,6%) waren mit Lebertran oder Naturmedizin gegen Rachitis therapiert worden, 3 Kinder (5,8%) hatten eine orthopädische Operation gehabt. In der Gruppe der fraglichen Fälle waren definitionsgemäss nur leicht ausgeprägte Rachitiszeichen und Schmerzen in den Extremitäten die häufigsten Symptome (Tabellen 3 und 4). Muskelkrämpfe waren bei Fällen wie fraglichen Fällen gleich häufig vertreten und traten bevorzugt bei älteren

III. Ergebnisse

Rachitissymptome	Fälle		fragliche Fälle	
	Gesamtzahl			
	N	(Prozent von Gesamtzahl)		
	N	Median (25. Perzentile / 75. Perzentile)		
Schmerzen an unteren Extremitäten	53		16	
vorhanden	43	(81,1%)	8	(50,0%)
nicht vorhanden	10	(18,9%)	8	(50,0%)
Lokalisation der Schmerzen	40		3	
Knie	25	(62,5%)	2	(66,7%)
Knie und Knöchel	9	(22,5%)	1	(33,3%)
Oberschenkel	2	(5,0%)	0	(0%)
gesamtes Bein	1	(2,5%)	0	(0%)
Hüfte	2	(5,0%)	0	(0%)
Hüfte und Knie	1	(2,5%)	0	(0%)
Schmerzen an oberen Extremitäten	41		12	
vorhanden	3	(7,3%)	1	(8,3%)
nicht vorhanden	38	(92,7%)	11	(91,7%)
Lokalisation der Schmerzen	3		0	
Ellbogen	1	(33,3%)	-	-
Ellbogen und Handgelenke	1	(33,3%)	-	-
gesamter Arm	1	(33,3%)	-	-
Auftreten der Extremitätenschmerzen	50		14	
keine Schmerzen	19	(38,0%)	7	(50,0%)
Schmerzen, keine weiteren Angaben	16	(32,0%)	6	(42,9%)
gelegentlich Schmerzen	2	(4,0%)	0	(0%)
Schmerzen nach Belastung	5	(10,0%)	1	(7,1%)
täglich Schmerzen	8	(16,0%)	0	(0%)
Alter bei Schmerzbeginn in Monaten	33	24 (17 / 33)	3	30 (18 / -)
Muskelkrämpfe	52		16	
vorhanden	7	(13,5%)	2	(12,5%)
nicht vorhanden	45	(86,5%)	14	(87,5%)
Laufen uneingeschränkt möglich	53		15	
ja	13	(24,5%)	13	(86,7%)
nein	40	(75,5%)	2	(13,3%)
Rennen uneingeschränkt möglich	53		16	
ja	8	(15,1%)	11	(68,8%)
nein	45	(84,9%)	5	(31,3%)
Toleriert Belastungen uneingeschränkt	52		14	
ja	8	(15,4%)	10	(71,4%)
nein	44	(84,6%)	4	(28,6%)
Medizinische Behandlung gegen Rachitis	51		15	
ja	9	(17,6%)	1	(6,7%)
nein	42	(82,4%)	14	(93,3%)
Rachitisoperation	52		16	
ja	3	(5,8%)	0	(0%)
nein	49	(94,2%)	16	(100%)

Tabelle 3: Rachitissymptome bei Fällen und fraglichen Fällen

Kindern auf, sie korrelierten signifikant positiv mit dem Lebensalter ($r = 0,43$; $p = 0,002$).

III. Ergebnisse

Untersuchung auf Rachitiszeichen	Fälle		fragliche Fälle	
	Gesamtzahl			
	N	(Prozent von Gesamtzahl)		
Kraniotabes				
nicht vorhanden	53	(100%)	16	(100%)
Vordere Fontanelle				
verschlossen	53	(100%)	16	(100%)
Alopezie				
nicht vorhanden	53	(100%)	16	(100%)
Stirn	52		16	
normal	27	(51,9%)	12	(75,0%)
leicht vorgewölbt	15	(28,8%)	4	(25,0%)
moderat vorgewölbt	10	(19,2%)	0	(0%)
Knorpel-Knochen-Grenzen der Rippen	52		16	
normal	21	(40,4%)	14	(87,5%)
leicht vergrössert	21	(40,4%)	2	(12,5%)
moderat vergrössert	9	(17,3%)	0	(0%)
stark vergrössert	1	(1,9%)	0	(0%)
Brustkorbdeformitäten / Harrison-Furche	52		16	
nicht vorhanden	38	(73,1%)	16	(100%)
leicht ausgeprägt	5	(9,6%)	0	(0%)
moderat ausgeprägt	9	(17,3%)	0	(0%)
Brustkyphose	53		16	
normal	52	(98,1%)	15	(93,8%)
verstärkt ausgeprägt	1	(1,9%)	1	(6,3%)
Lendenlordose	53		16	
normal	38	(71,7%)	16	(100%)
leicht verstärkt	8	(15,1%)	0	(0%)
moderat verstärkt	7	(13,2%)	0	(0%)
Skoliose	20		5	
nicht vorhanden	8	(40,0%)	4	(80,0%)
leicht ausgeprägt	2	(10,0%)	1	(20,0%)
moderat ausgeprägt	8	(40,0%)	0	(0%)
stark ausgeprägt	2	(10,0%)	0	(0%)
Vergrösserte Handgelenke	52		16	
nicht vorhanden	29	(55,8%)	14	(87,5%)
leicht ausgeprägt	11	(21,2%)	2	(12,5%)
moderat ausgeprägt	9	(17,3%)	0	(0%)
stark ausgeprägt	3	(5,8%)	0	(0%)
Muskelschwäche	46		14	
nicht vorhanden	32	(69,6%)	14	(100%)
leicht ausgeprägt	6	(13,0%)	0	(0%)
moderat ausgeprägt	8	(17,4%)	0	(0%)
Gangbild	50		15	
normal für Alter	8	(16,0%)	13	(86,7%)
leicht watschelnder Gang	5	(10,0%)	2	(13,3%)
moderat watschelnder Gang	33	(66,0%)	0	(0%)
stark watschelnder Gang	3	(6,0%)	0	(0%)
Laufen nur mit fremder Hilfe möglich	1	(2,0%)	0	(0%)

Tabelle 4: Rachitiszeichen bei Fällen und fraglichen Fällen

III. Ergebnisse

Deformitäten der Extremitäten	Fälle		fragliche Fälle	
	Gesamtzahl			
	N	(Prozent von Gesamtzahl)		
	N	Median	(25. Perzentile / 75. Perzentile)	
Alter zu Beginn der Deformitäten (Monate)	34	31 (24 / 36)	2	21 (18 / -)
Fehlstellung der Knie	46		15	
Genu varum \geq 5cm	23	(50,0%)	1	(6,7%)
Genu valgum \geq 5cm	9	(19,6%)	2	(13,3%)
Genu varum/valgum < 5cm	14	(30,4%)	12	(80,0%)
Deformitäten der Oberschenkel	53		16	
vorhanden	42	(79,2%)	2	(12,5%)
nicht vorhanden	10	(18,9%)	14	(87,5%)
fraglich vorhanden	1	(1,9%)	0	(0%)
Weitere Deformitäten untere Extremität	53		16	
„windswept“-Form	5	(9,4%)	0	(0%)
Bein unilateral deformiert	5	(9,4%)	0	(0%)
bilaterale assymetrische Deformitäten	9	(17,0%)	0	(0%)
Bein durch Torsion deformiert	1	(1,9%)	0	(0%)
andere Formen	13	(24,6%)	1	(6,3%)
keine weiteren Deformationen	20	(37,7%)	15	(93,8%)
Deformitäten der oberen Extremität	50		16	
vorhanden	11	(22,0%)	0	(0%)
nicht vorhanden	38	(76,0%)	12	(75,0%)
laterale Abweichung Ellbogengelenk	1	(2,0%)	4	(25,0%)

Tabelle 5: Deformitäten der Extremitäten bei Fällen und fraglichen Fällen



Abbildung 4:
Genu varum



Abbildung 5:
Genu valgum



Abbildung 6:
„Windswept“-Form

III. Ergebnisse

Die Distanz der medialen Femurkondylen bei einem Genu varum bzw. der medialen Malleolen bei einem Genu valgum war signifikant positiv mit Beinschmerzen ($r = 0,567$; $p < 0,001$) und schwach signifikant negativ mit dem Alter korreliert ($r = 0,197$; $p = 0,039$). In der Fallgruppe war das Genu varum (Abbildung 4) mit 23 Kindern (50%) mehr als doppelt so häufig vertreten wie das Genu valgum (Abbildung 5) mit 9 Kindern (19,6%). In der Gruppe der fraglichen Fälle war eine umgekehrte Verteilung zu beobachten (Tabelle 5). Die „Windswept“-Form (Abbildung 6), ein ipsilaterales Genu valgum mit einem kontralateralem Genu varum wurde bei 5 Fällen (9,4%) diagnostiziert. Deformierte Oberschenkelknochen (Abbildung 7) lagen bei 42 Fällen (79,2%) vor. Weitere Formen von Deformitäten an der unteren Extremität bildeten laterale und sagitale Biegungen (Abbildung 9), sowie durch Torsion der Knochen hervorgerufene Deformierungen. Deformitäten der oberen Extremität (Abbildung 8) lagen bei 11 Fällen (22%) vor.



*Abbildung 7:
deformierte Oberschenkel*



*Abbildung 8:
deformierter Unterarm*



*Abbildung 9:
deformierte Unterschenkel*



*Abbildung 10:
Skoliose*



*Abbildung 11: vergr.
Knorpel-Knochengrenzen*



*Abbildung 12:
vergrössertes Handgelenk*

Kein Studienteilnehmer wies einen Kraniotabes oder eine Alopezie auf, die vordere Fontanelle war bei allen verschlossen. Eine Skoliose (Abbildung 10), vergrößerte Knorpel-Knochengrenzen der Rippen (Abbildung 11), vergrößerte Handgelenke (Abbildung 12) und eine vorgewölbte Stirn (Abbildung 13) waren die häufigsten Rachitiszeichen (Tabelle 4). Weniger häufig waren weitere Symptome wie eine pathologisch ausgeprägte Brustkyphose oder Lendenlordose (Abbildung 14), eine Muskelschwäche oder Brustkorbdeformitäten wie die Harrison-Furche.



*Abbildung 13:
vorgewölbte Stirn*



*Abbildung 14:
Lendenlordose*

III. Ergebnisse

Rachitiszeichen		1,25 Vit. D	25 Vit. D	PTH	Kalzium	Phosphat	ALP
vorgewölbte Stirn	<i>r</i>	.211(*)	-.211(*)	.208(*)	-.220(*)	-.288(**)	.426(**)
	p	0.023	0.023	0.025	0.019	0.002	0.000
	N	116	116	116	113	113	68
Knorpel-Knochen-Grenzen der Rippen	<i>r</i>	.218(*)	-.369(**)	.357(**)	-.316(**)	-.195(*)	.443(**)
	p	0.019	0.000	0.000	0.001	0.038	0.000
	N	116	116	116	113	113	68
Brustkorb-deformitäten	<i>r</i>	-0.046	-.287(**)	.346(**)	-.280(**)	-.204(*)	.285(*)
	p	0.623	0.002	0.000	0.003	0.031	0.019
	N	116	116	116	113	113	68
vergrösserte Handgelenke	<i>r</i>	.196(*)	-.270(**)	.317(**)	-.329(**)	-.299(**)	.307(*)
	p	0.035	0.003	0.001	0.000	0.001	0.011
	N	116	116	116	113	113	68
Muskelschwäche	<i>r</i>	0.092	-.213(*)	.202(*)	-.239(*)	-0.108	0.145
	p	0.353	0.029	0.039	0.015	0.282	0.253
	N	105	105	105	102	102	64
Distanz mediale Malleolen / Kondylen	<i>r</i>	.363(**)	-.282(**)	.447(**)	-.411(**)	-.326(**)	.510(**)
	p	0.000	0.003	0.000	0.000	0.001	0.000
	N	111	111	111	108	108	66

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant
 ** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

r = Korrelationskoeffizient
 p = p-Wert
 N = Anzahl

Tabelle 6: Korrelation Rachitiszeichen mit Laborergebnissen

Die Rachitiszeichen korrelierten sowohl untereinander als auch mit Laborergebnissen. Serumspiegel von PTH, ALP und 1,25-(OH)₂Vit. D₃ (1,25-Vit. D) waren signifikant positiv, Kalzium, Phosphat und 25-(OH)-Vit. D₃ (25-Vit. D) signifikant negativ mit der Ausprägung von rachitischen Zeichen korreliert (Tabelle 6).

Weiterhin korrelierte das Kindesalter signifikant negativ mit der Ausprägung von vergrösserten Handgelenken ($r = 0,214$; $p = 0,021$) und einer vorgewölbten Stirn ($r = 0,316$; $p = 0,001$).

4. Auswertung Kinder 1-18 Jahre

Von 117 Kindern wurden 53 Kinder in die Fallgruppe, 48 Kinder in die Kontrollgruppe und 16 Kinder in die Gruppe der fraglichen Fälle eingeteilt. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf die Verteilung von Alter ($p = 0,22$) und Geschlecht ($p = 0,76$). Der Median des Kindesalters lag bei 8 Jahren in der Fallgruppe, 9,5 Jahren in der Kontrollgruppe und 11 Jahren in der Gruppe der fraglichen Fälle.

III. Ergebnisse

Anamnese Kinder	N	Fälle	N	Kontrollen	p-Wert
Altersangabe	53		48		0.283
verlässlich		20		13	
kleine Abweichung möglich		25		26	
geschätzt		8		9	
Alter in Jahren	53	8 (6 / 10)	48	9,5 (6 / 12,8)	0.186
Geschlecht	53		48		0.844
männlich		22		19	
weiblich		31		29	
Ethnie					
Gbagyi		49		41	
Kadara		2		6	
Vater Burra, Mutter Kataf		2		0	
nicht bekannt		0		1	
Ernährung in ersten 2 Lebensjahren					
Zeitpunkt Abstillen (Monate)	49	20,1 ± 6,5	45	20,3 ± 4,8	0.889
Zeit Flaschennahrung (Monate)	52	0 ± 1	47	0 ± 1	0.591
Zeitpunkt Beifüttern fester Nahrung (Monate)	46	8 ± 8	45	9 ± 8	0.447
Meilensteine Kindesentwicklung					
Zeitpunkt erste Schritte (Monate)	45	18,0 ± 8,1	36	16,2 ± 3,9	0.191
Zeitpunkt erster 3-Wort-Satz (Monate)	31	23 ± 6	27	21 ± 5	0.092
Zeitpunkt Durchbruch erster Zahn (Monate)	35	7,2 ± 2,4	32	7,5 ± 3,5	0.740
Fieberepisoden	20		30		0.076
nie Fieberepisoden gehabt		4		14	
hat Fieberepisoden		10		13	
Fieberepisoden nur in ersten 3 Lebensjahren		6		3	
Fieberepisoden pro Jahr	10	8 ± 4	12	10 ± 9	0.678
Zeitpunkt der ersten Fieberepisode (Monate)	14	8 ± 6	13	8 ± 7	0.878
Dauer einer Fieberepisode (Tage)	9	5 (3 / 9)	7	3 (3 / 14)	0.346
Diarrhoe über 1-4 Wochen	53		48		0.415
keine Diarrhoe		44		44	
eine Episode gehabt		6		3	
hatte Diarrhoe, keine weitere Information		3		1	
Zeitpunkt der ersten Episode (Monate)	6	6 (3 / 7)	1	3	0.445
Erbrechen über 1-4 Wochen	53		48		0.511
kein Erbrechen		46		43	
eine Episode gehabt		5		2	
hatte mehrere Episoden mit Erbrechen		2		3	
Zeitpunkt der ersten Episode (Monate)	5	7 (3 / 8)	1	3	0.546
Krampfanfälle	53		48		0.826
hatte Krampfanfälle		12		10	
keine Krampfanfälle		41		38	
Zeitpunkt erster Krampfanfall (Monate)	8	24 (13 / 33)	8	7 (3 / 22)	0.089
Zeitpunkt letzter Krampfanfall (Monate)	9	48 (21 / 91)	10	16 (6 / 39)	0.077
Anzahl der Krampfanfälle	50	1,24 ± 4,77	45	0,20 ± 0,51	0.132
begleitendes Fieber während Krampfanfall	12		10		0.892
Fieber war vorhanden		11		9	
kein Fieber		1		1	
Mittelwert ± Standardabweichung, Median (25. Perzentile / 75. Perzentile)					

Tabelle 7: Anamnese Fälle / Kontrollen

III. Ergebnisse

Anamnese / Untersuchung Kinder	N	Fälle	N	Kontrollen	p-Wert
Frakturen	53		48		0.184
hatte Frakturen		6		2	
keine Frakturen		47		46	
Lokalisation der Frakturen	6		2		
obere Extremität		2		2*	
untere Extremität		4		1	
Lebertran	52		46		0.055
eingenommen		4		0	
nicht eingenommen		48		46	
Multivitamin-tabletten	52		46		0.369
eingenommen		3		1	
nicht eingenommen		49		45	
Antikonvulsiva	52		46		0.285
eventuell einmalig eingenommen		0		1	
nicht eingenommen		52		45	
Naturmedizin	51		46		0.207
eingenommen		4		1	
nicht eingenommen		47		45	
Genu varum	46		48		
vorhanden		35		14	
nicht vorhanden		11		34	
Distanz mediale Kondylen (cm)	35	8,5 ± 5,7	14	2,4 ± 1,1	
Genu valgum	46		48		
vorhanden		11		13	
nicht vorhanden		35		35	
Distanz mediale Malleolen (cm)	13	7,7 ± 3,3	13	2,2 ± 1,2	
Genu varum / valgum					
Distanz med. Femurkondylen/Malleolen (cm)	48	8,3 ± 5,1	48	1,3 ± 1,4	
Zahnschmelzveränderungen	53		48		0.220
Farbveränderungen		3		4	
keine Veränderungen		46		44	
Plaque		3		0	
Verspäteter Zahndurchbruch	47		42		0.000
verspätet		15		0	
nicht vorliegend		32		42	
Zahnerodierung	49		44		0.041
nicht vorliegend		36		39	
moderat erodierte Zähne		12		5	
stark erodierte Zähne		1		0	
Anzahl fehlende Zähne	49	1,5 ± 2,1	44	0,6 ± 1,1	0.020
Kariesbefall der Zähne	49		43		0.183
nicht vorhanden		11		13	
milder Befall		12		12	
moderater Befall		18		15	
starker Befall		8		3	

*1 Kind mit Frakturen obere + untere Extremität

Mittelwert ± Standardabweichung, Median (25. Perzentile / 75. Perzentile)

Tabelle 8: Anamnese und Untersuchung Fälle / Kontrollen

4.1 Anamnese und Untersuchung

Für Vergleiche zwischen den Gruppen wurden nur diejenigen Ergebnisse auf signifikante Unterschiede getestet, die selbst keine Kriterien für die Gruppeneinteilung gewesen waren. Zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der fraglichen Fälle fanden sich bei den in den Tabellen 7 und 8 beschriebenen Variablen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Ergebnisse nicht dargestellt).

a) Anamnesen

Im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe (Tabellen 7 und 8) wiesen die Fälle häufiger Fieberepisoden als die Kontrollen auf, der Unterschied lag jedoch über dem Signifikanzniveau ($p = 0,076$). Diarrhoe und Erbrechen waren in beiden Gruppen gleich häufig aufgetreten. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Zeitpunkten erreichter Meilensteine der Kindesentwicklung, als auch der Ernährung in den ersten zwei Lebensjahren. Der Anteil von Kindern mit Krampfanfällen in der Krankengeschichte unterschied sich nicht voneinander ($p = 0,826$). Die durchschnittliche Zahl der Anfälle lag bei den Fällen höher als bei den Kontrollen, allerdings war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,132$). Der Median des Zeitpunkts des ersten und letzten Fieberkrampfs war in der Fallgruppe später als in der Kontrollgruppe, die Unterschiede lagen oberhalb des Signifikanzniveaus ($p = 0,089 / 0,077$). In beiden Gruppen waren die Krampfanfälle fast immer von Fieber begleitet. 6 Fälle und 2 Kontrollen hatten Frakturen in der Krankengeschichte ($p = 0,184$), bei 4 Fällen und einer Kontrolle war der Bruch an der unteren Extremität lokalisiert. Medikamente waren insgesamt selten verabreicht worden, etwas häufiger in der Fallgruppe. Nur ein Kind aus der Kontrollgruppe hatte eventuell einmalig ein Antikonvulsivum nach einem Krampfanfall verabreicht bekommen.

b) Untersuchungen

In der Fallgruppe wiesen 35 Kinder ein Genu varum und 11 Kinder ein Genu valgum auf. Dagegen hatten in der Kontrollgruppe 21 Kinder keine Abweichungen, 14 Kinder ein Genu varum und 13 Kinder ein Genu valgum. In der Gruppe der fraglichen Fälle lagen bei 5 Kindern keine Abweichungen vor, 6 Kinder wiesen ein Genu varum, 4 Kinder ein Genu valgum auf. Bei der Erhebung des Zahnstatus waren Zahnschmelzveränderungen in beiden Gruppen gleich häufig. Ein verspäteter Zahndurchbruch der Milchzähne bzw. der

Untersuchungsbefund	N	Kinder männlich	N	Kinder weiblich	p-Wert
Zahnerodierung Fälle	20		30		0.02
nicht vorliegend		18		18	
moderat erodierte Zähne		2		10	
stark erodierte Zähne		0		1	

Tabelle 9: Untersuchungsbefund Zahnerodierung Fälle

permanenten Zähne lag bei 15 Kindern aus der Fallgruppe und bei keinem Kind aus der Kontrollgruppe vor ($p < 0,001$). Der Grad an Kariesbefall korrelierte innerhalb der Fallgruppe signifikant positiv mit dem Alter ($r = 0,413$; $p = 0,003$), innerhalb der Kontrollgruppe nicht ($r = -0,01$; $p = 0,94$). Unterschiede im Kariesbefall zwischen den Gruppen waren nicht signifikant ($p = 0,183$). Ein stark ausgeprägter Kariesbefall war in der Fallgruppe häufiger, 8 Fälle waren im Vergleich zu 3 Kontrollen betroffen. Bei den Fällen war die durchschnittliche Anzahl fehlender Zähne signifikant höher als bei den Kontrollen ($p = 0,02$). Ebenso war das Ausmass an Zahnerodierung im Vergleich höher ($p = 0,041$). Innerhalb der Fallgruppe hatten Mädchen stärker erodierte Zähne als Jungen ($p = 0,02$, Tabelle 9), in der Kontrollgruppe lagen keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern vor.

4.2 Vitalparameter

Zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe sowie zwischen der Gruppe der fraglichen Fälle und der Kontrollgruppe lagen keine signifikanten Unterschiede bei den Vitalparametern vor (Tabellen 10 und 11).

4.3 Anthropometrie

Die Z-Scores für BMI-for-age waren in allen Gruppen signifikant negativ mit dem Alter korreliert ($r = -0,377$; $p < 0,001$), bei den fraglichen Fällen am höchsten ($r = 0,639$; $p = 0,008$), in der Fallgruppe ($r = 0,328$; $p = 0,017$) schwächer als in der Kontrollgruppe ($r = 0,428$; $p = 0,002$). Zwischen Fällen und fraglichen Fällen lag kein signifikanter Unterschied bei den BMI-for-age Z-Scores vor ($p = 0,362$), beide Gruppen zeigten signifikant höhere Z-Scores als die Kontrollgruppe ($p < 0,001$ / $p = 0,028$).

Die Weight-for-age Z-Scores korrelierten in der Fallgruppe signifikant negativ mit dem Alter ($r = -0,522$; $p < 0,001$), keine signifikanten Korrelationen waren in der Kontrollgruppe ($r = -0,27$; $p = 0,169$) und bei fraglichen Fällen ($r = -0,24$; $p = 0,6$) nachweisbar.

III. Ergebnisse

Im Vergleich zwischen den Gruppen erreichten die fraglichen Fälle die höchsten Weight-for-age-Z-Scores, die Unterschiede zu den Fällen ($p = 0,001$) und zu den Kontrollen ($p = 0,018$) waren signifikant. Die Kontrollen wiesen höhere Weight-for-age-Z-Scores als die Fälle auf, allerdings über dem Signifikanzniveau ($p = 0,077$).

Variable	N	Fälle	N	Kontrollen	p-Wert
Vitalparameter					
Puls pro Minute	52	100 (88 / 116)	47	96 (84 / 108)	0,119
Blutdruck systolisch	38	98 ± 13	36	98 ± 9	0,766
Blutdruck diastolisch	38	55 ± 11	36	54 ± 10	0,648
Differenz Systole – Diastole	38	43 ± 14	36	43 ± 9	0,842
Körpertemperatur in °Celsius	52	37,2 (36,8 / 37,5)	45	37 (36,9 / 37,3)	0,549
Atemfrequenz pro Minute	51	25 ± 5	47	25 ± 7	0,828
Anthropometrie					
Gewicht (kg)	53	22,1 ± 10,2	48	26,0 ± 10,9	0,064
Körpergrösse (cm)	52	109 (97,3 / 117,2)	48	122,3 (106 / 139,4)	0,001
Kopfumfang (cm)	52	51 (49,6 / 52,0)	48	51,3 (49,6 / 52,5)	0,515
Mittl. Oberarmumfang (cm)	52	17,0 ± 3,2	48	18,1 ± 2,9	0,073
BMI	52	16,96 (16,15 / 18,41)	48	16,43 (14,89 / 17,54)	0,025
BMI-for-age Z-Score	52	0,63 ± 089	48	-0,30 ± 1,24	0,000
Weight-for-age Z-Score	41	-1,74 (-2,62 / -0,43)	28	-1,02 (-1,73 / -0,27)	0,077
Height-for-age Z-Score	52	-3,08 (-4,16 / -2,31)	48	-1,85 (-2,58 / -1,16)	0,000
HC-for-age Z-Score	11	0,34 (-0,19 / 1,53)	8	0,06 (-1,24 / 0,76)	0,302
MUAC-for-age Z-Score	11	-0,17 (-1,26 / 0,56)	8	-0,48 (-0,91 / 0,24)	0,591
Serumanalysen					
Kalzium (mmol/l)	52	1,90 ± 0,33	46	2,19 ± 0,16	0,000
Phosphat (mmol/l)	52	1,47 (1,18 / 1,67)	46	1,68 (1,47 / 1,82)	0,001
ALP (U/l)	34	523 (313 / 763)	24	306 (248 / 362)	0,000
PTH (pmol/l)	53	24,77 ± 12,43	48	13,99 ± 7,57	0,000
25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (nmol/l)	53	46 (38 / 54)	48	57 (45 / 67)	0,000
1,25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (pmol/l)	53	442 (337 / 505)	48	347 (269 / 443)	0,007
Magnesium (mmol/l)	11	0,87 (0,76 / 0,9)	9	0,87 (0,81 / 0,91)	0,621
Kreatinin (mg/l)	11	43 (40 / 49)	9	48 (41 / 53)	0,238
Urinalysen					
Kalzium (mmol/l)	27	0,049 ± 0,039	22	0,117 ± 0,246	0,210
Kreatinin (mmol/l)	27	4,6 ± 5,1	22	6,7 ± 6,2	0,205
Kalzium / Kreatinin Quotient	27	0,033 ± 0,04	22	0,030 ± 0,06	0,869
WHO Performance Score					
	45		42		
0		3		41	
1		36		1	
2		4		0	
3		2		0	

Mittelwert ± Standardabweichung, Median (25. Perzentile / 75. Perzentile)

HC = Head-circumference (Kopfumfang)

MUAC = Mid-upper-arm-circumference (mittlerer Oberarmumfang)

Tabelle 10: Vergleich Fälle / Kontrollen; Vitalparameter, Anthropometrie, Labor

III. Ergebnisse

Variable	N	fragliche Fälle	N	Kontrollen	p-Wert
Vitalparameter					
Puls pro Minute	16	90 (82 / 100)	47	96 (84 / 108)	0.480
Blutdruck systolisch	11	100 (90 / 114)	36	100 (90 / 108)	0.144
Blutdruck diastolisch	11	60 (50 / 65)	36	50 (50 / 60)	0.223
Differenz Systole – Diastole	11	44 (40 / 55)	36	48 (40 / 50)	0.505
Körpertemperatur in °Celsius	12	36,9 (36,1 / 37,4)	45	37 (36,9 / 37,3)	0.225
Atemfrequenz pro Minute	13	24 (22 / 26)	47	24 (20 / 28)	0.935
Anthropometrie					
Gewicht (kg)	16	31 (23,5 / 35,6)	48	24,3 (16,1 / 34,8)	0.175
Körpergrösse (cm)	16	131,5 (120,4 / 138)	48	122,3 (106 / 139,4)	0.443
Kopfumfang (cm)	15	51,5 (51 / 53,5)	48	51,3 (49,6 / 52,5)	0.335
Mittl. Oberarmumfang (cm)	15	19 (18 / 20)	48	17,8 (16 / 20)	0.188
BMI	16	17,74 (16,85 / 18,96)	48	16,43 (14,89 / 17,54)	0.015
BMI-for-age Z-Score	16	0,42 (0,08 / 0,77)	48	-0,39 (-1,03 / 0,74)	0.028
Weight-for-age Z-Score	7	-0,03 (-0,38 / 0,69)	28	-1,02 (-1,73 / -0,27)	0.018
Height-for-age Z-Score	16	-1,58 (-2,48 / -0,63)	48	-1,85 (-2,58 / -1,16)	0.278
Serumanalysen					
Kalzium (mmol/l)	16	2,17 (2,01 / 2,29)	46	2,22 (2,11 / 2,27)	0.504
Phosphat (mmol/l)	16	1,61 (1,48 / 1,77)	46	1,68 (1,47 / 1,82)	0.754
ALP (U/l)	11	251 (152 / 273)	24	306 (248 / 362)	0.110
PTH (pmol/l)	16	12,35 (7,13 / 16,15)	48	11,85 (9,50 / 16,50)	0.704
25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (nmol/l)	16	55 (45 / 61)	48	57 (45 / 67)	0.447
1,25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (pmol/l)	16	284 (231 / 393)	48	347 (269 / 443)	0.340
Urinanalysen					
Kalzium (mmol/l)	10	0,381 ± 1,047	22	0,117 ± 0,246	0.451
Kreatinin (mmol/l)	10	7,4 (5,3 / 10,3)	22	4,4 (2,5 / 9,9)	0,151
Kalzium / Kreatinin Quotient	10	0,070 ± 0,192	22	0,030 ± 0,06	0.541
WHO Performance Score					
	14		42		
0		9		41	
1		5		1	
2		0		0	
3		0		0	
Genu varum					
nicht vorhanden	15	9	48	34	
vorhanden		6		14	
Abstand med. Kondylen (cm)	15	3,0 ± 1,8	48	2,4 ± 1,1	
Genu valgum					
nicht vorhanden	15	11	48	35	
vorhanden		4		13	
Abstand med. Malleolen (cm)	15	3,9 ± 1,3	48	2,2 ± 1,2	
Genu varum / valgum					
Distanz med. Femurkondylen/ /Malleolen (cm)	15	2,2 ± 2,1	48	1,3 ± 1,4	

Mittelwert ± Standardabweichung, Median (25. Perzentile / 75. Perzentile)

HC = Head-circumference (Kopfumfang)

MUAC = Mid-upper-arm-circumference (mittlerer Oberarmumfang)

Tabelle 11: Vergleich fragliche Fälle / Kontrollen

Eine signifikant negative Korrelation der Weight-for-age-Z-Scores mit der Anzahl der fehlenden Zähne lag ausschliesslich in der Fallgruppe vor ($r = -0,572$; $p < 0,001$).

Die Height-for-age-Z-Scores korrelierten signifikant negativ mit dem Alter, bei den fraglichen Fällen ($r = -0,761$; $p = 0,001$) stärker als in der Fallgruppe ($r = 0,459$; $p = 0,001$). In der Kontrollgruppe lag keine signifikante Korrelation vor ($r = -0,23$; $p = 0,124$). Die Fallgruppe wies signifikant niedrigere Height-for-age Z-Scores als die Kontrollgruppe ($p < 0,001$) und die Gruppe der fraglichen Fälle ($p < 0,001$) auf. Zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der fraglichen Fälle lag kein signifikanter Unterschied vor ($p = 0,278$).

Bei den Z-Scores für Head-circumference-for-age und Mid-upper-arm-circumference-for-age (MUAC) lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor. Eine negative Korrelation der MUAC-Z-Scores mit dem Alter war nur in der Fallgruppe signifikant ($r = -0,771$; $p = 0,005$), in der Kontrollgruppe war die Korrelation nicht signifikant ($r = -0,42$; $p = 0,304$).

4.4 WHO-Performance Score

Die Ergebnisse der verschiedenen Gruppen sind in den Tabellen 10 und 11 dargestellt. Die Mehrheit der Kinder aus der Fallgruppe war deutlich in den Aktivitäten des täglichen Lebens eingeschränkt. In der Kontrollgruppe wiesen bis auf ein Kind alle Kinder einen Score von 0 auf. In der Gruppe der fraglichen Fälle hatten 5 Kinder einen Score von 1.

4.5 Laborergebnisse

Zwischen der Gruppe der fraglichen Fälle und der Kontrollgruppe lagen keine signifikanten Unterschiede in den Serum- und Urinanalysen vor (Tabelle 11).

Ein Vergleich der Laborergebnisse zwischen Fall- und Kontrollgruppe ist in der Tabellen 10 dargestellt. In den Serumanalysen zeigten die Fälle im Vergleich zu den Kontrollen signifikant niedrigere Spiegel von Kalzium ($p < 0,001$), Phosphat ($p = 0,001$) und 25-Vit. D ($p < 0,001$). Signifikant höhere Spiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe lagen für die Serumwerte von 1,25-Vit. D ($p = 0,007$), PTH ($p < 0,001$) und ALP ($p < 0,001$) vor. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich im Vergleich der Serumspiegel von Magnesium und Kreatinin sowie den Urinanalysen. In den Abbildungen 15 bis 21 ist ein Vergleich der verschiedenen Laborergebnisse zwischen den Fall- und Kontrollgruppen der Kindern und Eltern dargestellt.

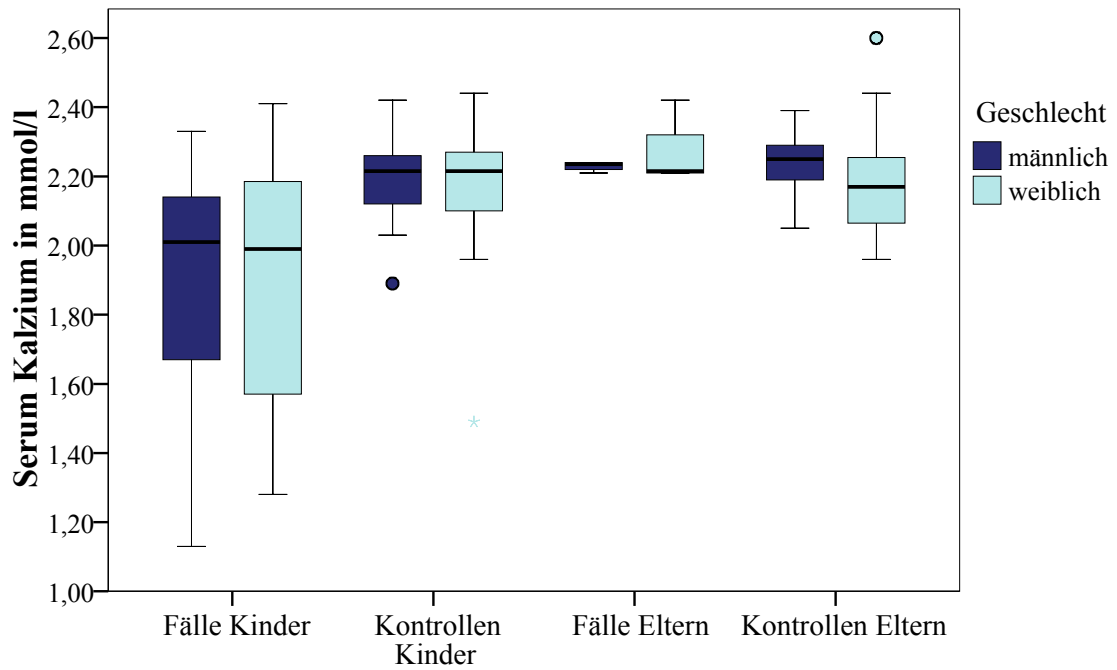


Abbildung 15: Boxplot Serum-Kalziumspiegel von Fällen / Kontrollen

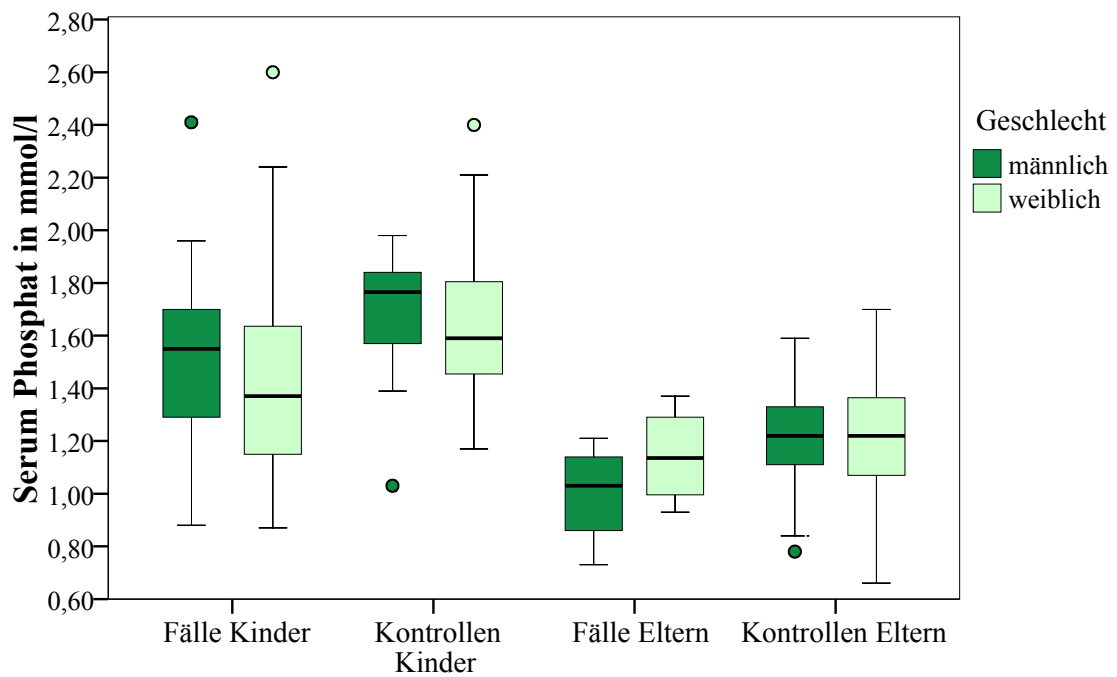


Abbildung 16: Boxplot Serum-Phosphatspiegel von Fällen / Kontrollen

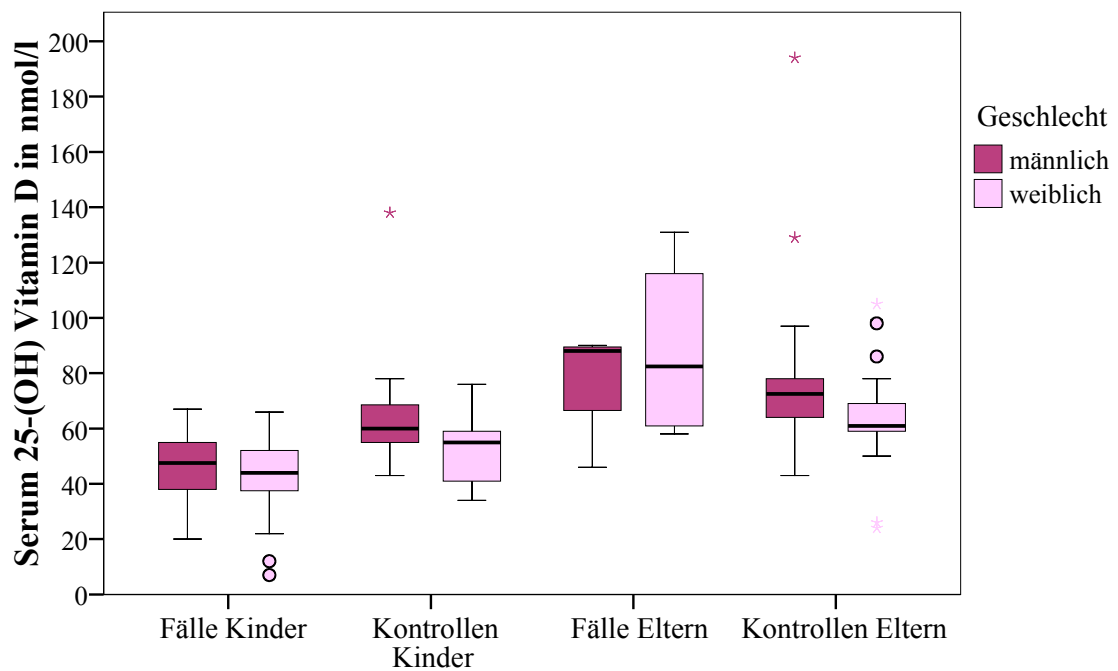


Abbildung 17: Boxplot Serum-25 Vit.-D-Spiegel von Fällen / Kontrollen

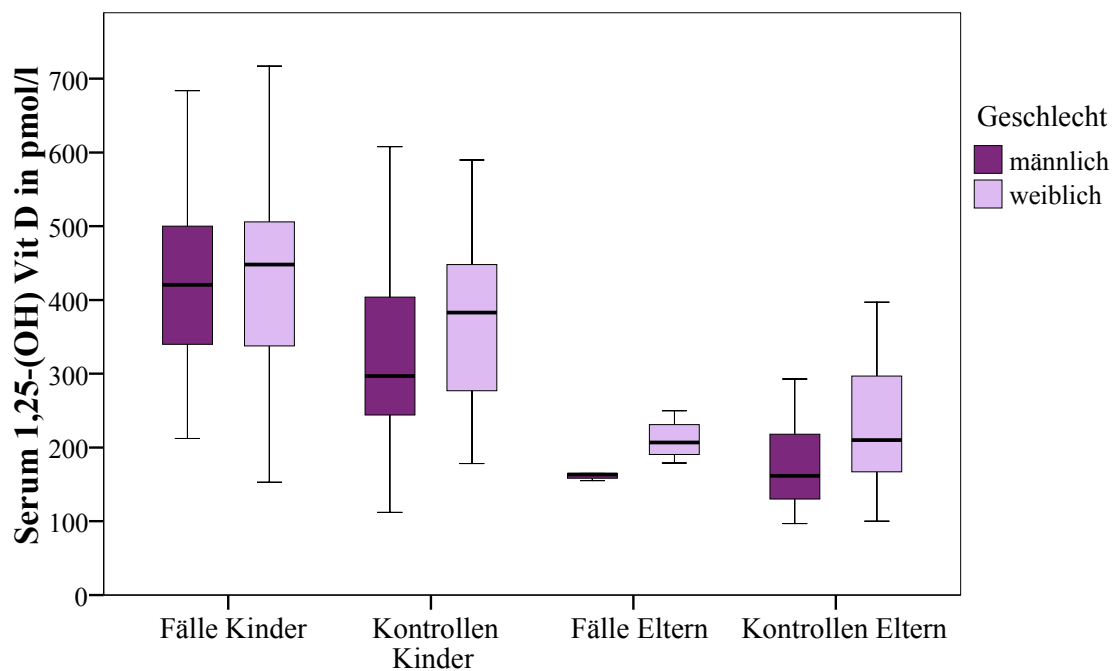


Abbildung 18: Boxplot Serum-1,25-Vit.-D-Spiegel von Fällen / Kontrollen

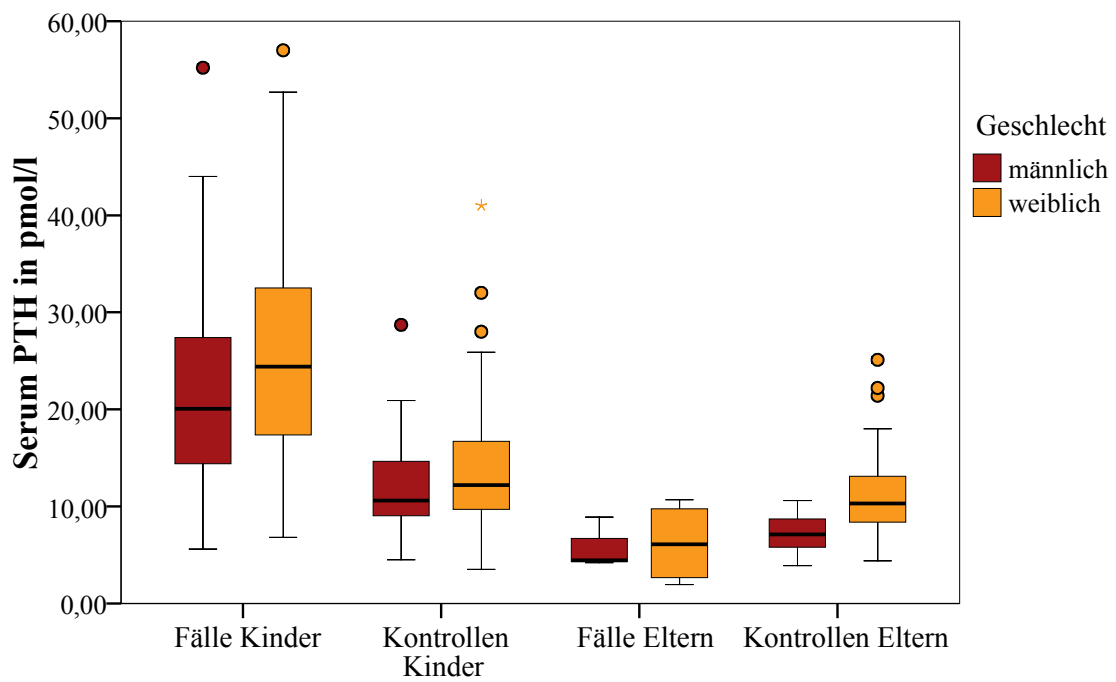


Abbildung 19: Boxplot Serum-PTH-Spiegel von Fällen / Kontrollen

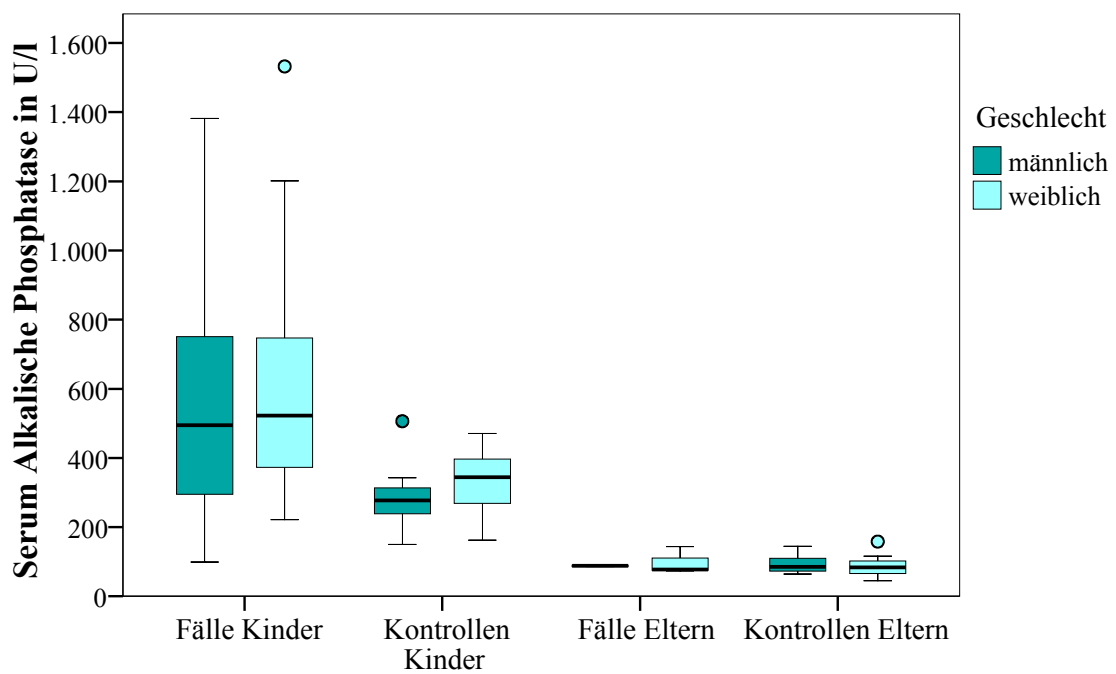


Abbildung 20: Boxplot Serum-ALP-Spiegel von Fällen / Kontrollen

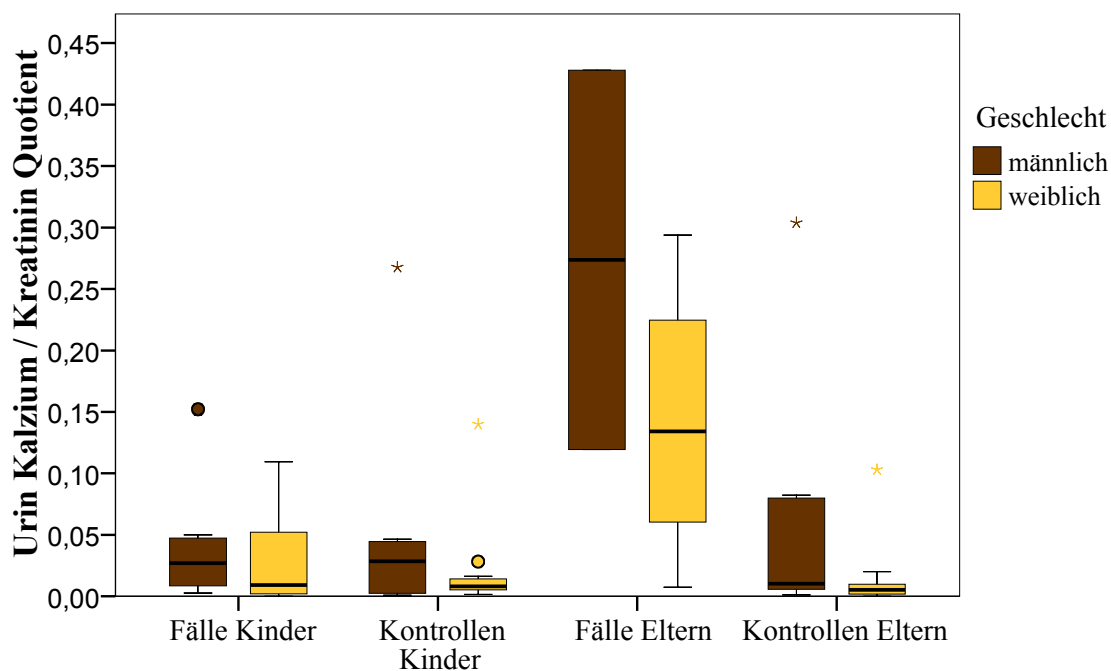


Abbildung 21: Boxplot Urin Kalzium/Kreatinin-Quotient von Fällen / Kontrollen

Im Vergleich nach Geschlechtern innerhalb der Gruppen wiesen Mädchen generell niedrigere 25-Vit.-D-Serumspiegel als Jungen auf, in der Kontrollgruppe war der Unterschied signifikant (Tabelle 12)

Serumanalysen	N	Kinder männlich	N	Kinder weiblich	p-Wert
25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (nmol/l) Fälle	22	48 (38 / 56)	31	44 (37 / 52)	0,376
25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (nmol/l) Kontrollen	19	60 (55 / 69)	29	55 (41 / 62)	0,028
25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (nmol/l) fragl. Fälle	5	56 (39 / 71)	11	53 (44 / 58)	0,691
Median (25. Perzentile / 75. Perzentile)					

Tabelle 12: 25-(OH)₂-Vitamin D₃-Serumspiegel bei Jungen und Mädchen

4.6 Korrelation Laborergebnisse mit anthropometrischen Z-Scores

Die Korrelationen sind in Tabelle 13 dargestellt. Z-Scores für Weight-for-age und Height-for-Age korrelierten in der Gesamtgruppe signifikant positiv mit Kalzium- und 25-Vit.-D-Serumspiegeln und signifikant negativ mit Serumwerten für PTH und ALP, keine Korrelationen bestanden mit 1,25-Vit. D und dem Urin-Kalziumspiegel. In der Kontrollgruppe waren die Korrelationen der Serumwerte mit Weight-for-age nicht signifikant bzw. nicht vorhanden.

III. Ergebnisse

		Kalzium	PTH	25 Vit. D	1,25 Vit. D	ALP	U-Kalzium
Z-Scores							
Weight-for-age							
Fälle	<i>r</i>	0,412(**)	-0,388(*)	0,530(**)	0,192	-0,310	-0,238
	<i>p</i>	0,008	0,012	0,000	0,229	0,131	0,286
	<i>N</i>	40	41	41	41	25	22
Kontrollen	<i>r</i>	-0,021	0,244	-0,138	0,119	0,271	-0,176
	<i>p</i>	0,919	0,211	0,484	0,545	0,311	0,547
	<i>N</i>	27	28	28	28	16	14
Gesamt	<i>r</i>	0,376(**)	-0,268(*)	0,285(*)	-0,016	-0,398(**)	-0,242
	<i>p</i>	0,001	0,019	0,013	0,892	0,007	0,133
	<i>N</i>	74	76	76	76	45	40
Height-for-age							
Fälle	<i>r</i>	0,235	-0,123	0,348(*)	0,109	-0,003	-0,095
	<i>p</i>	0,096	0,385	0,012	0,443	0,987	0,645
	<i>N</i>	51	52	52	52	34	26
Kontrollen	<i>r</i>	-0,208	0,379(**)	-0,031	0,275	0,419(*)	-0,602(**)
	<i>p</i>	0,165	0,008	0,835	0,059	0,041	0,003
	<i>N</i>	46	48	48	48	24	22
Gesamt	<i>r</i>	0,289(**)	-0,219(*)	0,281(**)	-0,073	-0,260(*)	-0,167
	<i>p</i>	0,002	0,018	0,002	0,435	0,031	0,210
	<i>N</i>	113	116	116	116	69	58
BMI-for-age							
Fälle	<i>r</i>	-0,063	-0,245	0,144	0,101	-0,016	-0,188
	<i>p</i>	0,661	0,080	0,310	0,476	0,928	0,358
	<i>N</i>	51	52	52	52	34	26
Kontrollen	<i>r</i>	-0,271	0,212	-0,310(*)	0,297(*)	-0,083	-0,182
	<i>p</i>	0,068	0,147	0,032	0,040	0,699	0,417
	<i>N</i>	46	48	48	48	24	22
Gesamt	<i>r</i>	-0,233(*)	0,178	-0,232(*)	0,270(**)	0,119	-0,141
	<i>p</i>	0,013	0,056	0,012	0,003	0,328	0,292
	<i>N</i>	113	116	116	116	69	58
* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant				<i>r</i> = Korrelationskoeffizient			
** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant				<i>p</i> = p-Wert			
				<i>N</i> = Anzahl			

Tabelle 13: Korrelation Laborergebnisse mit Z-Scores bei Kindern 1-18 Jahre

In der Fallgruppe war der 25-Vit.-D-Serumspiegel jeweils signifikant positiv mit Height- bzw. Weight-for-age korreliert, während in der Kontrollgruppe keine Korrelationen vorhanden waren. Die Z-Scores für BMI-for-age korrelierten in der Gesamtgruppe signifikant positiv mit Serumspiegeln von 1,25-Vit. D und negativ mit den Serumwerten für Kalzium und 25-Vit. D. In der Fallgruppe waren diese Korrelationen nicht signifikant bzw. nicht vorhanden.

4.7 Korrelation Laborergebnisse mit Anamnese- und Untersuchungsdaten

In der Fallgruppe korrelierte PTH signifikant positiv mit dem Auftreten von Schmerzen ($r = 0,311$; $p = 0,023$) und der Schmerzfrequenz ($r = 0,299$; $p = 0,035$). 25-Vit. D im Serum korrelierte bei den Fällen signifikant negativ mit der Anzahl fehlender Zähne ($r = -0,324$; $p = 0,023$), in der Kontrollgruppe lag keine signifikante Korrelation vor ($r = -0,107$; $p = 0,489$). Der Kalziumspiegel im Urin korrelierte in der Gesamtgruppe signifikant positiv mit dem Auftreten von vergrößerten Handgelenken ($r = 0,289$; $p = 0,028$), die Korrelation war in Fallgruppe ($r = 0,297$; $p = 0,141$) und Kontrollgruppe ($r = 0,301$; $p = 0,173$) nicht signifikant. Bei den Kontrollen korrelierte der Urin-Kalziumspiegel signifikant negativ mit der Anzahl fehlender Zähne ($r = -0,571$, $p = 0,011$), jedoch nicht in der Fallgruppe ($r = -0,02$; $p = 0,923$). Der Urin-Kreatininspiegel korrelierte in der Gesamtgruppe signifikant positiv mit dem Alter ($r = 0,416$; $p = 0,001$), ebenfalls signifikant in der Kontrollgruppe ($r = 0,545$; $p = 0,009$), nicht signifikant in der Fallgruppe ($r = 0,258$; $p = 0,194$).

4.8 Korrelation Laborergebnisse untereinander

Die Korrelationen sind in den Tabellen 14 und 15 dargestellt. In der Gesamtgruppe korrelierte Serumkalzium signifikant positiv mit dem Kindesalter sowie den Serumspiegeln von 25-Vit. D, Kreatinin und Kalzium. Signifikant negativ korrelierte es mit PTH, 1,25-Vit. D und der ALP. Serumphosphat korrelierte in keiner Gruppe mit Serumkalzium. Der Urin-Kalziumspiegel war in der Kontrollgruppe signifikant negativ mit dem Serum-Kalziumspiegel korreliert, in der Fallgruppe war die Korrelation positiv, aber nicht signifikant. Bei den Fällen waren die Serumspiegel von Kalzium mit 25-Vit. D signifikant positiv korreliert, mit 1,25-Vit. D bestand keine Korrelation. Bei den Kontrollen waren die Serumwerte von 25-Vit. D und Kalzium nicht miteinander korreliert, es bestand eine signifikante negative Korrelation mit 1,25-Vit. D. Das PTH korrelierte in der Gesamtgruppe signifikant positiv mit den Serumwerten von 1,25-Vit. D und ALP, signifikant negativ mit Phosphat und 25-Vit. D. Der Kalziumspiegel im Urin korrelierte in der Kontrollgruppe signifikant negativ mit dem Serum-PTH, in der Fallgruppe lag keine signifikante Korrelation vor.

III. Ergebnisse

		Alter	Phosphat	PTH	25 Vit. D	1,25 Vit. D
Kalzium						
Fälle	<i>r</i>	0,311(*)	0,113	-0,405(**)	0,290(*)	-0,156
	<i>p</i>	0,025	0,425	0,003	0,037	0,271
	N	52	52	52	52	52
Kontrollen	<i>r</i>	0,055	0,081	-0,601(**)	0,145	-0,446(**)
	<i>p</i>	0,717	0,595	0,000	0,337	0,002
	N	46	46	46	46	46
Gesamt	<i>r</i>	0,210(*)	0,174	-0,624(**)	0,346(**)	-0,390(**)
	<i>p</i>	0,025	0,065	0,000	0,000	0,000
	N	114	114	114	114	114

		Urin Kalzium	ALP	Kreatinin	Magnesium
Kalzium					
Fälle	<i>r</i>	-0,193	-0,650(**)	0,729(*)	0,642(*)
	<i>p</i>	0,336	0,000	0,011	0,033
	N	27	34	11	11
Kontrollen	<i>r</i>	0,428(*)	0,012	0,479	0,669(*)
	<i>p</i>	0,047	0,955	0,192	0,049
	N	22	24	9	9
Gesamt	<i>r</i>	0,078	-0,491(**)	0,682(**)	0,554(**)
	<i>p</i>	0,556	0,000	0,000	0,006
	N	59	69	23	23

		Urin Kalzium	Phosphat	25 Vit. D	1,25 Vit. D	ALP
PTH						
Fälle	<i>r</i>	0,177	-0,512(**)	-0,380(**)	-0,158	0,560(**)
	<i>p</i>	0,378	0,000	0,005	0,259	0,001
	N	27	52	53	53	34
Kontrollen	<i>r</i>	-0,506(*)	0,026	-0,128	0,521(**)	0,230
	<i>p</i>	0,016	0,863	0,386	0,000	0,279
	N	22	46	48	48	24
Gesamt	<i>r</i>	-0,170	-0,300(**)	-0,460(**)	0,362(**)	0,594(**)
	<i>p</i>	0,198	0,001	0,000	0,000	0,000
	N	59	114	117	117	69

r = Korrelationskoeffizient

p = p-Wert

N = Anzahl

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

Tabelle 14: Korrelation Laborergebnisse bei Kindern 1-18 Jahre (1)

Bei den Fällen korrelierten die Serumspiegel der ALP signifikant positiv, von Phosphat signifikant negativ mit dem Serumspiegel von PTH, bei den Kontrollen waren keine signifikanten Korrelationen vorhanden. In der Fallgruppe war der PTH-Serumspiegel signifikant negativ mit dem 25-Vit.-D-Serumspiegel korreliert, mit dem 1,25-Vit.-D-Serumspiegel bestand keine signifikante Korrelation. In der Kontrollgruppe war der PTH-Serumspiegel nicht signifikant mit dem 25-Vit.-D-Serumspiegel korreliert, mit dem 1,25-Vit.-D-Serumspiegel bestand eine signifikant positive Korrelation. 25-Vit.-D-Serumspiegel waren in der Gesamtgruppe signifikant positiv mit den Spiegeln von Phosphat im Serum und Kreatinin im Urin, signifikant negativ mit dem ALP-Serumspiegel korreliert. In der Kontrollgruppe waren diese Korrelationen nicht signifikant bzw. nicht vorhanden.

1,25-Vit.-D-Serumspiegel zeigten in der Fallgruppe eine positive Korrelation mit 25-Vit.-D-Serumspiegeln, die über dem Signifikanzniveau lag ($p = 0,070$). In allen Gruppen waren die 1,25-Vit.-D-Serumspiegel signifikant negativ mit dem Alter korreliert.

In der Gesamtgruppe und der Fallgruppe waren die 1,25-Vit.-D-Serumspiegel signifikant positiv mit den ALP-Serumspiegeln und signifikant negativ mit den Kreatinin-Serumspiegeln korreliert, in der Kontrollgruppe waren die Korrelationen nicht signifikant. Die ALP-Serumspiegel zeigten in der Gesamtgruppe eine signifikant negative Korrelation mit dem Alter, Phosphat-Serumspiegeln und dem Kreatininspiegel im Urin. Eine negative Korrelation mit Serum-Kreatinin lag knapp über dem Signifikanzniveau ($p = 0,051$). In der Kontrollgruppe waren die Korrelationen nicht signifikant bzw. nicht vorhanden.

4.9 Vergleich in Altersgruppen

Die Ergebnisse des Vergleichs von Fällen und Kontrollen in den Altersgruppen 1-3, 4-7, 8-11 und 12-18 Jahre sind in den Tabellen 16 und 17 dargestellt. Wegen geringer Fallzahlen wurde die Gruppe der fraglichen Fälle nicht mit ausgewertet. Einzelne Ergebnisse sind in den Abbildungen 22-28 grafisch dargestellt.

III. Ergebnisse

Variablen	Fälle		Kontrollen		p-Wert	
	Alter (J.)	N	männlich / weiblich	N		männlich / weiblich
Geschlecht	1-3	4	4 / 0	3	1 / 2	0,053
	4-7	20	8 / 12	14	5 / 9	0,800
	8-11	18	6 / 12	15	5 / 10	1,000
	12-18	11	4 / 7	16	8 / 8	0,484
			Median		Median	
Alter in Jahren	1-3	4	2,2 (1,6 / 2,8)	3	2 (1,7 / -)	1,000
	4-7	20	6,0 (4,6 / 7,0)	14	6 (4,6 / 6,3)	0,586
	8-11	18	9 (8 / 10)	15	10 (8 / 11)	0,230
	12-18	11	14 (12 / 17)	16	14 (12 / 16)	0,688
Anthropometrie						
Gewicht (kg)	1-3	4	13,3 (11,0 / 15,3)	3	13,0 (10,5 / -)	0,593
	4-7	20	15,5 (14,6 / 17,0)	14	16,3 (15,4 / 19,3)	0,182
	8-11	18	21,3 (18,9 / 23,6)	15	24,5 (17,0 / 28,0)	0,079
	12-18	11	36,5 (26,5 / 45,0)	16	37,0 (31,0 / 46,3)	0,711
Körpergrösse (cm)	1-3	4	82,5 (78,6 / 85,3)	3	84,0 (75,5 / -)	0,724
	4-7	19	98,0 (95,0 / 103,2)	14	104,5 (102,8 / 112,8)	0,016
	8-11	18	113,0 (108,8 / 118,0)	15	123,0 (111,5 / 131,7)	0,014
	12-18	11	138,0 (111,0 / 144,0)	16	147,0 (136,4 / 152,5)	0,018
Kopfumfang (cm)	1-3	4	48 (48 / 51)	3	48 (48 / -)	1,000
	4-7	20	50,0 (49,1 / 51,7)	14	50,0 (48,4 / 51,1)	0,419
MUAC (cm)	1-3	4	16,0 (15,5 / 16,9)	3	14,5 (14,5 / -)	0,150
	4-7	20	15,0 (14,1 / 15,9)	14	16,0 (14,9 / 16,5)	0,017
BMI	1-3	4	19,46 (17,76 / 20,80)	3	18,42 (16,85 / -)	0,157
	4-7	19	16,18 (15,93 / 16,91)	14	15,05 (14,44 / 16,53)	0,026
	8-11	18	16,54 (16,12 / 17,91)	15	15,57 (14,63 / 17,16)	0,076
	12-18	11	20,2 (18,24 / 24,53)	16	17,35 (16,34 / 20,28)	0,012
Z-Scores						
BMI-for-age	1-3	4	2,39 (1,23 / 3,42)	3	1,77 (1,03 / -)	0,289
	4-7	19	0,58 (0,31 / 0,86)	14	-0,24 (-0,65 / 0,82)	0,021
	8-11	18	0,16 (-0,01 / 0,83)	15	-0,56 (-1,34 / 0,52)	0,021
	12-18	11	0,51 (-0,4 / 1,11)	16	-0,71 (-1,52 / 0,1)	0,012
Weight-for-age	1-3	4	0,2 (-0,34 / 1,09)	3	-0,2 (-0,75 / -)	0,724
	4-7	20	-1,59 (-2,39 / -0,61)	14	-1,16 (-1,65 / -0,63)	0,104
	8-11	17	-2,09 (-2,83 / -1,08)	11	-1,18 (-2,67 / -0,13)	0,384
Height-for-age	1-3	4	-2,13 (-2,66 / -1,46)	3	-1,46 (-3,20 / -)	0,724
	4-7	19	-2,70 (-3,85 / -2,16)	14	-1,78 (-2,18 / -1,08)	0,001
	8-11	18	-3,40 (-4,16 / -2,56)	15	-1,95 (-3,21 / -0,76)	0,015
	12-18	11	-4,13 (-5,88 / -2,88)	16	-2,17 (-2,77 / -1,47)	0,001
HC-for-age	1-3	4	0,14 (-0,42 / 1,46)	3	0,58 (-0,36 / -)	0,724
	4-7	7	0,34 (-0,14 / 1,53)	5	-0,65 (-1,90 / 0,65)	0,223
MUAC-for-age	1-3	4	0,76 (0,23 / 1,07)	3	-0,4 (-0,91 / -)	0,289
	4-7	7	-0,53 (-1,32 / -0,17)	5	-0,56 (-1,43 / 0,11)	0,871
Median (25. Perzentile / 75. Perzentile)						
HC = Head-circumference (Kopfumfang)						
MUAC = Mid-upper-arm-circumference (mittlerer Oberarmumfang)						

Tabelle 16: Anthropometrie Fälle / Kontrollen, Vergleich in Altersgruppen

III. Ergebnisse

Variablen	Fälle		Kontrollen		p-Wert	
	Alter (J.)	N	Median	N		Median
Serumanalysen						
Kalzium (mmol/l)	1-3	4	2,06 (1,57 / 2,13)	3	2,28 (2,06 / -)	0,157
	4-7	19	1,75 (1,44 / 2,07)	13	2,17 (2,07 / 2,28)	0,000
	8-11	18	1,94 (1,56 / 2,25)	15	2,21 (2,16 / 2,27)	0,017
	12-18	11	2,20 (1,89 / 2,26)	15	2,23 (2,09 / 2,25)	0,532
Phosphat (mmol/l)	1-3	4	1,45 (1,08 / 1,67)	3	1,59 (1,37 / -)	0,480
	4-7	19	1,37 (1,06 / 1,70)	13	1,76 (1,43 / 1,82)	0,007
	8-11	18	1,55 (1,18 / 1,74)	15	1,75 (1,56 / 1,87)	0,079
	12-18	11	1,48 (1,36 / 1,71)	15	1,59 (1,27 / 1,77)	0,640
ALP (U/l)	1-3	0	---	2	347 (231 / -)	
	4-7	13	751 (482 / 1082)	6	331 (298 / 344)	0,003
	8-11	13	506 (368 / 622)	9	277 (197 / 434)	0,011
	12-18	8	287 (232 / 337)	7	290 (246 / 315)	0,954
PTH (pmol/l)	1-3	4	18,35 (11,43 / 25,20)	3	12,00 (4,49 / -)	0,480
	4-7	20	28,60 (18,95 / 37,13)	14	13,45 (8,48 / 19,45)	0,004
	8-11	18	21,25 (15,25 / 26,88)	15	10,70 (9,65 / 14,50)	0,000
	12-18	11	17,20 (14,00 / 25,10)	16	11,00 (9,50 / 19,40)	0,114
25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (nmol/l)	1-3	4	54 (53 / 63)	3	55 (35 / -)	1,000
	4-7	20	43 (38 / 51)	14	59 (45 / 66)	0,014
	8-11	18	42 (36 / 52)	15	54 (44 / 59)	0,015
	12-18	11	47 (38 / 57)	16	58 (54 / 73)	0,022
1,25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (pmol/l)	1-3	4	586 (370 / 669)	3	398 (268 / -)	0,289
	4-7	20	439 (381 / 514)	14	434 (348 / 485)	0,662
	8-11	18	467 (300 / 508)	15	297 (238 / 383)	0,027
	12-18	11	420 (223 / 442)	16	330 (276 / 416)	0,587
Urinalysen						
Kalzium (mmol/l)	1-3	2	0,05 (0,02 / -)	2	0,37 (0,02 / -)	0,683
	4-7	11	0,06 (0,04 / 0,08)	7	0,04 (0,02 / 0,06)	0,054
	8-11	9	0,03 (0 / 0,07)	5	0,02 (0,02 / 0,05)	0,893
	12-18	5	0,03 (0,01 / 0,06)	8	0,05 (0,04 / 0,13)	0,161
Kreatinin (mmol/l)	1-3	2	3,25 (0,4 / -)	2	2,36 (2,03 / -)	1,000
	4-7	11	3,14 (1,33 / 3,80)	7	2,86 (1,29 / 4,70)	0,892
	8-11	9	2,08 (0,93 / 7,32)	5	9,44 (4,08 / 17,29)	0,039
	12-18	5	7,20 (2,82 / 17,59)	8	6,78 (3,40 / 11,59)	1,000
Kalzium/Kreatinin (Quotient)	1-3	2	0,031 (0,011 / -)	2	0,139 (0,010 / -)	1,000
	4-7	11	0,030 (0,009 / 0,047)	7	0,010 (0,004 / 0,047)	0,342
	8-11	9	0,004 (0,001 / 0,061)	5	0,002 (0,001 / 0,011)	0,463
	12-18	5	0,002 (0,001 / 0,049)	8	0,010 (0,006 / 0,025)	0,079
Median (25. Perzentile / 75. Perzentile)						

Tabelle 17: Laborergebnisse Fälle / Kontrollen, Vergleich in Altersgruppen

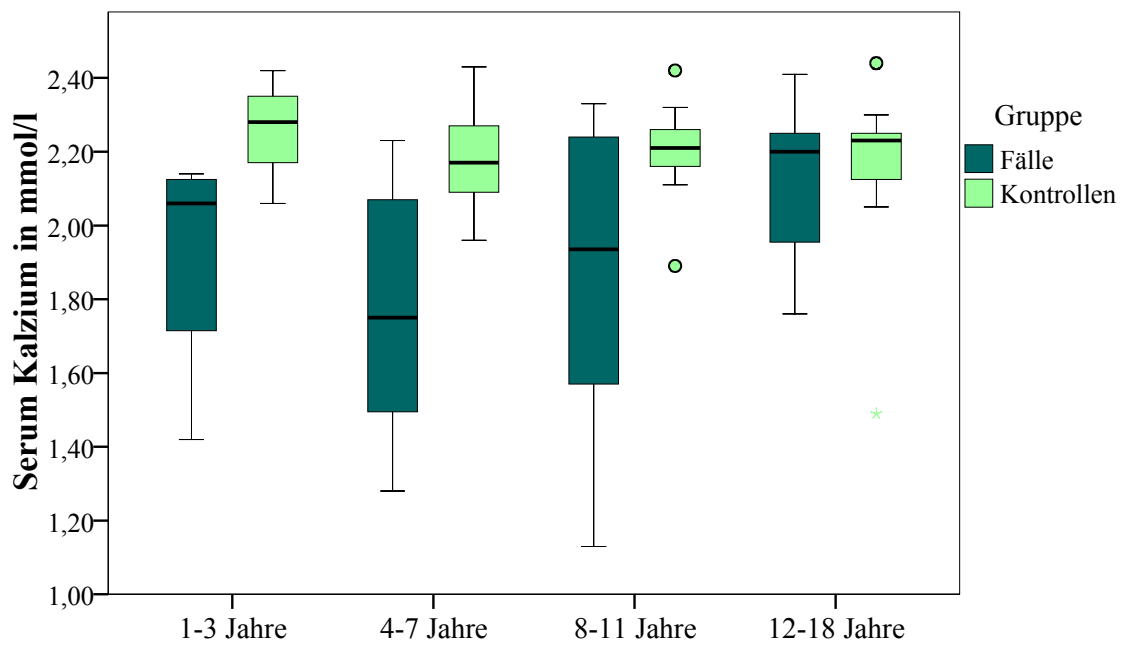


Abbildung 22: Boxplot Serum-Kalzium in Altersgruppen

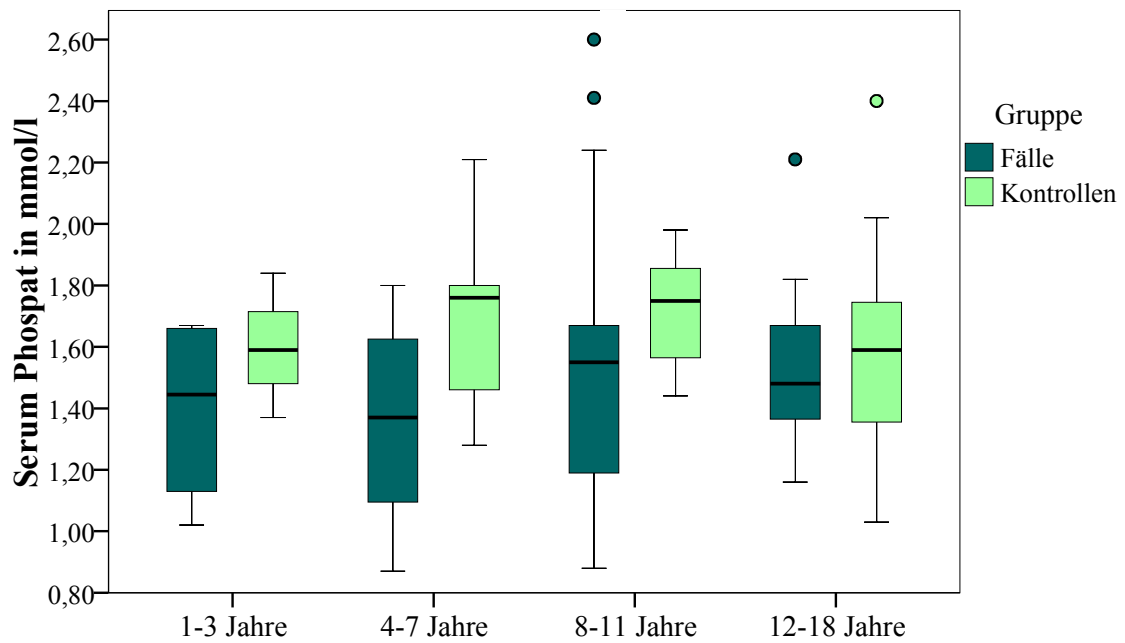


Abbildung 23: Boxplot Serum-Phosphat in Altersgruppen

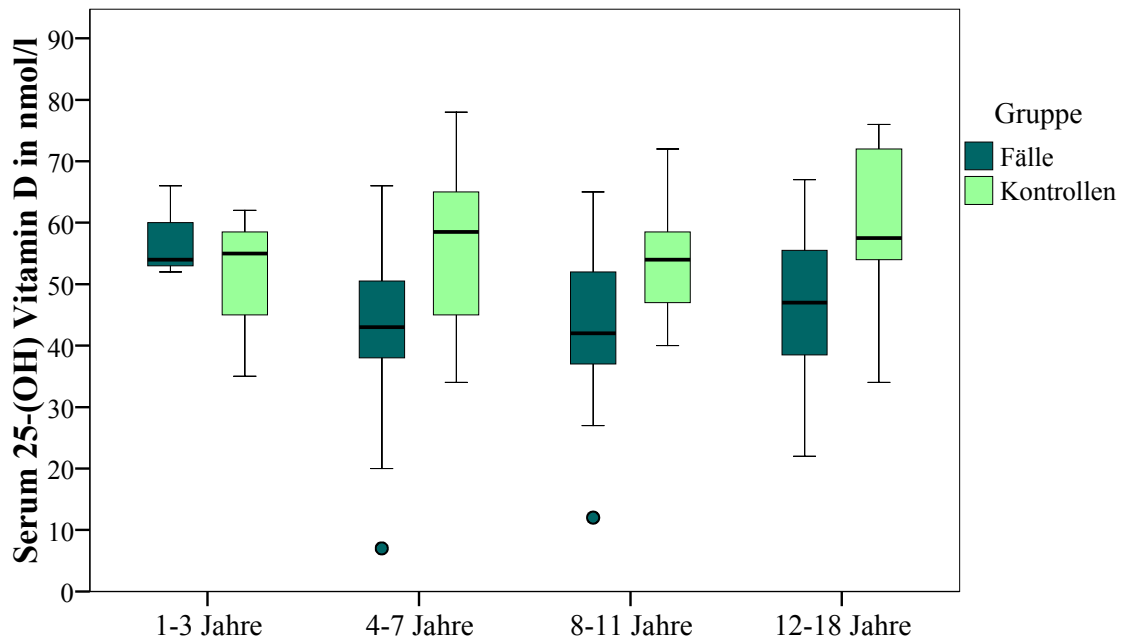


Abbildung 24: Boxplot Serum-25-(OH)₂Vitamin D₃ in Altersgruppen

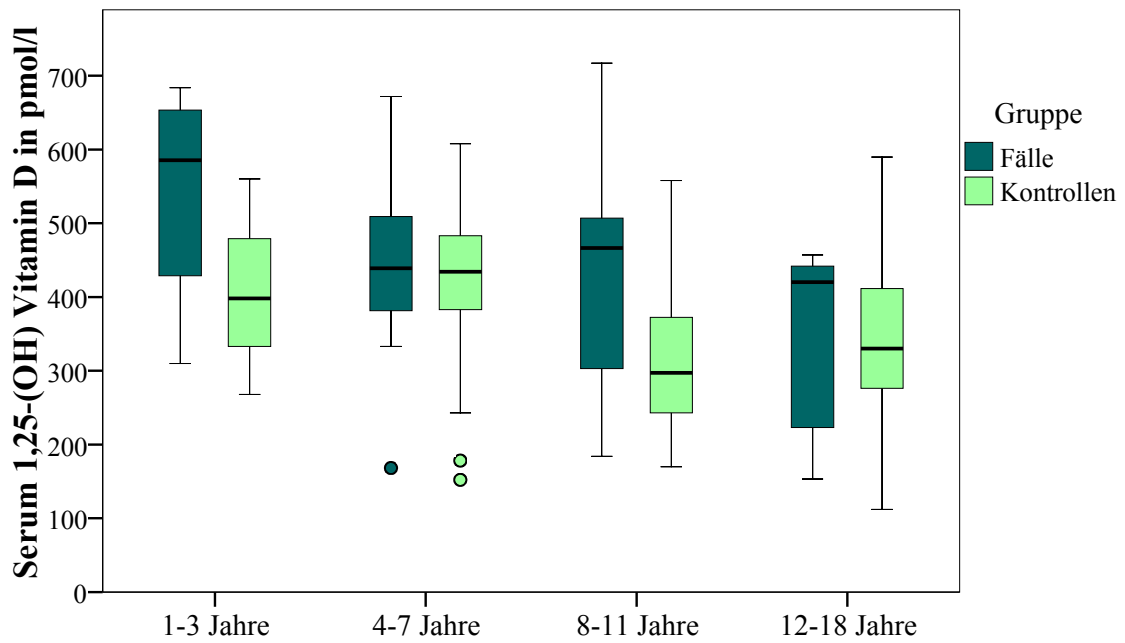


Abbildung 25: Boxplot Serum-1,25-(OH)₂Vitamin D₃ in Altersgruppen

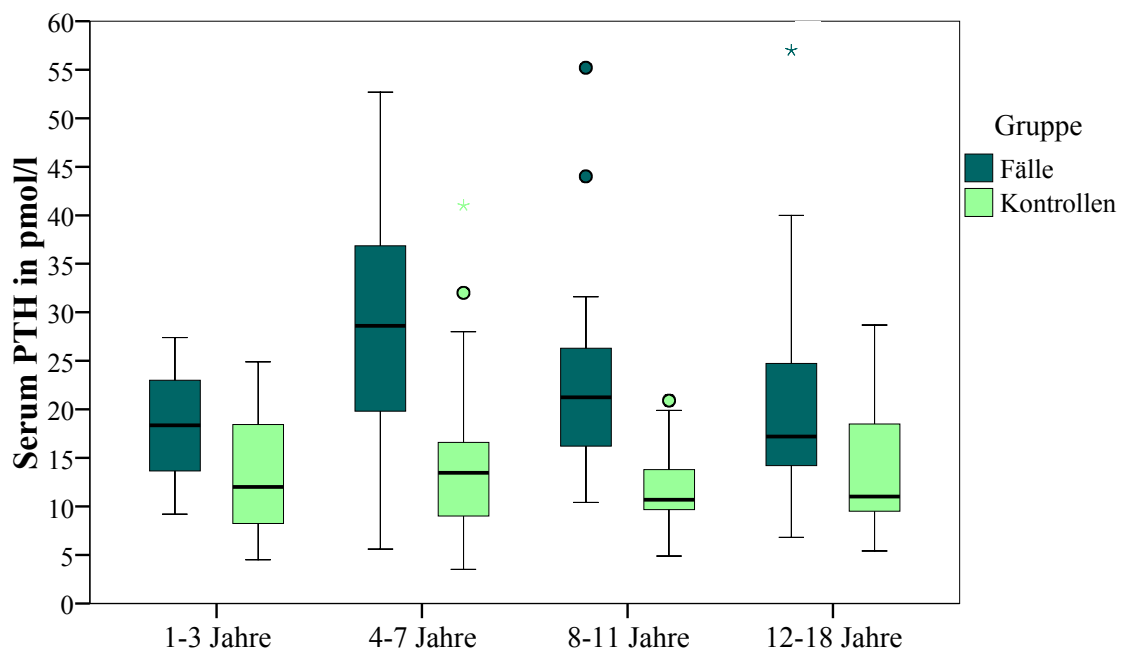


Abbildung 26: Boxplot Serum-PTH in Altersgruppen

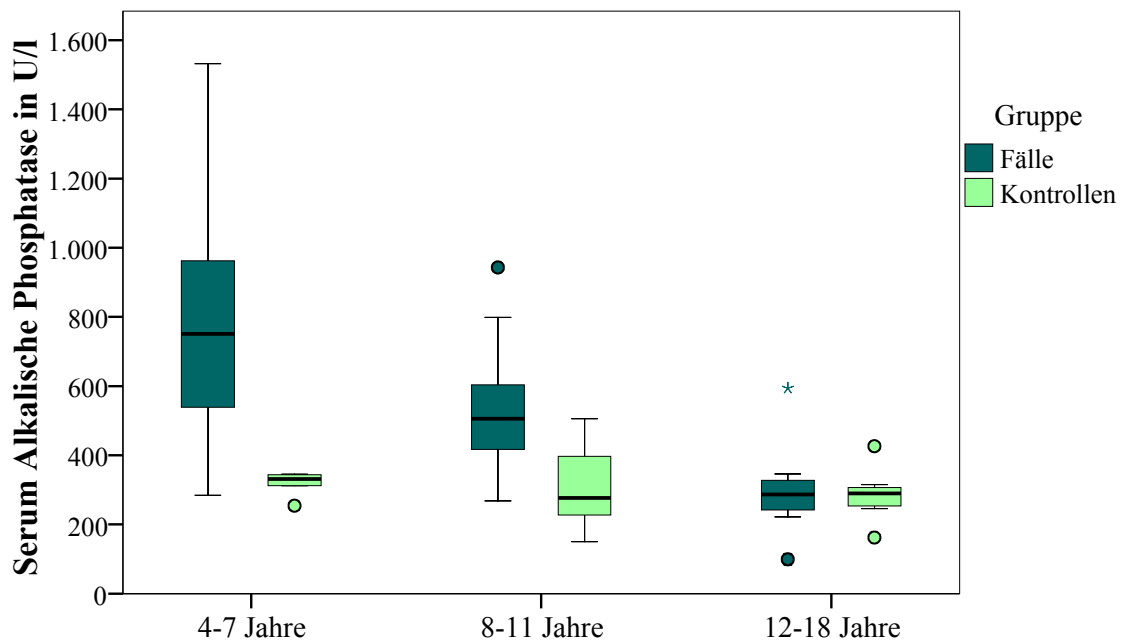


Abbildung 27: Boxplot Serum Alkalische Phosphatase in Altersgruppen

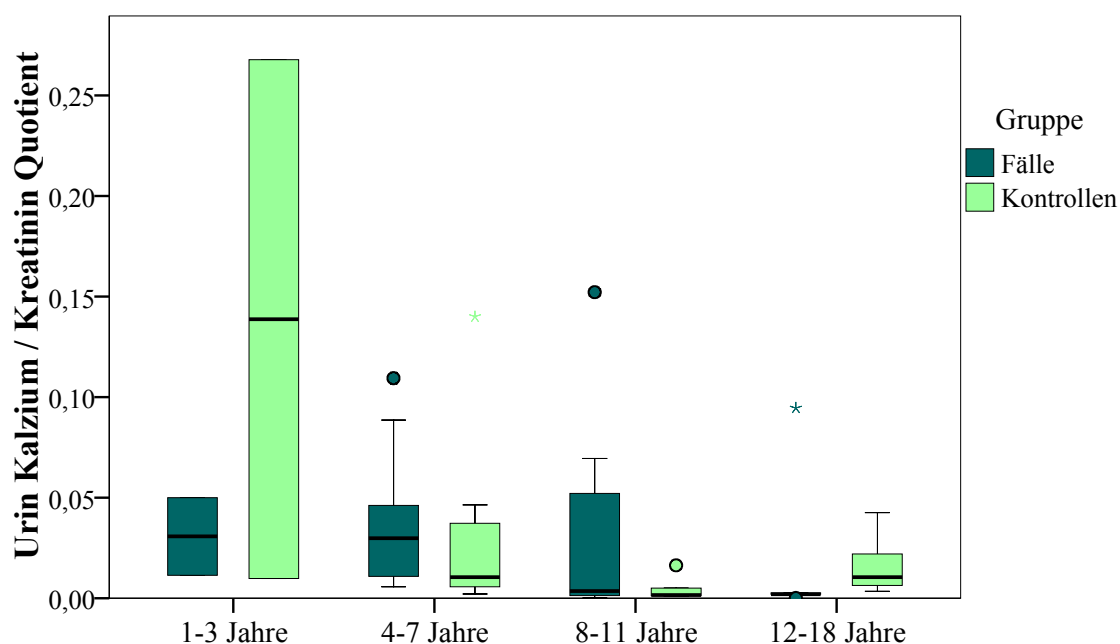


Abbildung 28: Urin-Kalzium / Urin-Kreatinin Quotient in Altersgruppen

5. Auswertung Eltern

Es wurden 24 Väter und 36 Mütter in die Auswertung einbezogen (Tabelle 18).

Eltern	nach Rachitis	ohne Rachitis	fragl. Rachitis	Summe
nicht-stillende Mütter	3	17	3	23
stillende Mütter	1	6	4	11
Mütter, keine Information	0	2	0	2
Väter	4	18	2	24
Gesamt	8	43	9	60

Tabelle 18: Gruppeneinteilung Eltern

5.1 Auswertung aufgeteilt nach Rachitis in der Vergangenheit

8 Eltern hatten in der Vergangenheit Rachitissymptome, 9 Eltern fragliche Symptome und 43 Eltern keine Symptome gehabt. Die Gruppe mit fraglichen Symptomen enthielt überproportional viele stillende Mütter, die Ergebnisse dieser Gruppe wurden deshalb nicht gewertet. Ein Vergleich zwischen Eltern mit und ohne Rachitis in der Vergangenheit ist in Tabelle 19 dargestellt. Eltern nach Rachitis hatten bei fast signifikant niedrigerer Kinderzahl ($p = 0,070$) einen signifikant höheren Anteil an symptomatischen Kindern als Eltern ohne Rachitis.

III. Ergebnisse

Variable	Eltern nach Rachitis		Eltern ohne Rachitis		p-Wert
Geschlecht (männlich / weiblich)	4 / 4		18 / 25		0,670
	N	Median	N	Median	
Alter	8	34 (30 / 38,5)	43	36 (31 / 45)	0,324
Anzahl eigene Kinder	8	5 (3 / 6)	43	6 (4 / 8)	0,070
/ davon Fälle	8	2 (2 / 4)	43	1 (1 / 2)	0,018
/ davon fragliche Fälle	8	1 (0 / 1)	43	1 (0 / 1)	0,955
Anteil betroffene Kinder in %	8	67 (43 / 70)	43	20 (14 / 50)	0,002
Serumanalysen					
Kalzium (mmol/l)	8	2,23 (2,21 / 2,24)	40	2,2 (2,12 / 2,29)	0,286
Phosphat (mmol/l)	8	1,07 (0,95 / 1,21)	40	1,22 (1,08 / 1,37)	0,070
ALP (U/l)	5	86 (75 / 117)	25	84 (68 / 110)	0,597
PTH (pmol/l)	8	4,44 (3,6 / 8,88)	43	8,9 (6,03 / 11)	0,021
25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (nmol/l)	8	88 (60 / 98)	43	66 (59 / 76)	0,154
1,25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (pmol/l)	8	172 (163 / 210)	43	197 (146 / 255)	0,688
Urinanalysen					
Kalzium (mmol/l)	6	0,62 (0,29 / 1,24)	18	0,06 (0,03 / 0,31)	0,066
Kreatinin (mmol/l)	6	5,19 (2,85 / 6,17)	18	9,52 (6,58 / 15,58)	0,004
Kalzium / Kreatinin Quotient	6	0,137 (0,087 / 0,327)	18	0,009 (0,002 / 0,035)	0,008

Median (25. Perzentile / 75. Perzentile)

Tabelle 19: Vergleich Eltern mit / ohne Rachitis in der Vergangenheit

Im Vergleich der Laborergebnisse hatten Eltern nach Rachitis niedrigere Phosphat-Serumspiegel als Eltern ohne Rachitis, der Unterschied lag über dem Signifikanzniveau ($p = 0,070$). Der PTH-Serumspiegel war bei den Eltern nach Rachitis halb so hoch wie bei den Eltern ohne Rachitis ($p = 0,021$). In den Urinanalysen war Kalzium im Urin bei den Eltern nach Rachitis im Median zehnfach höher als bei Eltern ohne Rachitis, der Unterschied lag über dem Signifikanzniveau ($p = 0,066$). Kreatinin im Urin war bei den Eltern nach Rachitis signifikant niedriger ($p = 0,004$), der Urin-Kalzium/Urin-Kreatinin-Quotient signifikant höher ($p = 0,008$) als bei den Eltern ohne Rachitis.

5.2 Auswertung aufgeteilt nach Geschlechtern

Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 dargestellt. Die Mütter waren signifikant jünger als die Väter ($p < 0,001$), sie hatten signifikant niedrigere Serum-Kalziumspiegel ($p = 0,016$) und höhere PTH-Serumspiegel ($p = 0,001$). Weiterhin zeigten sie fast signifikant niedrigere Serumspiegel von 25-Vit. D ($p = 0,057$) und signifikant höhere Serumspiegel von 1,25-Vit. D ($p = 0,001$). Die Kreatinin-Serumspiegel waren bei den Vätern signifikant höher als bei den Müttern ($p = 0,021$). In den Urinanalysen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der Mütter und Väter nachweisbar.

III. Ergebnisse

Variable	Väter		Mütter		p-Wert
	N	Median / Mi-W.	N	Median / Mi-W.	
Alter	24	43 ± 11	36	34,2 ± 7,1	< 0.001
Serumanalysen					
Kalzium (mmol/l)	23	2,23 (2,19 / 2,28)	34	2,18 (2,09 / 2,24)	0,016
Phosphat (mmol/l)	23	1,14 (1,04 / 1,32)	34	1,17 (1,05 / 1,34)	0,877
ALP (U/l)	14	86 (73 / 110)	22	85 (69 / 112)	0,685
PTH (pmol/l)	24	7 (4,48 / 8,85)	36	10,50 (7,43 / 15,73)	0,001
25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (nmol/l)	24	80 ± 30	36	67 ± 21,0	0,057
1,25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (pmol/l)	24	164 (142 / 212)	36	236 (181 / 313)	0,001
Magnesium (mmol/l)	6	0,84 (0,79 / 0,89)	9	0,78 (0,76 / 0,88)	0,190
Kreatinin (mg/l)	6	81 (71 / 84)	9	69 (62 / 75)	0,021
Urinanalysen					
Kalzium (mmol/l)	12	0,89 ± 1,54	18	0,19 ± 0,29	0,147
Kreatinin (mmol/l)	12	9,20 (6,14 / 18,11)	18	6,41 (4,79 / 10,01)	0,128
Kalzium / Kreatinin Quotient	12	0,0879 ± 0,138	18	0,043 ± 0,077	0,268

Mittelwert ± Standardabweichung
Median (25. Perzentile / 75. Perzentile)

Tabelle 20: Vergleich Väter / Mütter

Variable	Nicht-stillende Mütter		Stillende Mütter		p-Wert
	N	Median / Mi-W.	N	Median / Mi-W.	
Alter	23	35 (30 / 41)	11	28 (27 / 32)	0.013
Anzahl eigene Kinder	23	5 (4 / 6)	11	4 (4 / 6)	0.453
Anteil betroffene Kinder in %	23	20 (0 / 50)	11	40 (33 / 60)	0.036
Serumanalysen					
Kalzium (mmol/l)	22	2,18 (2,09 / 2,28)	10	2,15 (2,06 / 2,24)	0.541
Phosphat (mmol/l)	22	1,22 (1,07 / 1,36)	10	1,08 (1,03 / 1,25)	0.281
ALP (U/l)	15	77 (67 / 85)	6	125 (100 / 151)	0.005
PTH (pmol/l)	23	9 (5,7 / 13,1)	11	12,1 (10,3 / 21,4)	0.146
25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (nmol/l)	23	62 (56 / 75)	11	63 (59 / 79)	0.495
1,25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (pmol/l)	23	197 (153 / 250)	11	347 (255 / 378)	0.000
Magnesium (mmol/l)	7	0,78 (0,77 / 0,90)	2	0,77 (0,67 / -)	0.551
Kreatinin (mg/l)	7	70 (61 / 75)	2	65 (62 / -)	0.380
Urinanalysen					
Kalzium (mmol/l)	9	0,23 ± 0,27	8	0,16 ± 0,34	0.637
Kreatinin (mmol/l)	9	7,31 (3,68 / 11,53)	8	6,55 (5,14 / 9,29)	0.847
Kalzium / Kreatinin Quotient	9	0,068 ± 0,102	8	0,021 ± 0,034	0.225

Mittelwert ± Standardabweichung
Median (25. Perzentile / 75. Perzentile)

Tabelle 21: Vergleich nicht-stillende / stillende Mütter

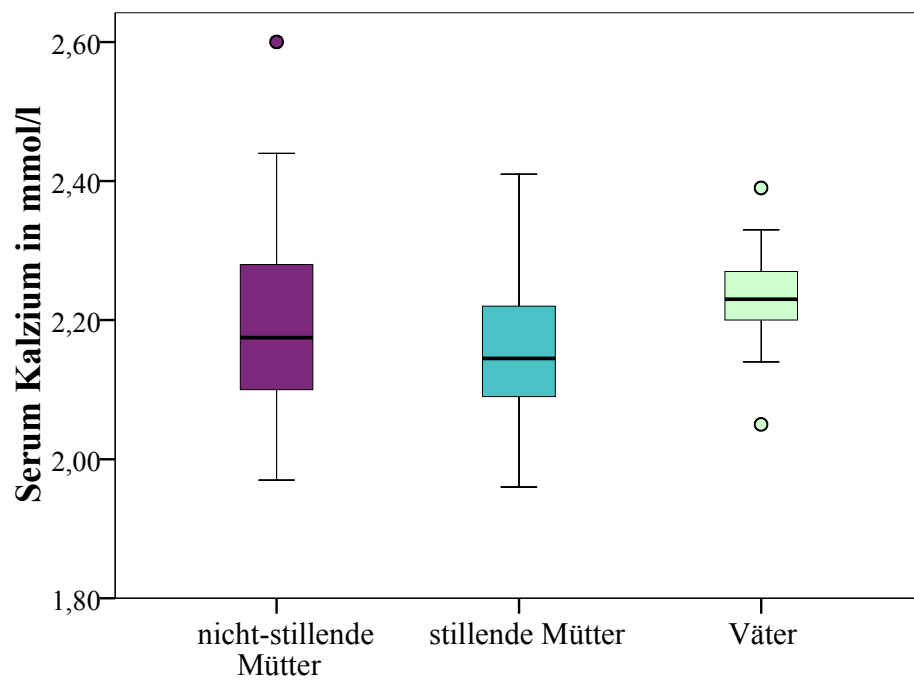


Abbildung 29: Boxplot Serum-Kalzium Eltern

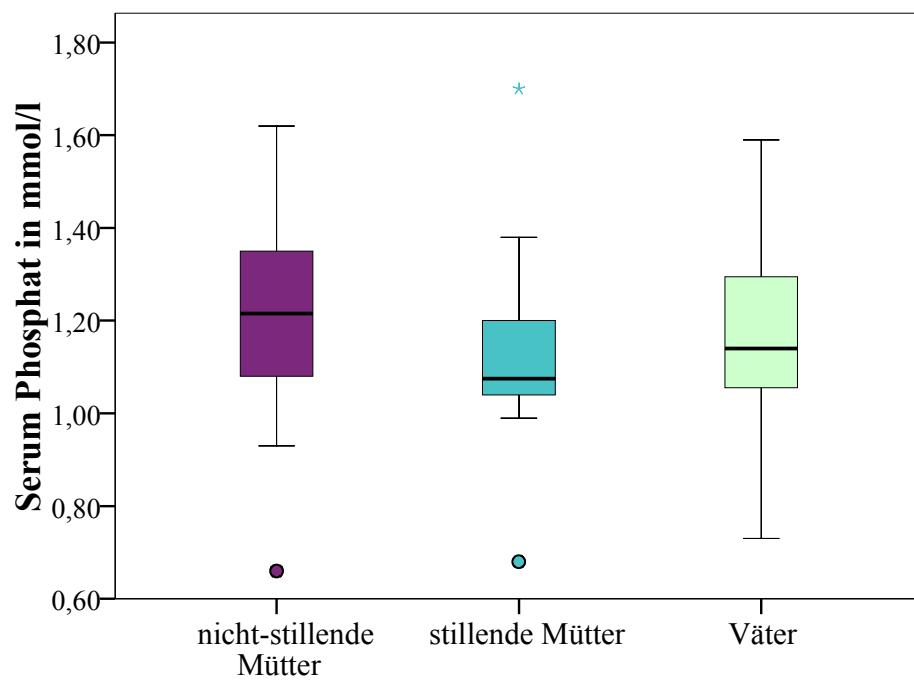


Abbildung 30: Boxplot Serum-Phosphat Eltern

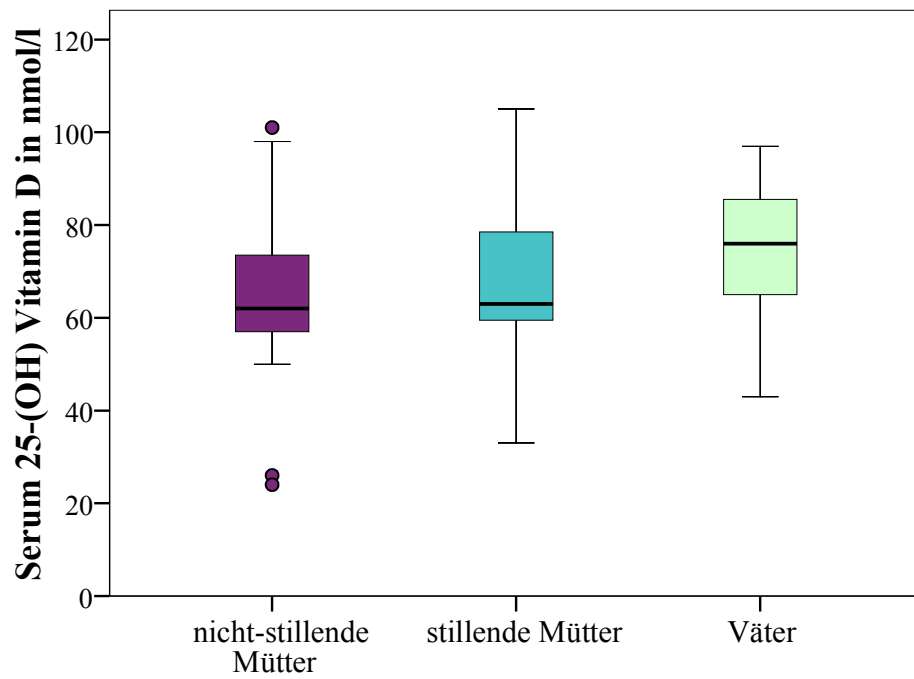


Abbildung 31: Boxplot Serum-25-(OH)₂-Vitamin D₃ Eltern

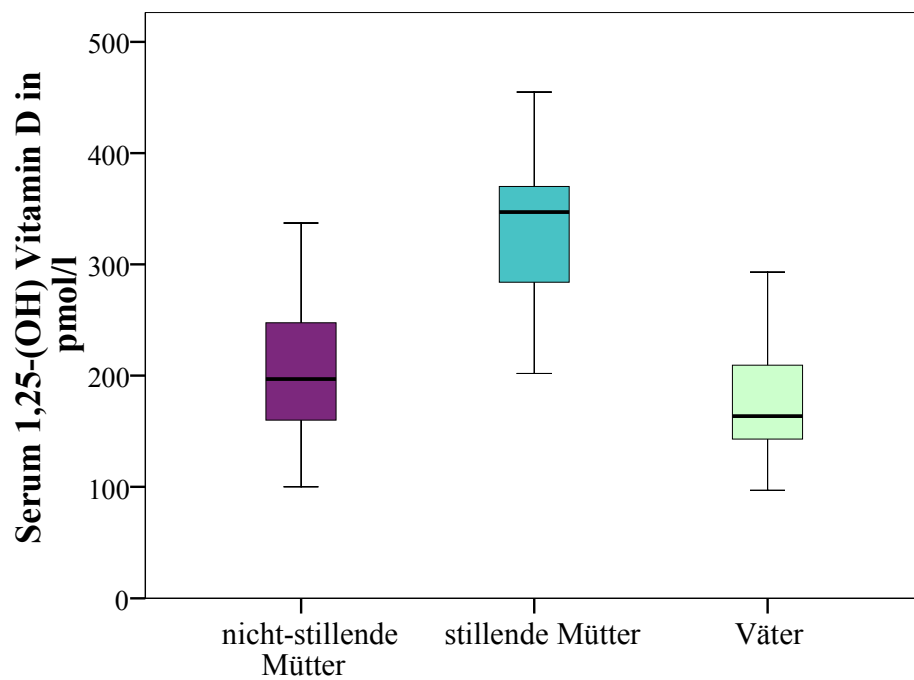


Abbildung 32: Boxplot Serum-1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ Eltern

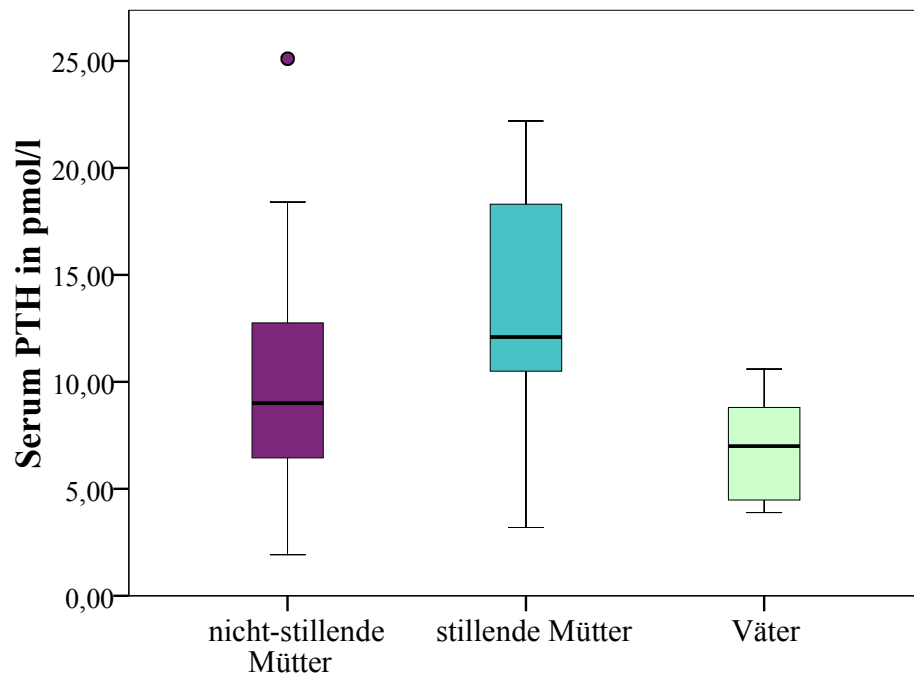


Abbildung 33: Boxplot Serum PTH Eltern

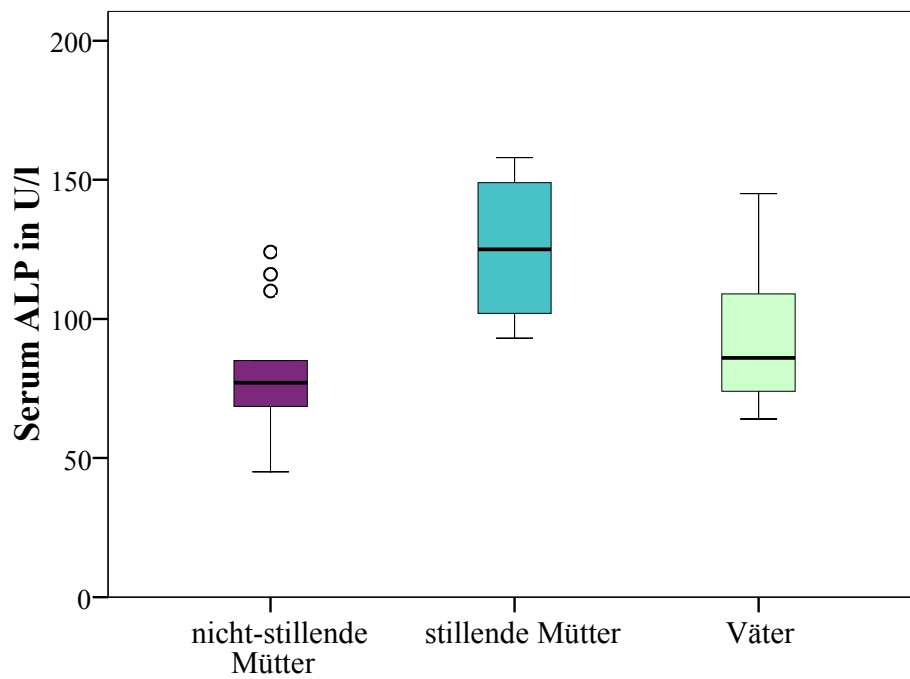


Abbildung 34: Boxplot Serum ALP Eltern

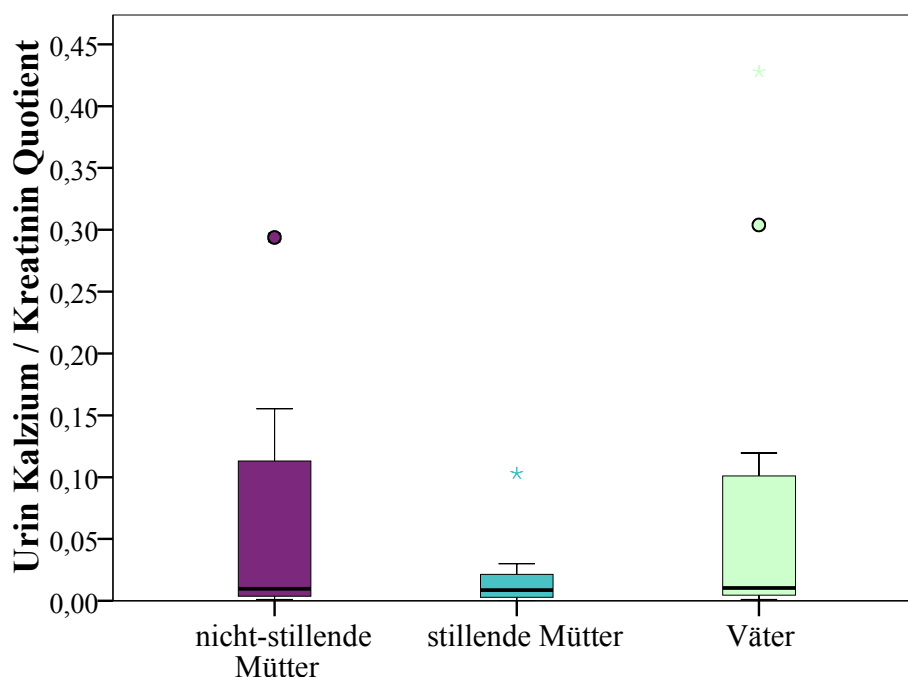


Abbildung 35: Boxplot Urin-Kalzium / Urin-Kreatinin Quotient Eltern

5.3 Auswertung aufgeteilt nach stillenden und nicht-stillenden Müttern

Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 dargestellt.

Im Vergleich mit nicht-stillenden Müttern waren stillende Mütter signifikant jünger ($p = 0,013$) und hatten einen signifikant höheren Anteil an symptomatischen Kindern ($p = 0,036$). Nicht-stillende Mütter hatten signifikant niedrigere Serumspiegel von ALP ($p = 0,005$) und 1,25-Vit. D ($p < 0,001$). Der Median der Serumwerte von PTH war bei den stillenden Müttern höher, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,146$).

5.4 Korrelationen

Die Korrelationen innerhalb der Gesamtgruppe sowie der Gruppen mit Müttern und Vätern sind in Tabelle 22 dargestellt. Bei den Müttern korrelierte das Alter signifikant negativ mit dem Anteil an symptomatischen Kindern, bei den Vätern war die ebenfalls negative Korrelation nicht signifikant ($p = 0,121$). Die Kalzium-Serumspiegel waren in der Gesamtgruppe der Eltern sowie bei den Müttern signifikant positiv mit Serum-Magnesium und signifikant negativ mit Serum-PTH korreliert, in der Gruppe der Väter lagen diese Korrelationen nicht vor. 1,25-Vit. D-Serumspiegel korrelierten in der Gesamtgruppe signifikant positiv mit dem Anteil an symptomatischen Kindern und signifikant negativ mit dem Alter der Eltern.

III. Ergebnisse

		Alter		PTH	Magnesium
% sympt. Kinder				Kalzium	
männlich	<i>r</i>	-0,325		0,055	0,058
	<i>p</i>	0,121		0,803	0,913
	<i>N</i>	24		23	6
weiblich	<i>r</i>	-0,350(*)		-0,513(**)	0,729(*)
	<i>p</i>	0,036		0,002	0,026
	<i>N</i>	36		34	9
gesamt	<i>r</i>	-0,280(*)		-0,433(**)	0,650(**)
	<i>p</i>	0,030		0,001	0,009
	<i>N</i>	60		57	15

		% sympt. Kinder	Alter	ALP	Kreatinin
1,25 Vit. D					
männlich	<i>r</i>	0,522(**)	-0,116	0,768(**)	-0,522
	<i>p</i>	0,009	0,588	0,001	0,288
	<i>N</i>	24	24	14	6
weiblich	<i>r</i>	0,296	-0,334(*)	0,397	-0,467
	<i>p</i>	0,080	0,046	0,067	0,205
	<i>N</i>	36	36	22	9
gesamt	<i>r</i>	0,295(*)	-0,444(**)	0,368(*)	-0,644(**)
	<i>p</i>	0,022	0,000	0,027	0,010
	<i>N</i>	60	60	36	15

		U-Kalzium/U-Krea.	U-Kalzium	1,25 Vit. D	25 Vit. D
PTH					
männlich	<i>r</i>	-0,399	-0,524	-0,221	-0,388
	<i>p</i>	0,199	0,080	0,300	0,061
	<i>N</i>	12	12	24	24
weiblich	<i>r</i>	-0,449	-0,448	0,197	-0,252
	<i>p</i>	0,062	0,062	0,250	0,139
	<i>N</i>	18	18	36	36
gesamt	<i>r</i>	-0,489(**)	-0,558(**)	0,279(*)	-0,434(**)
	<i>p</i>	0,006	0,001	0,031	0,001
	<i>N</i>	30	30	60	60

		Kalzium	1,25 Vit. D	Urin-Kreatinin
Phosphat				
männlich	<i>r</i>	0,483(*)	-0,073	0,420
	<i>p</i>	0,020	0,742	0,175
	<i>N</i>	23	23	12
weiblich	<i>r</i>	0,319	-0,352(*)	0,279
	<i>p</i>	0,066	0,041	0,262
	<i>N</i>	34	34	18
gesamt	<i>r</i>	0,401(**)	-0,229	0,381(*)
	<i>p</i>	0,002	0,086	0,038
	<i>N</i>	57	57	30

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant
 ** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

r = Korrelationskoeffizient
p = p-Wert
N = Anzahl

Tabelle 22: Korrelationen bei Müttern, Vätern und Gesamtgruppe der Eltern

Weiterhin war 1,25-Vit. D signifikant positiv mit der ALP und signifikant negativ mit Serumkreatinin korreliert. Die Serumwerte von PTH korrelierten in der Gesamtgruppe signifikant negativ mit den Serumwert von 25-(OH)₂-Vitamin D₃ und signifikant positiv mit dem Serumwert von 1,25-(OH)₂Vitamin D₃. Weiterhin korrelierte PTH signifikant negativ mit den Kalziumspiegel im Urin und dem Urin-Kalzium / Urin-Kreatinin Quotienten. Phosphat im Serum korrelierte in der Gesamtgruppe signifikant positiv mit Serumphosphat und Kreatinin im Urin. Bei den Müttern war Serum-Phosphat signifikant negativ mit Serum-1,25-Vit. D korreliert, bei den Vätern lag keine Korrelation vor.

6. Anthropometrie

6.1 Z-Scores in Altersgruppen

Die ermittelten Z-Scores der Studienteilnehmer für Weight-for-age, Height-for-age und BMI-for-age sind in den Abbildungen 36-38 sowie Tabelle 10 dargestellt. Die Z-Scores fielen in beiden Gruppen mit steigendem Alter. Fälle wie Kontrollen zeigten negative Z-Scores für Weigth- und Height-for-age. Bei den BMI-for-age-Z-Scores war der Median bei den Fällen positiv, bei den Kontrollen negativ. Innerhalb der Altersgruppen 4-7, 8-11 und 12-18 Jahre lagen zwischen Fall- und Kontrollgruppe signifikante Unterschiede bei den Z-Scores für Height-for-age und BMI-for-age vor, bei den Z-Scores für Weight-for-age waren die Differenzen nicht signifikant.

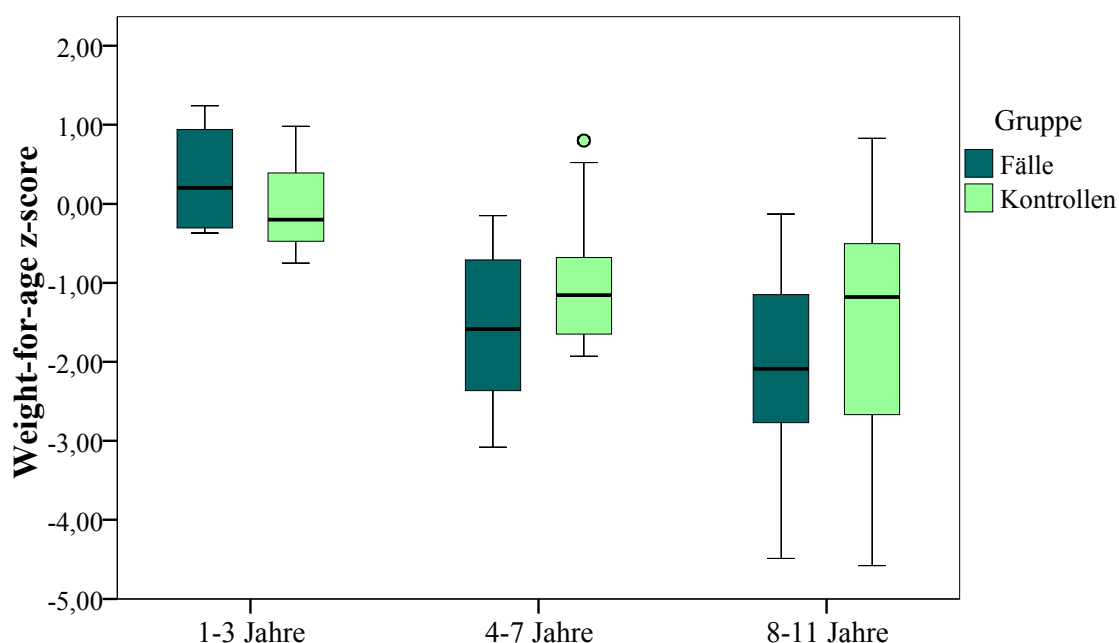


Abbildung 36: Weight-for-age Z-Scores in Altersgruppen

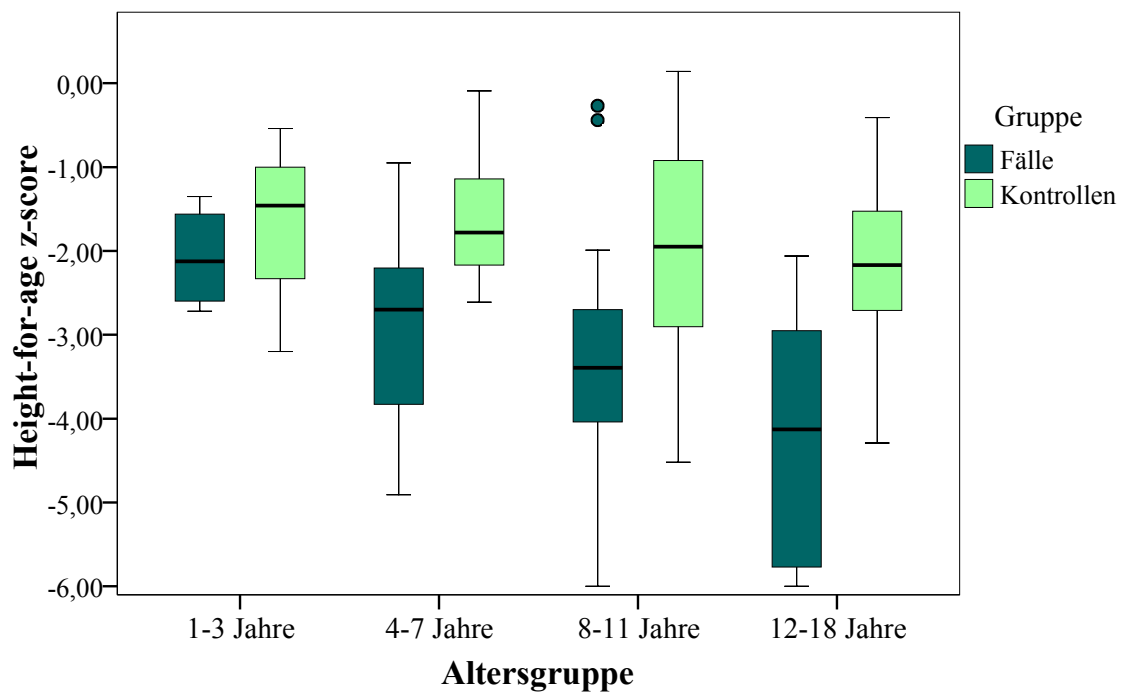


Abbildung 37: Height-for-age Z-Scores in Altersgruppen

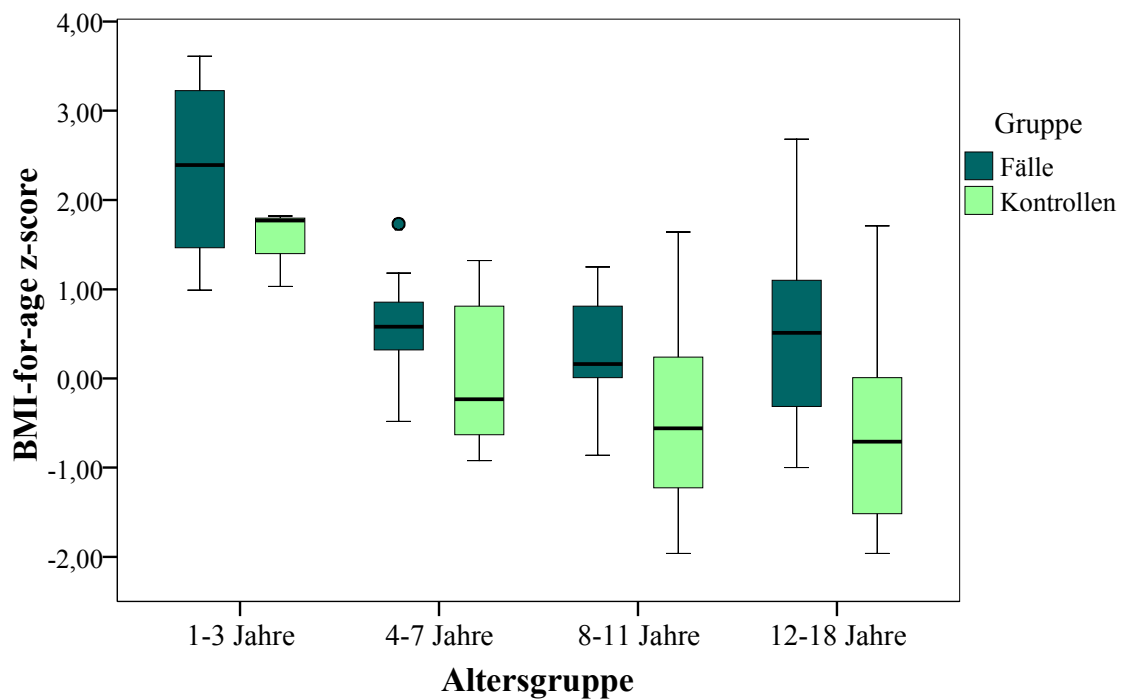


Abbildung 38: BMI-for-age Z-Scores in Altersgruppen

6.2 Auswertung Altersgruppe 1-5 Jahre

Wegen einer geringen Anzahl von eingeschlossenen Studienteilnehmern in der Altersgruppe von 1-5 Jahren wurden für die folgenden anthropometrischen Auswertungen zusätzlich alle untersuchten Kinder ohne erfolgte Blutabnahme, deren Altersangabe verlässlich war, einbezogen. Die Ergebnisse der Z-Scores im Vergleich zu den WHO-Standards sind grafisch in den Abbildungen 39 bis 42 dargestellt. Die Kurven der WHO-Standards sind grün, die der Studienteilnehmer rot gezeichnet.

6.3 Vergleich Altersgruppe 1-5 Jahre mit Referenzdaten aus Nigeria

Als Referenz dienten Daten aus anthropometrischen Studien von Kindern in ländlicher Umgebung in ganz Nigeria. Ein Vergleich der eigenen Studienteilnehmer mit den Referenzgruppen ist in Tabelle 23 dargestellt. Die eigenen Studienteilnehmer wiesen höhere Z-Scores für BMI-for-Age als die Referenzgruppen auf. Im Vergleich zu den Referenzgruppen wiesen weniger eigene Studienteilnehmer Z-Scores mit einer Standardabweichung (SD) unter -2 auf. Der Anteil der Studienteilnehmer mit Height-for-Age-Z-Scores mit einer SD unter -2 unterschied sich nicht von der Referenzgruppe.

Altersgruppe 1-5 Jahre	eigene Studie	Vergleich WHO-Datenbank	
	2005 Kaduna	1990* Nigeria ländlich	2003** Nigeria ländlich
Anzahl Probanden	37	5006	3716
BMI-for-Age Z-Score			
Kinder \leq -3 SD	0%	4%	5%
Kinder \leq -2 SD	3%	11%	11%
Kinder \geq +1 SD	54%	15%	24%
Kinder \geq +2 SD	19%	4%	9%
Kinder \geq +3 SD	5%	1%	3%
Weight-for-Age Z-Score			
Kinder \leq -3 SD	0%	17%	14%
Kinder \leq -2 SD	8%	38%	30%
Height-for-Age Z-Score			
Kinder \leq -3 SD	26%	31%	27%
Kinder \leq -2 SD	47%	53%	48%

* (Federal Office of Statistics, Lagos, Nigeria, 1992)
 ** (National Population Commission [Nigeria], 2004)

Tabelle 23: Vergleich Anthropometrie mit nigerianischen Referenzdaten

III. Ergebnisse

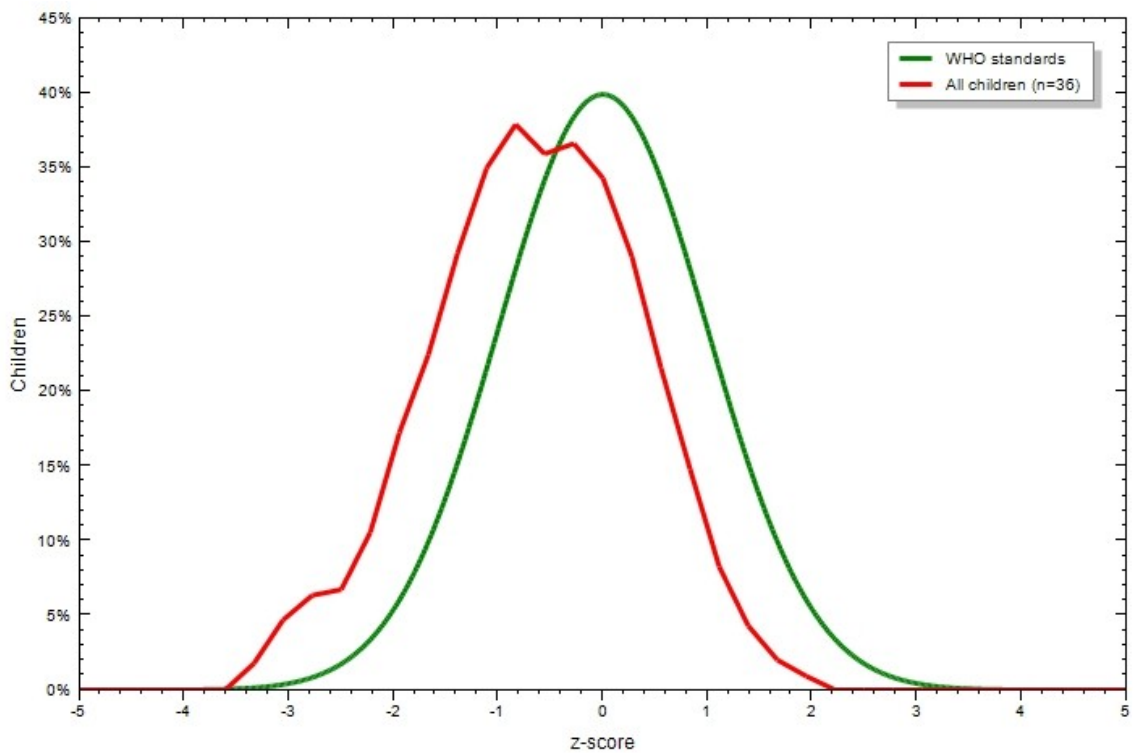


Abbildung 39: Vergleich Altersgruppe 1-5 J.mit WHO Standards: Weight-for-age

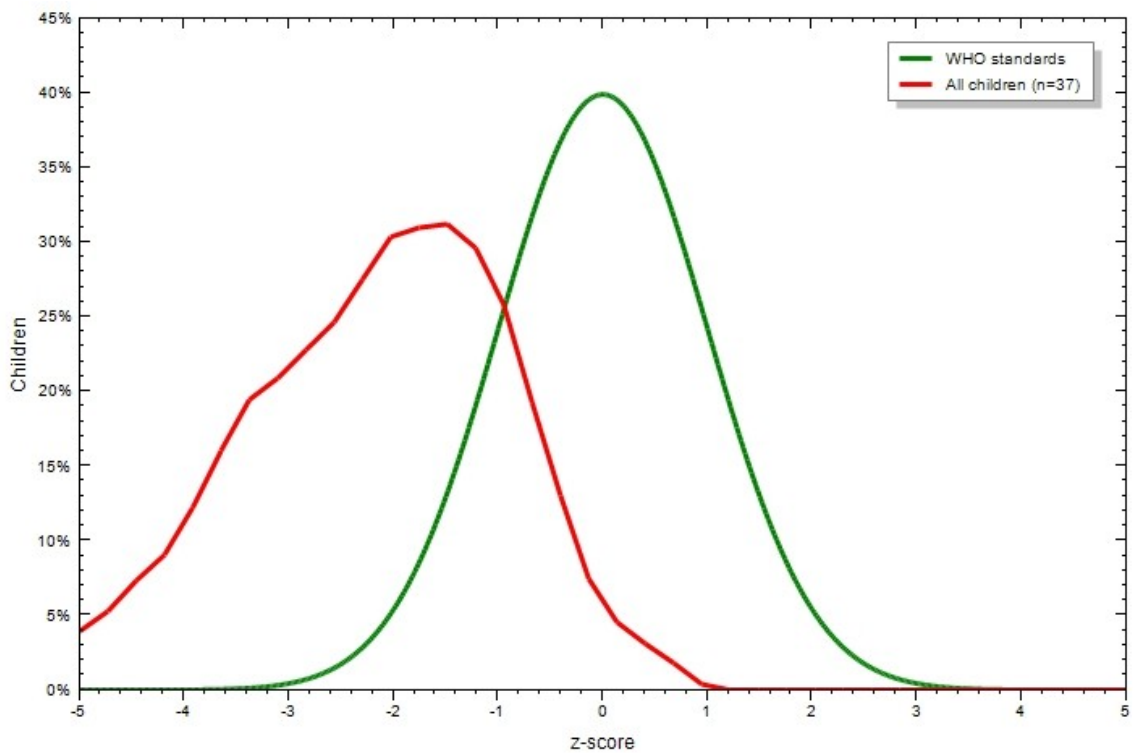


Abbildung 40: Vergleich Altersgruppe 1-5 J.mit WHO Standards: Height-for-age

III. Ergebnisse

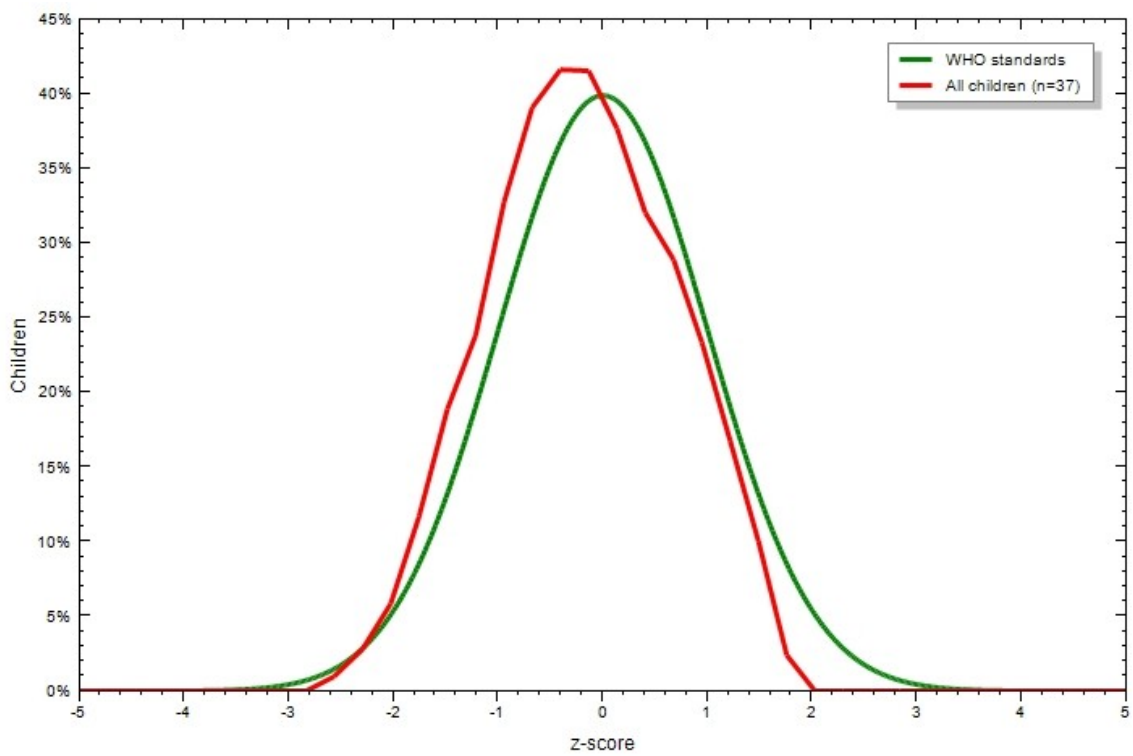


Abbildung 41: Vergleich Altersgruppe 1-5 J.mit WHO Standards: MUAC-for-age

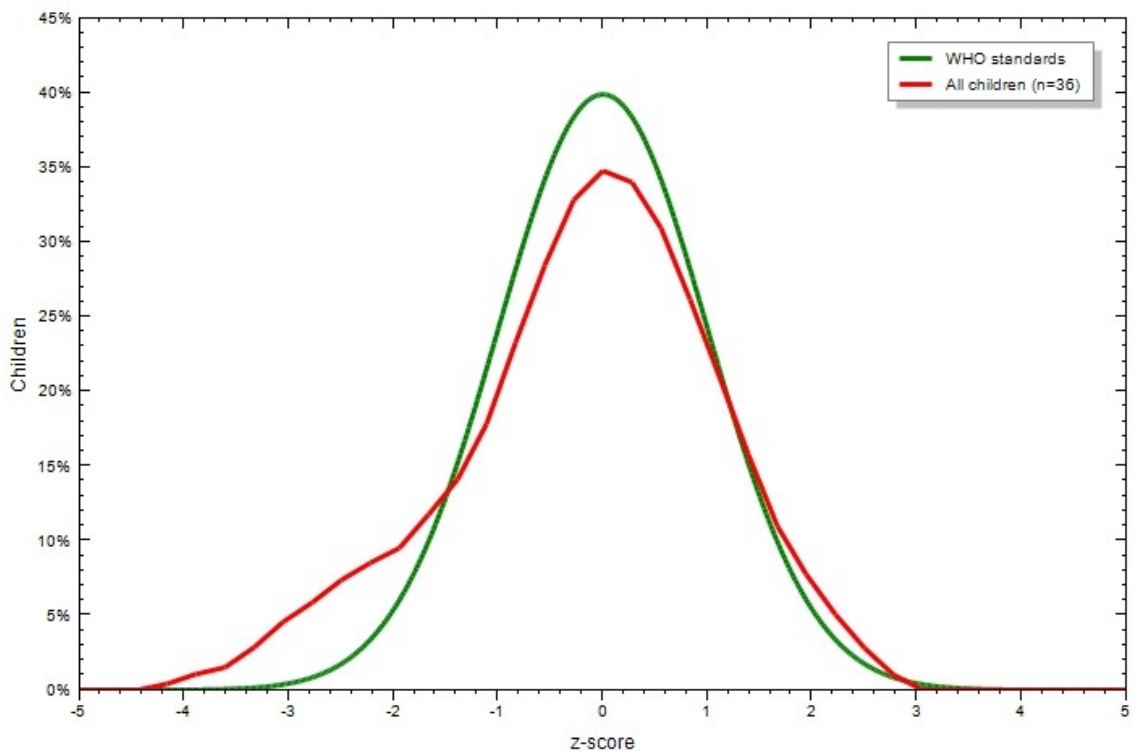


Abbildung 42: Vergleich Altersgruppe 1-5 J.mit WHO Standards: HC-for-age

7. Familienanamnese

Für die Familienanamnesen wurden Fragebögen aus 26 Familien ausgewertet.

a) Verwandschaft der Eltern

9 von 35 befragten Müttern (25,7%) waren mit ihrem Ehemann verwandt, davon 3 Mütter (8,6%) zweit-, 4 Mütter (11,4%) dritt- und 2 Mütter (5,7%) viertgradig.

b) Todesfälle

5 Jungen aus 5 Familien waren verstorben. Die Todesursache war bei einem Neugeborenen unbekannt, bei 3 Kleinkindern gaben die Eltern einmal Masern, einmal Unterernährung und einmal schwere Rachitissymptome an. Ein 15-jähriger Jugendlicher war bei einem Verkehrsunfall ums Leben gekommen.

c) Rachitisfälle in der Verwandschaft

In 5 Familien gab es Enkelkinder, davon hatte eine Familie Enkelkinder mit Rachitissymptomen, eine weitere Enkelkinder mit fraglichen Symptomen. In 46 % der Familien waren Rachitisfälle in der Verwandtschaft bekannt.

d) Migration

Alle befragten Familien aus dem Gbagyi Stamm waren in ihrer Region sesshaft geblieben, wobei zwei Drittel von ihnen innerhalb der Region den Wohnort gewechselt hatten. Zwei Familien in der Studie, die aus anderen Ethnien stammten, waren aus anderen Regionen zugezogen.

e) Krankheiten

In jeweils einer Familie wurde über Fälle von Sichelzellanämie, Tuberkulose und psychiatrischen Krankheiten berichtet.

8. Ernährungsanamnese

In der Ernährungsanamnese wurden die Fragebögen von 26 Familien ausgewertet. In allen Familien erhielten die Kinder dieselbe Ernährung, auch wenn sie von verschiedenen Müttern stammten. Ausnahmen waren 4 Kinder, die in weiter entfernten Orten zur Schule gingen und dort bei Verwandten wohnten, ein Kind wuchs in einem anderen Haushalt auf. Die Anzahl der Menschen, die im selben Haushalt aßen, lag durchschnittlich bei 10 ± 7 Personen. Die durchschnittliche Servierhäufigkeit der erhobenen Lebensmittel pro Tag, die Hauptsaison sowie der Kalzium- und Phytatgehalt in mg pro 100g Nahrungsmittel sind in den Tabellen 24 und 25 dargestellt.

III. Ergebnisse

Nahrungsmittel	Mahlzeiten		Hauptsaison		Kalzium mg / 100g Nahrung	Phytate
	N	pro Tag	N	Monate		
Getreide						
Mais	19	2,25 (1,5 / 3,0)	20	9 ± 3	6	800
Sorghum	16	0,71 ± 0,67	16	8 ± 4	25	618
Reis	23	0,21 (0,14 / 0,28)	23	8 ± 4	35	917
Hirse	22	0,13 ± 0,11	21	9 ± 4	42	870
Wurzeln und Knollen						
Süßkartoffeln	22	0,22 ± 0,18	20	5 ± 2	28	10
Yam	21	0,18 ± 0,24	13	6 (4 / 7)	8	50
Coco-Yam	21	0,16 ± 0,17	19	4 ± 2	k. D.	k. D.
Cassava	19	0,07 ± 0,11	11	3 (2 / 5)	19	54
Gemüse						
Eierfrüchte	13	0,62 ± 0,68	14	6 ± 3 *	6	0
			11	6 (1 / 7) **		
Okra	14	0,56 (0,25 / 1,00)	12	6 (4 / 7) *	46	91
			8	7 (5 / 11) **		
Blattgemüse						
Baobab-Blätter	11	0,27 (0,04 / 0,57)	4	5 (1 / 11) *	211	42
			4	6 (4 / 11) **		
Alehofo-Blätter	14	0,14 (0,03 / 0,26)	10	6 (3 / 6)	k. D.	k. D.
Rama-Blätter	7	0,13 ± 0,13	6	4 (3 / 4) *	k. D.	k. D.
Ogu-Blätter	12	0,03 ± 0,06	4	5 (3 / 8)	k. D.	k. D.
Bitter-leaf-Blätter	14	0,03 ± 0,04	5	9 ± 5	74	42
allg. tropische Blätter					74	42
Fisch						
Salzwasserfisch	23	0,26 ± 0,24		-	57	k. D.
Süßwasserfisch	21	0,19 ± 0,25	11	6 (5 / 12)	5	0
Fisch, ganz, klein**					1700	k. D.
Fisch, ganz, gross**					41	0
Fleisch						
Rindfleisch	19	0,12 ± 0,12		-	3	0
Hühnerfleisch	19	0,03 ± 0,04		-	7	0
Leguminosen						
Weisse Bohnen	16	0,16 ± 0,18	12	8 ± 4	74	1629
Acishuru-Bohnen	14	0,08 ± 0,09	11	4 ± 3	k. D.	k. D.
Nüsse						
Erdnüsse	14	0,34 ± 0,17	17	4 ± 2 *	92	1760
			7	6 (5 / 12) **		
Sheabutter	12	0,07 ± 0,10	5	4 ± 2	0	0
Obst						
Mangos	2	0,75*	21	3 ± 1	10	20
Orangen	14	0,11 ± 0,19	16	4 ± 4	40	0
Guaven	8	0,28 ± 0,69	18	4 ± 3	20	0

* frisches Nahrungsmittel

Mittelwert ± Standardabweichung

** getrocknetes Nahrungsmittel

Median (25. Perzentile / 75. Perzentile)

k. D. = keine Daten vorliegend

Tabelle 24: Servierfrequenz der Lebensmittel, Hauptsaison und Nährstoffgehalt (1)

III. Ergebnisse

Nahrungsmittel	Mahlzeiten		Hauptsaison		Kalzium mg / 100g Nahrung	Phytate
	N	pro Tag	N	Monate		
Weitere Nahrungsmittel						
Zuckerrohr	12	0,62 (0,34 / 0,73)	10	7 (6 / 8)	1	0
Bonbons	16	0,23 ± 0,49		-	4	0
Biscuits	21	0,28 ± 0,28		-	21	116
Hühnerei	26	0,01 ± 0,03		-	50	0
Öle und Fette						
Butter/Margerine	26	0 ± 0,02		-	6	0
Palmöl	26	1,30 ± 0,98		-	6	0
Erdnussöl	24	0,33 ± 0,66		-	0	0
Getränke						
Milch	26	0,10 ± 0,19		-	115	0
Kunu	16	0,12 ± 0,10	12	11 ± 2	k. D.	k. D.
* frisches Nahrungsmittel			Mittelwert ± Standardabweichung			
** getrocknetes Nahrungsmittel			Median (25. Perzentile / 75. Perzentile)			
k. D. = keine Daten vorliegend						

Tabelle 25: Servierfrequenz der Lebensmittel, Hauptsaison und Nährstoffgehalt (2)

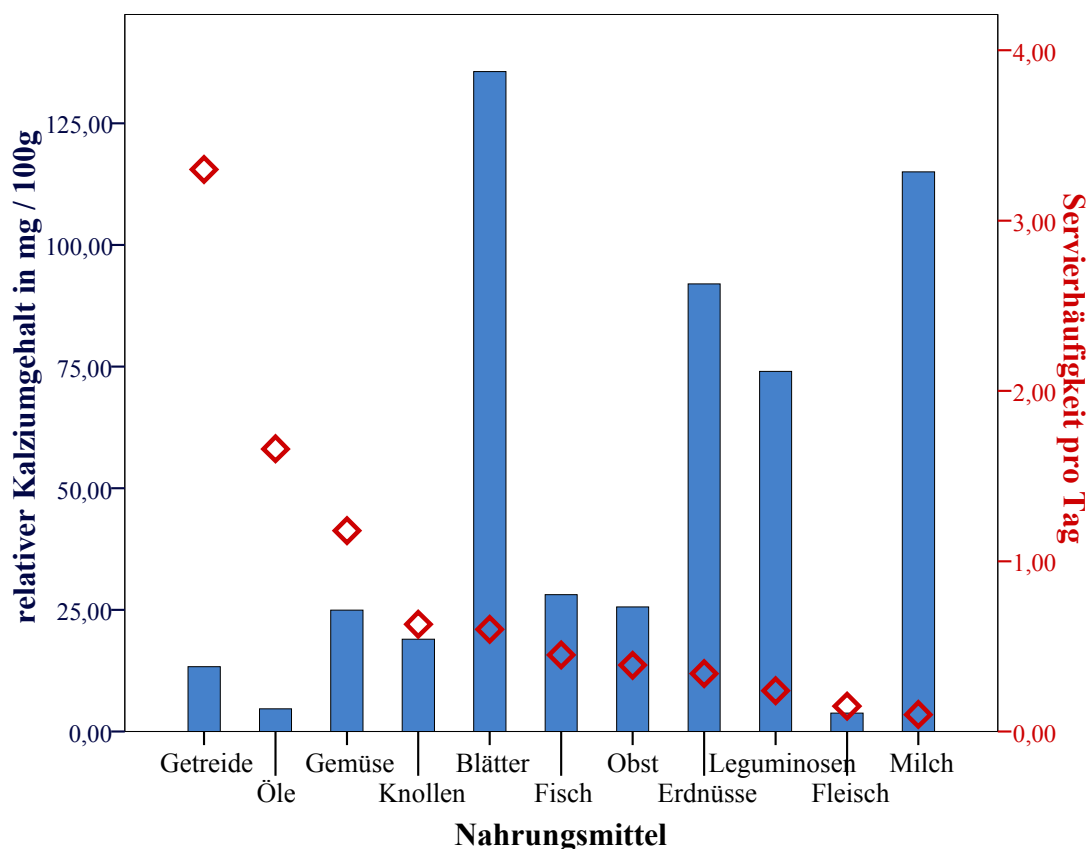


Abbildung 43: Servierfrequenz Nahrungsmittel und relativer Kalziumgehalt

Die Abbildungen 43 und 44 zeigen die Servierhäufigkeit der Nahrungsmittelgruppen mit ihrem zugehörigen relativen Kalziumgehalt.

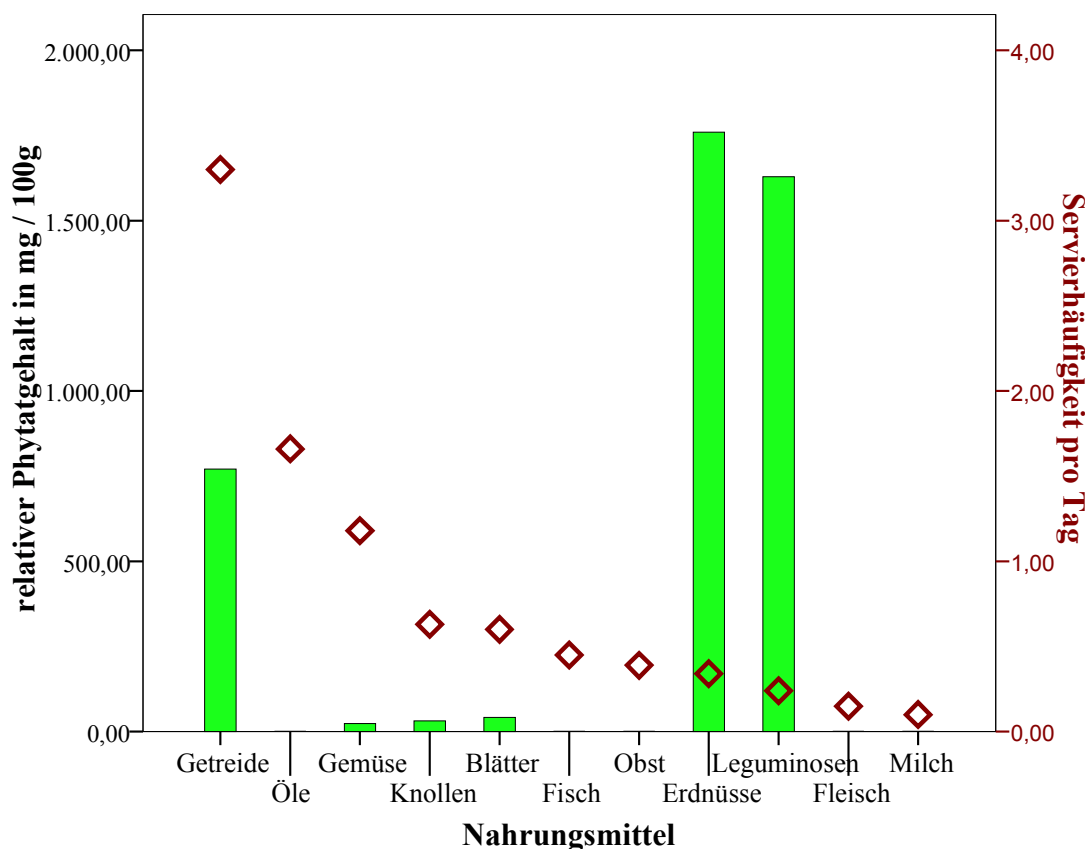


Abbildung 44: Servierhäufigkeit Nahrungsmittel und relativer Phytatgehalt

Die meisten Lebensmittel wurden saisonabhängig verzehrt. Getreide, insbesondere Mais, wurden am häufigsten gegessen. Der Kalziumgehalt von Getreiden ist relativ gering, der Phytatgehalt hoch. Gemüse, Knollen und insbesondere grüne Blätter bildeten wichtige Kalziumquellen. Der Kalziumgehalt von Fisch und Fleisch hängt stark davon ab, ob Gräten bzw. Knochen mit verzehrt werden. In der Studie wurde nicht erhoben, ob Gräten und Knochen mitgekocht oder mitgegessen wurden. Milch bzw. Milchprodukte wurden in der Studienpopulation sehr selten verzehrt.

Eine quantitative Bestimmung der durchschnittlichen Verzehrsmengen erfolgte nur bei ausgewählten Nahrungsmitteln. Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 zusammengefasst. Zusammen mit einer täglichen Standardportion Mais für ein 6-jähriges Kind ergab der Kalziumgehalt dieser Lebensmittel in der Summe ca. 50 mg pro Tag. Für diese Berechnung wurden nur Daten für Fisch ohne Gräten berücksichtigt. Wird der Fisch mit Gräten gegessen, so ist der Kalziumgehalt deutlich höher. Für eine Berechnung der täglichen Kalziumzufuhr fehlen die quantitativen Angaben von Getreiden, Gemüsen, Leguminosen, Obst und grünen Blättern.

Nahrungsmittel	Menge		Nährstoffgehalt			
	N	Mittelwert ± SD (g / Tag)	Kalzium (mg)	Magnesium (mg)	Vitamin D (µg)	Phosphor (mg)
Rindfleisch	22	5 ± 8	0.2	0.8	0.0	6.6
Hühnerfleisch	19	3 ± 5	0.2	0.3	0.0	2.7
Salzwasserfisch*	22	14 ± 16	8.0	4.5	0.0	33.0
Süßwasserfisch*	19	6 ± 11	0.3	0.8	0.4	8.2
Hühnerei	26	1 ± 2	0.5	0.1	0.0	1.7
Orangen	10	13 ± 21	5.2	1.3	0.0	1.8
Guaven	6	11 ± 24	2.2	1.1	0.0	2.8
		(ml / Tag)				
Palmöl	14	16 ± 16	1.0	0.0	0.0	1.1
Erdnussöl	15	5 ± 7	0.0	0.0	0.0	0.0
Kuhmilch	25	13 ± 26	14.9	1.4	0.0	12.0
Gesamt			32.5	10.3	0.4	69.9
Standardportion Maisbrei pro 6-jähriges Kind pro Tag:						
Maismehl		285	17.1	362.0	0.0	686.8

*Daten für Fisch ohne Gräten

Tabelle 26: Verzehrsmengen und Nährstoffgehalt

Insgesamt 9 der 26 Familien berichteten über das Auftreten von Wassermangel, 7 Familien über Nahrungsmangel (Abbildung 45). Wassermangel trat in den Monaten vor der Regenzeit auf. Ein Nahrungsmittelmangel trat zeitlich versetzt während der Regenzeit auf, bevor geerntet werden konnte.

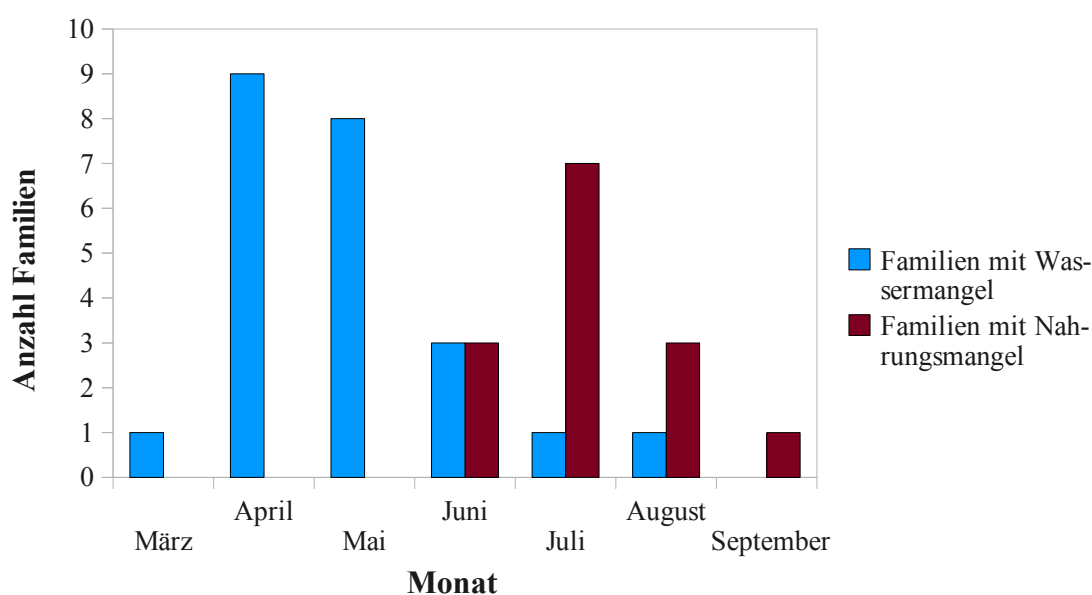


Abbildung 45: Wasser- und Nahrungsmangel der Familien im Jahresverlauf

9. Genetik

Von 26 Familien wurden Stammbäume erstellt. Insgesamt 8 Eltern aus 6 Familien hatten Rachitissymptome in der Vergangenheit gehabt. Im Folgenden werden 4 Familien vorgestellt.

9.1 Familie 1

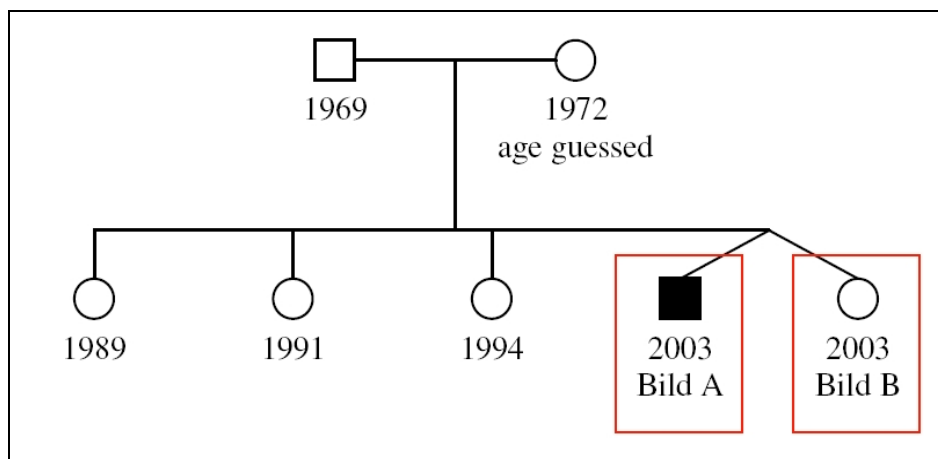


Abbildung 46: Stammbaum Familie 1

Familie 1 war von der Ethnie der Gbagyi und wohnte in dem Dorf Rido. Der Stammbaum der Familie ist in Abbildung 46 dargestellt. Die beiden jüngsten Kinder waren heterozygote Zwillinge. Bild A (Abbildung 48) zeigt den ersten männlichen Zwillings, der Rachitissymptome und pathologische Serumergebnisse zeigte (Tabelle 27). Bild B (Abbildung 49) zeigt seine Zwillingsschwester, die in die Kontrollgruppe eingeteilt worden war und weniger auffällige Serumwerte aufwies. Mangels ausreichender Brustmilch hatte die Mutter ihrem Zwillingsson bevorzugt Brustmilch gegeben, die Zwillingsschwester erhielt nur

- weiblich, asymptotisch
- männlich, asymptotisch
- männlich, symptomatisch
- ? männlich, fragl. symptomatisch
- / männlich, verstorben
- × männlich, fremdanamnestisch
- asymptotisch

Abbildung 47: Legende

Familie 1		
Serumwerte	A	B
Kalzium (mmol/L)	2.14	2.28
Phosphat (mmol/L)	1.24	1.59
25-(OH)-Vit. D ₃ (nmol/L)	54	55
1,25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (pmol/L)	684	560
PTH (pmol/L)	27.4	12

Tabelle 27: Serumwerte Familie 1



Abbildung 48:
Familie 1, Bild A



Abbildung 49:
Familie 1, Bild B

wenig Brustmilch und wurde hauptsächlich mit Néstle NAN® Flaschennahrung ernährt. Die Brustmilch nigerianischer Mütter enthielt in einer Studie $4,65 \pm 1,03$ mmol Kalzium / Liter (Thacher et al. 2006c), Néstle NAN® Milch enthält 10,23 mmol Kalzium / Liter.

9.2 Familie 2

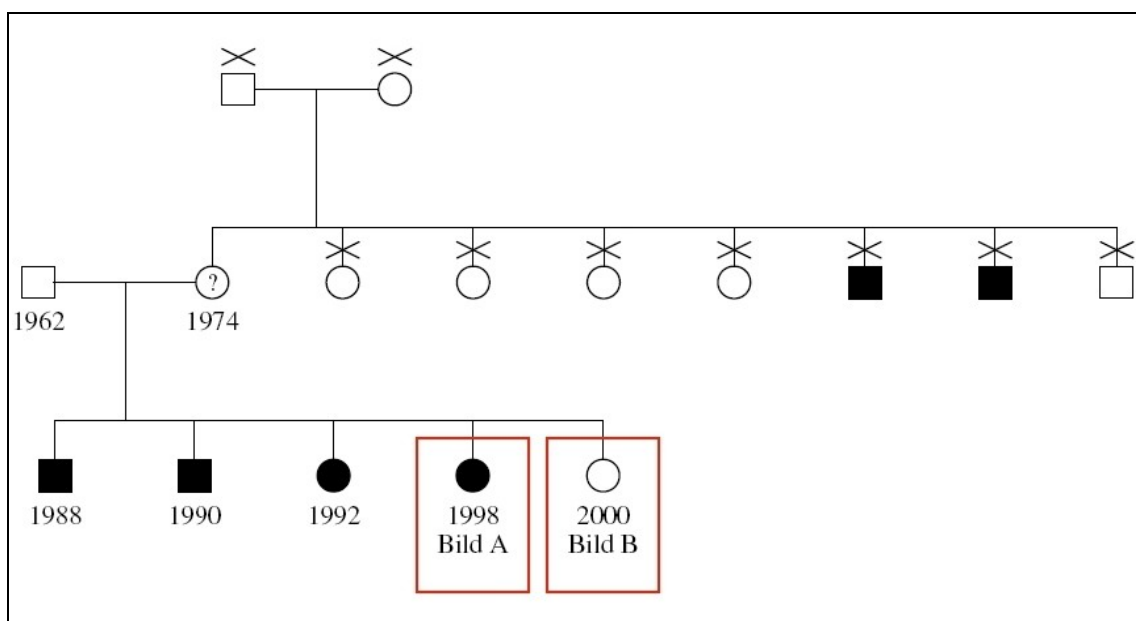


Abbildung 50: Stammbaum Familie 2

III. Ergebnisse

Familie 2 gehörte der Ethnie der Gbagyi an und wohnte im Dorf Poko. Der Stammbaum der Familie ist in Abbildung 50 dargestellt. 4 der 5 Kinder zeigten ausgeprägte Symptome, die jüngste Tochter wurde als Kontrolle eingeteilt. Bild A (Abbildung 51) zeigt das vierte Kind der Familie. Das Mädchen hatte ausgeprägte Symptome, sowie pathologische Serumergebnisse (Tabelle 28). Bild B (Abbildung 52) zeigt ihre jüngere Schwester, die klinisch und laborchemisch unauffällig war. Die Mutter der Familie hatte fragliche Rachitissymptome in ihrer Kindheit gehabt, zwei ihrer Brüder hatten Rachitissymptome gezeigt.

Familie 2		
Serumwerte	A	B
Kalzium (mmol/L)	1.75	2.43
Phosphat (mmol/L)	1.06	2.21
25-(OH)-Vit. D ₃ (nmol/L)	40	45
1,25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (pmol/L)	578	383
PTH (pmol/L)	31	6.9
ALP (U/L)	539	344

Tabelle 28: Serumwerte Familie 2



Abbildung 51:
Familie 2, Bild A



Abbildung 52:
Familie 2, Bild B

9.3 Familie 3

Familie 3 stammte aus Telele und gehörte zur Ethnie der Gbagyi. Der Stammbaum ist in Abbildung 53 dargestellt. Alle Fälle waren unter den Kindern der ersten Frau zu finden. Laut ihrer Aussage hatte eines ihrer Kinder stark ausgeprägte Rachitissymptome gezeigt und war dreijährig an „Rachitis“ verstorben.

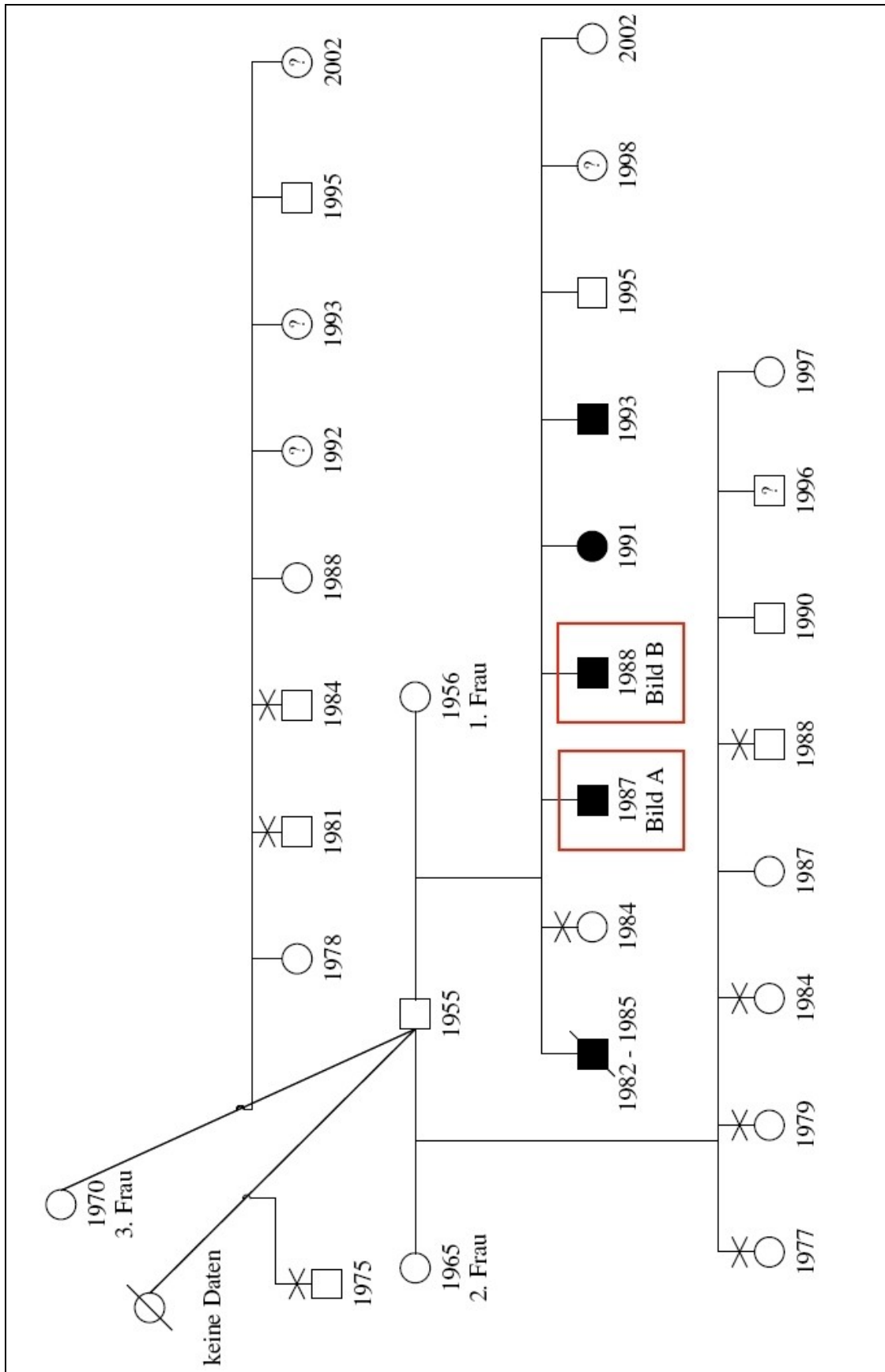


Abbildung 53: Stammbaum Familie 3

III. Ergebnisse

Unter den Kindern der 2. und 3. Frau waren viele ältere Kinder im Erwachsenenalter, die zum Großteil nicht anwesend waren. Unter den jüngeren Kindern waren einige fragliche Fälle. Bild A (Abbildung 54) zeigt den 3. Sohn, Bild B (Abbildung 55) den 4. Sohn der ersten Frau. Der 3.

Sohn (Bild A) hatte Rachitis gehabt und war einer orthopädischen Operation unterzogen worden, seine Serumwerte waren normalisiert (Tabelle 29). Der 4. Sohn (Bild B) zeigte deutliche Symptome und pathologische Serumwerte.

Serumwerte	Familie 3	
	A	B
Kalzium (mmol/L)	2.26	2.2
Phosphat (mmol/L)	1.16	1.48
25-(OH)-Vit. D ₃ (nmol/L)	57	47
1,25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (pmol/L)	212	420
PTH (pmol/L)	9.18	25.1
ALP (U/L)	99	261

Tabelle 29: Serumwerte Familie 3



*Abbildung 54:
Familie 3, Bild A*



*Abbildung 55:
Familie 3, Bild B*

9.4 Familie 4

Familie 4 gehörte der Ethnie der Kadara an und lebte in Nachbarschaft zu Familien aus der Ethnie der Gbagyi zusammen in dem Dorf Kakura. Die Lebensbedingungen und das Umfeld glich denen der Gbagyi. Der Stammbaum ist in Abbildung 56 dargestellt.

Alle Familienmitglieder und Verwandten gehörten zur Kadara-Ethnie, es hatten keine Mischehen zwischen Gbagyi und Kadara stattgefunden.

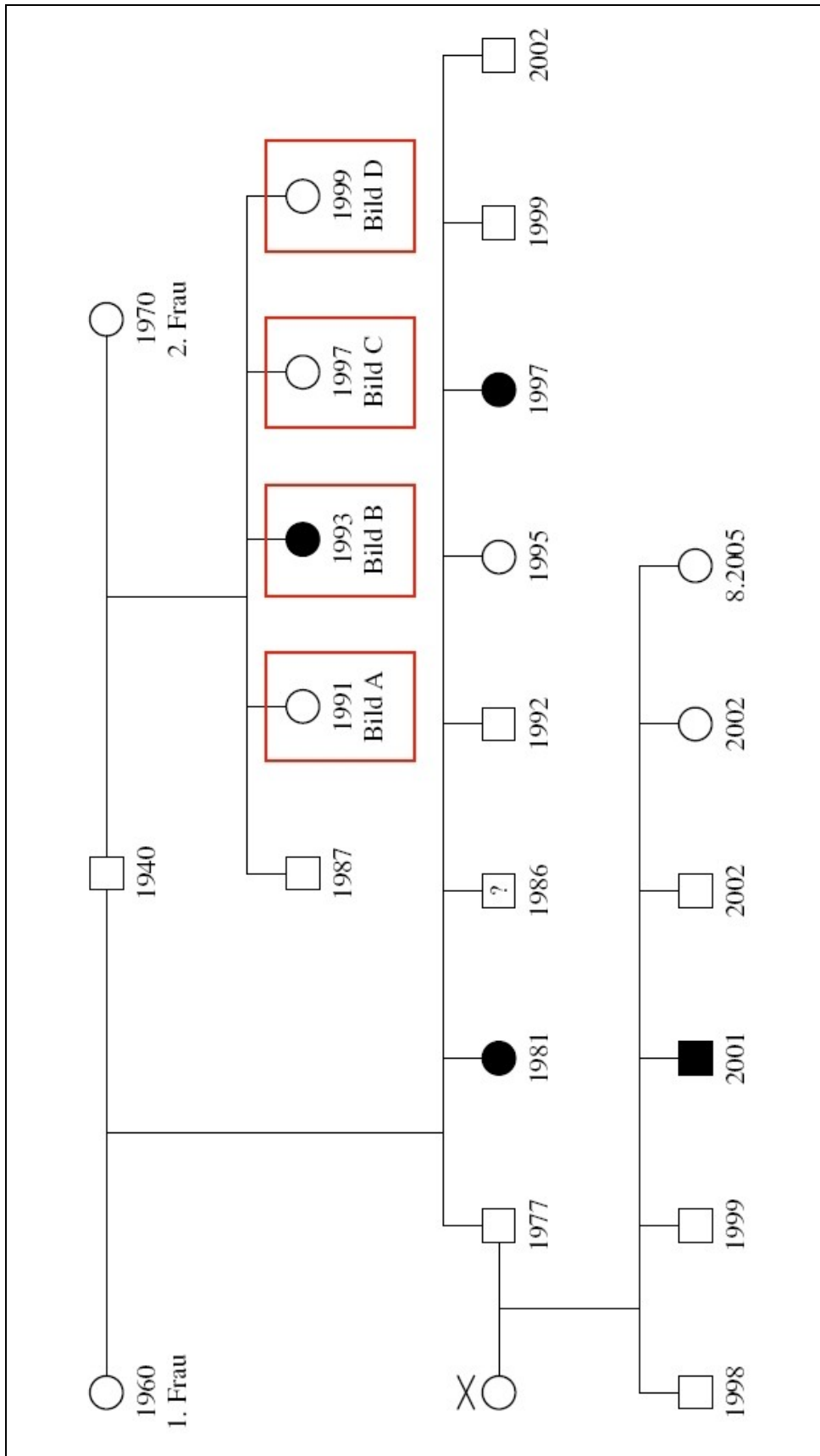


Abbildung 56: Stammbaum Familie 4

III. Ergebnisse

Die Bilder A bis D (Abbildungen 57 bis 60) zeigen die 2. bis 4. Töchter der zweiten Frau. Die 3. Tochter (Bild B) hatte schwer ausgeprägte Symptome und pathologische Serumwerte (Tabelle 30). Sie war orthopädisch operiert worden und hatte postoperativ mehrere Spontanfrakturen erlitten, die aufgrund aufgebrauchter Finanzen der Familie nicht mehr behandelt worden waren. Die Töchter von Bild A, C und D waren in die Kontrollgruppe eingeteilt worden. Trotz fehlender Symptome zeigten die 2. und die 4. Tochter (Bilder A und D) pathologische Serumergebnisse (Tabelle 30).

Serumwerte	Familie 4			
	A	B	C	D
Kalzium (mmol/L)	2.05	1.86	2.16	1.96
Phosphat (mmol/L)	2.02	1.36	1.81	1.4
25-(OH)-Vit. D ₃ (nmol/L)	41	22	40	34
1,25-(OH) ₂ -Vit. D ₃ (pmol/L)	590	420	362	492
PTH (pmol/L)	25.9	40	12.1	41

Tabelle 30: Serumwerte Familie 4



Abbildung 57:
Familie 4, Bild A



Abbildung 58:
Familie 4, Bild B



Abbildung 59:
Familie 4, Bild C



Abbildung 60:
Familie 4, Bild D

10. Umweltfaktoren

Laut Aussage von vielen Menschen der lokalen Bevölkerung waren Rachitisfälle vor 20-30 Jahren selten in der Region gewesen. Erst über die Jahre hinweg war die Fallzahl sprunghaft angestiegen. Auf die Frage nach eigenen Erklärungen zur Entstehung der vielen Rachitisfälle hatten die meisten Eltern der betroffenen Kinder keine Antworten zu bieten. Einige wenige machten einen Fluch oder böse Geister verantwortlich.

10.1 Veränderungen der Umwelt in den letzten 20-30 Jahren

Auf die Frage nach Veränderungen in der Umwelt wurden von fast allen Familien mehrere Entwicklungen benannt. Nur eine der befragten Familie gab an, das sich nichts in der Umwelt geändert habe. Das Wetter betreffend hatten viele eine seit den letzten 20 Jahren gesunkene Niederschlagsmenge und eine gestiegene Wasserknappheit registriert. Ein Grossteil der Familien berichtete, dass die Ackerböden weniger fruchtbar seien. Sie müssten jetzt in steigendem Mass Kunstdünger einsetzen, um die gleichen oder womöglich sogar weniger Erträge als zu Zeiten ihrer Kindheit zu erbringen. In früheren Zeiten sei kein Kunstdünger oder Kuhdung verwendet worden. Weiterhin wurde beobachtet, das der Boden durch Erosion an Qualität eingebüsst hatte. Viele berichteten über Ernteeinbussen durch den pflanzlichen Parasiten *Striga hermonthica*, der sich kontinuierlich ausgebreitet hatte. Die Beobachtung wurde geteilt, dass immer weniger oder keine Bäume mehr in der Gegend vorhanden waren. Zudem wurde berichtet, dass im Busch weniger Wildtiere lebten. In den Flüssen seien auch weniger Fische als noch zu früheren Zeiten. Weiterhin wurde beobachtet, dass die Bevölkerungszahl angewachsen war. Damit einhergehend gebe es jetzt weniger Frieden in der Region.

10.2 Veränderungen in der Ernährung

Die meisten Eltern gaben mehrere Unterschiede in der Ernährung zu Zeiten ihrer Kindheit und der Ernährung ihrer Kinder an. 5 Familien sahen keine Veränderung in der Ernährung. In 3 dieser Familien hatte ein Elternteil früher selbst Rachitissymptome gezeigt. Insgesamt lagen in 6 von 24 Familien Eltern mit Rachitissymptomen in ihrer Kindheit vor. Viele Familien gaben an, dass sie im Gegensatz zu früheren Zeiten mehr Mais als Guinea Corn (Sorghum) verzehren. Mais sehe besser aus und schmecke besser. Dieser Trend war nicht in allen Familien nachweisbar. Durch den Einsatz von Mühlen und Sieben aßen manche Familien weniger Vollkornmais, auch diese Entwicklung hatte

nicht bei allen untersuchten Studienteilnehmern stattgefunden. Manche Eltern gaben an, dass jetzt mehr Reis verzehrt werde. Es wurde berichtet, dass in der Kindheit der Eltern keine Biskuits oder Süßigkeiten zur Verfügung gestanden hätten. Suppenwürze und Palmöl hätte es nicht gegeben. Weiterhin sei die Auswahl an Feldfrüchten geringer gewesen. Viele Familien erklärten, dass sie jetzt weniger Fleisch und Fisch zur Verfügung hatten. Einige gaben an, dass in früheren Zeiten die Nahrungsmittel länger gekocht wurden. Manche gaben an, dass sie kein mit Asche versetztes Wasser mehr zum Kochen verwenden würden. Weiterhin wurde die Beobachtung gemacht, dass die Nahrung weniger sättigend sei. Heute müssten sie mehr als 3 Mal täglich essen, früher hätten weniger Mahlzeiten gereicht, um gesättigt zu bleiben. Eine Familie aus der Stadt mit nur wenig eigener Landwirtschaft berichtete, ihre Ernährung sei schlechter geworden, weil sie weniger Geld zur Verfügung hatten. Zudem seien die Lebensmittel teurer geworden.

11. Epidemiologie

Zur Zeit der Studierhebung im Jahr 2005 waren anfangs ca. 150, im Verlauf der Studie ca. 250 Rachitisfälle im Einzugsgebiet der Hilfsorganisation HVC bekannt. Juli 2008 war die Zahl auf über 700 erfasste Fälle angestiegen. Demographische Daten über die Population in dem untersuchten Gebiet waren nicht verfügbar, eine eigene epidemiologische Erhebung war im Rahmen dieser Studie leider nicht möglich. Auffällig war, dass die Rachitisfälle nicht homogen in der Region verteilt waren. Sie traten in Clustern konzentriert in bestimmten Dörfern auf. Trotzdem waren in dem Einzugsgebiet von HVC regionale Unterschiede in der Erkrankungsichte schwer einzuordnen, da die Gebiete unterschiedlich von der Hilfsorganisation frequentiert wurden. Der Grad an Kontakt zu der lokalen Bevölkerung variierte stark. Dieser Faktor hatte einen grossen Einfluss auf die Erfassung der Rachitisfälle in einer Region.

IV. Diskussion

Bei der Knochenerkrankung der betroffenen Studienteilnehmer handelt es sich um Rachitis. Die deutlich ausgeprägten Symptome in Verbindung mit einer Hypokalzämie, Hypokalziurie und erhöhten Serumspiegeln von 1,25-Vit. D und PTH entsprechen der Kalzium-defizienten Form, wie bereits in Nigeria beschrieben (Okonofua et al. 1991, Oginni et al. 1996a+b, Thacher et al. 2000). Zur Ätiologie der Kalzium-defizienten Rachitis existieren viele Hypothesen, bisher wurde noch keine definitive Erklärung für den offensichtlich grösseren Kalziummangel der betroffenen Kinder gefunden. In keiner der Studien wurden symptomatische Kinder mit ihren gesunden Geschwistern verglichen, um Risikofaktoren zu identifizieren. Die vorliegende Studie beschreibt signifikante Unterschiede zwischen den Geschwistern in der Fall- und Kontrollgruppe.

1. Reflektion der Methoden

Die aufwendige Vorgehensweise, die Familien in ihren Dörfern aufzusuchen, bewährte sich. Nur auf diese Weise war es möglich, einen Grossteil der Familien in die Studie einzubeziehen. Ein weiterer Vorteil war der direkte Einblick der Untersucher in das Lebensumfeld der Studienteilnehmer. Die Verarbeitung der Blutproben direkt vor Ort sowie die Verwendung von Trockeneis in Kombination mit vakuumisolierten Kühlboxen konnten eine hohe Qualität der gewonnenen Proben sicherstellen.

Während der Laborarbeit traten bei der Bestimmung des Hämatokrits Probleme auf, da einige Kapillaren geronnenes Blut enthielten und nicht ausgewertet werden konnten. Wahrscheinlich waren sie beim Verschliessen der Kapillarenenden mit dem Bunsenbrenner zu stark erhitzt worden. Mangels lokaler Ressourcen war eine alternative Methode zum Verschliessen der Kapillaren nicht möglich. Eine Untersuchung des Hämatokrits war vor Antritt der Reise nicht geplant gewesen, daher waren die notwendigen Materialien nicht aus Europa mitgebracht worden. Aufgrund einer fehlgeschlagenen Hämatokritbestimmung wurden 5 Kinder, wegen eines zu niedrigen Hämatokrits 10 Kinder von 1-3 Jahren ausgeschlossen. Dadurch war diese Altersgruppe mit insgesamt 4 Fällen und 3 Kontrollen in der Studie deutlich unterrepräsentiert. Zudem entspricht der Ausschluss anämischer Kinder einem Bias, da in Studien ein Zusammenhang zwischen Eisen- und Vitamin-D-Mangel gezeigt wurde (Grindulis et al.

1986, Heldenberg et al. 1992).

In der vorliegenden Studie war es nicht möglich, Röntgenuntersuchungen durchzuführen. Somit konnte bei den Studienteilnehmern nicht zwischen aktiver und nicht-aktiver Rachitis differenziert werden. Es zeigte sich, dass die Laborergebnisse der eigenen Studie den Ergebnissen der zwei grössten nigerianischen Rachitisstudien ähnlich waren. In diesen Studien waren nur Fälle mit aktiver Rachitis eingeschlossen worden (Oginni et al. 1996b, Thacher et al. 1999). Aufgrund der Schmerzsymptomatik der betroffenen Kinder und der geringen Unterschiede in den Laborergebnissen im Vergleich zu den oben genannten Studien ist anzunehmen, dass die meisten Fälle der eigenen Studie eine aktive Rachitis aufwiesen.

Während der Durchführung der Studie wurden unbeabsichtigt zwei Fragebögen für einen Studienteilnehmer im Abstand von 24 Tagen ausgefüllt. Dabei führten zwei verschiedene Personen die Anamnese durch. Die Auswertung zeigte zum Teil grosse Differenzen in der Anamnese derselben Mutter. Ihre Antworten waren besonders unterschiedlich, wenn Zahlen- oder Zeitangaben verlangt worden waren. Beispielsweise hatte sie den Zeitpunkt des Abstillens mit 24, danach mit 18 Monaten angegeben. Am meisten differierten die Antworten zu Fieberkrämpfen. Im ersten Fragebogen waren mehrmalige Krämpfe im Alter von 4 Jahren beschrieben, im zweiten Bogen ein einmaliger Krampf im 7. Lebensmonat. Fragen zur Kindesentwicklung waren im ersten Fragebogen mit plausiblen Zeitangaben ausgefüllt, bei der zweiten Befragung hatte die Mutter angegeben, dass sie sich nicht mehr an die Zeiten erinnern könne. Die erhobenen Daten zur klinischen Untersuchung sowie alle gemessenen Parameter waren zum grossen Teil übereinstimmend. Die unterschiedlichen Angaben der oben genannten Mutter könnten auch zum Teil durch die verschiedenen Fragesteller bzw. Übersetzer bedingt gewesen sein, da sie die Antworten beeinflussen konnten.

Während der Anamnesen war aufgefallen, dass viele der befragten Eltern Probleme mit Zeitangaben hatten. Obwohl der wöchentlich stattfindende Markt einen gewissen Zeitmaßstab darstellte, waren Fragen über grössere oder länger zurückliegende Zeitintervalle für die meisten Eltern mit Unsicherheit verbunden. Somit muss davon ausgegangen werden, dass die Zeitangaben der Eltern nur bedingt korrekt waren. Wichtiger als die Zeitangaben in absoluten Zahlen war die Beobachtung der Eltern, ob Unterschiede zwischen ihren Kindern vorlagen. Diese Informationen müssten verlässlicher gewesen sein.

2. Diskussion der Ergebnisse

2.1 Die Gruppe der fraglichen Fälle

Die Auswertung zeigte, dass die Ergebnisse aus der Gruppe der fraglichen Fälle und der Kontrollgruppe sich kaum unterschieden. Die einzigen signifikanten Unterschiede waren deutlich höhere Z-Scores für Weight-for-age- und BMI-for-age in der Gruppe der fraglichen Fälle. Die Ursache für die beobachtete Differenz blieb unklar. Eine von höherem BMI und Gewicht der Kinder beeinflusste klinische Untersuchung, die nachfolgend zu einer fehlgeleiteten Gruppeneinteilung führte, ist unwahrscheinlich. 10 der 16 fraglichen Fälle waren aufgrund von Schmerzen eingeteilt worden, 3 weitere Kinder aufgrund eines Interkondylen- oder Malleolenabstands von 5 cm.

Wegen fehlender sonstiger Unterschiede zwischen den fraglichen Fällen den Kontrollen werden im Folgenden nur noch die Ergebnisse aus Fall- und Kontrollgruppe diskutiert.

2.2 Fall- und Kontrollgruppe

a) Geschlechterverteilung

Die Fallgruppe der vorliegenden Studie setzte sich aus 22 Jungen (41,5%) und 31 Mädchen (58,5%) zusammen. Im Vergleich zur Geschlechterverteilung in der Kontrollgruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,84$). Von allen Kindern aus den teilnehmenden Familien waren 45% männlich und 55% weiblich. Von 123 Fällen einer Studie aus Jos waren ebenfalls weniger Jungen (44,7%) als Mädchen (55,3%) eingeschlossen (Thacher et al. 2000). Eine andere grössere Rachitisstudie aus Nigeria wies 21 männliche (47,7%) und 23 weibliche (52,3%) Fälle auf (Oginni et al. 1996b). In einer kleineren Studie waren 15 Fälle männlich (75%) und 5 Fälle weiblich (25%). Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass ein männliches Geschlecht stärker für Rachitis prädestiniert sei (Laditan & Adeniyi 1975). Diese These wird durch die neueren Daten nicht mehr unterstützt.

b) Anamnesen

In der Literatur ist beschrieben, dass die Vitamin-D-Mangel-Rachitis am häufigsten zwischen dem 3. und 18. Lebensmonat auftritt. Die Kalzium-defiziente Rachitis zeigt einen späteren Krankheitsbeginn. In Nigeria wurde die höchste Prävalenz der aktiven Form um das 4. Lebensjahr herum beobachtet. In Südafrika wurde die aktive Rachitis bei

Kindern von 4-16 Jahren beschrieben (Pettifor 2004). In der vorliegenden Studie konnte keine Prävalenz ermittelt werden, da nicht zwischen aktiver und inaktiver Rachitis unterschieden wurde. Der Altersdurchschnitt in der eigenen Fallgruppe lag im Median bei 8 Jahren, in einer grösseren Studie aus Jos bei 46 Monaten (Thacher et al. 2000).

Der Zeitpunkt, an dem die Eltern Symptome bei ihren Kindern bemerkten, unterschied sich nur wenig von der Studie aus Jos. In der vorliegenden Studie wurden Schmerzen im Median im 24. Lebensmonat, Deformitäten im Median im 31. Lebensmonat bemerkt. In Jos fielen den Eltern im Median im 20. Lebensmonat Rachitissymptome auf (Thacher et al. 2000).

Auffällig in den eigenen Ergebnissen war, dass schmerzhaftes Gehen bei weiblichen Fällen signifikant häufiger auftrat (bei 14 von 21 Jungen gegenüber 28 von 31 Mädchen, $p = 0,034$). Dies könnte auch darauf zurückzuführen sein, dass die Jungen ihre Schmerzen in der Anamnese verschwiegen.

Ein Hinweis auf einen früheren Krankheitsbeginn der Kalzium-defizienten Rachitis ist die Beobachtung, dass betroffene Kinder erst später das Laufen lernten. In der eigenen Studie lernten die Kinder aus der Fallgruppe durchschnittlich mit 18, aus der Kontrollgruppe mit 16,2 Monaten das Laufen, der Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p = 0,191$). In der Studie aus Jos lag eine signifikante Differenz zwischen durchschnittlich 14 Monaten in der Fall-, und 12 Monaten in der Kontrollgruppe vor.

Die durchschnittliche Stilldauer in der vorliegenden Studie betrug in allen Gruppen 20 Monate. Sie lag damit auf dem Niveau des nationalen Durchschnitts, der 1999 im ländlichen Nigeria 19 Monate betrug (WHO 2000). Im Gegensatz zu diesem Ergebnis betrug die Stilldauer in der Studie aus Jos bei den Fällen durchschnittlich 16, bei den Kontrollen 17,3 Monate, der Unterschied war signifikant (Thacher et al. 2000).

Wie in einer neueren Studie aus Jos (Thacher et al. 2006c) lagen in der eigenen Studie für den durchschnittlichen Zeitpunkt des Zufütterns keine signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe vor.

Eine interessante Beobachtung in der vorliegenden Studie war das Fallbeispiel des dizygoten symptomatischen Zwillings (siehe Kapitel Genetik im Ergebnisteil), der im Gegensatz zu seiner asymptomatischen Zwillingschwester bevorzugt gestillt worden war. Die einwirkenden Umweltfaktoren waren bei beiden gleich, die einzigen verschiedenen Faktoren waren ihr unterschiedlicher Genotyp und der unterschiedliche Kalziumgehalt ihrer Säuglingsnahrung. Die Beobachtung unterstützt Thachers

Hypothese, dass ein reduzierter Kalziumgehalt der Muttermilch zu einer Rachitis prädisponieren kann (Thacher et al. 2006c).

In vorliegender Studie fand sich ein fast signifikanter Hinweis ($p = 0,076$) auf ein häufigeres Auftreten von Fieberepisoden in der Fallgruppe. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen mehrerer Studien aus Äthiopien, die Rachitis mit einem gehäuften Auftreten von Infektionen des Kindesalters assoziierten (Muhe et al. 1997).

Gastrointestinale Infektionen könnten mit einer verminderten intestinalen Absorption von Kalzium assoziiert sein. In der eigenen Studie traten Diarrhoe und Erbrechen bei Fällen wie Kontrollen selten auf, es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch in früheren Rachitisstudien fanden sich keine Hinweise auf gastrointestinale Infektionen. Den Untersuchern fiel dennoch eine hohe Prävalenz von Wurmerkrankungen in der gesamten Studienbevölkerung auf. Parasitäre Infektionen im Zusammenhang mit einer verminderten Kalziumabsorption sind nicht in der Literatur beschrieben. Insgesamt gesehen war eine durch Infektionen hervorgerufene, asymptomatisch verlaufende gastrointestinale Störung der untersuchten Kinder unwahrscheinlich.

Die Prävalenz von Krampfanfällen war bei Fällen wie Kontrollen aus der vorliegenden Studie gleich, dies bestätigt die Beobachtung früherer Studien (Akpede et al. 1999). In der Fallgruppe fanden die Krampfanfälle durchschnittlich in einem späteren Zeitraum statt, der Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p = 0,089$ für den Zeitpunkt des ersten und $p = 0,077$ für den Zeitpunkt des letzten Krampfanfalls).

Ein verspätetes Durchbrechen der Zähne, Zahnschmelzveränderungen und Karies sind bereits als Rachitissymptome beschrieben worden (Wharton & Bishop 2003, Oginni et al. 2003). In der vorliegenden Studie lagen erodierte Zähne signifikant häufiger in der Fallgruppe als in der Kontrollgruppe vor ($p = 0,041$), der Kariesbefall der Zähne unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,183$). Innerhalb der Fallgruppe wurde weiterhin beobachtet, dass Mädchen im Vergleich zu Jungen eine stärker ausgeprägte Zahnerodierung aufwiesen ($p = 0,02$).

15 ausnahmslos der Fallgruppe zugehörige Kinder zeigten einen verspäteten Durchbruch der Milchzähne bzw. der permanenten Zähne ($p < 0,001$). Mit durchschnittlich 7 Monaten war der Zeitpunkt des ersten durchbrechenden Zahns jedoch in allen Gruppen im Normbereich gewesen. Eine Erklärung könnte sein, dass die betroffenen Kinder erst nach dem ersten Lebensjahr eine Rachitis entwickelten.

c) Laborergebnisse

In der Fallgruppe der vorliegenden Studie lagen signifikant niedrigere Serumwerte von Kalzium ($p < 0,001$), Phosphat ($p = 0,001$) und 25-Vit. D ($p < 0,001$) sowie signifikant höhere Serumwerte für ALP ($p < 0,001$), PTH ($p < 0,001$) und 1,25-Vit. D ($p = 0,007$) als in der Kontrollgruppe vor. Diese Konstellation ist in den Ergebnissen der zwei grössten nigerianischen Rachitisstudien aus Ile-Ife und Jos wiederzufinden (Oginni et al. 1996b, Thacher et al. 2000). Die in der vorliegenden Studie ermittelten 1,25-Vit.-D-Serumspiegel (Median Fälle 442, Kontrollen 347 pmol/l) lagen im Verhältnis höher als die Ergebnisse aus Jos (Mittelwert Fälle 322, Kontrollen 278 pmol/l; Thacher et al. 2000), aber niedriger als die Ergebnisse aus Ile-Ife (Fälle Mittelwert 676, Kontrollen 396 pmol/l; Oginni et al. 1996b).

Die eigenen Ergebnisse für Serum-25-Vit. D (Median Fälle 46, Kontrollen 57 nmol/l) waren im Verhältnis ebenfalls höher als in Jos (Median Fälle 32, Kontrollen 50 nmol/l; Thacher et al. 2000) und niedriger als in Ile-Ife (Mittelwert Fälle 43,2, Kontrollen 63,2 nmol/l; Oginni et al. 1996b). Die PTH-Serumspiegel lagen in der eigenen Studie (Mittelwert Fälle 24,77, Kontrollen 13,99 pmol/l) im Verhältnis höher als in Jos (Median Fälle 20, Kontrollen 12 pmol/l; Thacher et al. 2000) und Ile-Ife (Mittelwert Fälle 5,66, Kontrollen 1,17 pmol/l; Oginni et al. 1996b). Die eigenen Ergebnisse für Serum-Kalzium (Median Fälle 1,9, Kontrollen 2,19 mmol/l) waren im Verhältnis niedriger als in Jos (Mittelwert Fälle 1,93, Kontrollen 2,24 mmol/l; Thacher et al. 2000) und Ile-Ife (Mittelwert Fälle 2,08, Kontrollen 2,34; Oginni et al. 1996b). Phosphat im Serum wies in der eigenen Studie (Median Fälle 1,47, Kontrollen 1,68 mmol/l) im Verhältnis höhere Werte auf als in Ile-Ife (Mittelwert Fälle 1,11, Kontrollen 1,34 mmol/l; Oginni et al. 1996b) und niedrigere Werte als in Jos (Mittelwert Fälle 1,67, Kontrollen 1,92 mmol/l; Thacher et al. 2000). In der vorliegenden Studie lagen die Kalziumspiegel im Urin mit durchschnittlich 0,05 mmol/l in der Fall- und 0,12 mmol/l in der Kontrollgruppe deutlich unter den Normalwerten (2,5-10 mmol/l). In drei weiteren nigerianischen Studien sind ähnliche Ergebnisse beschrieben worden (Oginni et al. 1996a, Thacher et al. 2000, Graff et al. 2004). Im Gegensatz zu der Studie von Thacher et al. war in der eigenen Studie der durchschnittliche Urin-Kalzium/Urin-Kreatinin-Quotient der Fallgruppe nicht signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, sondern fast gleich.

In der vorliegenden Studie hatten nur 6 Kinder mit Rachitis (11,3% der Fälle) und ein

Kind mit fraglicher Rachitis (6,3% der fraglichen Fälle) 25-Vit.-D-Serumwerte unter 30nmol/l, was der Definition eines Vitamin-D-Mangels entsprechen würde. Trotzdem könnte bei einem grösseren Anteil der Kinder ein relativer Vitamin-D-Mangel vorliegen. Thacher et al. zeigten, dass bei der Kalzium-defizienten Rachitis trotz per Definition ausreichenden 25-Vit.-D im Serum höhere Spiegel benötigt werden, um der Situation angepasste optimale 1,25-Vit.-D-Spiegel zu erhalten (Thacher et al. 2006b). Innerhalb der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie wiesen Mädchen signifikant niedrigere 25-Vit.-D-Spiegel im Serum auf ($p = 0,028$), in den anderen Gruppen waren die Unterschiede nicht signifikant. Diese Beobachtung könnte ein Hinweis auf geschlechterbedingte Unterschiede im Vitamin-D-Stoffwechsel sein.

Eine auffällige Kombination hoher 1,25-Vit.-D- und niedriger 25-Vit.-D-Spiegel bei den Rachitisfällen der eigenen Studie wurde in mehreren Studien über die Kalzium-defiziente Rachitis aus Nigeria (Oginni et al. 1996a+b, Walter et al. 1997, Thacher et al. 2000, Graff et al. 2004) und Bangladesch (Fischer et al. 1999) beschrieben. Die Autoren führten diese Beobachtung auf einen verstärkten Abbau von 25-Vit. D zurück. Im Tierversuch induzierten erhöhte Serumspiegel von 1,25-Vit. D bei Ratten einen verstärkten hepatischen Abbau von 25-Vit. D zu polaren Metaboliten, die biliär ausgeschieden wurden (Halloran et al. 1986, Clements et al. 1987). Auch am Menschen wurde der Effekt einer verminderten Halbwertszeit von 25-Vit. D beobachtet (Clements et al. 1992). Einen indirekten Hinweis, dass dieser Pathomechanismus für die reduzierten Serumwerte von 25-Vit. D bei der Kalzium-abhängigen-Rachitis verantwortlich sein könnte, lieferten Thacher et al. Eine Monotherapie der Rachitispatienten mit Kalzium führte über eine Senkung von Serum-1,25-Vit. D zu einer Erhöhung von Serum-25-Vit. D, ohne dass die Patienten zusätzlich Vitamin D erhalten hatten (Thacher et al. 1999). In der Fallgruppe der eigenen Studie war der 25-Vit.-D-Serumspiegel signifikant negativ mit den Serumspiegeln von PTH und ALP, signifikant positiv mit dem Kalzium-Serumspiegel korreliert. Diese Beobachtungen lassen sich mit dem oben genannten Pathomechanismus eines verstärkten Abbaus von 25-Vit. D vereinbaren. Graff et al. beschrieben gleichartige Korrelationen. Ungeklärt für die Autoren blieb die Frage, warum in ihrer Studie die 25-Vit.-D-Serumspiegel nicht negativ mit den 1,25-Vit.-D-Serumspiegeln korreliert waren, wie man erwarten würde. Die Autoren vermuteten dahinter ein Problem ihrer Methode, da sie die Höhe von 1,25-Vit.-D-Serumspiegeln, die über 150 pg/ml lagen, durch einen Mangel an verfügbarem Serum nicht bestimmen konnten. Interessanterweise war der 25-

Vit.-D-Serumspiegel nach der erfolgreichen Therapie mit Kalzium signifikant positiv mit 1,25-Vit. D korreliert (Graff et al. 2004). In der eigenen Studie korrelierte bei den Fällen der 25-Vit.-D-Serumspiegel fast signifikant positiv mit 1,25-Vit. D, ($r = 0,251$; $p = 0,070$). Diese Beobachtung bei den zuvor nicht therapierten Kindern könnte ein Hinweis sein, dass die Höhe des 25-Vit.-D-Spiegels die Höhe des 1,25-Vit.-D-Spiegels stärker positiv beeinflusste, als ein hoher Spiegel von 1,25-Vit. D über oben beschriebenen negativen Rückkopplungsmechanismus den Spiegel von 25-Vit. D senkte. Da bei den Kontrollen keine Korrelation zwischen den 25-Vit.-D- und 1,25-Vit.-D-Serumspiegeln vorlag ($r = -0,081$; $p = 0,586$), könnte die fast signifikant positive Korrelation innerhalb der Fallgruppe auf einen relativen Vitamin-D-Mangel der Fälle hinweisen.

Interessant ist die Beobachtung, dass in der Fallgruppe keine Korrelation zwischen den Serumspiegeln von PTH und 1,25-Vit. D nachweisbar war. Man würde eine stark positive Korrelation erwarten, wie sie in der Kontrollgruppe auch vorlag. Weiterhin war in der Fallgruppe der Serum-Kalziumspiegel signifikant positiv mit dem 25-Vit.-D-Serumspiegel korreliert, während mit dem 1,25-Vit.-D-Spiegel keine signifikante Korrelation vorlag. In der Kontrollgruppe zeigte sich der umgekehrte Fall: der Kalzium-Serumspiegel korrelierte signifikant positiv mit dem 1,25-Vit.-D-Spiegel im Serum, mit dem 25-Vit.-D-Serumspiegel lag keine signifikante Korrelation vor. Diese Beobachtungen könnten ein Hinweis auf eine verminderte Funktion der 1- α -Hydroxylase sein, wie zuletzt bei einigen Rachitisfällen in Jos beschrieben (Levine et al. 2007). Gegen diese Hypothese spricht, dass die Fälle im Median einen signifikant höheren Serum-1,25-Vit.-D-Spiegel als die Kontrollen aufwiesen.

Eine weitere Vermutung zur Ätiologie der Rachitis ist, dass bei den Fällen eine Minderfunktion des Vitamin-D-Rezeptors (VDR) vorliegen könnte. In der vorliegenden Studie war die Ernährung von Fällen und Kontrollen in den jeweiligen Familien identisch. Trotzdem wurden bei den Fällen im Vergleich zu den Kontrollen höhere Serumspiegel von 1,25-Vit. D bei gleichzeitig niedrigeren Kalzium-Serumspiegeln analysiert. Diese Beobachtung würde sich gut mit einer Minderfunktion des VDR vereinbaren lassen. Eine in beiden Gruppen beobachtete Hypokalziurie spricht allerdings dagegen.

3 Studien aus Nigeria stellten die Hypothese auf, dass bei den von ihnen untersuchten Fällen eine Vitamin-D-Mangel-Rachitis vorlag (Laditan & Adeniyi 1975, Ekanem et al. 1995, Agaja 2001). In der Studie aus Calabar im Südosten Nigerias (Ekanem et al. 1995)

stammten die Fälle grösstenteils aus höheren sozialen Schichten. Ekanem et al. vermuteten, dass die Kinder tagsüber in den Wohnungen gelassen wurden und eine zu geringe Sonnenlichtexposition aufwiesen. Weiterhin mutmassten sie, dass die Rachitis im südöstlichen Nigeria eine geringere Prävalenz als in den restlichen Regionen aufweist. Eine weitere These der Autoren war, dass in ihrer Region Kinder aus den höheren sozialen Schichten besonders häufig betroffen sind. Da nur Patienten des Universitätskrankenhauses in Calabar in die Studie miteinbezogen wurden, sind diese Aussagen kritisch zu sehen. Patienten aus den ärmeren sozialen Schichten dürften nicht die finanzielle Möglichkeit besitzen, sich in einem solchen Krankenhaus vorzustellen. Eine Studie aus Ilorin (Agaja 2001) sah ebenfalls eine zu geringe Sonnenlichtexposition der Kinder als Hauptfaktor. 90,9% der Fälle stammten aus dem städtischen Umfeld, die restlichen Fälle aus ländlicher Umgebung. Auch in dieser Studie wurden nur Patienten einer Universitätsklinik untersucht. Insgesamt betrachtet ist nach Evaluation der Studienlage eine Existenz von Rachitisformen mit reinem Vitamin-D-Mangel in Nigeria unwahrscheinlich. In keiner der Studien, die einen Vitamin-D-Mangel proklamierten, waren Vitamin-D-Werte untersucht worden. Durch das eingeschränkte Patientenspektrum in Universitätskliniken waren die Aussagen über Risikogruppen in diesen Studien nicht valide.

Aus den Laborergebnissen der vorliegenden Studie liessen sich keine einheitliche Hypothese zu einem Pathomechanismus herleiten. Vielmehr ergaben sich verschiedene Hinweise. Eine mögliche Erklärung ist, dass innerhalb der Fallgruppe verschiedene Pathomechanismen zu den Laborergebnissen führten. Aufgrund der extrem limitierten Kalziumversorgung der Kinder könnten selbst geringe Unterschiede im Metabolismus von Vitamin D und Kalzium eine potenzierte Auswirkung haben.

Thacher et al. gingen nach einer neueren Studie davon aus, dass Mischformen von Kalzium- und Vitamin-D-Mangel existieren, die sich gegenseitig durch Inaktivierung von 1,25-Vit. D bzw. eine verminderte intestinale Absorption von Kalzium verstärken (Thacher et al. 2006b). Fraser vermutete bei Rachitisfällen in Beijing denselben Zusammenhang (Fraser 2004).

d) Anthropometrie

In der vorliegenden Studie waren die Z-Scores für Weight- und Height-for-age in Fall- und Kontrollgruppe negativ. Im Vergleich zwischen beiden Gruppen waren in der

Fallgruppe die Z-Scores für Height-for-age signifikant niedriger ($p < 0,001$), für Weight-for-age fast signifikant niedriger ($p = 0,077$). Ähnliche Ergebnisse wurden in Studien aus Jos (Thacher et al. 2000, Graff et al. 2004) beschrieben. In der Studie von Thacher et al. waren Fälle und Kontrollen unter 5 Jahren nach Gewicht gepaart worden, aus diesem Grund waren die beobachteten Unterschiede für Weight-for-age geringer als in der eigenen Studie ausgefallen, dafür durch eine grössere Fallzahl signifikant gewesen (Thacher et al. 2000). Im Gegensatz zu den oben genannten Ergebnissen wurden in einer anderen grösseren nigerianischen Rachitisstudie keine Gewichts- und Größenunterschiede zwischen nach Alter gepaarten Fällen und Kontrollen gefunden (Oginni et al. 2004). In der eigenen Studie waren die durchschnittlichen BMI-for-age-Z-Scores der Fälle signifikant höher als bei den Kontrollen ($p < 0,001$). Dieses Ergebnis könnte durch falsch hohe BMI-Werte der Fälle hervorgerufen sein. Eine durch stark gebogene Beine verursachte geringe Körpergrösse führt rechnerisch zu mehr Körpermasse pro Längeneinheit, ohne dass das Kind wirklich adipöser ist. Ein besserer Indikator bei Rachitisfällen müsste der Mid-upper-arm-circumference (MUAC)-for-age-Z-Score sein. In der vorliegenden Studie waren in der Fallgruppe die MUAC-for-age-Z-Scores fast signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p = 0,073$), in der größeren Studie von Graff et al. waren die Differenzen signifikant (Graff et al. 2004). Im Vergleich zwischen verschiedenen Altersgruppen innerhalb der Gruppen zeigte sich, dass die Z-Scores für Weight- und Height-for-age in Fall- und Kontrollgruppe mit steigendem Alter sanken, deutlich stärker sanken die Z-Scores der Fallgruppe. Die Z-Scores für BMI-for-age nahmen ebenfalls mit steigendem Alter ab, in der Kontrollgruppe stärker als in der Fallgruppe. Diese Beobachtungen sind deutliche Hinweise auf die Prävalenz einer allgemeinen Unterernährung der Kinder. Die symptomatischen Kinder zeigten eine nochmals verminderte Größen- und Gewichtszunahme im Vergleich zu ihren asymptomatischen Geschwistern. Fraglich bleibt, ob dieses Phänomen auf ein verringertes Knochenwachstum zurückzuführen ist, das ein verringertes Größenwachstum und damit eine verringerte Gewichtszunahme zur Folge hat. Die in der Fallgruppe erniedrigten MUAC-Z-Scores deuten eher darauf hin, dass die erkrankten Geschwister in einem schlechteren Ernährungszustand waren. Innerhalb einer Familie war die Art der Ernährung gleich, erkrankte Kinder aßen auch nicht kleinere Portionen. Somit könnte die verringerte Größen- und Gewichtszunahme der symptomatischen Kinder auch Ausdruck einer allgemeinen intestinalen Malassimilation sein.

2.3 Laborergebnisse der Eltern

In keiner dem Autor bekannten Rachitisstudie wurden die Eltern der betroffenen Kinder in die Blutuntersuchungen miteinbezogen. In der vorliegenden Studie wies die Gruppe der Eltern mit Rachitissymptomen in ihrer Kindheit ($N = 6$) im Median einen signifikant höheren Urin-Kalzium/Urin-Kreatinin-Quotienten ($p = 0,008$) als die Gruppe der Eltern ohne Rachitis in ihrer Kindheit ($N = 18$) auf. Weiterhin hatten die ehemals symptomatischen Eltern einen signifikant niedrigeren PTH-Serumspiegel ($p = 0,021$). In der Gesamtgruppe aller Eltern war der PTH-Serumspiegel signifikant negativ mit dem Kalziumspiegel im Urin ($p = 0,001$) und dem Urin-Kalzium/Urin-Kreatinin-Quotienten ($p = 0,006$) korreliert. Die bei den ehemals symptomatischen Eltern beobachtete höhere Kalziumausscheidung im Urin lässt sich vermutlich auf die niedrigeren PTH-Serumspiegel zurückführen. Die Kalziumspiegel im Urin lagen in beiden Gruppen trotz des signifikanten Unterschieds deutlich unterhalb der Normalwerte. Die attraktive Hypothese einer verminderten Nierenfunktion mit relativ erhöhter Kalziumausscheidung bei ehemals symptomatischen Eltern ist unwahrscheinlich. Eine Erklärung für die niedrigeren PTH-Spiegel der ehemals symptomatischen Eltern wurde nicht gefunden. Symptomatische Kinder zeigten genau entgegengesetzte Laborergebnisse mit hohen PTH-Serumspiegeln und niedrigen Urin-Kalzium/Urin-Kreatinin-Quotienten. Für eine weitere Abklärung wären grössere Fallzahlen in der Gruppe der ehemals symptomatischen Eltern hilfreich.

Ein Aufteilung der Eltern in nach Geschlechtern getrennte Gruppen zeigte grosse Unterschiede. Mütter wiesen gegenüber Vätern signifikant niedrigere Serumspiegel von Kalzium ($p = 0,016$) und Kreatinin ($p = 0,021$) auf, ihre 25-Vit.-D-Serumspiegel waren ebenfalls niedriger, allerdings knapp über dem Signifikanzniveau ($p = 0,057$). Signifikant höher lagen bei den Müttern die Serumspiegel von PTH ($p = 0,001$) und 1,25-Vit. D ($p = 0,001$). Die Erklärung liegt nahe, dass Mütter durch die Schwangerschaften und das Stillen ihrer Kinder einen höheren Bedarf an Kalzium hatten, der nicht vollständig gedeckt werden konnte. Jede Mutter hatte im Median 5 Kinder. In einem weiteren Vergleich der aktuell stillenden mit den nicht-stillenden Müttern zeigten stillende Mütter signifikant höhere Serumspiegel von 1,25-Vit. D ($p < 0,001$) und ALP ($p = 0,005$). Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass insbesondere bei den stillenden Müttern ein Zustand des relativen Kalziummangels vorlag.

Ein Vergleich der Laborergebnisse zwischen Müttern und Vätern zeigte ähnliche Unterschiede wie der Vergleich zwischen symptomatischen und asymptomatischen Kindern. Während bei den Müttern offensichtliche Gründe für den grösseren Kalziummangel vorlagen, waren die Gründe bei den Kindern nicht ersichtlich.

Ein 25-Vit.-D-Mangel der Mütter, wie von Özsoylu in der Türkei beschrieben und in Nigeria vermutet (Özsoylu S 2001), lag nicht vor. Ein relativer Vitamin-D-Mangel, wie er bei betroffenen Kindern beschrieben wurde (Thacher et al. 2006b), könnte auch bei den Müttern vorliegen.

2.4 Ernährung

Die Ernährungsanalyse in der vorliegenden Studie zeigte eine einseitige, kalziumarme Ernährung. Die Hauptnahrungsmittel waren Mais und Sorghum, beide Getreide haben einen niedrigen Kalzium- und hohen Phytatgehalt. Häufigere, in grösseren Mengen verzehrte kalziumreiche Nahrungsmittel waren Gemüse, Knollen und grüne Blätter. Die Bedeutung von Fisch und Fleisch konnte in dieser Studie nicht ermittelt werden. Der Kalziumgehalt dieser Lebensmittel hängt stark davon ab, ob Knochen bzw. Gräten mit verzehrt werden (Prentice 2002), diese Differenzierung wurde in den Ernährungsanamnesen nicht vorgenommen. Milchprodukte wurden nur selten in geringen Mengen konsumiert. In einer Studie aus Jos hatten Kinder eine höhere Wahrscheinlichkeit, Rachitissymptome aufzuweisen, wenn sie keine Milchprodukte in ihrer Diät hatten (Thacher et al. 2000).

Die tägliche Kalziumzufuhr wurde in dieser Studie nicht bestimmt, andere nigerianische Rachitisstudien ermittelten Werte zwischen weniger als 150 und 220 mg pro Tag (Okonofua et al. 1991, Thacher et al. 2000, Graff et al. 2004). In der Studie von Okonofua et al. unterschied sich die tägliche Kalziumzufuhr zwischen Fällen und Kontrollen (150mg vs. >300mg pro Tag), die kleine Fallzahl und die ungenaue Bestimmungsmethode stellen diese Ergebnis allerdings in Frage (Okonofua et al. 1991). In den beiden anderen Studien (Thacher et al. 2000, Graff et al. 2004) konnte zwischen Fällen und Kontrollen kein signifikanter Unterschied in der Kalziumzufuhr nachgewiesen werden. In einer Studie über Kalzium-defiziente Rachitis aus Bangladesch wurde eine kalziumarme Ernährung bei allen Familien aus derselben Region beobachtet, es zeigte sich kein bestimmtes Ernährungsprofil der Familien mit symptomatischen Kindern. Im Vergleich zu Familien ohne symptomatische Kinder hatten Familien mit

symptomatischen Kindern einen signifikant schwächeren ökonomischen Status (Combs Jr & Hassan 2005). In der vorliegenden Studie wurde nicht untersucht, ob die Diät von Familien mit symptomatischen Kindern sich von der Diät nicht-betroffener Familien unterschied.

In den untersuchten Familien erhielten alle Familienmitglieder diesselbe Ernährung. Vorausgesetzt, dass keine grossen quantitativen Unterschiede zwischen den Portionen der Kinder vorlagen, konnte ihre tägliche Kalziumzufuhr nur wenig unterschiedlich sein. Eine grösser differierende Zufuhr an Phytaten innerhalb der Familien ist ebenso unwahrscheinlich. Die Hypothese, dass ein unterschiedlicher Phytatgehalt der Ernährung über eine verminderte Bioverfügbarkeit von Kalzium ein auslösender Faktor für eine Rachitis sein könnte (Graff et al. 2004, Pettifor 2004), wird durch diese Studie nicht unterstützt.

2.5 Genetik

Die Auswertung der Stammbäume von an der Studie beteiligten Familien erbrachte kein einheitliches Vererbungsmuster. Nur 8 Eltern aus 6 Familien hatten in ihrer Kindheit Rachitissymptome gezeigt. Ein autosomal rezessiver Erbgang wäre anhand der Stammbäume denkbar, allerdings sprach der hohe Anteil von betroffenen Kindern in vielen der Familien dagegen. Bei einer durchschnittlichen Kinderzahl von 8 ± 5 Kindern pro Vater einer Familie waren durchschnittlich 38% der Kinder phänotypisch an Rachitis erkrankt. Die klinisch asymptomatischen, aber laborchemisch und eventuell auch radiologisch symptomatischen Kinder sind bei dieser Prozentzahl noch nicht berücksichtigt. Läge eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung vor, würde man durchschnittlich 25% erkrankte Kinder erwarten. Im Stammbaum 3 des Ergebnisteils (Abbildung 55) war auffällig, dass alle 5 betroffenen Kinder von der ersten Frau stammten. Die gleichaltrigen Halbgeschwister der anderen Frauen zeigten keine oder nur fragliche Symptome. Bei generell gleichen Umwelt- und Ernährungsfaktoren innerhalb der Familie müssten bei den betroffenen Kindern der ersten Frau zusätzliche, genetische oder die Schwangerschaft und Stillzeit betreffende Faktoren vorliegen.

In Nordnigeria stellten Akpede et al. unterschiedliche Rachitis-Prävalenzen unter den verschiedenen Ethnien ihrer Studienpopulation fest. Hinter dieser Beobachtung vermuteten die Autoren keine genetischen Ursachen, sondern eine Wechselwirkung von Ernährungs- und Umweltfaktoren. Die Rachitisprävalenz unter den Hausa-Fulani war in

ihrer Studie gering, die Autoren sahen eine mögliche Erklärung in dem grösseren Zugang zu Milchprodukten innerhalb dieser Ethnie (Akpede et al. 1999). In der Studienpopulation der vorliegenden Studie war kein Kind mit Rachitis unter den lokal ansässigen Fulani bekannt.

Auffällig war die hohe Prävalenz unter der Bevölkerungsgruppe der Gbagyi, die erst seit den 70er und 80er Jahren des 20. Jahrhunderts sprunghaft angestiegen sein muss. Dieser Zeitraum ist zu kurz, als dass eine phänotypisch auffällige Mutation sich derart verbreiten könnte. Jedoch besteht die Möglichkeit, dass unterschiedliche genetische Polymorphismen durch veränderte Lebensbedingungen stärker phänotypisch zum Ausdruck kommen konnten. Rachitisstudien aus Nigeria (Fischer et al. 2000) und China (Lu et al. 2007) untersuchten in Fall- und Kontrollgruppen die VDR-Gene auf Polymorphismen. In beiden Studien wurde in der Fallgruppe ein signifikant erhöhtes Vorkommen des FF-Allels an der *Fok I* Stelle nachgewiesen. Paradoxerweise wurde der FF-Genotyp in einer anderen Studie mit einer erhöhten Kalziumanreicherung und Dichte der Knochen in Verbindung gebracht, die Effekte konnten allerdings nur bei einer Kalziumzufuhr von über 800mg pro Tag gezeigt werden (Abrams et al. 2005).

In der vorliegenden Studie lagen bei 46% der teilnehmenden Familien Rachitisfälle in der Verwandtschaft vor. Trotz der grossen Familien und der damit verbundenen grossen Verwandtschaft könnte diese Beobachtung auf genetische oder auch ökonomische Zusammenhänge in der Verwandtschaft hinweisen. In einer Studie aus Jos hatten Rachitisfälle einen signifikant höheren Anteil von Verwandten ersten Grades mit Rachitissymptomen als die Kontrollen (Thacher et al. 2000).

2.6 Umweltfaktoren

a) Sonnenlichtexposition

Die Sonnenlichtexposition der Studienteilnehmer wurde in der vorliegenden Studie nicht rechnerisch erfasst, müsste aber während der 3-monatigen Studienphase mehr als ausreichend gewesen sein. Fast alle Kinder trugen kurze Kleidung und waren während der Zeit der Studiendurchführung nahezu immer unter freiem Himmel anzutreffen. Unterschiede in der Sonnenlichtexposition waren zwischen Fällen und Kontrollen nicht ersichtlich. In einer Studie aus Jos ergab ein Vergleich der Sonnenlichtexposition keine signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe (Thacher et al. 2000).

Eine andere Situation liegt während der Harmattan-Periode in Nigeria vor: grosse Mengen an Staub und Sand in der Luft filtern für 4 Monate das Sonnenlicht und könnten dadurch zu einer reduzierten Bildung von 25-Vit. D führen (Akpede et al. 1999). In Indien wurde eine Reduktion der durchschnittlichen 25-Vit.-D-Serumspiegel durch Smog in Delhi gezeigt (Agarwal et al. 2002).

b) Spurenelemente

In der Literatur finden sich weiterhin Hinweise, dass Spurenelemente in Verbindung mit einer kalziumarmen Diät das Auftreten von Rachitis fördern können. In England wurde gezeigt, dass ein Eisenmangel einen Vitamin-D-Mangel verursachen kann (Heldenberg et al. 1992). In der Türkei wurde ein erhöhter Strontiumgehalt im Boden mit einer erhöhten Prävalenz von Rachitis in Verbindung gebracht (Ozgür et al. 1996). Ein Einfluss von Aluminium aus Aluminiumkochgeschirr auf Kinder mit Kalzium-defizienter Rachitis konnte in einer Studie aus Bangladesch nicht nachgewiesen werden (Cimma JP et al. 2004). In Indien wurden Rachitisfälle mit einer kalziumarmen Ernährung und einem erhöhten Fluoridgehalt im Trinkwasser assoziiert (Teotia & Teotia 2008, Khandare et al. 2005). Teotia & Teotia stellten die These auf, dass eine Kalzium-defiziente Rachitis per se nicht existiere, sondern immer nur in Verbindung mit einer Fluoridose auftrete.

In zwei Dörfern, die an der vorliegenden Studie beteiligt waren und eine hohe Zahl an symptomatischen Kindern aufwiesen, waren 1996 Wasserproben analysiert worden. Fluor war in beiden Proben nicht nachweisbar, eine Fluoridose im Studiengebiet ist somit unwahrscheinlich.

In der Region Chakaria in Bangladesch wurde eine erhöhte Prävalenz von Kalzium-defizienter-Rachitis beschrieben. Die Autoren gingen von einer multifaktoriellen Genese aus und vermuteten, dass neben einer kalziumarmen Ernährung ein Mangel an Zink oder Bor die erhöhte Prävalenz verursacht haben könnte. Bodenproben hatten einen verminderten Borgehalt zum Ergebnis. Interessanterweise war in der Region Chakaria die Rachitisprävalenz erst in den letzten 20 Jahren stark angestiegen, so dass noch kein Name für Rachitis existierte (Combs Jr & Hassan 2005).

c) Veränderte Umweltfaktoren

In der vorliegenden Studie lag diesselbe Beobachtung einer sprunghaft angestiegenen Prävalenz in den letzten 20-30 Jahren vor. Nachforschungen ergaben, dass in diesem Zeitraum weitreichende Veränderungen statt fanden.

Westlich des Studiengbiets wurde 1982 eine Ö raffinerie in Betrieb genommen (Babadoko 2008), die lokale Bevölkerung klagte seither über verschmutzte Gewässer und Luftverschmutzung. Anhand der Lokalisation der erfassten Rachitisfälle war keine besondere Häufung zu beobachten, die im Zusammenhang mit der Raffinerie stehen konnte.

Viele Aussagen der Studienteilnehmer deuteten darauf hin, dass der Lebensstandard der Studienbevölkerung im Vergleich zur vorherigen Generation gesunken war. Diese Beobachtung gilt für weite Teile Nigerias (Human Rights Watch 2007). Die Ernährung der Studienbevölkerung wurde zwar vielfältiger, teure Lebensmittel wie Fleisch und Fisch wurden aber seltener verzehrt. Die Bevölkerungszahl stieg stark an, so vergrößerte sie sich im Bundesstaat Kaduna von 1991 bis 2006 um mehr als ein Drittel (Kaduna State Official Website 2008). Im Zusammenhang mit einer grossflächigen Abholzung und der damit verbundenen Erosion büsste die Bodenqualität stark ein. Hinweise darauf waren der notwendig gewordene Einsatz von Dünger und die Verbreitung des pflanzlichen Parasiten *Striga hermonthica*. Bei *Striga* handelt es sich um einen Schwächeparasiten, der auf zu intensiv genutzten, an Nährstoffen unversorgten Böden stärker infektiös ist. Auf gut versorgten Böden ist *Striga* kaum zu beobachten (Kroschel & Gladis 2001). Da die Nahrungsmittel der Studienbevölkerung zum Grossteil aus dem Eigenanbau stammten, müsste die Abnahme der Bodenqualität zu einer Abnahme des Nährstoffgehalts ihrer Nahrung geführt haben. Dieser Zusammenhang bietet eine gute Erklärung für den beobachteten Anstieg der Rachitisprävalenz in der Studienbevölkerung.

In der vorliegenden Studie wiesen Eltern mit Rachitissymptomen in ihrer Kindheit im Median einen signifikant höheren Anteil an symptomatischen Kindern auf wie Eltern, die keine Rachitis hatten. Weiterhin korrelierte der 1,25-Vit-D-Serumspiegel der Eltern signifikant positiv mit dem Anteil ihrer symptomatischen Kinder. Diese familienspezifischen Zusammenhänge könnten einerseits genetisch, andererseits auch durch die Bodenqualität der familieneigenen Felder bedingt sein.

3. Schlussfolgerung

Die anfangs aufgestellte Hypothese, dass es sich bei der vorliegenden Erkrankung um eine Rachitis handelt, konnte bestätigt werden. Die zweite Hypothese, dass die Erkrankung erblich bedingt ist, konnte anhand der vorliegenden Studienergebnisse nicht bestätigt werden.

Klare Hinweise lagen vor, dass besonders bei den betroffenen Kindern ein Kalziummangel vorlag. Dieser Mangel war sehr wahrscheinlich durch den stark limitierten Kalziumgehalt ihrer Ernährung bedingt. Obwohl die Ernährung in den Familien gleich war, entwickelten nicht alle Kinder Rachitissymptome, es konnten signifikante Unterschiede zwischen symptomatischen und asymptomatischen Geschwistern gefunden werden. Dies ist ein Hinweis darauf, dass weitere Faktoren vorliegen müssen, deren Wirkung durch die kalziumarme Ernährung verstärkt wird. Da es sich bei den Teilnehmern der vorliegenden Studie um Geschwister handelte, waren viele der auf die Probanden einwirkenden Umweltfaktoren nahezu gleich. Einzelne Umweltfaktoren könnten theoretisch bei allen Kindern eine Rachitis fördern, jedoch nicht zu den beobachteten signifikanten Unterschieden führen. Denkbare individuelle Faktoren sind die intestinale Kalziumabsorption und der Stoffwechsel der Kinder. Diese Faktoren sind massgeblich genetisch bestimmt, könnten aber auch extrinsisch z.B. durch Infektionen beeinflusst sein. Bisherige Studien fanden Anhaltspunkte in der Genetik, deren Bedeutung noch nicht geklärt ist, so z.B. im Polymorphismus des VDR (Fischer et al. 1999) oder einer Mutation im Gen der 1- α -Hydroxylase (Levine et al. 2007).

Zusammengefasst lassen die Ergebnisse dieser Studie keine einheitliche Erklärung für die beobachteten Unterschiede zwischen den Geschwistern zu. Es ergaben sich Hinweise auf eine multifaktorielle Genese. Als Hauptfaktor für die Erkrankung wurde eine kalziumarme Ernährung identifiziert, die infolge von Veränderungen der Umwelt in den letzten 20-30 Jahren auftrat. Für die Auslösung von Symptomen bei einzelnen Geschwistern müssten individuelle Faktoren vorgelegen haben. Diese Faktoren könnten genetisch bedingt sein.

3.1 Implikationen für die Therapie

Aus den Studienergebnissen geht hervor, dass ein Kalziummangel der Hauptfaktor für die beobachtete Erkrankung ist. In der Literatur sind Therapieerfolge mit einer

Monotherapie mit Kalzium, sowie einer Kombinationstherapie mit Kalzium und Vitamin D beschrieben. In der im Anschluss an die vorliegende Studie durchgeführten Interventionsstudie wurde eine Gruppe mit Kalzium, die andere Gruppe mit Kalzium und 1,25-Vit. D (Rocaltrol®) therapiert.

3.2 Implikationen für die Prävention

Für die Prävention der Kalzium-defizienten Rachitis liegen Hinweise auf eine erfolgreiche Prophylaxe mit Kalzium vor. Die Studienergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass ein Kalziummangel auch in der Kontrollgruppe präsent war, wenn auch in geringerem Ausmass. Ebenfalls betroffen waren die Mütter, insbesondere wenn sie stillten. Schwangere Mütter wurden nicht untersucht, es kann aber von einem verstärktem Kalziummangel ausgegangen werden. Das gegenwärtig (Stand November 2008) startende Präventionsprogramm innerhalb des Rachitisprojekts umfasst die Gabe einer Kalziumprophylaxe für alle schwangeren und stillenden Mütter, sowie alle Kinder bis zu einem Alter von 3 Jahren.

V. Zusammenfassung

Zielsetzung: In einer Population im Westen der nigerianischen Stadt Kaduna wurden seit 20-30 Jahren vermehrt Kinder mit einer deformierenden Knochenerkrankung registriert. Ziel der Studie war, eine Diagnose zu stellen und Risikofaktoren für die Erkrankung zu identifizieren.

Studiendesign: 26 Familien aus 20 Dörfern wurden in die Studie einbezogen. In einer nicht-randomisierten Fall-Kontroll-Studie wurden 53 erkrankte Kinder mit 48 gesunden sowie 16 fraglich erkrankten Geschwistern anhand ihrer Ergebnisse aus Anamnese, klinischer Untersuchung und Laborchemie miteinander verglichen. Ebenfalls wurden Daten von 24 Vätern und 36 Müttern ausgewertet. Weitere Untersuchungen umfassten Ernährung, Anthropometrie, Umweltfaktoren und Genetik der teilnehmenden Familien.

Ergebnisse: Die betroffenen Kinder wiesen deutliche Rachitissymptome auf, bei allen lag eine Kalzium-defiziente Rachitis vor. Zwischen den Laborergebnissen von Fall- und Kontrollgruppe bestanden signifikante Unterschiede, nicht jedoch zwischen der Gruppe der fraglichen Fälle und der Kontrollgruppe. In der Fallgruppe waren die Serumspiegel von Kalzium und 25-Vit. D signifikant niedriger, die Serumspiegel von 1,25-Vit. D, ALP und PTH signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Bei den Eltern zeigten die Mütter insbesondere in der Stillzeit signifikant niedrigere Kalzium- und signifikant höhere 1,25-Vit. D- und PTH-Serumspiegel als die Väter. Als Ursache für den Kalziummangel der Studienteilnehmer konnte eine kalziumarme und phytatreiche Diät der Familien identifiziert werden. Hinweise auf einen gesunkenen Lebensstandard und eine Abnahme der Bodenqualität erklären die in den letzten Jahrzehnten stark gestiegene Prävalenz der Erkrankung. Bei weitgehend gleichen Ernährungs- und Umweltfaktoren innerhalb einer Familie konnten keine individuellen Faktoren identifiziert werden, die bei einzelnen Familienmitgliedern zum Ausbruch der Erkrankung führten. Trotz einzelner Hinweise auf eine mögliche genetische Prädisposition war kein einheitliches Vererbungsmuster in den Stammbäumen der Familien erkennbar.

Schlussfolgerung: Neben dem Hauptfaktor einer kalziumarmen Ernährung müssen weitere Faktoren für eine Kalzium-defiziente Rachitis vorliegen. Mehrere Hinweise deuten auf eine multifaktorielle Genese der Erkrankung hin. Die noch offenstehenden Fragen sollten durch weitere Studien geklärt werden, um die richtigen Maßnahmen für Prävention und Therapie zu treffen.

VI. Literaturverzeichnis

- Abdullah MA et al. (2002). Adolescent rickets in Saudi Arabia: a rich and sunny country. *J Pediatr Endocrinol Metab.*;15(7):1017-25
- Abrams SA (2005). Vitamin D Receptor Fok1 Polymorphisms Affect Calcium Absorption, Kinetics, and Bone Mineralization Rates During Puberty. *J Bone Miner Res.*;20:945–53
- Adama O (2007). *Governing from Above. Stockholm Studies in Human Geography*;17. Zugriff am 29.08.2008 auf: http://www.diva-portal.org/diva/getDocument?urn_nbn_se_su_diva-6845-2__fulltext.pdf
- Agaja SB (2001). Factors affecting angular deformities of the knees in Nigerian children - Ilorin experience. *West Afr J Med.*;20(4):246-50
- Agarwal KS et al. (2002). The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child.*;87:111–3
- Akpede GO, Omotara BA, Ambe JP (1999). Rickets and deprivation: a Nigerian study. *The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health*;119(4):216-22
- Akpede GO, Solomon EA, Jalo I, Addy EO, Banwo AI, Omotara BA (2001). Nutritional Rickets in Young Nigerian Children in the Sahel Savanna. *East Africa Medical Journal*;78:568-75
- American Dental Association (2008). Tooth eruption charts. Zugriff am 17.03.2008 auf: http://www.ada.org/public/topics/tooth_eruption.asp
- Amnesty International Report (2008). Nigeria. Zugriff am 18.08.2008 auf: <http://thereport.amnesty.org/eng/regions/africa/nigeria>
- Anatoliotaki M et al. (2003). Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency in a sunny island of Greece. *Acta Pædiatr.*;92:389–91
- Antal GM, Lukehart SA, Meheus AZ (2002). The endemic treponematoses. *Microbes and Infection*;4:83–94
- Arnaud J et al. (2007). Clinical and radiographic improvement of rickets in Bangladeshi children as a result of nutritional advice. *Ann Trop Paediatr.*;27(3):185-91.
- Arthur JT, Welbeck JE, Kuma BA (1995). Nutritional rickets in Ghanaian children. *Ghana Medical Journal*;27-28:520-528
- Ashraf S, Mughal MZ (2002). The prevalence of rickets among non-Caucasian children. *Arch Dis Child.*;87:263–264

- Awumey EMK (1998). Vitamin D Metabolism Is Altered in Asian Indians in the Southern United States: A Clinical Research Center Study. *J Clin Endocrinol Metab*;83:169–173
- Babadoko S (2008). Kaduna, 100 years on. Sunday Trust;15-06-2008. Zugriff am 29.08.2008 auf: http://www.dailytrust.com/index.php?option=com_content&task=view&id=12878&Itemid=204
- Barnes LA (1996). Rickets: The chicken or the egg! *J Pediatr*.;129(6):941-2
Bathfield CA, Beighton PH (1978). Blount's disease. A review of etiological factors in 110 patients. *Clin. Orthop*.;135:29-33
- BBC (2008). Story from BBC NEWS: Obasanjo denies power corruption. 2008. Zugriff am 23.08.2008 auf: <http://news.bbc.co.uk/go/pr/fr/-/2/hi/africa/7395968.stm>
Belachew T et al. (2005). Calcium deficiency and causation of rickets in Ethiopian children. *East Afr Med J*.;82(3):153-9
- Bernecker PM (2004). Osteomalazie und Rachitis. *Wien Med Wochenschr*.; 154 (5–6):102–6
- Berry JL, Davies M, Mee AP (2002). Vitamin D Metabolism, Rickets, and Osteomalacia. *Semin Musculoskelet Radiol*.; 6(3):173-82
- Bhimma R et al. (1995). Rickets in black children beyond infancy in Natal. *S Afr Med J*.;85(7):668-72
- Bouillon R, Van Cromphaut S, Carmeliet G (2003). Intestinal Calcium Absorption: Molecular Vitamin D Mediated Mechanisms. *Journal of Cellular Biochemistry*;88:332–9
- Britannica Online Encyclopedia (2008). Kaduna (state, Nigeria). Zugriff am 25.08.2008 auf: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/309498/Kaduna>
- Brown MA et al. (2001). Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1alpha1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes. *J Bone Miner Res*.;16(4):758-64
- Chali D, Enquesslassie F, Gesese M (1998). A case-control study on determinants of rickets. *Ethiop Med J*.;36(4):227-34
- Cheema JI, Grissom LE, Theodore H, Harcke (2003). Radiographic Characteristics of Lower-Extremity Bowing in Children. *RadioGraphics* 2003; 23:871–80
- Chevassus-Agnès S (1999). Anthropometric, Health and Demographic Indicators in Assessing Nutritional Status and Food Consumption. SD dimensions. Sustainable Development Department, Food and Agricultural Organization of the United Nations. Zugriff am 08.03.2008 auf: <http://www.fao.org/sd/Wpdirect/WPre0125.htm>

- Chick H (1976). Study of rickets in Vienna 1919–1922. *Med Hist.*;20:41–51. Zitiert aus: Rajakumar K (2003). Vitamin D, Cod-Liver Oil, Sunlight, and Rickets: A Historical Perspective. *Pediatrics*;112:132-5
- Christie DP (1980). The Spectrum of Radiographic Bone Changes in Children with Fluorosis. *Radiology*;136:85-90
- Cimma JP et al. (2004). Effect of consumption of food cooked in aluminium or stainless-steel pots on Bangladeshi children with calcium-deficient rickets: an eight month trial. *J Trace Elem Med Biol*;17(4):249-53
- Clemens MA, Pettersson G (2008). New data on African health professionals abroad. *Human Resources for Health*;6:1. Zugriff am 25.08.2008 auf: <http://www.human-resources-health.com/content/6/1/1>
- Clements MR, Johnson L, Fraser DR (1987). A new mechanism for induced vitamin D deficiency in calcium deprivation. *Nature*;325:62–5
- Clements MR et al. (1992). The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*;37(1):17-27
- Combs Jr GF, Hassan N (2005). The Chakaria food system study: household-level, case-control study to identify risk factor for rickets in Bangladesh. *European Journal of Clinical Nutrition*;59:1291–301
- Combs Jr GF et al. (2008). Apparent Efficacy of Food-Based Calcium Supplementation in Preventing Rickets in Bangladesh. *Biol Trace Elem Res*;121:193–204
- Curtis JA, Kooh SW, Fraser D, Greenberg ML (1983). Nutritional rickets in vegetarian children. *Can Med Assoc J*;128:150-2
- Da Costa G. Setback for Nigeria's Polio Fighters. *Time*. Zugriff am 29.08.2008 auf: <http://www.time.com/time/health/article/0,8599,1675423,00.html>
- Dagnelie PC et al. (1990). High prevalence of rickets in infants on macrobiotic diets. *Am J Clin Nutr*;51:202-8
- Das G, Crocombe S, McGrath M, Berry JL, Mughal MZ (2006). Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. *Arch Dis Child*;91:569–72
- Das Gupta M, Gauri V, Khemani S (2003). Decentralized Delivery of Primary Health Services in Nigeria. Zugriff am 25.08.2008 auf: http://siteresources.worldbank.org/INTAFRICA/Resources/nigeria_phc_text.pdf
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Finneran S (1995). Calcium Absorption on High and Low Calcium Intakes in Relation to Vitamin D Receptor Genotype. *J Clin Endocrinol Metab*;80:3657-61

- DeLucia MC, Mitnick ME, Carpenter TO (2003). Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. *J Clin Endocrinol Metab*;88:3539-45
- de Onis M (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*;85:661-8
- Dimitri P, Bishop N (2007). Rickets. *Paediatrics and Child Health*;17, Issue 7,7:279-287
- Dorea JG (2000). Breast Milk Calcium and Phosphorus Concentrations. *Nutrition*;16:146-7
- Dunn PM (1999). Professor Armand Trousseau (1801–67) and the treatment of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*;80:155–7
- Ekanem EE, Bassey DE, Eyong M (1995). Nutritional rickets in Calabar, Nigeria. *Ann Trop Paediatr.*;15(4):303-6
- el Hag AI, Karrar ZA (1995). Nutritional vitamin D deficiency rickets in Sudanese children. *Ann Trop Paediatr.*;15(1):69-76
- Elan S. (2008) Library of Congress – Federal Research Division Country Profile: Nigeria. Zugriff am 18.08.2008 auf: <http://lcweb2.loc.gov/frd/cs/profiles/Nigeria.pdf>
- Elzouki AY et al. (1989). Serum concentrations of vitamin D metabolites in rachitic Libyan children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*;9(4):507-12
- Evberg CJ, Pettifor JM (1986). Dietary calcium intake in rural black South African children. The relationship between calcium intake and calcium nutritional status. *Hum Nutr Clin Nutr.*;40(1):69-74
- Federal Office of Statistics, Lagos, Nigeria (1992). Nigerian demographic and health survey 1990. Demographic and Health Surveys (and additional analysis). WHO Global Database on Child Growth and Malnutrition, 2007 Zugriff am 28.09.2008 auf <http://www.who.int/nutgrowthdb/database/countries/nga/en/>
- Ferrie CD, Livingston JH, Clarke MA (2004). Severe vitamin D deficient rickets in black Afro-Caribbean children. *Arch Dis Child*;89:91-2
- Fischer PR et al. (1999). Nutritional Rickets without Vit. D deficiency in Bangladesh. *Journal of Tropical Pediatrics*;45:291-3
- Fischer PR, Thacher TD, Pettifor JM, Jorde LB, Eccleshall TR, Feldman D (2000). Vitamin D Receptor Polymorphisms and Nutritional Rickets in Nigerian Children. *J Bone Miner Res.*;15:2206-10
- Fischer PR, Thacher TD, Pettifor JM (2008). Pediatric vitamin D and calcium nutrition in developing countries. *Rev Endocr Metab Disord.*;9(3):181-92

- Fraser DR (2004). Vitamin D-deficiency in Asia . *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*;89–90:491–5
- Giraldo A. et al. (1995). Vitamin D dependent rickets type II and normal vitamin D receptor cDNA sequence. A cluster in a rural area of Cauca, Colombia, with more than 200 affected children. *Clin Genet.*;48(2):57-65
- GlobalSecurity.org (2005). Nigeria Christian / Muslim Conflict. Zugriff am 29.08.2008 auf: <http://www.globalsecurity.org/military/world/war/nigeria-1.htm>
- Gowok SM (2007). How Slavery underdeveloped Africa: The Human Rights Aspect and the Need for Reparation. Zugriff am 25.08.2008 auf: http://www.chr.up.ac.za/centre_projects/mooteng/2007/conference/gowok%20article%20english.doc
- Graff M et al. (2004). Calcium absorption in Nigerian children with rickets. *Am J Clin Nutr.*;80:1415–21
- Grindulis H, Scott PH, Belton NR, Wharton BA (1986). Combined deficiency of iron and vitamin D in Asian toddlers. *Arch Dis Child*; 61: 843-8
- Guy RA (1923). The history of cod liver oil as a remedy. *Am J Dis Child*;26:112–116. Zitiert aus: Rajakumar K (2003). Vitamin D, Cod-Liver Oil, Sunlight, and Rickets: A Historical Perspective. *Pediatrics*;112:132-5
- Halloran BP et al.(1986).Chronic 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Administration in the Rat Reduces the Serum Concentration of 25-Hydroxyvitamin D by Increasing Metabolic Clearance Rate. *The Journal of Clinical Investigation*;78:622-8
- Harinarayan CV et. al (2007). High prevalence of low dietary calcium, high phytate consumption, and vitamin D deficiency in healthy south Indians1. *Am J Clin Nutr*;85:1062–7
- Harris NS et al. (2001). Nutritional and health status of tibetan children living at high altitude. *N Engl J Med*;344:341-7
- Hatun S et al. (2005). Calikoglu Vitamin D Deficiency in Early Infancy. *J. Nutr.*;135:279–82
- Heaney RP (2005). Letters to the Editor, Measuring calcium absorption. *Am J Clin Nutr.*;81:1451-2
- Heldenberg D, Tenenbaum G, Weisman Y (1992). Effect of iron on serum 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr*;56:533-6
- Hess AF (1929). *Rickets Including Osteomalacia and Tetany*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger. Zitiert aus: Rajakumar K (2003). Vitamin D, Cod-Liver Oil, Sunlight, and Rickets: A Historical Perspective. *Pediatrics*;112:132-5

- Hochberg Z (2002). Vitamin-D-Dependent Rickets Type 2. *Horm Res*;58:297–302
- Holick MF (2006). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.*;81(3):297-9
- Huh SY, Gordon CM (2008). Vitamin D deficiency in children and adolescents: Epidemiology, impact and treatment. *Rev Endocr Metab Disord.*;9(2):161-70
- Human Rights Watch (2003). Nigeria; The „Miss World Riots“: Continued Impunity for Killings in Kaduna;15(13A)
- Human Rights Watch. Chop Fine, The Human Rights Impact of Local Government Corruption and Mismanagement in Rivers State, Nigeria. 2007; Zugriff am 25.08.2008 auf:
<http://www.hrw.org/reports/2007/nigeria0107/nigeria0107web.pdf>
- Hope for the Village Child Homepage (2008). Zugriff am 03.10.2008 auf:
<http://www.hopeforthevillagechild.org>
- HVC Rachitis Projekt Homepage (2008): Zugriff am 03.10.2008 auf:
<http://www.hopeforthevillagechild.org/Rickets.html>
- Ingvarsson T et al. (1997). Long-term Results after Adolescent Blount's Disease. *Journal of Pediatric Orthopedics*;B6:153-6
- Ingvarsson T et al. (1998). Long-term Results after Infantile Blount's Disease. *Journal of Pediatric Orthopedics*;B7:226-9
- IRIN (2003). Humanitarian news and analysis service of the UN Office for the Coordination of Humanitarian Affairs. Nigeria: A History of Conflicts; 2003. Zugriff am 23.08.2008 auf: <http://www.irinnews.org/InDepthMain.aspx?InDepthId=30&ReportId=70458>
- IRIN (2008). Humanitarian news and analysis service of the UN Office for the Coordination of Humanitarian Affairs. NIGERIA: Focus on tension between communities in Kaduna State. Zugriff am 25.08.2008 auf:
<http://www.irinnews.org/report.aspx?reportid=28445>
- Kabir ML et al. (2004). Rickets among children of a coastal area of Bangladesh. *Mymensingh Med J.*;13(1):53-8
- Kaduna State Official Website (2008). Kaduna. Zugriff am 25.08.2008 auf:
<http://www.kadunastate.gov.ng/kad.html>
- Karim F, Chowdhury AMR, Gani MS (2003). Rapid assessment of the prevalence of lower limb rickets in Bangladesh. *Public Health*;117:135-144
- Khandare AL, Harikumar R, Sivakumar B (2005). Severe Bone Deformities in Young Children From Vitamin D Deficiency and Fluorosis in Bihar-India. *Calcif Tissue Int.*;76(6):412-8

- Kroschel J, Gladis T (2001). *Striga hermonthica* (Del.) Benth. – Zierde, Plage und Herausforderung für den Pflanzenbau. *Schriften zu Genetischen Ressourcen*;15:79-82.
- Kutluk G, Çetinkaya F, Ba?ak M (2002). Comparisons of Oral Calcium, High Dose Vitamin D and a Combination of These in the Treatment of Nutritional Rickets in Children. *Journal of Tropical Pediatrics*;48(12):351- 3
- Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J (2004). Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child*;89:781–4
- Laditan AA, Adeniyi A (1975). Rickets in Nigerian children--response to vitamin D. *J Trop Med Hyg.*;78(9):206-9
- Ladizesky M (1993). Seasonal variations of 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southernmost city of the world. *Bone Miner.*;20(1):99-108
- Levin TL, States L, Greig A, Goldman HS (1992). Maternal renal insufficiency: a cause of congenital rickets and secondary hyperparathyroidism. *Pediatr. Radiol.*;22:315-6
- Levine MA, Dang A, Ding C, Fischer PR, Singh R, Thacher T (2007). Tropical rickets in Nigeria: Mutation of the CYP2R1 gene encoding vitamin D 25-hydroxylase as a cause of vitamin D dependent rickets. *Bone*;40:60–1
- Lu JJ et al. (2007) Association of the vitamin D receptor gene start codon polymorphism with delayed rickets. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.*;45(1):46-9
- Liu S, Quarles LD (2007). How Fibroblast Growth Factor 23 Works. *J Am Soc Nephrol*;18:1637–47
- Lulseged S, Fitwi G (1999). Vitamin D deficiency rickets: socio-demographic and clinical risk factors in children seen at a referral hospital in Addis Ababa. *East Afr Med J.*;76(8):457-61
- Lulseged S (1990). Severe rickets in a children's hospital in Addis Ababa. *Ethiop Med J.*;28(4):175-81
- Malloy PJ et. al (2004) Hereditary 1,25-Dihydroxyvitamin D Resistant Rickets due to a Mutation Causing Multiple Defects in Vitamin D Receptor Function. *Endocrinology*;145(11):5106–14
- Mberu BU (2005). Who Moves and Who Stays? Rural Out-migration in Nigeria. *Journal of Population Research*;22(2):141-61
- McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG (1922). Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem.*;53:293–312

- McCormick CC (2002). Passive Diffusion Does Not Play a Major Role in the Absorption of Dietary Calcium in Normal Adults. *J. Nutr.*;132:3428–30
- McKenna MJ (1992). Differences in Vitamin D Status Between Countries in Young Adults and the Elderly. *The American Journal of Medicine*;93:69-77
- Metz HC (1991). The Babangida Government in: ed. Nigeria: A Country Study. Washington: GPO for the Library of Congress. Zugriff am 25.08.2008 auf: <http://countrystudies.us/nigeria/73.htm>
- MI (Missionsärztliches Institut) 2008 Zugriff am 05.10.2008 auf: <http://www.medmissio.de>
- MSN (The Microsoft® Network) Encarta® (2008a). Nigeria Online Encyclopedia. Contributed By: Robert Stock. Zugriff am 18.08.2008 auf http://encarta.msn.com/text_761557915___0/Nigeria.html
- MSN (The Microsoft® Network) Encarta® (2008b). World Atlas. Map of Africa (grafisch vom Autor bearbeitet). Zugriff am 12.11.2008 auf: http://encarta.msn.com/map_701509859/africa.html
- Msomekela M et al. (1999). A high prevalence of metabolic bone disease in exclusively breastfed very low birthweight infants in Dar-es-Salaam, Tanzania. *Ann Trop Paediatr.*;19(4):337-44
- Mughal MZ, Salama H, Greenaway T, Laing I, Mawer EB (1999). Florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation. *BMJ*;318:39–40
- Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EAF (1997). Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet*;349:1801–4
- Murphy SP, Beaton GH, Calloway DH (1992). Estimated mineral intakes of toddlers: predicted prevalence of inadequacy in village populations in Egypt, Kenya, and Mexico. *Am J C/in Nutr*;56:565-72
- Narchi H (2000). Case-control study of diet and sun exposure in adolescents with symptomatic rickets. *Ann Trop Paediatr.*;20(3):217-21
- Narchi H, Jamil ME, Kulaylat N (2001). Symptomatic rickets in adolescence. *Arch. Dis. Child.*;84:501-3
- National Population Commission [Nigeria] and ORC Macro (2004). Nigeria demographic and health survey 2003. Demographic and Health Surveys. Calverton, Maryland. WHO Global Database on Child Growth and Malnutrition, 2007 Zugriff am 28.09.2008 auf <http://www.who.int/nutgrowthdb/database/countries/nga/en/>

- Nield LS et al. (2006). Rickets: Not a Disease of the Past. *Am Fam Physician*;74:619-26,629-30.
- Nwadiaro HC (2002). Surgical Management of Rickets. In Thacher TD, ed. *Nutritional Rickets: The Way Forward*. Lagos: Nestlé Nutrition,48-51
- Nyakundi PM, Kinuthia DW, Orinda DA (1994). Clinical aspects and causes of rickets in a Kenyan population. *East Afr Med J.*;71(8):536-42
- Oginni LM et al. (1996a). Etiology of rickets in Nigerian children. *J Pediatr.*;128:692-4
- Oginni LM et al. (1996b). Plasma Osteocalcin in Healthy Nigerian Children and in Children with Calcium-Deficiency Rickets. *Calcif Tissue Int*;59:424–7
- Oginni LM et al. (1999). Healing of rickets after calcium supplementation. *The lancet*;353:296-7
- Oginni LM et al. (2003). Radiological and biochemical resolution of nutritional rickets with calcium. *Arch Dis Child*;88:812-7
- Oginni LM et al. (2004). Knee Angles and Rickets in Nigerian Children. *J Pediatr Orthop*;24:403–7
- Ogundele SO, Oguntokun OA (2006). Architecture and Building Methods in Gbagyiland Nigeria. *European Journal of Social Sciences*;3(2):60-6
- Oken MM et al. (1982). Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*;5:649-55
- Okonofua F et al. (1991) Rickets in Nigerian Children: A Consequence of Calcium Malnutrition. *Metabolism.*;40(2):209-213
- Olson EB Jr, De Luca HF (1973). Vitamin D: metabolism and mechanism of action. *World Rev Nutr Diet*;17:164–88
- Olubunmi GG et al. (2004). Biochemical Observations in Blount's Disease (Infantile Tibia Vara). *Journal of the National Medical Association*;96:1203-7
- Oramasionwu1 GE, Thacher TD, Pam SD, Pettifor JM, Abrams SA (2008). Adaptation of calcium absorption during treatment of nutritional rickets in Nigerian children. *Br J Nutr.*;100(2):387-92
- Ozgür S et al. (1996). Rickets and soil strontium. *Arch Dis Child.*;75(6):524-6
- Özsoylu S (2001). Letter to the editor: Rickets in Nigerian children. *The Journal of Pediatrics*;138(6):955
- Pedersen P, Michaelsen KF, Mølgaard C (2003). Children with nutritional rickets referred to hospitals in Copenhagen during a 10-year period. *Acta Pædr.*;92:87-90

- Pettifor JM, Ross P, Wang J, Moodley G, Couper-Smith J. (1978). Rickets in children of rural origin in South Africa: is low dietary calcium a factor? *J Pediatr*;92(2):320-4
- Pettifor JM (2002). Preventing Rickets in Nigerian Children. In Thacher TD, ed. *Nutritional Rickets: The Way Forward*. Lagos: Nestlé Nutrition;72-3
- Pettifor JM (2004). Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr*;80:1725–9
- Pettifor JM (2007). Vitamin D and/or Calcium Deficiency Rickets in Infants and Children: A Concern for Developing Countries? *Indian Pediatrics*;44:893-5
- Pfitzner MA et al. (1998). Absence of vitamin D deficiency in young Nigerian children. *J Pediatr*.;133:740-4
- Prentice A (2002). Calcium nutrition in Gambian children and women. In: Thacher TD, ed. *Nutritional Rickets: The Way Forward*. Lagos: Nestlé' Nutrition;59-62
- Prentice A et al. (2008) FGF23 is elevated in Gambian children with rickets. *Bone*.;42(4):788-97
- Prentice A et al. (1990). Bone mineral content of Gambian and British children aged 0-36 months. *Bone Miner*.;10(3):211-24
- Rajakumar K (2003). Vitamin D, Cod-Liver Oil, Sunlight, and Rickets: A Historical Perspective. *Pediatrics*;112:32-5
- Raufu A (2002). Influx of fake drugs to Nigeria worries health experts. *BMJ*.;23;324(7339):698
- Raymond G Jr. (2005). *Ethnologue: Languages of the World*, Fifteenth edition. SIL International. Zugriff am 25.08.2008 auf: http://www.ethnologue.com/show_language.asp?code=gbr
- Russell W (2002). Chesney. Rickets: The Third Wave. *Clin Pediatr (Phila)*;41:137
- Scanlon KS Hg. (2001), Vitamin D expert panel meeting: October 11-12, 2001, Atlanta, Ga. Final report. Zugriff am 11.08.2008 auf: http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/nutrition/pdf/Vitamin_D_Expert_Panel_Meeting.pdf.
- Scariano JK et al. (1995) Serum Levels of the Pyridinoline Crosslinked Carboxyterminal Telopeptide of Type I Collagen (ICTP) and Osteocalcin in Rachitic Children in Nigeria. *Clinical Biochemistry*;28(5):541-5
- Scariano JK et al. (1998). Calcium Supplements Increase the Serum Levels of Crosslinked N-Telopeptides of Bone Collagen and Parathyroid Hormone in Rachitic Nigerian Children. *Clinical Biochemistry*;31(5):421–7

- Schnabel D, Haffner D (2005). Diagnostik und Therapie der Rachitis. *Monatsschrift Kinderheilkd*;153:77–90
- Scott Fields. Continental Divide: Why Africa's Climate Change Burden Is Greater. *Environmental Health Perspectives*;113(8). Zugriff am 17.03.2008 auf: <http://www.ehponline.org/members/2005/113-8/spheres.html>
- Sharp CA et al. (1997). Elevated Collagen Turnover in Nigerian Children with Calcium-Deficiency Rickets. *Calcif Tissue Int*;61:87–94
- Shenoy SD, Swift P, Cody D, Iqbal J (2005). Maternal vitamin D deficiency, refractory neonatal hypocalcaemia, and nutritional rickets. *Arch. Dis. Child.*;90:437-8
- Singh J, Moghal N, Pearce S H S, Cheetham T (2003). The investigation of hypocalcaemia and rickets. *Arch. Dis. Child.*;88:403-7
- Soliman AT, Madina EH, Morsi MR (1996). Radiological, Biochemical, and Hormonal Changes in Malnourished Children with Rachitic Manifestations. *Journal of Tropical Pediatrics*;42:34-7
- Song Y, Kato S, Fleet JC (2003). Vitamin D Receptor (VDR) Knockout Mice Reveal VDR-Independent Regulation of Intestinal Calcium Absorption and ECaC2 and Calbindin D9k mRNA. *J. Nutr.*;133:374–80
- Stephens J (1996). *Washington Post*. Panel Faults Pfizer in 1996 Clinical Trial In Nigeria. Zugriff am 23.08.2008 auf: http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2006/05/06/AR2006050601338_pf.html
- Strand MA et al. (2007). Diagnosis of rickets and reassessment of prevalence among rural children in northern China. *Pediatr Int.*; 49(2):202-9
- Teotia SPS, Teotia M (2008). Nutritional bone disease in Indian population. *Indian J Med Res*;127(3):219-28
- Thacher TD (2002a). Clinical Signs in the Prediction of Active Rickets. In Thacher TD, ed. *Nutritional Rickets: The Way Forward*. Lagos: Nestlé Nutrition;66-71
- Thacher TD (2002b). Medical Treatment of Rickets in Nigerian Children. In Thacher TD, ed. *Nutritional Rickets: The Way Forward*. Lagos: Nestlé Nutrition;44-7
- Thacher TD et al. (1999). A Comparison of Calcium, Vitamin D, or both for Nutritional Rickets in Nigerian Children. *N Engl J Med.*;341:563-8
- Thacher TD et al. (2000). Case-control study of factors associated with nutritional rickets in Nigerian children. *J Pediatr.*;137:367–73
- Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM (2006a). Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Annals of Tropical Paediatrics*;26,1–16

- Thacher TD, Fischer PR, Isichei CO, Pettifor JM (2006b). Early Response to Vitamin D2 in Children with Calcium Deficiency Rickets. *J Pediatr*;149:840-4
- Thacher TD, Pettifor JM, Fischer PR, Okolo SN, Prentice A (2006c). Case-control study of breast milk calcium in mothers of children with and without nutritional rickets. *Acta Pædiatrica*;95:826-32
- The Tide online (2008). Chief urges Gov to give agriculture more attention. Zugriff am 31.08.2008 auf: <http://www.thetidenews.com/article.aspx?qrDate=06/04/2008&qrTitle=Chief%20urges%20Gov%20to%20give%20agriculture%20more%20attention&qrColumn=BUSINESS>
- Transparency International (2005). Transparency International Corruption Perceptions Index 2005. Zugriff am 23.08.2008 auf: http://www.transparency.de/uploads/media/05-10-05_CPI_2005_PressKITFinal.pdf
- Transparency International (2007). Transparency International Corruption Perceptions Index 2007. Zugriff am 23.08.2008 auf: http://www.transparency.de/uploads/media/Pressematerial_CPI2007_TI-S_deutsch_komplett.pdf
- Transparency International (2004). National Integrity Systems. Transparency International Country Study Report Nigeria. Zugriff am 23.08.2008 auf: <http://www.transparency.org/content/download/1685/8494/file/nigeria.pdf>
- Twee TD (2001). Clinical and radiographic evaluation of bowlegs. *Curr Opin Pediatr*;13:42-6
- Ulziiburen C (2008). Mongolia. Zugriff am 15.08.2008 auf: <http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/7E81BAF8-93D1-470B-961E-3A14693AA070/0/mog.pdf>
- Uzoma RC (2004). Religious Pluralism, Cultural Differences, and Social Stability in Nigeria. *Brigham Young University Law Review* 2004. Zugriff am 23.08.2008 auf: http://findarticles.com/p/articles/mi_qa3736/is_200401/ai_n9352416/pg_2
- VanderJagt DJ et al. (1999). Aminoaciduria in Calcium-deficiency Rickets in Northern Nigeria. *Journal of Tropical Pediatrics*;45:258-64
- Vupputuri MR et al. (2006). Prevalence and functional significance of 25-hydroxyvitamin D deficiency and vitamin D receptor gene polymorphisms in Asian Indians. *Am J Clin Nutr*;83:1411-9
- Walker APR (1997). Etiology of nutritional rickets: Geographic variations. *J Pediatr*;130(3):501-3
- Walter EA et al. (1997) Rickets and Protein Malnutrition in Northern Nigeria. *Journal of Tropical Pediatrics*;43:98-102

- Weinreich S (2008) Brain drain bei Gesundheitspersonal. Zugriff am 25.08.2008 auf: http://www.eed.de/fix/files/doc/EED_BrainDrain_2008_de.pdf
- Wharton B, Bishop N (2003). Rickets. *Lancet*;362:1389–400
- WHO (1998). Vitamin and mineral requirements in human nutrition : report of a joint FAO/WHO expert consultation, Bangkok, Thailand, 21–30 September 1998. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Zugriff am 18.08.2008 auf: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123.pdf>
- WHO (2000). The WHO Global Data Bank on Breastfeeding and Complementary Feeding. (kein Autor) Maternal and child nutrition. Demographic and Health Survey 1999;123-128. Zugriff am 12.10.2008 auf: <http://www.who.int/research/iycf/bfcf/bfcf.asp?menu=21&cID=NGA&iID=&yID=&ok=true>
- WHO (2006a). Nigeria leads fight against “killer” counterfeit drugs. *Bulletin of the World Health Organization*;84(9):685-764
- WHO (2006b). Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization;312 (available on the web site: <http://www.who.int/childgrowth/publications/en>)
- WHO (2007). Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization; pp 217 available on the web site: <http://www.who.int/childgrowth/publications/en>)
- WHO (2008a). World Health Statistics Nigeria. WHO Statistical Information System (WHOSIS) 2008 Zugriff am 18.08.2008 auf: <http://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/index.html>
- WHO (2008b). Regional Office for Africa. The global food crisis: Implications for the health of people in the African region. Zugriff am 25.08.2008 auf: <http://www.who.int/countries/nga/reports/foodcrisis.pdf>
- Wondale Y, Shiferaw F, Luseged S (2005). A systematic review of nutritional rickets in Ethiopia: status and prospects. *Ethiop Med J.*;43(3):203-10
- Yeste D, Carrascosa A (2003). Nutritional rickets in childhood: analysis of 62 cases. *Med Clin (Barc.)*;121(1):23-7

VII. Anhang A

PATIENT INFORMATION SHEET & CONSENT FORM

1. Study title

An investigation of the biochemical and genetic basis of a Rickets-like syndrome in Nigerian children; description of the clinical picture and follow-up of treated patients.

2. Invitation paragraph

You are being invited to take part in a research study. Before you decide it is important for you to understand why the research is being done and what it will involve. Please take time to read the following information carefully and discuss it with the research team if you wish. Ask us if there is anything that is not clear or if you would like more information. Take time to decide whether or not you wish to take part.

Thank you for reading this!

3. What is the purpose of the study?

The purpose of the study is to find out why many of the children living in the villages near Kaduna in Northern Nigeria develop deformed limbs. The study will be done in three phases. 1. Taking blood samples establish the cause of the illness. 2. Commence tablet treatment and perform follow-up blood tests and examinations. 3. Start treatment early in young children in order to prevent the disease becoming severe.

4. Why have I been chosen?

You and your child/children have been chosen because he/she/they have been noted to have legs or arms that are abnormally shaped compared to other children. We would like to investigate the reasons for this, so that we might offer some treatment.

5. Do I have to take part?

If you decide to take part, you will be asked to sign this information sheet and consent form. If at any time you wish to withdraw, you are free to do so without giving any reason.

6. What will happen to me if I take part?

If you agree to take part, a member of the research team (a medical student from either England or Germany) will take a detailed family history from you about which of your children appears to be affected by this condition. We will ask you about the health of all your children, take the details of your usual diet and we will examine very carefully each of your children in order to establish if they have this condition and, if so, how severe it is. We will take a blood sample from each family member (even if they don't have the condition). Only a small amount of blood will be taken. This is likely to take a whole morning or a whole afternoon. We will let Hope for the Village Child know any results as soon as they are available. We will provide tablet treatment for three months. It is very important that your child takes the tablets every day.

7. What do I have to do?

Once you have had your family details recorded, been examined and had the blood sample taken, you will be given medicines and have follow-up visits with a Doctor. You will need to return in 1, 3, 6 and 12 months to have further blood tests. You will be examined again after 12 months.

8. What are the possible disadvantages and risks of taking part?

The only discomfort or risk to taking part is having a blood test.

9. What happens if I withdraw?

You may withdraw at any time, and it will not affect your relationship with Hope for the Village Child

10. What are the possible benefits of taking part?

A possible benefit is that we find the cause of the problem and are therefore able to provide effective treatment.

11. What if new information becomes available?

If any new information becomes available during the time of our research that will improve the clinical/medical condition of the children, it will be made available to you through Hope for the Village Child.

12. What happens when the research study stops?

The research is only one part of the project. We will continue to do what we can to improve the lives of those who are suffering this disease in any way that the research leads us to understand.

14. Will my taking part in this study be kept confidential?

All information which is collected about you during the course of the research will be kept strictly confidential. Any information about you which leaves the hospital/surgery will have your name and address removed so that you cannot be recognised from it.

15. What will happen to the results of the research study?

We will be presenting the results from the research to national and international colleagues. We will also let Hope for the Village Child know of the results as soon as they are available.

16. Who is organising and funding the research?

This study is being organised by Hope for the Village Child who are assisted by Doctors in London, in Germany and in Nigeria. They, together with others, are seeking for funds for this research project.

17. Who has reviewed the study?

The study has been reviewed and approved by the Kaduna State Ministry of Health and 44 Army Reference Hospital, Kaduna.

18. Contact for Further Information

If you have questions about the study you can ask:

Sr. Rita Schwarzenberger, Hope for the Village Child, P.O. Box 3409, Kaduna
Brig. Gen. (Dr.) H.O. Agbi, 1 Division Hospital, Nigerian Army, P.M.B. 2022, Kaduna
Dr. Adeola Orogade, Ahmadu Bello University Teaching Hospital, Kaduna

Thank you for reading this information sheet. You will be given a copy of consent form to sign and return to the research team. You will also have your own copy to keep.

(Form to be on headed paper)

CONSENT FORM

Title of Project: Identifying the biochemical defect in Nigerian children with Rickets

Name of Researchers: Dr William Drake, Dr Harris Agbi, Dr Christa Kitz, Dr. Adeola Orogade.

Please initial box

1. Urine shall be taken from each family member and used for analysis. The results shall remain confidential and are vital for establishing the cause of this deformity.
2. The parents are responsible for, and have a duty to bring the children to the clinic/hospital for follow-up when requested
3. All information requested in the medical history must be accurate and as close to the truth as possible, to help us establish the correct cause. False information may mean the underlying cause is not found, and this will affect your children.
4. Pictures will be taken for each family member, and they shall be coded and so names are not used.
5. I confirm that this information has been read to me, and that I have understood it and have had the opportunity to ask questions.
6. I understand that my participation is voluntary and that I am free to withdraw at any time, without giving any reason.
7. I understand that sections of any of my medical notes may be looked at by responsible individuals from Hope for the Village Child or any others who are in a position to assist me. I give permission for these individuals to have access to my records.
8. I agree to take part in the above study.

Name of Patient

Date

Signature

Name of Person taking consent
(if different from researcher)

Date

Signature

Researcher

Date

Signature

Anhang B

Family Code: Village: Date:

FAMILY HISTORY (G)

Consent form signed: Yes No

FATHER
 (First name, surname): D.O.B
 CODE: BLOOD/ URINE TAKEN: PICTURE:
 Father's tribe: Gbagyi Other: Related to Yes/ No
 Father symptomatic as a child: yes no

The father's wives:

A (Name, surname) D.O.B
 CODE: BLOOD/ URINE TAKEN: PICTURE:
 Wife's tribe: Gbagyi Other: Related to Yes/ No
 Symptomatic as a child: yes no
 Is father and mother A Related? yes no

B (Name, surname) D.O.B
 CODE: BLOOD/ URINE TAKEN: PICTURE:
 Wife's tribe: Gbagyi Other: Related to Yes/ No
 Symptomatic as a child: yes no
 Is father and mother B Related? yes no

C (Name, surname) D.O.B
 CODE: BLOOD/ URINE TAKEN: PICTURE:
 Wife's tribe: Gbagyi Other: Related to Yes/ No
 Symptomatic as a child: yes no
 Is father and mother C Related? yes no

Any known symptomatic relatives (of father or mothers)
 If Yes: YES NO

	MOTHER A: _____ _____ Sons and daughters (Name)	Age/ Date of Birth	Sex M/F	Form Complete YES/NO/ ABSENT: Where?	Symptoms YES/NO/ unsure?	Blood/ Urine Taken	Picture Taken	Case Code:
S1								
S2								
S3								
S4								
S5								
S6								
S7								
S8								
S9								
S10								

Do any of the children have offspring? YES Child code: _____ NO
 If YES do any have signs of rickets? YES State no. of children _____ / _____ NO

	MOTHER B: _____ _____ Sons and daughters (Name)	Age/ Date of Birth	Sex M/F	Form Complete YES/NO/ ABSENT: Where?	Symptoms YES/NO/ unsure?	Blood/ Urine Taken	Picture Taken	Case Code:
S1								
S2								
S3								
S4								
S5								
S6								
S7								
S8								
S9								
S10								

Do any of the children have offspring? YES Child code: _____ NO

If YES do any have signs of rickets? YES State no. of children _____ / _____ NO

	MOTHER C: _____ _____ Sons and daughters (Name)	Age/ Date of Birth	Sex M/F	Form Complete YES/NO/ ABSENT: Where?	Symptoms YES/NO/ unsure?	Blood/ Urine Taken	Picture Taken	Case Code:
S1								
S2								
S3								
S4								
S5								
S6								
S7								
S8								
S9								
S10								

Do any of the children have offspring? YES Child code: _____ NO

If YES do any have signs of rickets? YES State no. of children _____ / _____ NO

HAS THERE BEEN ANY MIGRATION IN THE FAMILY HISTORY? YES No

IF YES, PLACE THEY MOVED FROM:

IS THERE A HISTORY OF SICKLE CELL ANAEMIA IN THE FAMILY? YES No

IS THERE A HISTORY OF TUBERCULOSIS IN THE FAMILY? YES No

IS THERE A HISTORY OF PSYCHIATRIC ILLNESS IN THE FAMILY? YES No

Family Nutrition

Do all the children of each mother have the same nutrition?

yes

no

Do all the children of the father have the same nutrition?

yes

no

Do the young children eat the same food as the older ones?

yes

no

NUMBER OF PEOPLE EATING IN THIS HOUSEHOLD:

PRESENT DIET

**Record typical food intake e.g. yesterday, if there is a day with special food Sunday:
(Include all food and drink)**

Breakfast:

Breakfast Sunday:

Lunch:

Lunch Sunday:

Dinner:

Dinner Sunday:

Does the child's diet contain any of the following?

Eggs or egg products

Type, Season, Servings (per day/week/month), amount per child - family

Butter/margarine/ghee

Type, Season, Servings (per day/week/month)

Crops

Type, Season, Servings (per day/week/month)

Maize:
Guinea Corn:
Rice:
Millet:
Yam:
Coco-Yam:
Sweet Potatoes:
Cassava:
Others:

Milk & milk products

Type, Season, Servings (per day/week/month), cups per child - amount per family

Meat

Type, Season, Servings (per day/week/month), amount per child - family

Beef:
Chicken:
Other:

Fish

Type, Season, Servings (per day/week/month), amount per child - family

Icefish:
River-fish:

Oil

Type, Season, Servings (per day/week/month)

Palm oil:
Groundnut oil:

Vegetables

Type, Season, Servings (per day/week/month), fresh/dried

White Beans:
Acishuru:
Garden Egg:
Ocoro:
Ogu leaves:
Kuka leaves:
Alehofo leaves:
Bitter leaves:
Other:

Fluids:

Type, Season, Servings (per day/week/month)

Kunu:

Fruits

Type, Season, Servings (per day/week/month)

Mango:
Guava:
Oranges:
Other:

Nuts

Type, Season, Servings (per day/week/month)

Ground Nuts:
Sheer Butter:

Sweets/ Biscuits/ Sugar Cane

Type, Season, Servings (per day/week/month)

Sweets: Biscuits: Sugar Cane:

Any other food which the children eat:

Type, Season, Servings (per day/week/month)

--

Water shortage: no yes: MONTHS:

Source of water used:

Food shortage: no yes: MONTHS:

Comparing the nutrition of the parents in their childhood with the nutrition of their children by now, have there been any changes:

--

Regarding their environment, have there been any changes in the last 20-30 Years?

--

Comment:

--

Anhang C

Family Code:

(J)

DATE:

SUMMARY DATA

NAME:	<input type="text"/>	Age: <input type="text"/>	<input type="text"/>
VILLAGE:	<input type="text"/>		
CODE:	<input type="text"/>		
TRIBE:	<input type="text"/>		
Fathers Name:	<input type="text"/>		
Mothers Name:	<input type="text"/>		
Male <input type="checkbox"/>	Female <input type="checkbox"/>		

CASE FORM COMPLETED: **yes** **no**
Comment _____ SIGN: _____

Signs of Rickets: no yes unsure/ review

BLOOD TAKEN: no yes: EDTA for DNA
 SERUM

Urine taken: no yes

Photograph: no yes

Treatment: no **yes**

Female: Pregnancy excluded: no yes
Last Menstrual Period (L.M.P)

WEIGHT:

Daily Dose Rocaltrol: Number of Tablets given:

Daily Dose Calcium: Number of Tablets given:

Date of first FOLLOW UP:

Comment:

MEDICAL HISTORY

Date of Birth:

d	d	m	m	y	y

Pregnancy:

Any abnormal features of pregnancy yes no

Comment:

Term (T) or preterm (P) (months/weeks) if premature

Feeding history (first 2 years):

Breast-fed: yes no

How long for: weeks/months

Bottle-fed: yes no

If YES: When started and type?

Age solids first offered "weaning age": months

Current Diet: same as family nutrition form other:

Developmental history:

Age when first took steps: Age when first completed

3-word sentence:

Onset of teething: months

CHILDHOOD MEDICAL HISTORY:

YES	NO	HISTORY OF ILLNESS	ONSET/ DURATION	FREQUENCY
		Malaria		
		Chronic Diarrhea		
		Chronic Vomiting		
		Jaundice		
		Haematuria		
		Other:		

History of FITS: yes no

IF YES: Onset: Frequency:

Last Fit:

Accompanied by fever: always sometimes never

History of pain in the LEGS: yes no

IF YES: Location: ONSET/CAUSE/FREQUENCY

History of painful walking: yes no

IF YES: Location Of Pain: ONSET/CAUSE/FREQUENCY

History of pain in the upper extremities: yes no

IF YES: Location: ONSET/CAUSE/FREQUENCY

History chest pain: yes no

IF YES: Location: ONSET/CAUSE/FREQUENCY

History of muscle Cramps: yes no

IF YES: Location/ Situation: ONSET/CAUSE/FREQUENCY:

Walk as far as unaffected sibling or playmate (To school) yes no

Run as far as unaffected sibling or playmate yes no

Exercise tolerance during manual labour (e.g. farming) compared to siblings/ playmates: Normal Reduced

History of fractures:

yes

no

IF YES:
Location:

Cause:

When did the Bowing of limbs start?

N/A

MEDICATION/ TREATMENT:

YES	NO	MEDICATION	REASON FOR APPLICATION, PRESCRIPTION	TREATMENT PERIOD
		Cod liver oil		
		Multivitamin tablets		
		Anticonvulsants		
		Herbal Treatment		
		Other:		

PHYSICAL EXAMINATION

SIGNS OF RICKETS:

yes

Comment

(mild/moderate/severe)

no

Craniotabes	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Open anterior fontanel	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Alopecia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Frontal Bossing	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Enlarged costochondral junctions	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Rib cage deformities/ Harrison's sulcus	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Rachitic humpback (Kyphosis)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Lordosis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Enlarged wrists	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Muscle weakness	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Others	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Genu varum: yes no

	cm
--	----

Genu valgum: yes no

	cm
--	----

Distance of medial epicondyles femores

Distance of medial malleoli

Other form of knees:

Other deformities of **LOWER** extremities: yes no

State if Yes:

Deformities of **UPPER** extremities: yes no

State if Yes:

DENTAL DISORDERS:
Abnormalities of dental enamel: yes no

Comment:

Possible Delayed eruption of teeth: yes no

Comment:

Stumping of teeth: yes no

Comment:

Missing teeth: yes no

Comment:

Other dental disorders: yes no

Comment: Caries:

WALKING:

Free: Waddling: Only with foreign support: Unable:

WHO Performance Scale: 0-4

VITAL SIGNS:

Weight: , kg

Height: , cm

Head Circumference: , cm

Mid-upper arm circumference: , cm

Pulse: bpm

Blood Pressure: ,

Oral temperature: , °C

Breathing Rate: bpm

Pale Conjunctiva: **yes** **no**

Capillary blood sample for PCV: **yes** **no**

PVC %:

VOLUME OF BLOOD TO DRAW:

ANALYSIS

Serum Analysis

Collection date:

d d m m y y

frozen:

yes

no

Test	Units	Value	Units (different from recommended unit)	Value (other units)
Serum Calcium				
Serum Phosphate				
Serum Creatinine				
Alkaline Phosphatase				
Parathyroid Hormone				
25-Hydroxycholecalciferol				
1,25-Hydroxycholecalciferol				

Urine Analysis

Collection date:

d d m m y y

frozen:

yes

no

Test	Units	Value	Units (different from recommended unit)	Value (other units)
Urine Calcium				
Urine Phosphate				
Urine Creatinine				
Urine Calcium/ Creatinine Ratio				

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. August Stich möchte ich für das interessante Thema und die freundliche Unterstützung danken.

Der Koordinatorin des Rachitisprojekts, Frau Dr. Christa Kitz, danke ich für ihre Betreuung und die Schokoladentorte.

Ein ganz herzlicher Dank geht an Dr. Orestes Couppis und seine Frau Sophia Gypsiotis, mit denen ich eine intensive und erfüllende Zeit in Nigeria verbringen durfte.

Zu grossem Dank bin ich der Hilfsorganisation „Hope for the Village Child“ verpflichtet. Ohne den Einsatz der vielen Helfer wäre die Studie nicht möglich gewesen. Besonders möchte ich Sr. Rita Schwarzenberger danken, deren unermüdliches Engagement mich beeindruckte. Ein grosser Dank geht an das hervorragende Team, namentlich Mike Ogundele, Hakuri Maitala, Ruth Musa, Rebecca Oyedipe, Christiana Elias, Yusuf Bala, Emmanuel Yohanna, Stephen Emmanuel, Seun Ayobami und alle weiteren Mitarbeiter. Ihre hohe Einsatzbereitschaft, ihr Teamgeist und ihre freudige Lebensart schätzte ich sehr.

Zu grossem Dank bin ich den Familien verpflichtet, die an der Studie teilgenommen haben. Ich habe viel von ihnen lernen dürfen und hoffe, dass meine Arbeit dazu beigetragen hat, die Gesundheit ihrer Kinder langfristig zu verbessern.

Für ihre hervorragende statistische Beratung und ihre aussergewöhnliche Geduld danke ich Wibke Rohlf.

Dr. Roland Kracht möchte ich für seine fachliche Beratung und persönliche Motivation danken, auch wenn ich länger als 6 Wochen für das Schreiben brauchte.

Ein grosses Dankeschön an die Mitarbeiter vom Missionsärztlichen Institut Würzburg, die mir eine sehr grosse Hilfe in der Vorbereitung der Reise waren! Besonders erwähnen möchte ich Frau Andrea Rogers und Frau Johanna Paul, die mich tatkräftig unterstützt haben.

Ein ganz lieber Dank geht an meine Frau und meine Familie, die mich die ganze Zeit über liebevoll unterstützten und dabei sehr viel Geduld mit mir zeigten.