

**Aus der Tropenmedizinischen Abteilung
der Missionsärztlichen Klinik Würzburg (Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg)
Direktor: Professor Dr. med. August Stich**

**Evaluation der Therapie von Kindern mit Rachitis in Kaduna, Nigeria
Eine Fall-Kontrollstudie des Missionsärztlichen Instituts Würzburg
2005-2007**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Johannes M. Ferschl
aus Eltmann**

Würzburg, Februar 2014



Referent: Prof. Dr. August Stich

Korreferent bzw. Korreferentin: Piv.- Doz. Dr. Stefanie Hahner, Prof. Dr. Matthias Eyrich

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 03.12.2014

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung.....	1
I.1 Nigeria	2
I.1.1 Bundesrepublik Nigeria	2
I.1.2 Die Region um Kaduna.....	4
I.1.3 Die Bevölkerungsgruppe Kadunas.....	5
I.2 Rachitis.....	5
I.2.1 Geschichte.....	6
I.2.2 Calcium und Phosphatbilanz.....	7
Adäquate Calciumaufnahme.....	7
Regulative Faktoren der Calciumaufnahme.....	8
Calciumaufnahme bei Rachitis.....	9
Regulatoren der Calciumkonzentration im Serum.....	9
„Fibroblast growth factor 23“ FGF23.....	10
I.2.3 Vitamin D	10
Vitamin-D-Rezeptor.....	11
I.3 Formen der Rachitis.....	12
I.3.1 Nutritive Rachitis.....	12
Calciummangel Rachitis.....	13
Vitamin-D-Mangel Rachitis.....	13
Phosphatmangel Rachitis	13
I.3.2 Vitamin D resistente Rachitis.....	13
I.3.3 Vitamin D abhängige Rachitis (VDDR).....	14
I.3.4 Weitere Formen von Rachitis.....	15
Tumorinduzierte Rachitis (TIO).....	15
Rachitis als sekundäre Folge anderer Erkrankungen oder Medikamente	15
I.4 Klinik der Rachitis	16
Skeletale Symptome.....	16
Unspezifische Symptome	18
I.5 Diagnose der Rachitis	19
I.5.1 Diagnostisches Vorgehen.....	19
I.5.2 Diagnosekriterien der aktiven Rachitis	19
I.5.3 Diagnosekriterien der Calciummangel- Rachitis	20
I.6 Therapie der Rachitis.....	21
I.6.1 Therapeutisches Vorgehen.....	21
I.6.2 Therapie der Calciummangel-Rachitis.....	21
I.6.3 Verlauf der Therapie	22
I.7 Epidemiologie der Rachitis.....	22
I.7.1 Epidemiologie in den Industrieländern.....	22
I.7.2 Epidemiologie in den Entwicklungs- und Schwellenländern.....	23
Rachitis in Asien.....	23
Rachitis in Südamerika.....	24
Rachitis im mittleren und südlichen Afrika.....	25
Rachitis in Nigeria	26
I.8 Motorische Leistungsfähigkeit.....	28
I.8.1 Begriffsbestimmung Motorik.....	28

I.8.2 Entwicklungsbedingte Veränderungen im Kindes- und Jugendalter.....	30
Wachstums- und Differenzierungsvorgänge.....	31
Wachstum von Herz, Lunge und Muskulatur.....	33
Neurologische Entwicklung.....	34
I.8.3 Entwicklung der motorischen Fähigkeiten und Fertigkeiten.....	34
Die Kraftfähigkeit	36
Ausdauer.....	37
Schnelligkeit.....	38
Koordination.....	38
Beweglichkeit.....	39
I.8.4 Einflussfaktoren auf die motorische Entwicklung bei Rachitis.....	40
I.8.5 Methoden zur Erfassung der motorischen Leistungsfähigkeit.....	41
Sportmotorische Testverfahren.....	41
Motorische Testverfahren in Afrika.....	42
I.9 Rachitisprojekt.....	43
I.9.1 Entstehung.....	43
I.9.2 Zielsetzung.....	44
I.9.3 Aufgabenverteilung innerhalb der Studie	44
Die Aufnahmeuntersuchung: September bis November 2005.....	46
Die Nachsorgeuntersuchungen: Dezember 2005 bis Juli 2007.....	46
Die Abschlussuntersuchung: Juli bis Oktober 2007.....	47
Weitere Maßnahmen ab November 2007	47
I.9.4 Beteiligte Institutionen.....	48
Hope for the Village Child.....	48
Missionsärztliches Institut Würzburg	49
I.9.5 Finanzierung des Projektes.....	50
I.10 Zielstellung der Arbeit.....	51
II. Material, Methoden und Patienten.....	53
II.1 Studiendesign.....	53
II.1.1 Unterteilung der Studie	53
II.1.2 Aufteilung der Studienteilnehmer.....	53
Die Gruppe der Studienteilnehmer 2005	54
Therapie der Gruppe 2005	55
Die Gruppe der Studienteilnehmer seit 2007	55
Therapie der Gruppe 2007	55
II.1.3 Auswahl der Dörfer und Familien.....	56
II.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	56
II.1.5 Einverständniserklärung	57
II.1.6 Ethikkommission.....	57
II.2 Abschlussuntersuchung.....	57
II.2.1 Durchführung der Abschlussuntersuchung.....	57
Planung der Einsätze.....	58
Zusammensetzung der Arbeitsgruppe.....	59
Aufteilung der Untersuchung	59
Der Untersuchungsbogen	60
Kindergerechte Gestaltung der Untersuchung.....	61
II.2.2 Untersuchung der Vitalparameter.....	62
II.2.3 Anamnese	63

II.2.4 Körperliche Untersuchung.....	64
WHO Performance Score	64
Weitere körperliche Untersuchung	64
II.2.5 Orthopädische Untersuchung	64
Inspektion der Rachitiszeichen.....	65
Wirbelsäule.....	65
Hüfte.....	66
Knie	66
Fuß.....	67
II.2.6 Motoriktest.....	67
Das Material.....	68
Durchführung des Tests.....	68
Einbeinstand.....	68
Seitliches Hin- und Herspringen.....	69
Standweitsprung.....	70
Stand and Reach.....	71
Rückwärts Balancieren.....	72
Zielwurf.....	73
II.2.7 Fotodokumentation.....	74
II.2.8 Dokumentation der Aufnahmeuntersuchung.....	74
II.2.9 Dokumentation der Nachsorgeuntersuchungen.....	74
II.2.10 Dokumentation der Abschlussuntersuchung.....	75
II.2.11 Blutabnahmen.....	75
Lagerung und Transport der Proben.....	76
II.2.12 Laboranalyse.....	77
II.2.13 Aufklärung der Bevölkerung.....	78
II.3 Auswertung der Studie.....	79
II.3.1 Statistische Verfahren.....	79
II.3.2 Anthropometrische Berechnungen.....	80
II.3.3 Verwendete Hard- und Software.....	80
Text- und Datenverarbeitung.....	80
Bildbearbeitung.....	80
Statistische Auswertungen.....	80
Anthropometrische Berechnung.....	81
III. Ergebnisse	82
III.1 Studienpopulation.....	82
III.1.1 Aufteilung der Studienpopulation.....	82
III.1.2 Geschlecht und Alter	83
III.1.3 Vitalparameter.....	85
III.1.4 Anthropometrie.....	86
III.1.5 WHO Performance Score.....	86
III.2 Nachsorgeuntersuchungen.....	87
III.2.1 Klinische Untersuchung.....	87
III.2.2 Blutabnahmen.....	89
III.2.3 Unterbrechungen in der Therapie	89
III.3 Medikamentenanamnese.....	90
III.3.1 Nebenwirkungen der Therapie	90
III.3.2 Einnahme von zusätzlichen Heilmitteln.....	92

III.4 Allgemeine Symptomatik.....	93
III.4.1 Schmerzen und Muskelkrämpfe	93
Vergleich zwischen der Eingangs- und Abschlussuntersuchung.....	93
Vergleich zwischen den beiden Interventionsgruppen.....	95
III.4.2 Angaben zu körperlichen Einschränkungen.....	95
Vergleich der Eingangs- und Abschlussuntersuchung.....	95
Vergleich zwischen den beiden Interventionsgruppen.....	96
III.5 Rachitiszeichen	97
III.5.1 Vergleich zwischen der Eingangs- und Abschlussuntersuchung	97
III.5.2 Vergleich zwischen den beiden Interventionsgruppen.....	98
III.6 Orthopädische Untersuchung	101
III.6.1 Untersuchung der Wirbelsäule.....	101
III.6.2 Untersuchung des Hüftgelenkes	102
III.6.3 Untersuchung des Kniegelenkes	103
Bewegungsumfang im Kniegelenk.....	103
Knie deformitäten	104
III.6.4 Untersuchung des Sprunggelenkes und des Fußes.....	106
Inspektion des Gangbildes	106
III.7 Die motorische Leistungsfähigkeit	107
III.7.1 Einbeinstand.....	107
III.7.2 Seitliches Hin- und Herspringen.....	109
III.7.3 Standweitsprung.....	110
III.7.4 Stand- and Reach.....	111
III.7.5 Rückwärts balancieren.....	112
III.7.6 Zielwurf.....	113
III.8 Laborergebnisse.....	114
III.8.1 Ergebnisse der Eingangs- und Abschlussuntersuchung.....	114
III.8.2 Laborergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen.....	115
III.9 Anthropometrische Korrelationen.....	116
III.9.1 Anthropometrische Korrelationen im Verlauf der Therapie	116
III.9.2 Anthropometrische Daten der Abschlussuntersuchung.....	117
Fallgruppe 1.....	117
Fallgruppe 2.....	118
Fallgruppe 3.....	118
III.9.3 Rachitis spezifische Korrelationen	121
Fallgruppe 1 und Kontrollgruppe	121
Fallgruppe 2.....	121
III.10 Korrelation mit der Unterbrechung der Therapie	122
III.10.1 In der Aufnahmeuntersuchung.....	122
III.10.2 Im Verlauf der Therapie	122
III.10.3 In der Abschlussuntersuchung.....	122
Fallgruppe 1.....	122
Fallgruppe 3.....	123
III.11 Korrelationen der Abschlussuntersuchung.....	123
III.11.1 Laborergebnisse mit anthropometrischen Z-Scores.....	123
III.11.2 Korrelationen mit der orthopädischen Untersuchung	125
Rachitiszeichen und Serumcalciumwerte.....	125
Rachitiszeichen und Knie deformitäten.....	125

Knie deformitäten und orthopädische Untersuchung	126
Knie deformitäten und Serumcalciumwerte.....	127
III.12 Korrelationen mit der motorischen Leistungsfähigkeit.....	127
III.12.1 Subjektives Belastungsempfinden und Laborergebnisse.....	127
III.12.2 Motorische Untersuchung und Laborergebnisse.....	129
III.12.3 Motorische Untersuchung und Knie deformitäten.....	129
III.13 Vergleich in Altersgruppen.....	129
III.13.1 Serumanalyse in Relation zur Kontrollgruppe.....	130
Serumcalcium.....	130
Weitere Laborwerte.....	131
III.13.2 Vergleich der Altersgruppen der Kontrollgruppe von `05 und `07.....	131
IV. Diskussion.....	133
IV.1 Reflexion der Methoden.....	133
IV.1.1 Nachsorgeuntersuchungen.....	133
IV.1.2 Der Abschlussuntersuchung.....	133
IV.2 Studienpopulation.....	135
IV.2.1 Die Fallgruppe 1 und 3.....	135
Geschlechtsverteilung.....	135
Anthropometrie.....	136
IV.2.2 Die Fallgruppe 2.....	137
IV.3 Therapie	138
IV.3.1 Nebenwirkungen und weitere Beschwerden.....	138
IV.3.2 Unterbrechung der Therapie	139
IV.4 Blutanalyse.....	140
IV.4.1 Blutwerte der Abschlussuntersuchung.....	140
IV.4.2 Vergleich zwischen der Eingangs- und Abschlussuntersuchung.....	143
Fallgruppe 1 versus Fallgruppe 2.....	143
Fallgruppe 3 versus Fallgruppe 1.....	145
IV.4.3 Blutwerte im Verlauf der Therapie	146
IV.5 Orthopädische Untersuchung	147
IV.5.1 Die Untersuchung nach Rachitiszeichen.....	147
IV.5.2 Die Untersuchung von Rumpf und Wirbelsäule.....	147
IV.5.3 Die Untersuchung des Hüftgelenk.....	149
IV.5.4 Die Untersuchung des Kniegelenks.....	149
IV.5.5 Die Untersuchung der Fußstellung.....	154
IV.6 Motorische Leistungsfähigkeit.....	154
IV.6.1 Rachitisstudie vs. PAKT-Studie.....	154
IV.7 Korrelationen mit der motorischen Leistungsfähigkeit.....	157
IV.7.1 Laborergebnisse und subjektives Belastungsempfinden.....	157
IV.7.2 Motorische Untersuchung und Laborergebnisse.....	157
IV.7.3 Motorische Untersuchung und Knie deformitäten.....	158
IV.8 Schlussfolgerungen.....	159
IV.8.1 Intervention mit Calciumcarbonat (F1).....	159
IV.8.2 Symptomatische Teilnehmer ohne Therapie (F2)	160
IV.8.3 Intervention mit Calciumlaktat (F3).....	161
IV.8.4 Das Krankheitsbild „Rachitis“.....	162

V. Zusammenfassung.....	165
VI. Anhang.....	167
VI.1 Untersuchungsbogen.....	167
VI.2 Beamer-Präsentation: Rachitis Drama vor Ort in den Dörfern.....	170
VII. Literaturverzeichnis.....	175
VIII. Danksagungen.....	
IX. Lebenslauf	

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Karte von Nigeria (Central Intelligence Agency, 2013).....	2
Abb. 2: Nanostruktur eines Hydroxylapatitplättchens (dunkel) des Femur (Interdisziplinäres Zentrum für Materialwissenschaften, 2011).....	7
Abb. 3: Strukturformel Hydroxylapatit.....	7
Abb. 4: Verbiegung des linken Femurs nach lateral.....	15
Abb. 5: Verbreiterung der Epiphysenfugen, Becherung und Unschärfe der metaphysären Abschlussplatten.....	16
Abb. 6: Verbiegung der rechten Unterschenkelknochen nach frontal.....	17
Abb. 7: Genu varum bei Teilnehmer mit Rachitis.....	18
Abb. 8: Genu valgum bei einem Teilnehmer mit Rachitis.....	18
Abb. 9: "Wind swept"-Form bei Teilnehmer mit Rachitis.....	18
Abb. 10: Differenzierung der motorischen Fähigkeiten, nach Bös, 1987.....	30
Abb. 11: Geschlechtsunterschied im Längenwachstum: Mittelwertskurve der Distanzmaße und der Wachstumsgeschwindigkeit für Jungen und Mädchen (aus Prader , 1989).....	31
Abb. 12: Wandel des Körperbaus (Hebestreit, 2000, S. 11).....	33
Abb. 13: Motorische Entwicklungsübersicht. Nach Roth (aus Hebestreit, 2000, S. 8). .	35
Abb. 14: geschlechtsspezifischer Kraftzuwachs in Relation zum Testosteronlevel (nach Goebel aus Meien, 2010, S. 9).....	36
Abb. 15: Mittelwerte und 95 %- KI der Testaufgabe „seitliches Hin- und Herspringen“ nach Alter und Geschlecht (Starker, 2007, S. 781).....	37
Abb. 16: Parameterfreie Darstellung der Entwicklung verschiedener koordinativer Fähigkeiten. (Starker, 2007, S. 23).....	38
Abb. 17: Mittelwerte und 95 %-KI der Testaufgabe „Einbeinstand“ nach Alter und Geschlecht (Starker, 2007, S. 779).....	39
Abb. 18: Mittelwerte und 95 %-KI der Testaufgabe „Rumpfbeugen“ nach Alter und Geschlecht (Starker, 2007, S. 781).....	40
Abb. 19: Untersuchung der 12 motorischen Meilensteine in Abhängigkeit von dem Eisenstatus (Angulo-Barroso, 2011: Abb. 3).....	42

Abb. 20: Untersuchung der 12 motorischen Meilensteine in Abhängigkeit von der Herkunft (Angulo-Barroso, 2011: Abb. 2).....	42
Abb. 21: Ambulanz "Hope for the Village Child"	48
Abb. 22: Versammlung der „Chiefs“ in der Ambulanz.....	49
Abb. 23: va-Q-multipack Kühlbox von Außen.....	51
Abb. 24: va-Q-multipack Kühlbox mit Trockeneis und Blutproben.....	51
Abb. 25: Landkarte der Region um Kaduna mit hinzugefügten Dörfern und in rot Anzahl der jeweiligen Fälle, A: Kaduna, roter Pfeil: Ambulanz HVC (Vorlage: www.googlemaps.com, 21.04.2012).....	56
Abb. 26: Gemeinsame Kontrolle auf Vollständigkeit nach den Untersuchungen	59
Abb. 27: Untersuchungsaufbau der Stationen Anamnese, Vitalzeichen und orthopädische Untersuchung im Überblick	60
Abb. 28: Stationsbild „Anamnese“	61
Abb. 29: gemeinsames Liedersingen vor den Untersuchungen.....	61
Abb. 30: Schatzkarte mit Stempelfeldern.....	62
Abb. 31: Teilnehmer mit seiner Schatzkarte.....	62
Abb. 32: Station II: Anamnese durch Harakuri	63
Abb. 33: Station I: Bestimmung der Vitalzeichen durch Ruth, Station I.....	63
Abb. 34: Bestimmung der Hals- und Lendenlordose nach Stagnara, Station III.....	65
Abb. 35: Bestimmung der Flexion des Hüftgelenk, Station III.....	66
Abb. 36: Bestimmung der Flexion im Kniegelenk, Station III.....	66
Abb. 37: Bestimmung der Rotation, Station III.....	67
Abb. 38: Teilnehmer bei der Testaufgabe "seitliches Hin- und Herspringen".....	69
Abb. 39: Teilnehmer bei der Testaufgabe "Einbeinstand"	69
Abb. 40: Teilnehmerin bei der Testaufgabe "Standweitsprung".....	70
Abb. 41: Teilnehmer bei der Testaufgabe "Stand and Reach".....	71
Abb. 42: Teilnehmer bei der Testaufgabe "rückwärts Balancieren"	72
Abb. 43: Teilnehmer bei der Testaufgabe "Zielwerfen".....	73
Abb. 44: Beispiel für die Photodokumentation mit Raster sowie persönlicher ID und Nr im Hintergrund.....	74

Abb. 45: Blutabnahme auf einem Dorf durch den Autor.....	75
Abb. 46: Das mobile Labor mit Zentrifuge, Kühlbox mit Trockeneis und Generator im Landrover.....	76
Abb. 47: Lagerung der Blutproben vor Ort in Trockeneis.....	76
Abb. 48: Pipettieren der Blutproben für Analysen in Würzburg und London.....	77
Abb. 49: Grosser Andrang beim Rachitis-Drama, Kaso.....	78
Abb. 50: Szene aus dem Rachitis-Drama, Kaso.....	79
Abb. 51: Aufteilung der männlichen Teilnehmer nach Alter und Gruppen.....	84
Abb. 52: Aufteilung der weiblichen Teilnehmer nach Alter und Gruppen.....	84
Abb. 53: Boxplot zur subjektiven Einschätzung beim Gehen in Relation zu den Serum Calciumwerten.....	127
Abb. 54: Boxplot zur subjektiven Einschätzung beim Rennen in Relation zu den Serum-Calciumwerten.....	128
Abb. 55: Boxplot zur subjektiven Abschätzung tolerierter körperlicher Belastung in Relation zu den Serum- Calciumwerten.....	128
Abb. 56: Teilnehmerin 150, 20.09.2005.....	151
Abb. 57: Teilnehmerin 150, 09.02.2006.....	151
Abb. 58: Teilnehmerin 150, 02.08.2007	151
Abb. 59: Teilnehmer 206, 18.10.2005.....	152
Abb. 60: Teilnehmer 206, 04.05.2006.....	152
Abb. 61: Teilnehmer 206, 12.08.2007.....	152
Abb. 62: Teilnehmer 98, 20.09.2005.....	153
Abb. 63: Teilnehmer 98, 06.05.2006.....	153
Abb. 64: Teilnehmer 98, 02.08.2007.....	153
Abb. 65: Die Pathogenese der nutritiven Rachitis (Pettifor, 2008).....	163

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Differentialdiagnose zwischen der Vit-D- und Calcium-Mangel Rachitis anhand der Blutparameter.....	20
Tab. 2: Überblick beteiligter Institutionen am Rachitisprojekt.....	46
Tbl. 3: Schema zur Dosierung der Medikamente nach dem Körpergewicht (KG).....	55
Tab. 4: Zusammensetzung der Studienpopulation.....	83
Tab. 5: Vitalparameter der Fall- und Kontrollgruppen.....	85
Tab. 6: Übersicht über die anthropometrischen Daten.....	86
Tab. 7: WHO Performance Score der Fall- und Kontrollgruppe.....	87
Tab. 8: Vollständigkeit und zeitlicher Abstand der Messung der Malleolenabstände und Blutabnahmen der Aufnahme-, Nachsorge- und Abschlussuntersuchung, Fallgruppe 1 & 3.....	88
Tab. 9: Vollständigkeit und zeitlicher Abstand der Messung der Malleolenabstände und Blutabnahmen der Aufnahme-, Nachsorge- und Abschlussuntersuchung, Fallgruppe 2 & Kontrollen.....	89
Tab. 10: berechneter Unterbrechungsintervall der Therapie der Fallgruppe 1 & 3.....	90
Tab. 11: Nebenwirkungen der Therapie, alphabetisch geordnet, Teil I.....	91
Tab. 12: Nebenwirkungen der Therapie, alphabetisch geordnet, Teil II.....	92
Tab. 13: Vergleich der Schmerzanamnese der Fallgruppe 1 & 2 sowie der Kontrollen.....	93
Tab. 14: Vergleich der Schmerzanamnese der beiden Interventionsgruppen.....	94
Tab. 15: Vergleich der Kontrollen und Fälle aus 2005 anhand der Angaben über körperlichen Einschränkungen.....	95
Tab. 16: Vergleich der Interventionsgruppen anhand der Angaben über körperliche Beeinträchtigungen.....	96
Tab. 17: Vergleich der Rachitiszeichen der Fallgruppe 1 & 2 zwischen der Eingangs- und Abschlussuntersuchung.....	98
Tab. 18: Vergleich der Rachitiszeichen beider Interventionsgruppen.....	100
Tab. 19: Vergleich der Ergebnisse der orthopädische Untersuchung der Wirbelsäule.....	102

Tab. 20: Vergleich der Ergebnisse der orthopädischen Untersuchung des Hüftgelenks	103
Tab. 21: Vergleich der orthopädischen Untersuchung des Kniegelenkes.....	104
Tab. 22: Vergleich der Knie deformitäten der Aufnahme- und Abschlussuntersuchung	105
Tab. 23: Vergleich der Knie deformitäten der Interventionsgruppen.....	105
Tab. 24: Vergleich der orthopädische Untersuchung des Fußes.....	106
Tab. 25: Vergleich des Gangbildes zwischen der Aufnahme- und Abschlussuntersuchung.....	107
Tab. 26: Vergleich des Gangbildes zwischen der Aufnahme- und Abschlussuntersuchung.....	107
Tab. 27: Motorischer Test „Einbeinstand“	108
Tab. 28: Standfuß beim motorischen Test „Einbeinstand“	109
Tab. 29: Motorischer Test „seitliches Hin- und Herspringen“	110
Tbl. 30: Motorischer Test „Standweitsprung“	111
Tab. 31: Motorischer Test „Stand and Reach“	112
Tab. 32: Motorischer Test „Rückwärts balancieren“	113
Tab. 33: Motorischer Test „Zielwerfen“	114
Tab. 34: Vergleich der Laborwerte der Aufnahme- und Abschlussuntersuchung.....	115
Tab. 35: Vergleich der Laborergebnisse im Verlauf, Fallgruppe 1 und 3.....	116
Tab. 36: Korrelationen der Z-Scores zwischen der Aufnahme- und Abschlussuntersuchung.....	117
Tab. 37: Anthropometrische Daten der Fallgruppe 1 in Relation zur Kontrollgruppe,	119
Tab. 38: Anthropometrische Daten der Fallgruppe 2 und 3 in Relation zur Kontrollgruppe,	120
Tab. 39: Korrelationen zwischen den Laborergebnisse und den Z-Scores	124
Tab. 40: Vergleich von Serumcalcium Fälle/ Kontrollen nach Altersgruppen.....	130
Tab. 41: Vergleich der Laborergebnisse der Fallgruppe 1 & 2 in Relation zu den Kontrollen anhand der Altersgruppen.....	131

Tab. 42: Vergleich der anthropometrischen Daten der Kontrollgruppe von 2005 und 2007 nach Altersgruppen.....	132
--	-----

Abkürzungsverzeichnis

ALP	Alkalische Phosphatase
BMI	Body Mass Index
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FGF-23	Fibroblast growing factor 23
HVC	Hope for the Village Child
IGF	Insulin like growth factor
IU	International Unit
KKT	Körperkoordinationstest
MOT 4 - 6	Motoriktest für vier- bis sechsjährige Kinder nach Zimmer & Volkamer (1984)
MI	Missionsärztliches Institut Würzburg
MUAC	Mid-upper-arm-circumference
NGO	Non-governmental-organization
PTH	Parathormon
SD	Standardabweichung
U/min	Umdrehungen pro Minute
Vgl.	vergleiche
Vit-D	Vitamin D
WHO	World Health Organization
1,25-Vit-D	1,25-(OH) ² -Vitamin-D3
25-Vit-D	25-(OH) ² -Vitamin-D3

I. Einleitung

Die nutritive Rachitis ist eine Erkrankung heranwachsender Kinder, die zu Deformitäten der Knochen, Knochenschmerzen, Krämpfen und eine verspätete motorische Entwicklung führt. Ein Vitamin-D-Mangel wurde lange als Auslöser für die Erkrankung angesehen, doch neueste Studien weisen auf eine unzureichende Aufnahme von Calcium als wichtige Ursache hin, vor allem in sonnigen Ländern wie Nigeria (Thacher, 2010). In solchen Fällen scheint die alleinige Substitution mit Calcium zu einer Heilung führen zu können (Pettifor, 2004). Im Rahmen eines interdisziplinären Rachitisprojekts des Missionsärztlichen Institut Würzburg setzte sich vorliegende Studie zum Ziel, mittels eines Fall-Kontroll-Studiendesigns den Wirkungsgrad einer Behandlung mit Calcium über einen Zeitraum von zwei Jahren zu evaluieren.

I.1 Nigeria

Nigeria liegt in Westafrika am Atlantischen Ozean und grenzt an Benin, Niger, Tschad und Kamerun (siehe Abb. 1). Der Name leitet sich von dem Fluss Niger, der durch das Land fließt, ab (Wikipedia, 2012).

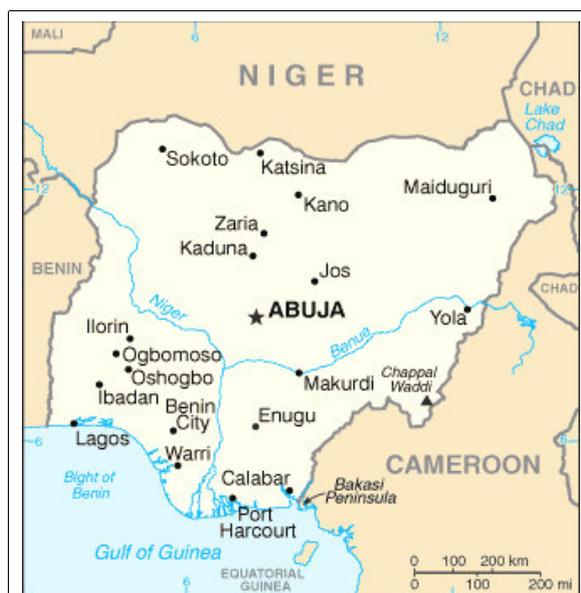


Abb. 1: Karte von Nigeria (Central Intelligence Agency, 2013)

I.1.1 Bundesrepublik Nigeria

Nigeria umfasst ein Gebiet von 923.768 km² (Wikipedia, 2012). Mit einer Gesamtbevölkerung von 140 Millionen Einwohnern bei der letzten Volkszählung 2006 ist Nigeria das bevölkerungsreichste Land Afrikas (Odunfa, 2006). Die Lebenserwartung beträgt 51,7 Jahre bei Frauen und 51,3 Jahre bei Männern. Die Geburtenrate je 1.000 Einwohner liegt bei 45,4, die Todesrate bei 14,4 (Wikipedia, 2012). Das Klima ist tropisch, mit maximalen Durchschnittstemperaturen im Süden von 30-32° Celsius, im Norden von 33-35° (Elan, 2008). Die Niederschläge nehmen vom

feucht-heißen Süden (Lagos: 1.800 mm) zum Norden (Kano 800 mm) hin stark ab. So ist die Vegetation des Landes im Süden von Regenwald bzw. Sekundärwald, im Norden von der Feucht- und Trockensavane geprägt (Wikipedia, 2012).

Die beiden Flüsse Niger und Benue teilen nicht nur das Land, sondern auch grob die Bevölkerung in drei Teile. Im Norden sind die Hausa beheimatet, im Westen die Yoruba und im Osten die Ibo (Microsoft Encarta, 2009). Hinzu kommen etwa 400 zum Teil sehr kleine ethnische Minderheiten. Neben der Amtssprache Englisch existieren dementsprechend zahlreiche lokale Sprachen. Der Alphabetisierungsgrad in Englisch betrug 2006 bei Männern 61,3 % und bei Frauen 45,3 % v. 2007 betrug das Pro-Kopf-Einkommen ca. 1200 US-\$ pro Jahr, bei 60 % der Bevölkerung lag es unter der Armutsgrenze von 1 US-\$ am Tag.

In Nigeria herrscht eine kaum überschaubare Vielfalt an religiösen Gemeinschaften. Über 50 % der Nigerianer sind Muslime (größtenteils im Norden), gefolgt von 40-48 % Christen (größtenteils im Süden) und der restliche Teil bekennt sich zu einer traditionellen afrikanischen Religion. Neben der christlichen und muslimischen Religion praktizieren viele Nigerianer auch die traditionellen afrikanischen Glaubensrichtungen.

Arme, Kranke und Alte sind auf die Unterstützung durch ihre Familien angewiesen, nur Regierungsbedienstete kommen in den Genuss öffentlicher Fürsorge. Die Pläne für ein Gesundheits- und Rentensystem scheiterten an niedrigen Einkommen, an der schnell wachsenden Bevölkerung und der leeren Staatskasse. Die medizinische Versorgung im Lande ist technisch, apparativ und hygienisch hoch problematisch, ganz besonders abseits der großen Städte (Auswärtiges Amt, 14.01.2012).

Nigeria befindet sich nach Transparency International 2011 auf dem Korruptionswahrnehmungsindex auf Rang 143 von 182 (Transparency international Deutschland, 2011). Über Jahre wurden Milliarden von Dollars aus der Erdölförderung veruntreut. Der Ölreichtum führte zu gewalttätigen Konflikten, großen ökologischen

Schäden und einer Spaltung der Gesellschaft in einige wenige privilegierte Nutznießer und die große Mehrheit der armen Bevölkerung (German Institute of Global and Area Studies, 2011). Nigeria wurde 2006 von der Bundesregierung ärmer eingestuft als vor zwanzig oder zehn Jahren (Bundeszentrale für politische Bildung, 2006). Das auswärtige Amt warnt vor politischen Spannungen, kriminellen Entführungen und gewaltsamen religiösen Konflikten (Auswärtiges Amt, 14.01.2012).

I.1.2 Die Region um Kaduna

Kaduna ist die Hauptstadt des gleichnamigen Bundesstaates in Nordnigeria. Der Name Kaduna steht für die Mehrzahl von Kada, einer ausgerotteten Krokodilart des Fluss Kaduna. Der Bundesstaat besitzt die viertgrößte Bevölkerungsanzahl in Nigeria. 6 Millionen Einwohnern leben auf einer Fläche von 48,473,2 km². Die Landschaft ist durch ein sanft hügeliges Plateau geprägt. Die durchschnittliche Niederschlagsmenge liegt bei 1280 mm (Kaduna Stadt) bei einer Trockenzeit von April bis Oktober und einer Regenzeit in den Wintermonaten. Die Vegetation variiert vom tropischen Grasland im Süden bis zur Trockensavanne im Norden. Der Süden des Bundesstaates ist hauptsächlich christlich, der Norden muslimisch. Zu den großen Bevölkerungsgruppen zählen die Hausa, Gwari Katab und Bajjuu. Daneben finden sich 36 lokale einheimische Minderheiten. Neben der jeweiligen lokalen Sprache wird Hausa und Englisch gesprochen. Ungefähr 80 % der Einwohner sind in der Landwirtschaft tätig (Kaduna State, 2011). Erzbischof Dr. Matthew schätzt 2009 mehr als zwei Drittel der Bevölkerung unter der Armutsgrenze von einem Dollar pro Tag (Kößmeier, 2009).

Im Jahr 2000 brachen nach Einführung der Scharia in Kaduna die schwersten religiösen Unruhen Nigerias in der letzten Zeit aus (Elochukwu, 2004). Christen und Muslime massakrierten sich gegenseitig. Die Zahl der Toten wurde auf 2000 geschätzt (Bölsche, 2001). Im November 2002 eskalierten die Proteste gegen den „Miss World“-Schönheitswettbewerb in Kaduna. 250 Menschen starben bei Kämpfen zwischen christlichen und muslimischen Gruppen, 20.000 bis 30.000 wurden vertrieben (Tertsakian, 2003). Wenngleich die Konflikte um die islamische Scharia eine andere

Dynamik auszeichnet als die Konflikte um die Ölförderung im Süden, geht es nach Meinung des German Institute of Global and Area Studies auch hier um die Kontrolle von Ressourcen, Zugang zu Macht und politisch-religiöse Vormachtstellung (Kappel, 2010).

I.1.3 Die Bevölkerungsgruppe Kadunas

Die Teilnehmer der Studie gehörten der Ethnie der Gbagyis, der Yoruba oder der Kadara an. Die Gbagyi (Gwari oder auch Gbari) leben grösstenteils als kleine Bauern in Niger, in Kaduna und zentral in Nigeria. Sie sind dafür bekannt friedliebend zu sein. Mit dem zunehmenden Wachstum Abujas wurden die Gbagyis zur Umsiedlung in ländlichere Regionen gezwungen (Olson, 1996, S. 191).

Die Yorubas bilden eine der größten ethnischen Gruppen Westafrikas. 20 verschiedene Subgruppen unterscheiden sich in ihren Dialekten und ihren politischen, religiösen und sozialen Ordnungen. Ile-Ife wird als Stadt der Yorubas gesehen, doch sind sie in ganz Westafrika zu finden. Neben der Landwirtschaft sind sie in den Städten in der Wirtschaft, Politik und Wissenschaft tätig (Iowa, 1998).

Vor ca. 400 Jahren zogen die Kadara aus der Region um Zaria südwärts bis nach Niger. Das Gebiet der Kadara erstreckt sich vom Norden des Kaduna Flusses nach Südwesten bis nach Niger. Sie sind ein friedliches Volk und arbeiten vor allem in der Landwirtschaft (Smith, 1972).

I.2 Rachitis

Rachitis (griech. Rhachi =Rücken, Rückrat; griech. Itis =Entzündung) ist definiert als eine gestörte Mineralisation der Grundsubstanz des wachsenden Knochens infolge unzureichenden Calcium- und Phosphatangebots (Pschyrembel, 2010).

I.2.1 Geschichte

Die Untersuchungen von Knochenfunden und Mumien belegen, dass das Krankheitsbild der Rachitis wahrscheinlich zu allen Zeiten und in allen Teilen der Erde vorkam (Sournia, 2004). Im ersten und zweiten Jahrhundert wurden erstmals die typischen Knochendeformierungen beschrieben, die ersten Beschreibungen von Rachitis als eigenständiges Krankheitsbild stammen aus dem 16. Jahrhundert (Guy, 1929). Der Zusammenhang zwischen dem rachitischen Krankheitsbild und einer Mangelernährung wurde während der industriellen Revolution im 19. Jahrhundert erkannt. Die Prävalenz erreichte epidemische Proportionen. Bis zu 40-60 % der Kinder in den Großstädten Europas und der USA waren betroffen.

Die Behandlung der Rachitis war schon sehr frühzeitig durch einen präventiven Aspekt geprägt. Lebertran etablierte sich als Nahrungsergänzung bis Mitte des 19. Jahrhunderts (Guy, 1929; Thacher, 2010). Im Jahre 1861 nahm Trousseau de France nicht nur eine fehlerhafte Ernährung, sondern auch eine zu geringe Sonnenlichtexposition als Ursache für die Knochendeformitäten an. Schließlich führten die Forschungen von Mellanby und McCollum zur Entdeckung von Vitamin D als „anti-rachitischen“ Wirkstoff im Lebertran (Mc Collum, 1922; Hawgood, 2010). Es folgte die Bestimmung der Vorstufen und der Struktur des Vitamin D durch Windaus et al. im Jahre 1930. Auf dieser Grundlage wurden erste Konzepte zur Aufklärung und Prävention umgesetzt. 1937 beschrieb Albright die Vitamin-D-resistente Rachitis. Mit der Entdeckung des hepatischen 25-Hydroxyvitamin D und des renalen Calcitriol konnte erstmals die Vitamin D abhängige Rachitis verstanden werden (Blunt, 1968; Deluca, 1981). Die Identifizierung des intestinalen Vitamin D Rezeptors legte die Grundlage zum Verständnis der Vitamin D Rezeptor Rachitis Typ II (Brumbaugh, 1975). Seit Ende der 90er Jahre haben sich viele Nachweise angesammelt, dass auch eine verminderte Calciumaufnahme massgeblich an der Pathogenese der Rachitis beteiligt ist. Die Substitution von Calcium zur Therapie und Prävention der Rachitis spielt hier eine wichtige Rolle (Craviari, 2008).

I.2.2 Calcium und Phosphatbilanz



Abb. 2: Nanostruktur eines Hydroxylapatitplättchens (dunkel) des Femur (Interdisziplinäres Zentrum für Materialwissenschaften, 2011)

Calcium ist zusammen mit Phosphat als Hydroxylapatitkristalle zu 99 % im Knochen gespeichert. Sie sorgen für die Steifigkeit der Knochenstruktur und dienen als reversibler Speicher, um das Serumcalcium möglichst im Normbereich von 2,20 -2,65 mmol/l zu halten. Dies ist notwendig, da Calcium lebenswichtige Prozesse innerhalb der Zelle reguliert (Klinke, 2010).

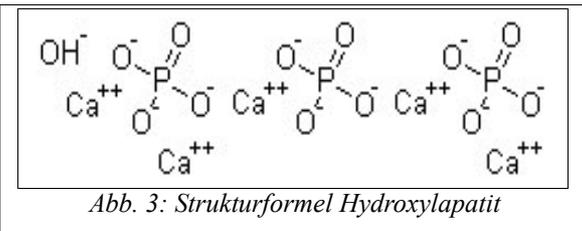


Abb. 3: Strukturformel Hydroxylapatit

Kommt es zu einer Abweichung des Serumcalcium- bzw. phosphatspiegels, so wird er kurzfristig über den Abbau von Knochen calcium, langfristig über die intestinale Resorption und die renale

Ausscheidung korrigiert (Schnabel, 2005). Massgeblich wird dies durch das koordinierte Zusammenwirken von Calcitonin, Parathormon (PTH), „fibroblast growth factor 23“ (FGF23), von den Vitamin D Metaboliten und von dem Calciumrezeptor umgesetzt (Liu, 2007). Ist der Calciumspeicher im wachsenden Knochen unzureichend, führt dies zum Krankheitsbild der Rachitis.

Adäquate Calciumaufnahme

Bereits in der Schwangerschaft wird eine nicht zu vernachlässigende Menge an Calcium im Knochen gespeichert. 99 % des zugeführten Calciums werden im Skelett mineralisiert (Kovacs, 2008). Diese Mineralisation bildet die erste Grundlage, um bei einem Calciummangel das Skelett als Vorratsspeicher zu nutzen. In den letzten 7

Schwangerschaftswochen nimmt die Einlagerung von Calcium deutlich zu. In der 28. Schwangerschaftswoche werden ca. 100 mg Ca/Tag gespeichert, in der 35. Schwangerschaftswoche das 3,5-fache. Die spätere Calciumzufuhr von 240-340 mg pro Liter Muttermilch kann eine verminderte Mineralisation nur begrenzt ausgleichen (Holick, 2006).

Mit dem Alter nimmt der Bedarf an Calcium zu. Nach der WHO liegt für Säuglingen der Calciumbedarf bei 300 bis 400 mg/d, für 1 bis 3-Jährige bei 500 mg, für 4 bis 6-Jährige bei 600 mg, für 7 bis 9-Jährige bei 700 mg und für Jugendliche während der Wachstumsphase bei 1300 mg Calcium. Die tatsächliche Calciumaufnahme liegt niedriger, in Afrika im Durchschnitt bei 368 mg/d, in Europa bei 896 mg/d (Bhatia, 2008). In Nigeria wird die durchschnittliche Calciumaufnahme bei Kindern mit 200 mg/d deutlich vermindert geschätzt. Grund ist die von Haus aus calciumarme Ernährung bei milcharmer Kost (Thacher, 2000).

Regulative Faktoren der Calciumaufnahme

Bei der Calciumaufnahme durch das intestinale Epithel sind drei Komponenten von Bedeutung. TRPV5 und TRPV6 sind als spezifische Kanäle der Epithelzellen für den Calciumtransfer aus dem Verdauungstrakt nötig. Calbindin-D9k und die ATPase PMCA1b unterstützen die Diffusion durch die basolaterale Membran. Dabei ist vor allem TRPV6 der mengenbestimmende Faktor (Graff, 2004). 1,25-Vitamin-D erhöht die Calciumabsorption indirekt durch eine Steigerung der intestinale Expression von TRPV6 innerhalb von 24 Stunden (Wood, 2001), und auf noch ungeklärter Weise ohne Beteiligung von TRPV6 und Calbindin-D9k (Benn, 2008; Kutuzova, 2008).

Die intestinale Calciumabsorption wird zudem von weiteren Nahrungsmitteln beeinflusst. Wird die Calciumsubstitution mit einer Mahlzeit kombiniert, erhöht sich die Calciumabsorption um 10-30 % (Heaney, 1989). Phytate, Oxalate, Tannine, Phosphate und gesättigte Fettsäuren binden intestinal Calcium und senken somit die

Absorptionsrate (Bouillon, 2003; Thacher, 2006). Eine erhöhte Aufnahme von Phytaten, wie in der afrikanischen Ernährung, kann zur Entwicklung von nutritiver Rachitis beitragen (Sanders, 1994; Wills, 1972) bzw. die Entwicklung beschleunigen (Sly, 1984), insbesondere in Kombination mit einem Vitamin-D-Mangel (Mellanby, 1949). Phytate scheinen allerdings bei der Entstehung von Rachitis in Nigeria eine untergeordnete Rolle zu spielen (Thacher, 2010).

Calciumaufnahme bei Rachitis

Hinsichtlich der Fähigkeit zur intestinalen Calciumaufnahme und renalen Calcium-Ausscheidung waren Kinder mit Rachitis im Vergleich zu Kontrollen nicht signifikant reduziert. Auch Kinder mit niedrigem 25(OH)D₃ waren in der Lage effektiv Calcium zu absorbieren (Graff, 2004). Kinder, die eine niedrigere Calciumaufnahme gewöhnt waren, steigerten die Effizienz der Calciumabsorption (Lee, 1994). Gegengleich führte eine erhöhte Calciumaufnahme zu einer Verringerung der Effizienz (Bronner, 1999). So nahm nach einer täglichen Substitution von 600 mg Calciumcarbonat die Calciumaufnahme innerhalb von 2 Wochen von 72 % auf 57 % ab (Oramasionwu, 2008). Dieser Effekt wurde auch in weiteren Studien bei Erwachsenen und Kindern festgestellt (Heaney, 1989).

In Nigeria korrelierte die Substitution von Vitamin D nicht mit einer erhöhten Calciumaufnahme, sondern nur mit einem erhöhten 1,25-Vitamin-D- Spiegel (Thacher, 2009). PTH, Glukokortikoide, Östrogene, Wachstumshormone und Fibroblast growth faktor scheinen eine noch geringere Rolle zu spielen (Bouillon, 2003; Song, 2003).

Regulatoren der Calciumkonzentration im Serum

Sinkt der Ca²⁺- bzw. Phosphatspiegel ab, so wird Parathormon (PTH) aus den Epitekörperchen durch Hydroxylierung freigesetzt. Es erhöht die freien Calciumionen im Blut erstens durch die Auflösung von Hydroxylapatitkristallen im Knochen,

zweitens wird die Calciumresorption im Darm gefördert. Zum einen auf direkten Weg, zum anderen fördert es indirekt die Calciumresorption durch die Anregung der 1α -Hydroxylierung von 25-Vitamin D. Drittens wird die Calciumrückresorption und Phosphatausscheidung in den Nieren stimuliert.

Steigt der Ca^{2+} -Konzentrationsspiegel über die Norm (über 2,5 mmol/l) an, so setzt es Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse frei. Es fördert die Calciumeinlagerung in den Knochen (Klinke, 2010). Das aus der Leber stammende 25-Hydroxycholecalciferol wird bei Hypercalcämie, bei Hyperphosphatämie und bei erhöhten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentrationen vermehrt in das biologisch weniger wirksame $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ umgewandelt (Schnabel, 2005).

„Fibroblast growth factor 23“ FGF23

Der Wachstumsfaktor „Fibroblast growth factor 23“ (FGF-23) ist das am besten charakterisierte Phosphatonin in Bezug auf die Serum-Phosphatbilanz (Farrow, 2009; Marsell, 2010). Sie spielen als Signalproteine für spezifische Rezeptor-Tyrosin-Kinasen bei der Proliferation und Differenzierung von Zellen eine wichtige Rolle (Itoh, 2004). FGF-23 wird vor allem in den Osteozyten gebildet. Er unterdrückt die Phosphat-Reabsorption im proximalen Tubulus und reduziert indirekt die intestinale Phosphataufnahme. So koordinieren die Osteozyten unter anderem über FGF-23 die Osteoblastenfunktion und Mineralisation mit der renalen Phosphataufnahme (Liu, 2007).

I.2.3 Vitamin D

Vitamin D besitzt zwei verschiedene Formen und mehrere Metaboliten. Die beiden Formen sind Vitamin D₂ und Vitamin D₃. Vitamin D₃ kann aus tierischen Produkten resorbiert werden. Zum größten Teil wird es in der Haut durch UVB Strahlen aus 7-Dehydrocholesterin gebildet. Um die empfohlene Menge an Vitamin D₃ aufrecht zu

erhalten, müssen 40 % des Körpers $\frac{1}{4}$ MED („minimum erythema dose“) am Tag ausgesetzt sein. Im Sommer in der Mittagssonne in den südlichen USA beträgt die Expositionszeit für 1 MED für einen hellen Hauttyp 4-10 Minuten, für einen dunklen Hauttyp 60 bis 80 Minuten (Holick, 2004). Vitamin D₂ ist in pflanzlichen Produkten enthalten. Sowohl Vitamin D₃ also auch D₂ können supplementiv ergänzt werden (Keating, 2011).

Vitamin-D-Metabolismus

Beide Formen des Vitamin D unterlaufen einen identischen Metabolismus und können bei regelmässiger Einnahme als bioäquivalent angesehen werden (Holick, 2008; Thacher, 2009; Thacher, 2010). Sie werden in der Leber zu 25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D₃) hydroxiliert. In den Niere erfolgt die 2. Hydroxilierung zu 1,25(OH)₂D₃ oder 24,25(OH)₂D₃. 1,25(OH)₂D₃ ist die einzig biologisch aktive Form, während 24,25(OH)₂D₃, wenn überhaupt, eine geringe Wirkung entfaltet (Misra, 2008; Keating, 2011). Die größte Wirkung entfaltet 1,25(OH)₂D₃ im Duodenum zur Steigerung der Calciumaufnahme. Daneben agiert es sowohl in Osteoblasten als auch Osteoklasten, um Calcium zu mobilisieren (Schnabel, 2005). Infolge des steigenden Calciumspiegels im Blut wird die PTH-Sekretion reduziert. PTH und niedrige Calcium- und Phosphatwerte im Serum stimulieren die 1,25(OH)₂D₃- Produktion, zirkulierendes FGF23 inhibiert sie (Plum, 2010). Das erhöhte Calcium wird gemeinsam mit Phosphat in kristalliner Form im Skelett eingelagert. Dies verstärkt 1,25(OH)₂D₃ durch die Verringerung der renalen Phosphatausscheidung. Sinkt die Menge an aufgenommenen Calcium, so steigt mit der Steigerung der Effizienz der Calciumabsorption auch der Bedarf an 25(OH)D₃ (Berlin, 1988; Clements, 1992). Solange der Körper ausreichend dem Sonnenlicht ausgesetzt ist kann er den Bedarf an 1,25(OH)₂D₃ selbstständig decken (Holick, 2004).

Vitamin-D-Rezeptor

1,25(OH)₂D₃ agiert über seinen hochaffinen Rezeptor, um das Serumcalcium und

-phosphat zu regulieren. So wird über ihn die Remineralisation der Knochen bei Rachitis eingeleitet. Er vermittelt die meisten biologischen Wirkungen des 1,25(OH)₂D₃ (Deluca, 1981; Jones, 1998). Ist er durch seinen Liganden aktiviert, aktiviert oder hemmt er die Transkription bestimmter Zielgene (Dusso, 2005). An den Nieren wird die Reabsorption, am Darm die Absorption von Calcium- und Phosphat angeregt. Im Knochen wird die Osteoklastogenese durch eine vermehrte Zytokinsynthese der Osteoblasten stimuliert (Schnabel, 2005).

I.3 Formen der Rachitis

Die Formen der Rachitis können unter verschiedenen Gesichtspunkten klassifiziert werden. Aus laborchemischer Sicht wird eine kalzipenische von einer phosphopenischen Form unterschieden. Wird, wie in dieser Studie, besonders der ätiologische Aspekt betrachtet, so ist die Rachitis in eine nutritive, genetische und metabolische Form unterteilt.

I.3.1 Nutritive Rachitis

Die nutritive Rachitis resultiert aus einer unzureichenden Sonnenlichtexposition oder unzureichender Aufnahme von Vitamin D, Calcium oder Phosphat in der Nahrung (Nield, 2006). In den letzten 20 Jahren wurde von Fällen nutritiver Rachitis in über 50 Ländern berichtet (Thacher, 2006). Die meisten dieser Länder verfügen über ausreichend Sonnenschein, wie auch Nigeria. Seitdem hier Studien über Rachitis durchgeführt wurden, wurde nur in wenigen Fällen ein sehr niedriger 25(OH)D Wert nachgewiesen (Pfitzner, 1998; Thacher, 1999; Thacher, 2000; Oginni, 2003). Stattdessen scheint eine zu niedrige Calciumaufnahme eine bedeutendere Rolle zu spielen. So wies auch Dr. W. Emmert eine Calcium-defiziente Rachitis in Kaduna nach (Emmert, 2010). Auch in weiteren Ländern, wie Bangladesch, Indien und den Vereinigten Staaten wurde ein Calciummangel als Ursache festgestellt (Fischer, 1999; Balasubramanian, 2003; DeLucia, 2003).

Calciummangel Rachitis

Bei der Calciummangel Rachitis führt im Prinzip eine reduzierte Calciumaufnahme zu einem zu niedrigen Serumcalciumwert. Die Schilddrüse antwortet auf die Hypocalcämie mit einer PTH-Sekretion. In den Nieren wird die Hydroxylation von 25(OH)D zu 1,25(OH)₂D gesteigert. PTH senkt die renale Reabsorption von Phosphat. Aufgrund unzureichender Konzentrationen von Calcium und Phosphat kann kein Hydroxylapatit im wachsenden Knochen gebildet werden (Thacher, 2006). Im Vergleich zur Vitamin-D-Mangel Rachitis ist oft der Verlauf bedingt durch die Hypocalcämie schwerer (Holick, 2006).

Vitamin-D-Mangel Rachitis

Der Vitamin-D-Mangel gilt als häufigste Ursache für die nutritive Rachitis (Nield, 2006). Die Melanin-Pigmentation, die Sonnenlichtexposition oder ein hoher Sonnenschutz spielen eine entscheidende Rolle bei seiner Entstehung. Als Therapie dient die Supplementation von Vitamin D (Sachan, 2005). Die Folge ist eine gesenkte Calciumabsorptionsrate von bis zu 80 %. Der daraus resultierende PTH Anstieg führt unter anderem zu einer verringerten Mineralisation der Knochen (Ozkan, 2010).

Phosphatmangel Rachitis

Ein ernährungsbedingter Phosphatmangel führt zu einer verringerten Bildung von Hydroxylapatitkristallen und damit zu einer verringerten Mineralisation des Knochens. Die ernährungsbedingte Form der Phosphatmangelrachitis kommt vergleichsweise sehr selten vor (Speer, 2009).

I.3.2 Vitamin D resistente Rachitis

Die Vitamin D resistente Rachitis beruht auf einem genetischen Fehler. Die X-

chromosomal dominate hypophosphatämische Rachitis (XLH) ist die am häufigsten auftretende Form mit einer Inzidenz von 1:20000. Sie wird verursacht durch eine Inaktivierung des PHEX-Gens („Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome“) (Rogers, 1995) . Wahrscheinlich ist der FGF-23 dem PHEX nachgeschaltet und der essentielle Auslöser.

Die autosomal dominante und autosomal rezessive hypophosphatämische Rachitis treten selten auf. Auslöser sind Mutationen, die durch eine Dysregulation von FGF23 eine Hypophosphatämie verursachen (Saito, 2011).

I.3.3 Vitamin D abhängige Rachitis (VDDR)

Die Vitamin D abhängigen Rachitis (VDDR) wird in Typ I und II unterteilt. Beide werden autosomal-rezessiv vererbt und sind extrem selten.

VDDR1 beruht auf einer genetischen Verminderung der Enzymaktivität der renalen D3-1- α -Hydroxylase. Dies führt zu einer ungenügenden Synthese des biologisch aktiven Vitamin-D-Metaboliten 1,25-Vitamin D. Ein Defekt bei der Interaktion zwischen 1,25-Vitamin D und seinem Rezeptor ist Ursache für die VDDR2 (Nield, 2006).

Kongenitale Rachitis

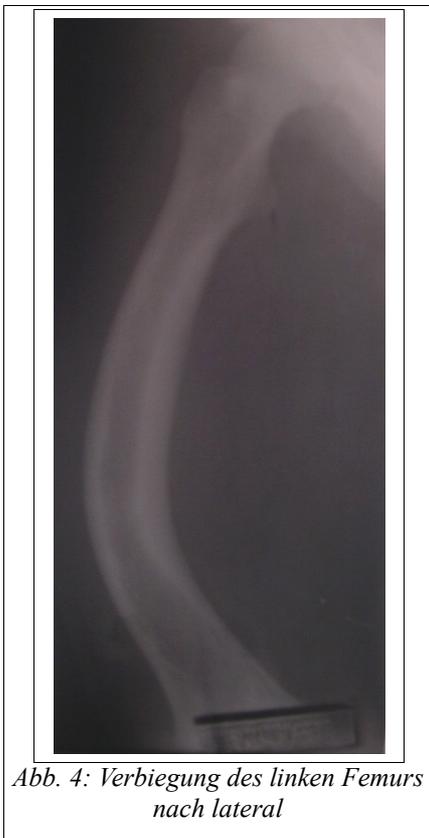
Die kongenitale Rachitis wird durch eine unzureichende Vitamin D- oder Calciumsubstitution während der Schwangerschaft verursacht (Anatoliotaki, 2003; Hatun, 2005; Kovacs, 2008). Frühgeborene Kinder bilden vor allem die Risikogruppe. Sie weisen einen kleineren Speicher und einen höheren Bedarf an Vitamin D auf (Greer, 2001). Der Vitamin D Bedarf des Fetus wird durch das plazentagängige 25-Vitamin D der Mutter gedeckt. Dabei ist der mütterliche Spiegel dem des Kindes gleich oder bis zu 20 % niedriger. Dies wird vermutlich durch den helleren Hauttyp von Frauen im Vergleich zu Männern ermöglicht (Jablonski, 2000). Kommt es zu einer maternalen Hypocalcämie im 3. Trimester, so kann die verminderten Mineralisation allein durch die

Muttermilch nicht mehr ausgeglichen werden (Garabedian, 1999; Holick, 2006). Die postnatale Hypocalcämie kann Krampfanfälle und bei Fortschreiten skelettale Veränderungen verursachen (Hatun, 2005).

I.3.4 Weitere Formen von Rachitis

Tumorinduzierte Rachitis (TIO)

Die vermehrte Sekretion von Phosphatoninen durch einen mesenchymalen Tumor führt zu Hypophosphatämie, zu renalen Phosphatverlust und bei Kindern zum Krankheitsbild der Rachitis, der sogenannten tumorinduzierten Rachitis. Diese Form tritt hauptsächlich bei Erwachsenen als tumorinduzierte Osteomalazie auf (Pettifor, 2008). Die erhöhte Expression von FGF-23 spielt dabei eine entscheidende Rolle (Liu, 2007). Eine Entfernung des Tumors ergibt eine Abnahme der FGF-23-Konzentration, einen ausgeglichenen Elektrolythaushalt und eine Heilung der Rachitis bzw. Osteomalazie (Pettifor, 2008).



Rachitis als sekundäre Folge anderer Erkrankungen oder Medikamente

Nierenerkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen oder die Einnahme von Medikamenten können sekundär rachitische Krankheitsbilder verursachen (Speer, 2009). Zu ersteren zählt die chronische Niereninsuffizienz, die renal tubuläre Azidose oder das Fanconi-Syndrom. Sie führen durch Parenchymschäden zu Elektrolytentgleisungen und einer verminderten Vitamin-D-Produktion (Nield, 2006). Gastrointestinale Erkrankungen können die intestinale Absorption einschränken, mit der Folge

einer reduzierten Aufnahme von Calcium oder von Vitamin D (Oginni, 2003; Fox, 2004; Pazianas, 2005). Die Kongenitale Leberzirrhosen, Gallengangsatresien und die Muskoviszidose führen in der Klinik am häufigsten zu einer relevanten Malabsorption (Speer, 2009). Bei den Medikamenten haben die aluminiumhaltigen Antazida, die durch eine intestinale Bindung von Phosphat die Absorption verhindern, die größte Bedeutung (Dusso, 2005). Eine Korrelation zwischen der Einnahme von Antikonvulsiva und Rachitis ist bekannt. Es wird diskutiert, ob sie über das Leberenzym CYP-450 den Abbau der aktiven Vitamin-D-Metaboliten beschleunigen (Petty, 2007).

I.4 Klinik der Rachitis

Die klinischen Zeichen der Rachitis sind in allen Teilen der Welt vergleichbar. Allerdings treten sie in Gebieten mit häufigem Vitamin-D-Mangel gewöhnlich im ersten Lebensjahr auf. In Gebieten mit ausreichendem Vitamin D, wie Nigeria, präsentiert sich das Krankheitsbild erst ab dem zweiten Lebensjahr (Craviari, 2008).

Skeletale Symptome



Abb. 5: Verbreiterung der Epiphysenfugen, Becherung und Unschärfe der metaphysären Abschlussplatten

Das rachitische Krankheitsbild ist durch den Calciummangel bedingt. Eine verminderte Mineralisation der Knochen führt durch die Schwerkraft zum Verbiegen der Knochen der unteren Extremitäten (siehe Abb. 4-6). Im Verlauf entstehen die für das Krankheitsbild typischen Knie deformitäten, die sogenannten „knocked knees“ (Thacher, 2002). Die aktive Form der Rachitis ist an der longitudinalen Auftreibung der Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen zu erkennen. Die Metaphysen scheinen becherhaft verbreitert, ausgefranst und aufgespleist (Silverman, 1993). Auf

diese Merkmale basierend kann mit Hilfe eines radiologischen Bewertungssystems nach Thatcher et al. aktive Rachitis diagnostiziert werden (Thacher, 2000).

Die Deformitäten der unteren Extremitäten kommen altersabhängig gehäuft vor. Im Alter von ca. 1 ½ bis 2 Jahren wird vor allem das physiologische Genu varum verstärkt, im Alter von 2 bis 7 Jahre das Genu valgum (Nwadiaro, 2002). Die ipsilaterale Verbiegung der Beine, die „windswept“ Form, entwickelt sich ebenfalls erst gehäuft bei älteren Kindern (siehe Abb. 7-9).

Neben den Knie deformitäten sind bei der klinischen Untersuchung weitere Rachitiszeichen zu unterscheiden. Die Hand- und Fußgelenke treiben aufgrund der aufgeweiteten Metaphysen auf (Thacher, 2002). An der Knorpel-Knochengrenze der Rippen entsteht so der klassische „rachitische Rosenkranz“. Die Rippen auf Höhe des Diaphragmas werden nach Innen gezogen. Der verkleinerte thorakale Durchmesser wird als „Harrison-Sulcus“ bzw. als „Geigenkastendeformität“ bezeichnet. Ein glockenförmiger Thorax, eine sogenannte Trichterbrust, und ein kartenherzförmiges Becken sind ebenfalls typisch (Bernecker, 2004). Bei der Geburt kann dies ein



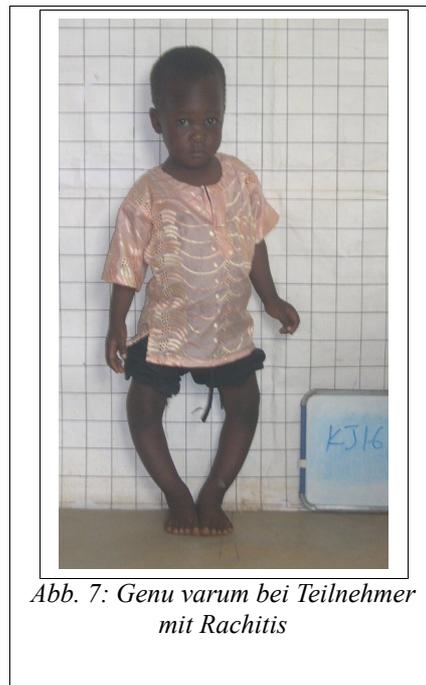
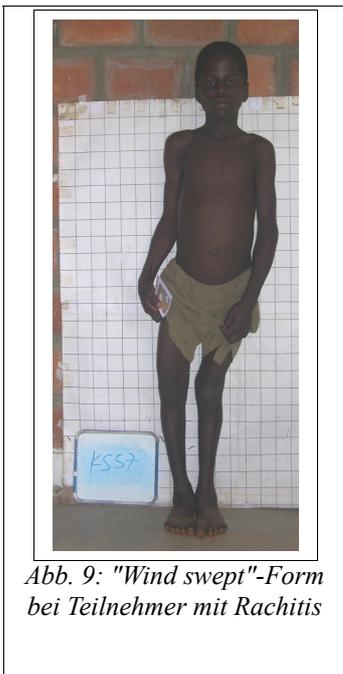
Abb. 6: Verbiegung der rechten Unterschenkelknochen nach frontal

Missverhältnis zwischen dem kindlichen Kopf und dem mütterlichen Beckendurchmesser verursachen (Brabin, 2002). Im Bereich der Wirbelsäule treten als Deformitäten vor allem Skoliosen auf (Thacher, 2002).

Anders als bei gleichaltrigen Kindern schließen die Fontanellen später und die Zähne brechen später durch. Der ungenügend mineralisierte Zahnschmelz erhöht das Risiko für Karies (Dimitri, 2007). Die ungenügende Mineralisation der Knochen geht mit einem erhöhten Frakturrisiko einher.

Ist der Schädelknochen bei Säuglingen ungenügend

mineralisiert und eindrückbar, wird dies als „Craniotabes“ bezeichnet. Zudem ist die offene vordere Fontanelle für einen längeren Zeitraum tastbar. Durch die Überdehnung der Schädelknochen im Verhältnis zu den Gesichtsknochen kann sich eine vorgewölbte Stirn bilden. Insgesamt verlangsamt sich das Skelettwachstum (Ladhani, 2004).



Unspezifische Symptome

Neben skeletalen Symptomen treten bei Rachitis Knochenschmerzen, Herzbeschwerden und muskuläre Beschwerden auf. Kleine intraossäre Stressfrakturen verursachen eine Druckempfindlichkeit und diffuse Schmerzen (Bernecker, 2004). Der Calciumstoffwechsel scheint auch eine größere Rolle für das Herz-Kreislaufsystem zu spielen (Zittermann, 2006). Im Herz kann eine Hypocalcämie durch einer Verlängerung der Kontraktionszeit zu Arrhythmien, Linksherzinsuffizienz und im schlimmsten Fall zu einem Herzversagen führen (Dimitri, 2007; Pilz, 2010). In der Muskulatur kann es zu einem Tetanus, Laryngospasmus und bei Kindern unter 6 Monaten zu Krampfanfällen

kommen (Dimitri, 2007; Holick, 2006). Für die auftretende Muskelschwäche wird die Hypophosphatämie, die der Vitamin-D-Mangel bedingt, verantwortlich gemacht (Schubert, 2010). Die motorische Entwicklung ist durch Rachitis gestört (Holick, 2006; Misra, 2008). Vitamin D scheint einen bedeutenden Effekt auf das Immunsystem, bei der Prävention von Tumoren und von Diabetes zu haben (Staples, 2003, Misra, 2008). Unter anderem wird ein niedriger 25-Vit-D Spiegel mit einer schlechteren Insulinwirkung assoziiert (Kelly, 2011).

I.5 Diagnose der Rachitis

Ausschlaggebend für die Diagnose Rachitis ist das typische klinische Bild, eine Röntgenaufnahme des Hand- oder Kniegelenkes und der Laborbefund (Craviari, 2008).

I.5.1 Diagnostisches Vorgehen

Bei der Anamnese ist ein nutritiver Calcium- oder Vitamin-D-Mangel zu erfragen sowie in Bezug auf Rachitis Symptome und familiäre Besonderheiten. Die Körperlichen Untersuchung setzt sich aus der orthopädische Untersuchung des Skeletts, den neurologischen Status und der Untersuchung der Zähne zusammen (Nield, 2006). Durch das Röntgenbild lässt sich die aktive Form von einer abgelaufenen Rachitis feststellen. Ein erhöhte alkalische Phosphatase weist auf eine Rachitis hin (Joiner, 2000; Schnabel, 2005). Zur Differenzierung der vorliegenden Form werden im Serum Calcium, Phosphat, Kreatinin, intaktes PTH, 25-Vit D und 1,25-Vit D bestimmt. Das Urin wird nach Calcium, Phosphat und Kreatinin analysiert (Emmert, 2010).

I.5.2 Diagnosekriterien der aktiven Rachitis

Die Methode der Wahl zur Diagnostik der aktiven Rachitis ist eine Röntgenaufnahme (Schnabel, 2005). Falls die nötigen Ressourcen nicht vorhanden sind, kann anhand folgendes Scores aktive Rachitis nachgewiesen werden. Dabei liegt in ca. 20 % der Fälle ein falsch positiver Wert vor (Thacher, 2002). Neben den Beindeformitäten

müssen die Kinder 3 oder mehr der folgenden Merkmale besitzen:

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

I.5.3 Diagnosekriterien der Calciummangel- Rachitis

Bei einer Rachitis aufgrund eines Calciummangels kommt es im Serum zu erhöhten 1,25-Vit-D- und PTH-Spiegeln. Die 25-Vit-D-Spiegel befinden sich im unteren Normbereich (Graff, 2004; Pettifor, 2004). Calcium und Phosphat im Serum sind erniedrigt oder normwertig. Erhöhte PTH-Spiegel liegen bei calcipenischen Rachitisformen vor, im Gegensatz zu normalen PTH-Spiegeln bei phosphopenischer Rachitis. Die Konzentration der Vitamin D Vorstufen lässt eine Vitamin-D-Mangel-Rachitis von einer Störung des Vit-D Metabolismus bei einer VDDR differenzieren (siehe Tab. 1) (Schnabel, 2005).

Rachitisform	25-Vit-D	1,25-Vit-D
Vitamin-D-Mangel	↓	normal-↑
VDDR, Typ 1	normal-↑	↓
VDDR, Typ 2	normal-↑	↑↑
Calcium-Mangel	normal-↑	normal-↑

Tab. 1: Differentialdiagnose zwischen der Vit-D- und Calcium-Mangel Rachitis anhand der Blutparameter

I.6 Therapie der Rachitis

Das therapeutische Vorgehen bei der Rachitis richtet sich grundsätzlich nach der Ursache.

I.6.1 Therapeutisches Vorgehen

Bei der nutritiven Rachitis erfolgt eine Substitution mit Calcium bzw. Calcium in Kombination mit Vit-D. Bei der Vit-D abhängigen Rachitis VDDR wird der jeweilige Vit-D Metabolit in Kombination mit Calcium substituiert. Die Therapie der phosphopenischen Form beinhaltet neben 1,25-Vit-D auch die Substitution von Phosphat (Schnabel, 2005). Schwere, therapieresistente Knochendeformitäten können mittels Orthesen oder chirurgisch behandelt werden (Kocaoglu, 2011).

I.6.2 Therapie der Calciummangel-Rachitis

Die Therapie der Calciummangel-Rachitis besteht in der Substitution von Calcium mit oder ohne Vitamin D (Thacher, 1999; Oginni, 2003). Die Notwendigkeit der Kombination von Vitamin D ist umstritten. Eine alleinige Substitution von Vitamin D wirkt weniger effektiv als eine alleinige Calciumsubstitution oder die Kombination aus beiden (Thacher, 1999). Bei betroffenen Kindern nahm im Vergleich zu gesunden Kindern nach Substitution von Vitamin D der 1,25-Vit-D Spiegel zu. Die fraktionelle Calciumabsorption blieb allerdings unverändert. Zudem zeigten Kinder unter calciumarmer Diät keine positive Korrelation zwischen 25-Vit D im Serum und der Calciumabsorption (Thacher, 2010).

Es wird eine Substitution von 350 bis 1000 mg Calcium pro Tag empfohlen (Craviari, 2008). Bei Bedarf kann 20 bis 100 ng/kg Calcitriol hinzugefügt werden (Misra, 2008). Bei den verschiedenen Präparaten ist ein Unterschied in der Bioverfügbarkeit zu beachten. Für 1000 mg elementares Calcium muss 2,500 mg Calciumcarbonat, 4700 mg Calciumcitrat, 7700 mg Calciumlactat, 11000 mg Calciumgluconat und 15500 mg

Calciumglubonat substituiert werden (Craviari, 2008). Calciumcarbonat ist in den westlichen Ländern nicht nur die effektivste, sondern auch günstigste Form der Calciumsubstitution (Straub, 2007).

I.6.3 Verlauf der Therapie

Eine Calcium-Substitution senkt den PTH-Spiegel innerhalb von 24 Stunden. Nach ca. 1 bis 2 Wochen nimmt das Serumcalcium bis in den Normbereich zu (Scariano, 1998). Aufgrund der erhöhten Knochenmineralisation kann der 1,25-Vit-D- und der ALP-Spiegel kurzzeitig ansteigen. Auf lange Sicht nimmt im Serum das 1,25-Vit-D, das ALP und das PTH bis in den Normbereich ab. Eine komplette radiologische Heilung dauert Monate, doch erste Veränderungen sind nach einer Woche sichtbar (Misra, 2008). Nur durch eine Calciumsubstitution können die Schmerzen in den Beinen innerhalb eines Monats verschwinden. Aufgetriebene Handgelenke können sich nach 8 bis 11 Monaten zurückbilden. Der rachitische Rosenkranz kann zum Teil ausheilen (Oginni, 2003).

I.7 Epidemiologie der Rachitis

Nutritive Rachitis gilt als ein bestehendes Problem in vielen Entwicklungsländern, aber auch als eine rückkehrende Erkrankung in den Industrieländern (Thacher, 2006). Empirisch belegte Daten zu einer kostengünstigen und effektiven Behandlung und Prävention sind weltweit von großer Relevanz.

I.7.1 Epidemiologie in den Industrieländern

Nachdem die Möglichkeiten der Prävention von Rachitis durch Sonnenexposition bzw. durch eine ergänzende Vitamin D Substitution festgestellt wurde, gab es in Nordamerika und Nordeuropa kaum noch Fälle nutritiver Rachitis. Allerdings trat in gewissen ethnischen Gruppen ein Vitamin-D-Mangel noch gehäuft auf (Pettifor, 2008). Dazu zählten in den USA gestillte Kinder afroamerikanischer Herkunft und in Europa Kinder aus Immigrantenfamilien aus Indien, Pakistan, Bangladesch, Nordafrika und aus dem

Nahen Osten (Clements, 1989; Garabedian, 1999; Chesney, 2002). Eine ähnliche Häufung fand sich auch in Australien (Robinson, 2006). In den letzten Jahrzehnten nahm die Prävalenz in den Industrieländern zu (Welch, 2000; Ladhani, 2004). Zu den Ursachen zählen eine mangelnde Sonnenlichtexposition bei Kindern, die sich selten im Freien aufhalten, unzureichende Aufnahme von Vit-D oder Calcium bei der Ernährung und die zunehmende Immigration in sonnenarme Regionen im Zuge der Globalisierung (Miyako, 2005; Ward, 2007; Wagner, 2008).

I.7.2 Epidemiologie in den Entwicklungs- und Schwellenländern

In den Entwicklungs- und Schwellenländern werden vor allem die nutritiven Formen der Rachitis beschrieben.

Rachitis in Asien

In den nördlichen Regionen Asiens resultiert ein Vitamin-D-Mangel vor allem aus einer mangelnden Sonnenlichtexposition, aus der großen Höhe und den kalten Winter (Fischer, 2008). Zum Beispiel gehen Mütter aus nördlichen Regionen Chinas innerhalb der ersten 100 Tage nach Geburt signifikant seltener ins Freie als solche aus südlichen Regionen (Strand, 2009). Bei einer klinisch-radiologischen Untersuchung von 250 Kleinkindern in der nordchinesischen Provinz Shanxi lag der Anteil an Kindern mit aktiver Rachitis bei 3,7 %, deutlich unter den bisherigen nicht-standardisierten Ergebnissen zwischen 15,9 bis 26,7 % (Fraser, 2004; Strand, 2007). In Kombination zu dem Vitamin-D-Mangel liegt in China auch eine geringe Calciumaufnahme von häufig unter 350 mg pro Tag vor. Das Zusammenspiel von einem Calcium- und Vitamin-D-Mangel wird auch in der Mongolei als Ursache für die Rachitis gesehen (Fraser, 2004).

In den südlichen Regionen Asiens wurde Rachitis in Indien, Pakistan und Bangladesch beschrieben. Sowohl ein Mangel an Vitamin D als auch an Calcium werden als ausschlaggebend angesehen (Fischer, 1999; Siddiqui, 2005; Pettifor, 2008). In Indien

machte eine Studie bei jüngeren Kindern den Calciummangel, bei älteren Kindern den Vitamin-D-Mangel für die Rachitis verantwortlich (Balasubramanian, 2003). In Zusammenhang mit dem Auftreten von Rachitis wurden weitere Faktoren wie religiöse Bräuche, Umweltverschmutzung, starke Hautpigmentation, vegetarische Diät und mütterlicher Vitamin-D-Mangel gebracht (Bhattacharyya, 1992; Agarwal, 2002; Tiwari, 2004; Sachan, 2005). Zum Beispiel reduzieren hohe Fluorkonzentrationen im Trinkwasser, wie in vielen Regionen Indiens, die 25(OH)D-Konzentrationen (Pettifor, 1989; Khandare, 2005; Teotia, 2008). In Bangladesch wurde bei 1 % bis 8,7 % der Kinder klinische Zeichen der Rachitis festgestellt (Karim, 2003; Kabir, 2004). Bei 0,9 % der Kinder wurde radiologisch aktive Rachitis nachgewiesen (Kabir, 2004).

Rachitis in Südamerika

Die englischsprachige Literatur zu Rachitis in Südamerika ist spärlich. Im Süden Argentiniens wurde von einer Vitamin-D-Mangel-Rachitis berichtet (Oliveri, 1993). Bei einer klinisch-radiologischen Untersuchung wurde bei über 200 Kindern aus Brasilien kein Hinweis für aktive Rachitis gefunden. Der Autor führte dies auf die freizügigere Kleidung der Brasilianer zurück (Linhares, 1984; Linhares, 1986). Auch ist ein Vitamin-D-Mangel eher selten in Brasilien anzutreffen (Bandeira, 2006). Im Südwesten Kolumbiens wurden bei über 200 symptomatischen Kindern die Laborwerte und Klinik analysiert (Giraldo, 1995). Die Ergebnisse stimmen mit denen der Calcium-Mangel-Rachitis überein (Fischer, 2000).

Rachitis in den arabischen Ländern

Rachitis aufgrund von Vitamin-D-Mangel tritt bei Kindern in den arabischen Ländern auf, obwohl sie in sonnenreichen Regionen liegen. Die sozialen und religiösen Bräuche der arabischen Welt verhindern eine ausreichende Sonnenexposition bei jungen Frauen und Schwangeren (Al-Gazali, 2003). Einer unzureichende Calciumaufnahme wird eine weniger bedeutenden Rolle zugeschrieben (Pettifor, 2008). Rachitis resultierte aus

einem Vitamin-D-Mangel in Saudi-Arabien, in der Türkei, in Algerien, in Israel, in Kuwait, in Libyen und im Sudan (Elzouki, 1989; Garabedian, 1989; el Hag, 1995; Majid Molla, 2000; Weisman, 2003; Baroncelli, 2008; Al-Atawi, 2009). In der Türkei wurde bei 6,1 % der Kleinkinder bis 3 Jahren Rachitis aufgrund von Vitamin-D-Mangel nachgewiesen (Ozkan, 2009), in Tunesien bei 17,1% (Parent, 1987). In Yemen wurde bei 50 % von insgesamt 529 Kindern, die eine Pneumonie durchlaufen hatten, Rachitis festgestellt (Banajeh, 1997). Erniedrigte 25(OH)Vit-D Werte bestand bei 68,8 % der Kinder in Katar (Bener, 2009) und bei 46,2 % im Iran (Moussavi, 2005). In Katar korrelierte der erniedrige 25(OH)Vit-D-Spiegel signifikant mit dem Auftreten von Rachitis, mit der Aufenthaltsdauer im Freien, mit einer Stillzeit unter 6 Monaten, mit einer positiven Familienanamnese für Diabetes mellitus und körperlicher Betätigung (Bener, 2009). Kinder aus Libyen zeigten ebenfalls erniedrigte Vitamin D Konzentrationen (Elzouki, 1989). In Ägypten verursacht vor allem die unzureichende Calciumaufnahme bei 13 % ein rachitisches Krankheitsbild (Baroncelli, 1989). In den vereinigten arabischen Emiraten verbesserte sich klinisch und radiologisch die Symptomatik der Rachitis nach einer Vitamin D Substitution (Rajah, 2008). Mehrere Studien zur hypophosphatämischen Rachitis wurden in Jordanien veröffentlicht (Al-Jundi, 2009; 2010;2011).

Rachitis im mittleren und südlichen Afrika

Bei den Veröffentlichungen über Rachitis in Afrika wird häufig aufgrund der fehlenden 25(OH)Vit-D Werte eine Calciummangel-Rachitis nicht eindeutig von einer Vitamin-D-Mangel-Rachitis abgegrenzt.

In Südafrika beschrieb 1978 Pettifor als erster Fälle von einer Calcium-Mangel-Rachitis in Afrika (Pettifor, 1978). In einer weiteren Studie korrelierte die Hypocalcämie, die erhöhte alkalische Phosphatase und die verminderte Knochendichte signifikant mit einer calciumarmen Ernährung (Pettifor, 1986). Eine andere Studie belegte einen Calciummangel als häufigste Ursache für Rachitis in Südafrika, gefolgt von einer

Vitamin-D-Mangel-Rachitis und den hypophosphatämischen Rachitisformen (Bhimma, 1995).

In Äthiopien wurde eine unzureichende Sonnenlichtexposition in mehreren Studien als entscheidende Ursache der Rachitis angegeben (Belachew, 2005; Wondale, 2005). Die Aufnahme von Calcium befand sich sowohl bei den Fällen als auch bei den Kontrollen unter der Norm bei durchschnittlich 664,5 mg bzw. 645,8 mg pro Tag. Die Vitamin-D-Metaboliten wurden nicht bestimmt (Belachew, 2005). Symptomatische Kinder zeigten im Vergleich zu gesunden Kindern ein um den Faktor 13 erhöhtes Risiko an Pneumonie zu erkranken (Muhe, 1997). Unterernährung, geringer sozioökonomischer Status, Infektionskrankheiten, Anämien und Herzversagen korrelierten signifikant mit dem Auftreten von Rachitis (Lulseged, 1990; Chali, 1998; Lulseged, 1999; Wondale, 2005).

In einer Studie aus Kenia litten 58,8 % der Frühgeborenen an Rachitis (Oyatsi, 1999), in Tanzania 33 % (Msomekela, 1999). Hier wiesen in einer weiteren Studie Kinder mit einer endemischen Fluoridose gehäuft rachitische Deformitäten auf (Christie, 1980). Im Kongo wurden die Risikofaktoren bei 194 Kindern mit Rachitis untersucht (Echarri, 2008). In Gambia zeigten Kinder mit Calcium-Mangel-Rachitis signifikant erhöhte FGF23-Werte (Prentice, 2008). Bei traditioneller Ernährung wurde eine durchschnittliche Calciumaufnahme von 200 mg pro Tag berechnet (Prentice, 2002). Im Vergleich zu Großbritannien ist die Knochendichte von 3-jährigen Kindern um 31 % verringert (Prentice, 1990).

Rachitis in Nigeria

Die ersten Fälle von Rachitis in Nigeria wurden 1951 publiziert (Jelliffe, 1951). 1999 stellte Akpede bei 2,4 % der Kinder aus 461 Haushalten offensichtliche Rachitiszeichen fest, bei 14,9 % verdächtige Symptome (Akpede, 1999). Die Prävalenz der Rachitis scheint sich lokal stark zu unterscheiden. Bei einer Untersuchung von 4866 Kindern aus Westnigeria lag sie bei 2,5 % (Oginni, 2003), deutlich unter den 9,8 % einer Studie mit

218 Kindern in Jos (Pfitzner, 1998).

1975 wurden die ersten Fälle erfolgreich mit Vitamin D therapiert. 12 der 20 therapierten Kinder zeigten einen verlangsamten Heilungsprozess (Laditan, 1975). Nachdem bei 11 Kindern ein Vitamin-D-Mangel ausgeschlossen wurde, führte eine Behandlung ausschließlich mit 1 g/d Calciumgluconat zu einer radiologisch, klinisch und biochemisch nachweisbaren Heilung. Okonofua folgerte daraus, dass Rachitis in Nigeria nicht durch einen Mangel an Vitamin D, sondern durch einen Mangel an Calcium verursacht wird. Die Calciumzufuhr berechnete er als deutlich erniedrigt bei 150 mg pro Tag (Okonofua, 1991). Die Frage, ob ein Calcium- oder Vitamin-D-Mangel die Rachitis verursacht, blieb zunächst in den folgenden Studien umstritten. Mehrere Veröffentlichungen sprachen sich gegen eine Calcium-Mangel-Rachitis aus, ohne Vitamin D im Serum zu bestimmen (Ekanem, 1995; Barnes, 1996; Walker, 1997; Agaja, 2001). Immer mehr Studien wiesen zudem auf einen Mangel an Calcium als primäre Ursache hin, da Kinder mit Rachitis größtenteils keine erniedrigten 25(OH)-Vitamin D Spiegel zeigten (Scariano, 1995; Oginni, 1996; Sharp, 1997; Pfitzner, 1998; Thacher, 1999; Emmert, 2010). Dafür sprach auch der in einer weiteren Studie gemessene erhöhte Umsatz an unmineralisiertem Osteoid oder das bessere Anschlagen einer Calciumsubstitution im Vergleich zu einer Vitamin-D-Therapie bei 123 randomisiert verteilten symptomatischen Kindern (Sharp, 1997; Oramasionwu, 2008).

Das Auftreten von Rachitisfällen innerhalb einer Familie bei allgemein erniedrigter Calciumzufuhr ließ eine multifaktorielle Genese vermuten (Walter, 1997; Thacher, 1999; Emmert, 2010). Weitere Studien widmeten sich möglichen Risikofaktoren für eine verringerte Aufnahme von Calcium. In der Muttermilch symptomatischer Kinder fand sich signifikant weniger Calcium, jedoch war die Konzentration nicht soweit erniedrigt, dass sie den niedrigen Serumwert erklären konnte (Thacher, 2006). Eine renale Ursache wurde ausgeschlossen. Nach einer Substitution mit Calcium bei Kindern mit Rachitis normalisierten sich die Urinwerte (VanderJagt, 1999; 2001). Eine inkomplette renal-tubuläre Azidose korrelierte in einer anderen Studie mit einer stärkeren Ausprägung der Symptomatik (Oduwole, 2010). Bei einer Studie mit 30

Teilnehmern unterschied sich die fraktionelle Calciumabsorptionsrate zwischen Fällen und Kontrollen nicht (Graff, 2004). Eine weitere Studie widerlegte eine phytatreiche Ernährung als Ursache. Die Aufnahme von Calcium kann durch Phytate um bis zu ca. $\frac{1}{4}$ gesenkt werden. Die bessere Absorption mit dem Essen scheint dies jedoch ausreichend zu kompensieren (Thacher, 2009). Eine Fall-Kontrollstudie mit 49 Fällen widmete sich dem Zusammenhang zwischen der Calciumaufnahme und dem 25(OH)Vit-D-Spiegel. Bei verminderter Calciumzufuhr korrelierte eine verminderte 25(OH)Vit-D-Konzentration mit einer niedrigeren fraktionellen Absorptionsrate. Diese Korrelation war bei einer ausreichenden Calciumzufuhr nicht mehr feststellbar (Thacher, 2010). Oramasionwu untersuchte die Aufnahme von Calcium im Therapieverlauf. Nach 2 Wochen Substitution sank bei Kindern mit Rachitis die fraktionelle Calciumabsorptionsrate. Die Reduktion des 1,25(OH)Vit-D Spiegels scheint die Verminderung der Effizienz zu erklären (Oramasionwu, 2008).

Genetische Analysen schlossen das Vorliegen bekannter Polymorphismen aus (Fischer, 2000; Emmert, 2010). Es fiel hingegen ein häufigeres Auftreten der besser funktionierenden Variante des Vitamin-D-Rezeptors (FF-Genotyp) auf (Fischer, 2000). In Kaduna wiesen die genetischen Analysen des vorherigen Doktoranden Dr. Emmert auf mögliche genetische Prädispositionen hin. Die Stammbäume ließen aber kein einheitliches Vererbungsmuster erkennen (Emmert, 2010).

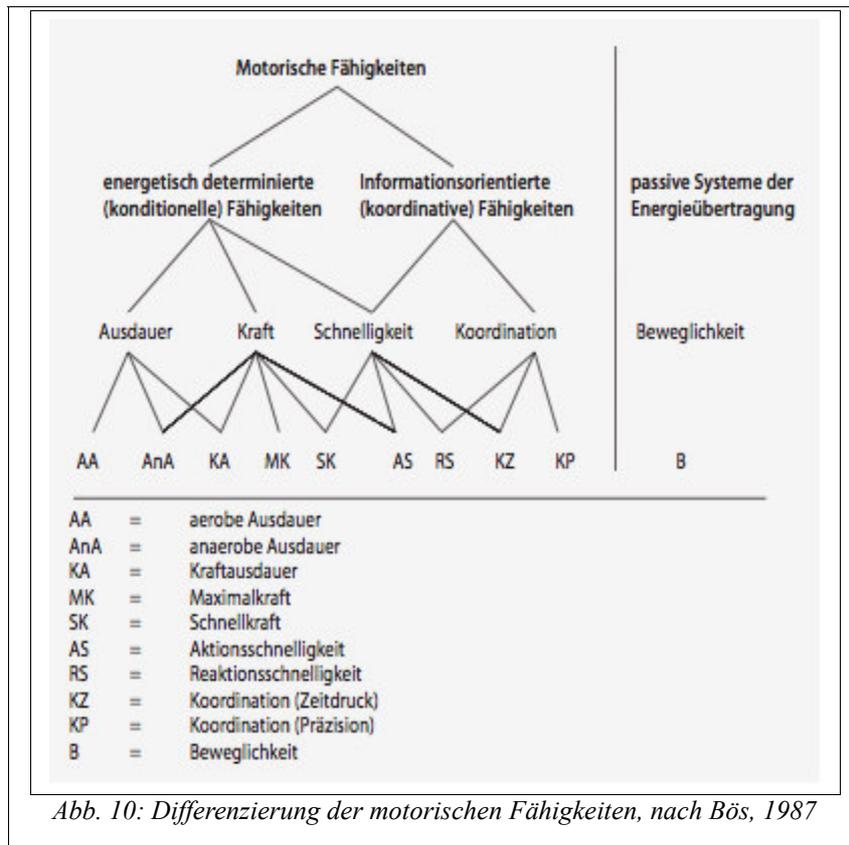
I.8 Motorische Leistungsfähigkeit

Die symptomatischen Teilnehmer der vorliegenden Studie litten an dem Krankheitsbild „Rachitis“ (Emmert, 2010). In Bezug auf motorische Testverfahren sind bei der Symptomatik neben einer muskulären Hypotonie und einer allgemeinen Schwäche vor allem die verzögerte motorische Entwicklung von Belang (Kunze, 2010, S. 402).

I.8.1 Begriffsbestimmung Motorik

Der Begriff „Motorik“ leitet sich von dem lateinischen „movere“, „bewegen, antreiben“

und dem griechischen „motorikè téchne“, „Bewegungsfertigkeit, Bewegungslehre“ ab (Menge, 1950). Im deutschen Sprachraum wird die Definition von Bös und Mechling weitestgehend akzeptiert (Schmidt, 2003). Sie verstehen unter Motorik die Gesamtheit aller Steuerungs- und Funktionsprozesse, die der Haltung und Bewegung zugrunde liegen (Bös, 1958). Die Motorik beinhaltet motorische Fertigkeiten und Fähigkeiten. Die sichtbare Ausführung der Bewegungshandlung wird als motorische Fertigkeit angesehen. Dabei wird zwischen Grundfertigkeiten, wie Laufen oder Springen, und komplexen sportmotorischen Fähigkeiten, wie Dribbeln oder Radfahren unterschieden (Roth, 1982). Motorische Fähigkeiten umfassen die Gesamtheit der Strukturen und Funktionen, die für den Erwerb und das Zustandekommen von Bewegungshandlungen verantwortlich sind (Bös, 1983). Somit sind sie nicht direkt beobachtbar. Ihre Teilbereiche Kraft, Ausdauer, Schnelligkeit und Koordination bestimmen die Qualität der Bewegungshandlung (Bundesgemeinschaft für Haltungs- und Bewegungsförderung 2001) (vgl. Abb. 10). Zwischen beiden, den motorischen Fertigkeiten und Fähigkeiten, bestehen wechselseitige Beziehungen.



I.8.2 Entwicklungsbedingte Veränderungen im Kindes- und Jugendalter

Die motorische und physiologische Entwicklung wird im Kindes- und Jugendalter durch enorme Wachstumsphasen geprägt. Im Alter von 6 bis 11 Jahren nehmen die konditionellen Fähigkeiten wie Kraft, Schnelligkeit, Ausdauer und auch Koordination nahezu unabhängig vom Geschlecht zu (Hebestreit, 2006, S. 7). Die motorische Entwicklung verläuft geschlechtsspezifisch. Jungen machen im Alter vom 7. bis zum 10. und vom 13. bis zum 16. Lebensjahr die größten Fortschritte. Mädchen sind hormonell bedingt in der zweiten Hochphase zwei bis drei Jahre jünger als Jungen (Hohlmann, 2009, S. 493). Die körperliche Entwicklung korreliert mit der motorischen Entwicklung, besonders im Bereich der konditionell determinierten Fähigkeiten, wie zum Beispiel die Zunahme von Körpergröße und Kraft (Roth, 1977, S. 104-109). Nach

der Pubertät stagniert das kontinuierliche Größenwachstum bei Mädchen etwas früher als bei Jungen (Koletzko, 2007, S. 2). Umwelteinflüssen üben auf den Entwicklungsverlauf dynamischen Wechselwirkungen aus (Wollny, 2006, S. 255). Neben den in der Studie ermittelten physiologischen Parametern wird der Entwicklungsverlauf durch psychologische, genetische, soziale und kulturelle Faktoren bestimmt (Hebestreit, 2002, S. 13).

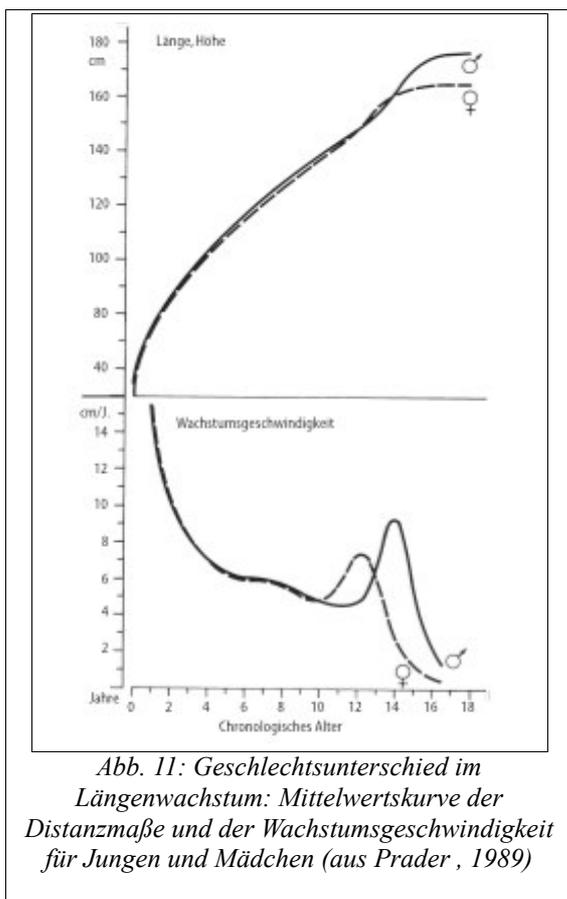


Abb. 11: Geschlechtsunterschied im Längenwachstum: Mittelwertskurve der Distanzmaße und der Wachstumsgeschwindigkeit für Jungen und Mädchen (aus Prader, 1989)

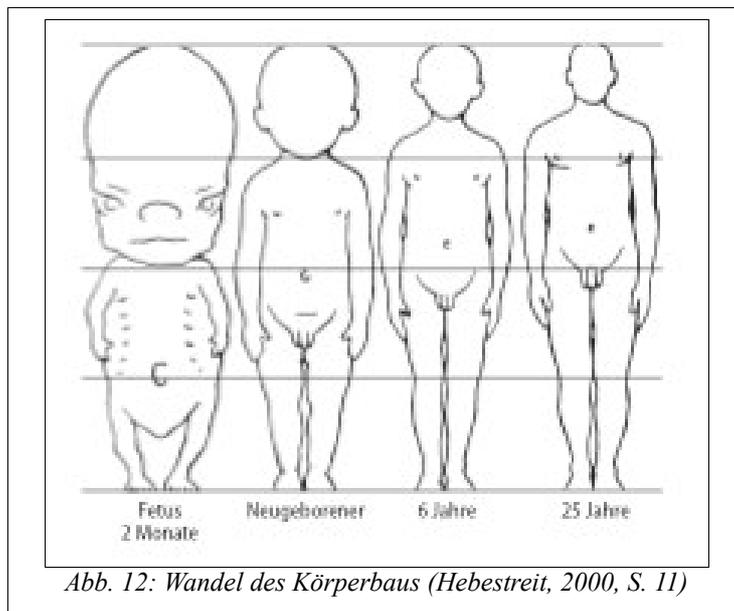
Wachstums- und Differenzierungsvorgänge

Die somatische Entwicklung zeichnet sich durch eine Größenzunahme sowie einer morphologischen und funktionellen Differenzierung der Organsysteme aus. Sie verläuft innerhalb eines individuellen genetischen Rahmens, wobei ein genügendes Nahrungsangebot und eine physiologische endokrine Situation Voraussetzung sind (Lentze, 2003, S. 9 ff). Die Eigenheiten des Wachstumsprozesses lassen sich am übersichtlichsten an einer individuellen Wachstumskurve ablesen (Abb. 11). Die Körpergröße nimmt im ersten

Lebensjahr rasch zu, flacht sich in den folgenden Jahren zunehmend ab, um nach einer erneuten, leichten Zunahme in der Pubertät die Erwachsenengröße zu erreichen. Die Wachstumsgeschwindigkeit nimmt von ihrem außerordentlich hohen Niveau im ersten Lebensjahr bis zum siebten Lebensjahr ständig ab. Im frühen Schulalter kommt es zu einer vorübergehenden leichten Zunahme des Wachstums. Nach dem kurzfristig rasanten Wachstumsschub der Pubertät kommt das Längenwachstum innerhalb weniger

Jahre zum Abschluss. Beim männlichen Geschlecht ist der pubertäre Wachstumsschub ausgeprägter und dauert um durchschnittlich 1,5 Jahre länger an (Prader, 1989). Dadurch kommt der durchschnittliche Geschlechtsunterschied von 13 cm in der Erwachsenengröße zustande (Abb. 11).

In Abhängigkeit von der Wachstumsgeschwindigkeit kommt es im Kindes- und Jugendalter zu einem für die motorische Entwicklung bedeutsamen Gestaltenwandel (vgl. Abb. 12). Dies wird durch das zueinander versetzte Breiten- und Längenwachstum bedingt. Die erste Veränderung des Körperbaus beginnt mit der Kleinkindform (3. bis 5. Lebensjahr) und endet mit der Schulkindform (6. bis 9. Lebensjahr). Der Körperstamm vergrößert sich in Relation zum Kopf, die physiologische Krümmung der Wirbelsäule bildet sich aus, und es kommt zu einer relativen Verlängerung des Gesichtsschädels und der Extremitäten (Kunz, 1953, S. 34). Die Proportionsverschiebung führt zu einer relativ niedrigen Lage des Körperschwerpunkts, zu einer stabilen Gleichgewichtslage und einem günstigen Kraft-Last-Verhältnis. Mit dem Breitenwachstum der präpubertären Phase wird der zweite Gestaltenwandel eingeleitet. Das Längenwachstum, vor allem der Gliedmaßen, setzt bei Mädchen mit etwa 11 Jahren, bei Jungen mit etwa 13 Jahren ein. Die sich daraus ergebende Disproportionierung kann zu muskulären Missverhältnissen und Haltungsschwächen führen. Die ungünstigen Hebelverhältnisse begünstigen das Auftreten von Koordinationsstörungen und damit verbundenen vorübergehenden Leistungseinbußen. Bei Mädchen folgt mit 16 Jahren, bei Jungen mit 17 Jahren die postpubertäre Phase mit geschlossenen Epiphysen und verstärkten geschlechtsabhängigen Differenzierungsvorgängen (Hebestreit, 2000, S. 2).



Wachstum von Herz, Lunge und Muskulatur

Die Entwicklung des Herzkreislauf- sowie des Atmungssystems bildet die Grundlage für die konditionellen Ausdauerfähigkeiten. Das Herzvolumen wächst in etwa proportional mit der Zunahme der Körpermasse bei einem relativ unveränderten Herzvolumenquotienten (Herzvolumen/Körpermasse) von durchschnittlich 10,5-11,5 ml/kg. Mit dem Wachstum des Herz- und Gefäßsystems nimmt das Herzschlagvolumen sowie das Herzminutenvolumen zu, die Ruhepulsfrequenz nimmt ab. Diese Veränderungen führen zu einer höheren Leistungsfähigkeit des Herzkreislauf-Systems. Eine höhere Leistungsfähigkeit der Lungenfunktion wird durch eine Vergrößerung der Gasaustauschfläche und der Atemvolumina erreicht. Sie korreliert mit dem Wachstum der Lunge bzw. des Thorax. Im Verhältnis zum Gesamtorganismus wächst die Muskulatur im Kindesalter unter-, im Jugendalter überproportional. Ihr Gewichtsanteil nimmt von 23 % bei der Geburt auf ca. 28 % mit 6 Jahren, auf ca. 33 % mit 15 Jahren und auf ca. 44 % mit 18 Jahren zu. Neben der Produktion von Geschlechtshormonen spielt die körperliche Belastung eine entscheidende Rolle für die

Muskelentwicklung (Hebestreit, 2000, S. 3).

Neurologische Entwicklung

Eine adäquate neurologische Entwicklung bildet sowohl eine Voraussetzung für die Ausbildung der konditionellen Fähigkeiten Kraft und Schnelligkeit, als auch für die Koordination. Weiterhin ist sie für den motorischen Lernprozess von großer Bedeutung. In den ersten Lebensjahren stehen Wachstumsprozesse des Gehirns, des Rückenmarks und des peripheren Nervensystems im Vordergrund. Zum Beispiel ist die Medulla oblongata, die neurologische Schnittstelle der Atmung und des Herz-Kreislaufsystems, bereits bei der Geburt funktionell ausgereift. Das Kleinhirn, das Zentrum der Bewegungskoordination, entspricht beim Zweijährigen in etwa der Größe und dem Gewicht eines Erwachsenen. Das Gehirn eines Sechsjährigen wiegt durchschnittlich 95 % des ausgewachsenen Gehirnes. Ab dem 7. bis 8. Lebensjahr entspricht die morphologische Entwicklung der afferenten Nervenfasern dem Niveau eines Erwachsenen, ab dem 11. bis 13. Lebensjahr trifft das für die efferenten Nervenfasern zu. Mit 12 Jahren ist die morphologische und physiologische Nerventätigkeit mit der eines Erwachsenen vergleichbar (Hebestreit, 2000, S. 4).

I.8.3 Entwicklung der motorischen Fähigkeiten und Fertigkeiten

Die Entwicklung der grundlegenden motorischen Fertigkeiten ist sowohl reifungs- als auch übungsabhängig. Mit der Reifung des Neugeborenen wird die Reflexmotorik schrittweise durch die willkürliche Motorik ersetzt. Das Kind entwickelt eine zunehmende Kontrolle der Bewegung ausgehend vom Kopf in Richtung Füße (zephalkaudale Entwicklungsrichtung). Feinmotorische Bewegungen der Extremitäten lösen grobmotorische Ganzkörperbewegungen ab (proximodistale Entwicklung). Zuvor auf eine Seite beschränkte Bewegungen werden gegengleich mit der anderen Seite ausgeführt (kontralaterale Mitbewegung). Weiterhin lernt das Kind seine Kraft effizienter einzusetzen (Hebestreit, 2000, S. 9). Neben der körperlichen Reife spielt das

Maß der Übung eine wesentliche Rolle. So nimmt bereits im präpubertären Alter die Kraftfähigkeit signifikant durch Training zu (Hebestreit, 2000, S. 7). Exogene und endogene Faktoren hemmen oder fördern die Übungsausführung und Beschäftigung mit der Umwelt. Nach Vogt verläuft die Entwicklung der motorischen Fähigkeiten „wie die menschliche Entwicklung allgemein innerhalb des Bedingungs-dreiecks Anlage, Umwelt, Individuum“ (Vogt, 1978, S. 11 ff). Einen Überblick über die Entwicklung der motorischen Fähigkeiten vom 1. bis zum 7. Lebensjahr ist in Abb. 13 dargestellt (Hebestreit, 2000, S. 8).

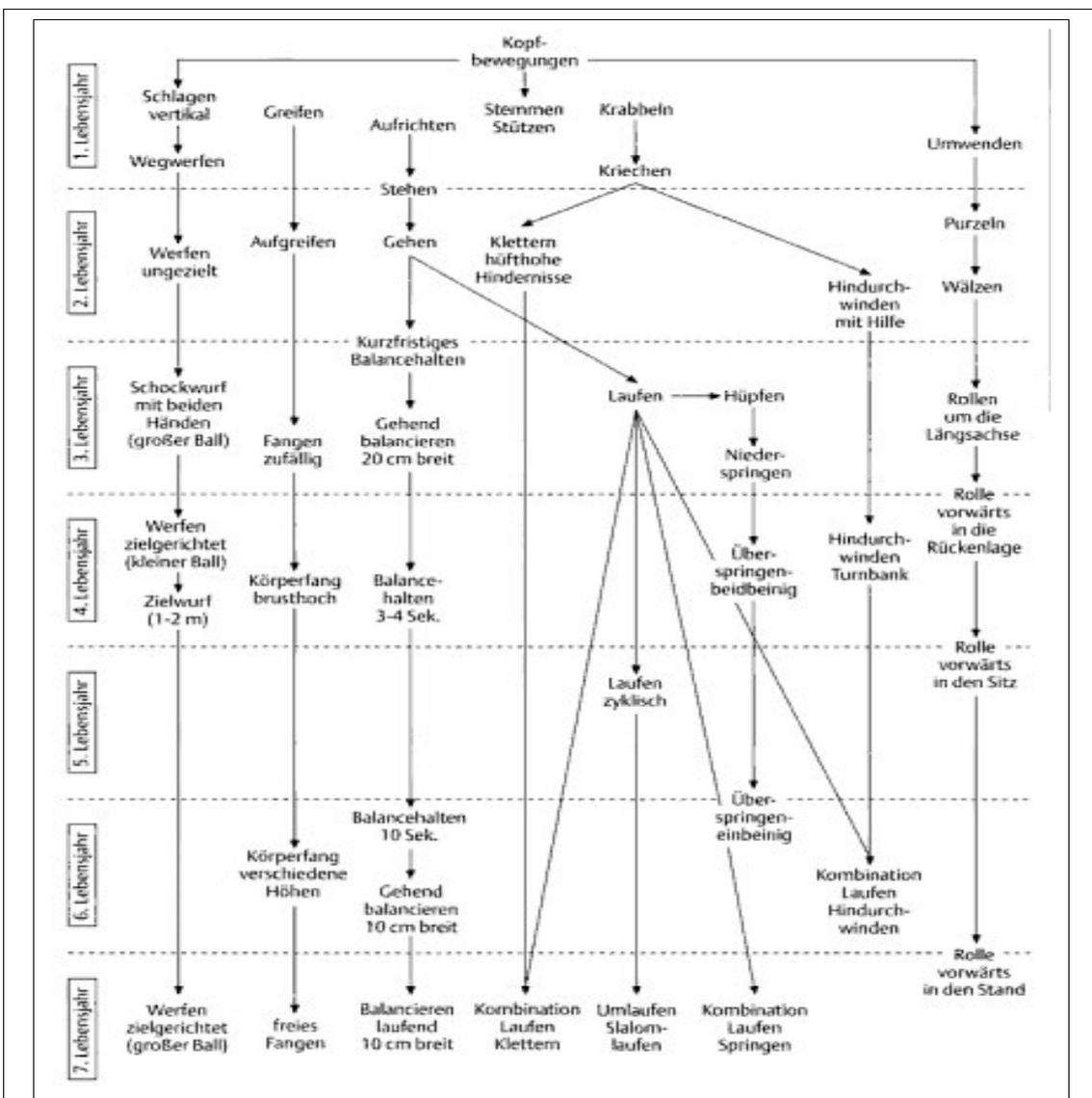
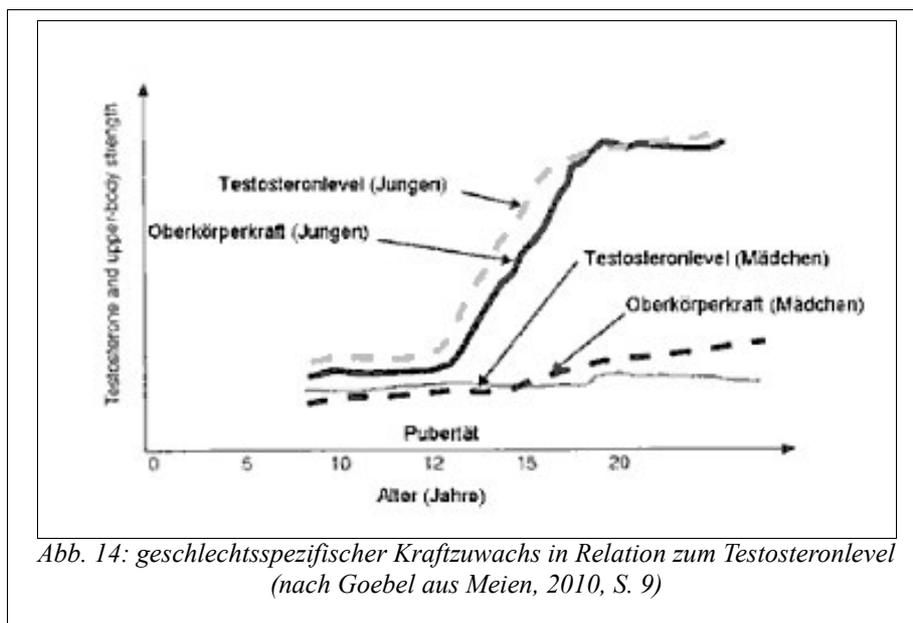


Abb. 13: Motorische Entwicklungsübersicht. Nach Roth (aus Hebestreit, 2000, S. 8)

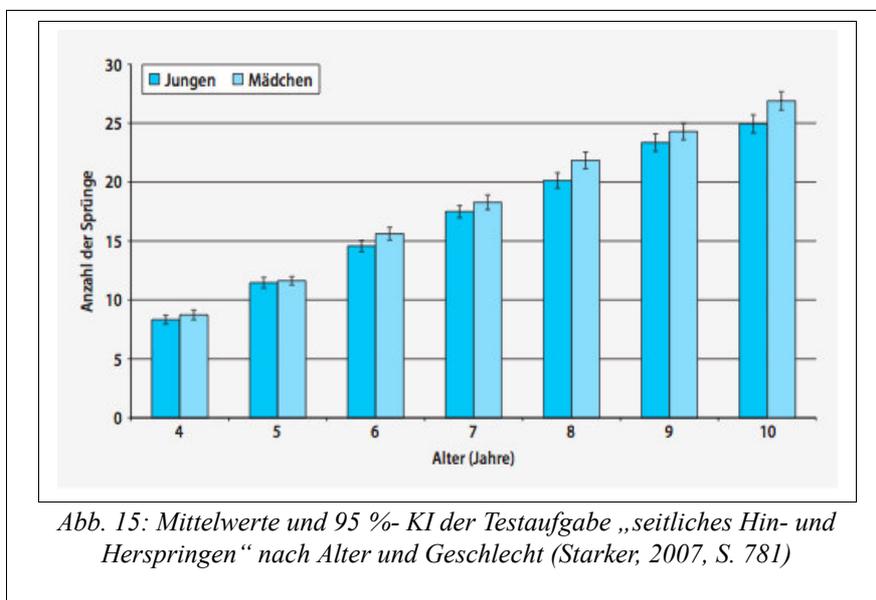
Die Kraftfähigkeit

Unter der Kraftfähigkeit wird das Überwinden von Widerständen durch Muskelkontraktion während der Bewegung verstanden (Keller, 1989, S. 15). Sie steigt im Kindesalter geschlechtsspezifisch an (Vogt, 1978, S. 54). Vor dem 10. Lebensjahr bestehen bereits signifikante Unterschiede zugunsten des männlichen Geschlechts (vgl. Schwalbe, 1984, S. 423-431; Fetz, 1982; Krombholz, 1988). Dabei wird die Kraftfähigkeit vor allem durch das biologische Alter bestimmt (Hollmann, 1978). In der Pubertät kommt es bei den Jungen zu einem großen Leistungszuwachs, während die Leistungsfähigkeit der Mädchen nur geringfügig anwächst bzw. stagniert (vgl. Abb. 14). Neben der anabolen Wirkung des männlichen Sexualhormons Testosteron scheint auch eine muskuläre Hyperplasie die Ursache für den Leistungsschub zu sein (Baur, 1994, S. 27-47).



Ausdauer

Nach Keller äußert sich die Ausdauer in der Widerstandsfähigkeit des Organismus, bei langanhaltenden sportlichen Übungen nicht zu ermüden (Keller, 1989, S. 16). Im Kindes- und Jugendalter bildet die körperliche Entwicklung der Muskulatur, des Herz-Kreislaufsystems sowie des Atemsystems die Grundlage für die konditionellen Fähigkeiten (Kunz, 1993, S. 39). Die aerobe Belastbarkeit ist bei Kindern und Jugendlichen unabhängig vom Geschlecht und der biologischen Entwicklung relativ gut und nimmt konstant zu. Die anaerobe Kapazität hängt dagegen von der körperlichen Reife und dem Muskelwachstum ab. Im gesamten Kindes- und Jugendalter kommt es zu einer Differenzierung der Muskelfaserarten zu mehr schnellen glykolytischen Typ-2-Fasern. Dadurch steigert sich mit zunehmendem Alter die anaerobe Kapazität (Rost, 1993). Im Rahmen einer Studie des Robert Koch-Instituts zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen erzielten die vierjährigen Teilnehmer im Durchschnitt ein Drittel der Sprünge der Zehnjährigen (vgl. Abb. 15). Weiterhin waren signifikante Geschlechtsunterschiede sichtbar (Starker, 2007, S. 781).



Schnelligkeit

Schnelligkeit ist die Fähigkeit, „Bewegungen mit höchstmöglicher Geschwindigkeit auszuführen“ (Keller, 1989, S. 16). Ihre Grundlage bilden anlagebedingte neuromuskuläre Gegebenheiten, wie zum Beispiel die Zusammensetzung der Muskelfasern oder das Rekrutierungsmuster der Muskulatur. In der Entwicklung ist sie einerseits von der Zunahme der Kraftfähigkeit, andererseits von dem Fortschritt der koordinativen Fähigkeiten abhängig. Bis zum Einsetzen der Pubertät nimmt die lokomotorische Schnelligkeit und die Schnellkraft aufgrund der entwicklungsbedingten Veränderung der Hebelverhältnisse und muskulären Voraussetzungen stetig zu. Hormonell bedingt steigt sie bei den Jungen in der Pubertät stark an, während der

Leistungsanstieg bei den Mädchen stagniert. Die größte Verbesserung der Aktionsschnelligkeit wird im frühen Schulalter, das Maximum im späten Schulalter erreicht (Hebestreit, 2002, S. 9).

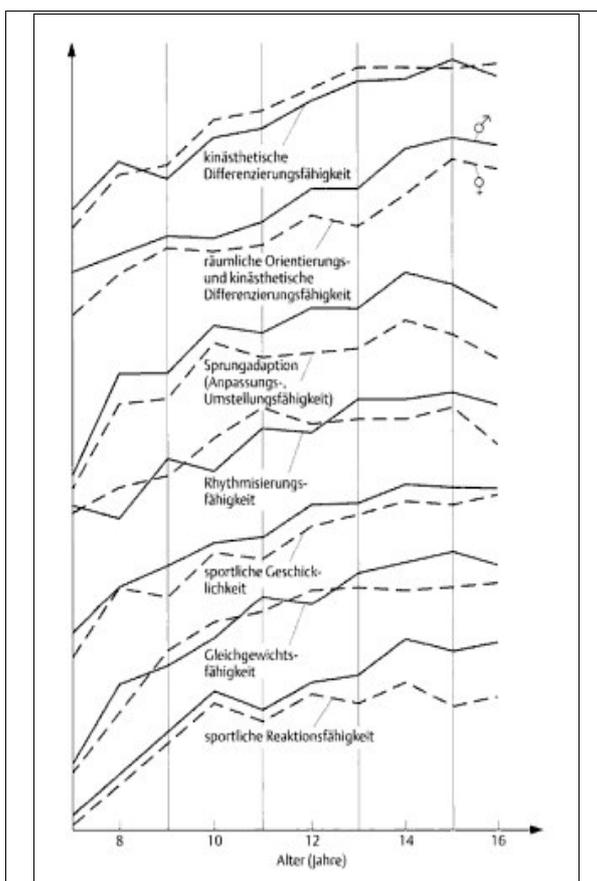


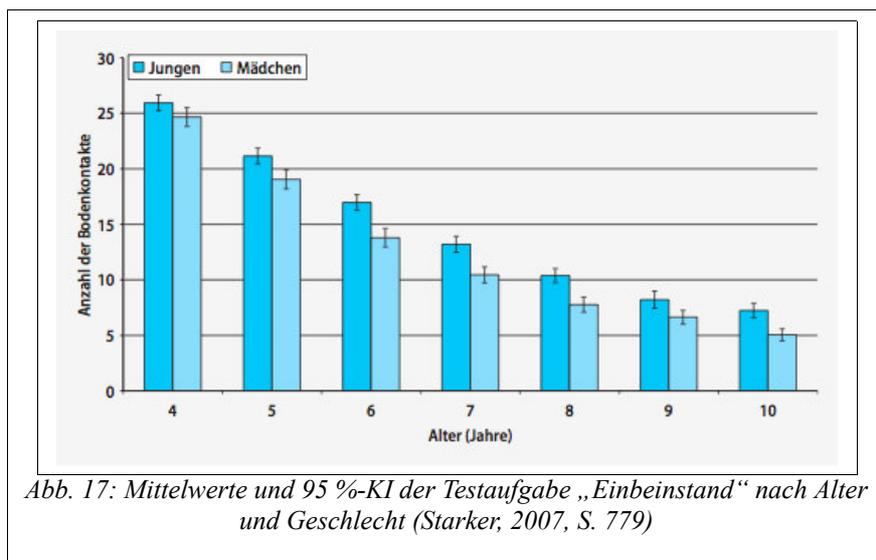
Abb. 16: Parameterfreie Darstellung der Entwicklung verschiedener koordinativer Fähigkeiten. (Starker, 2007, S. 23)

Koordination

Die koordinierte Bewegung setzt ein feines Zusammenspiel von Sinnes- und Muskelaktivitäten voraus (Holle, 2000, S. 12). Mit zunehmender Reifung des Zentralnervensystems, unterstützt durch die Wahrnehmung der Sinne und durch die eigenen Erfahrungen, werden die koordinativen Fähigkeiten erlernt (Hebestreit, 2002, S. 11). Dieser Prozess erstreckt sich kontinuierlich über den

Verlauf der kindlichen Entwicklung (Söll, 1982, S. 45). Abb. 16 verdeutlicht den Verlauf der Entwicklung verschiedener koordinativer Fähigkeiten im Alter von 7 bis 16 Jahren (Hirtz, 1994, S. 23).

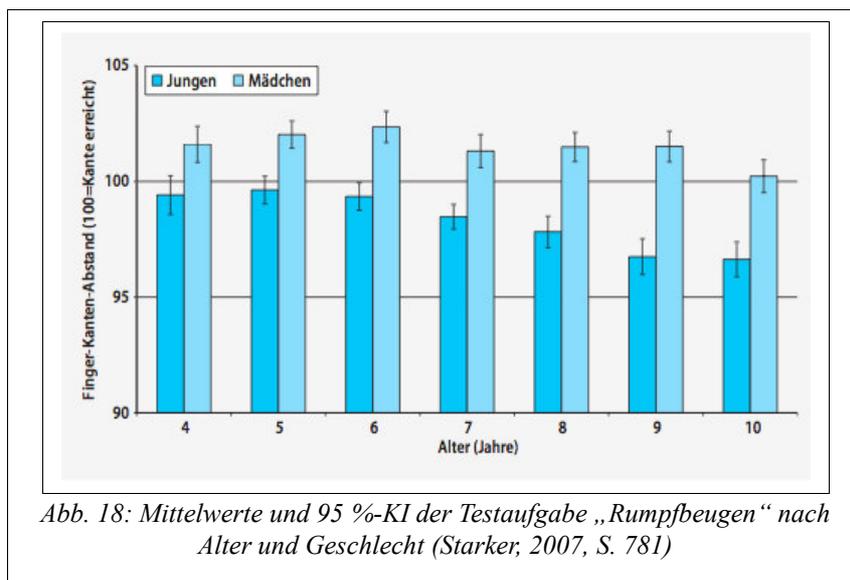
Als Beispiel zur Überprüfung der koordinativen Fähigkeiten ist der „Einbeinstand“ aufgeführt. Bei einer Studie des Robert Koch-Instituts zeigten sich bei den Jungen signifikante Unterschiede im Altersgang, wobei mit zunehmenden Alter die Anzahl der Bodenkontakte deutlich abnahm (vgl. Abb. 17). Mädchen berührten beim Einbeinstand insgesamt halb so häufig den Boden wie Jungen, der Unterschied war signifikant (Starker, 2007, S. 779).



Beweglichkeit

Schnabel definiert Beweglichkeit als „die Leistungsvoraussetzung, die den bei der Ausführung von Bewegungen oder der Einnahme bestimmter Haltungen erreichbaren Bewegungsspielraum der Gelenke bzw. Gelenksysteme betrifft“ (Schnabel, 2008, S.

146). Grundlage der Beweglichkeit sind die anatomisch vorgegebene Gelenkformen sowie die Straffheit der Gelenkkapsel und die Dehnfähigkeit der Muskulatur und Sehnen. Kinder weisen einen höheren Anteil an elastischen Fasern auf als Erwachsene (Hottenrott, 2010, S. 189). Die Beweglichkeit nahm bei Untersuchungen mit zunehmendem Alter ab (Starker, 2007, S. 780). Signifikant waren diese Unterschiede für die oberste Altersstufe gegenüber den 4 bis 8-Jährigen (vgl. Abb. 18).



I.8.4 Einflussfaktoren auf die motorische Entwicklung bei Rachitis

Bei den physischen Einflussfaktoren kommen im Hinblick auf das Krankheitsbild Rachitis der genetischen Anlage und der Umwelt eine tragende Rolle zu (Hebestreit, 2002). Eine Unterernährung führt zu einer Verringerung der Größe und des Gewichts (Joosten, 2011). Allein ein Calcium-Mangel hemmt das Wachstum und die motorische Entwicklung (Siddiqui, 2005; Benner, 2009). Bisher liegen noch keine Ergebnisse von motorischen Leistungstests von Kindern mit Rachitis vor, allerdings für Wachstumsretardierungen, wie sie bei Rachitis auftreten können. So ist die motorische Leistungsfähigkeit im Bereich der konditionellen Fähigkeiten auf Grund von weniger

entwickelten physiologischen Grundlagen bei retardierten Kindern herabgesetzt (Asmus, 1994, S. 61-62). Definitionsgemäß zeichnen sich retardierte Kinder durch eine Verzögerung bzw. eine Spätentwicklung aus, die zu einer verringerten Körpergröße und einem verminderten Körpergewicht führt. Gegenteilige Auswirkungen kann man bei akzelerierten Kindern beobachten (vgl. Weineck, 2004).

I.8.5 Methoden zur Erfassung der motorischen Leistungsfähigkeit

Die Erfassung der körperlichen Aktivität steht schon seit mehr als 40 Jahren im Fokus des Interesses. So liegen eine Vielzahl an Reviews zu den Erfassungsmethoden, im speziellen für Kinder und Jugendliche, vor (Woll, 2004; Müller, 2010).

Sportmotorische Testverfahren

Um die motorische Leistungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen testen zu können, ist man auf motorische Testverfahren angewiesen. Roth bezeichnet sportmotorische Tests als „Bewegungsaufgaben, bei denen Probanden aufgefordert werden, das im Sinne der Aufgabenstellung bestmögliche Ergebnis zu erzielen. Sportmotorische Tests müssen dabei den klassischen Gütekriterien (Objektivität, Zuverlässigkeit, Gültigkeit) genügen“ (Roth, 1999, S. 258). Er definiert als Ziel ihrer Anwendung den Schluss auf Basis der erfassten Leistungsdaten auf den individuellen Ausprägungsgrad der zugrundeliegenden motorischen Fertigkeiten und Fähigkeiten. Nach Bös bildet die empirische Analyse die Grundlage eines wissenschaftlich begründeten Testverfahrens (Bös, 1987, S. 19 ff). Mit Hilfe standardisierter Messverfahren, wie Vorgaben zur exakten Größe des Materials oder zur Anzahl der Probe- und Wertungsversuche wird eine Reproduzierbarkeit erreicht (Blume, 2004, S. 352- 352).

Motorische Testverfahren in Afrika

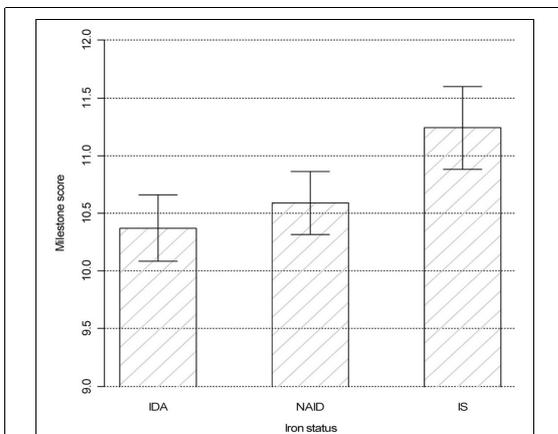


Abb. 19: Untersuchung der 12 motorischen Meilensteine in Abhängigkeit von dem Eisenstatus (Angulo-Barroso, 2011: Abb. 3)

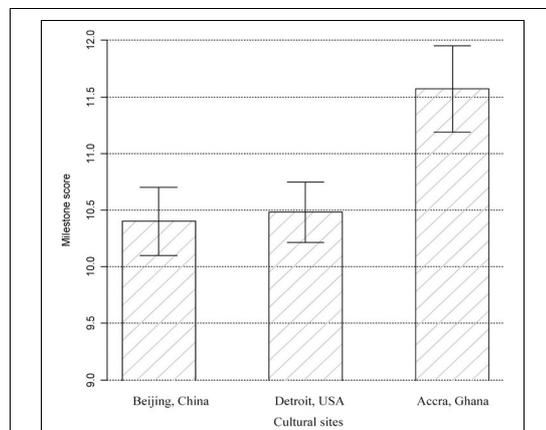


Abb. 20: Untersuchung der 12 motorischen Meilensteine in Abhängigkeit von der Herkunft (Angulo-Barroso, 2011: Abb. 2)

Die Literatur über motorischen Testverfahren in Afrika ist sehr spärlich (Angulo-Barroso, 2011). Sie konzentriert sich im Wesentlichen auf die Untersuchung der motorischen Meilensteine in den ersten beiden Lebensjahren. Eine Studie aus Enugu untersuchte bei 320 nigerianischen Kindern die Entwicklung der 12 motorischen Grundfähigkeiten. Sitzen ohne Unterstützung, Krabbeln, freies Stehen und freies Gehen wurden früher beherrscht als bei westlichen Kindern. Hingegen konnten die Kinder sich erst später drehen, sich erst später nach oben drücken und erst später für längere Zeit frei stehen (Iloeje, 1991). Bei einer Studie in Lagos wurden 128 Kinder im Alter zwischen 8 bis 30 Monaten hinsichtlich ihrer motorischen und mentalen Entwicklung untersucht. In allen Bereichen erreichten die afrikanischen Kinder höhere Werte als die Norm aus den Industrieländern (Aina, 2005). Weitere Studien stellten bei Kindern in Afrika eine raschere motorische Entwicklung in den ersten beiden Lebensjahren fest (Warren, 1972; Caput, 1985). Im Vergleich zwischen dunkel- und hellhäutigen Kindern in den USA wurde kein eindeutiger Unterschied bei der motorischen Entwicklung festgestellt (Malina, 1988; Al Snih, 2008). Angulo-Barroso vermutete exogene Faktoren, wie eine unzureichende Ernährung, als Ursache für den interkulturellen Unterschied. In seiner Studie wurde die motorische Leistungsfähigkeit von Kindern im 9. Lebensmonat aus China, Ghana und den USA miteinander in Relation gesetzt. Dabei

korrelierte ein niedriger Eisenstatus mit einer verspäteten motorischen Entwicklung. Dies trug wesentlich zum gemessenen interkulturellen Unterschied bei (vgl. Abb. 19, 20) (Angulo-Barroso, 2011). Die Annahme wird durch eine weitere Studie unterstützt: Die Nahrungsergänzung von Maismehl mit Eisen, Zink und verschiedenen Vitaminen hatte in einer anderen Studie mit 361 Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten einen signifikante Zunahme der motorischen Leistungsfähigkeit zur Folge (Faber, 2005).

Im Kleinkindesalter erfolgt eine zunehmende Vervollkommnung der Grundfertigkeiten. Der Erwerb dieser Fertigkeiten ist nach Krombholz (1999) weniger kulturell bedingt als von spezifischen Bewegungsangeboten und Übungsgelegenheiten abhängig (Krombholz, 1999, S. 32).

I.9 Rachitisprojekt

Seit seinen Anfängen im Jahr 2005 nahm das Rachitisprojekt unter Leitung des Missionsärztlichen Instituts deutlich an Umfang zu und hat sich mittlerweile zu einem interdisziplinären Projekt mit mehreren wissenschaftlichen Studien entwickelt.

I.9.1 Entstehung

In der Region östlich von Kaduna in Nigeria traten zunehmend mehr Fälle von Kindern mit deformierten Beinen auf. Dies registrierten die lokalen Mitarbeiter der Nichtregierungsorganisation (NGO) „Hope for the Village Child“. Die nötige Unterstützung durch das Gesundheitsministeriums Kadunas blieb aus, so dass sich die Leiterin Frau Sr. Rita Schwarzenberger international um Hilfe bemühte.

Über das katholische Hilfswerk Misereor wurde das Missionsärztliche Institut (MI) mit der Untersuchung der Situation beauftragt. Gleichzeitig wurde über weitere Kontakte Dr. med. William Drake, ein Endokrinologe am St. Bartholomew's Krankenhaus in London, informiert. Dieser erwägte anhand von Röntgenbildern und 6 Blutproben Rachitis als Krankheitsursache.

Im Mai 2005 begann Frau Dr. med. Christa Kitz im Auftrag des MI mit der systematischen Untersuchung. Bei den mittlerweile 89 registrierten Fällen stellte Frau Dr. Kitz Fälle der Rachitis nur aus dem Stamm der Gbagyi fest.

Für ein Studienprojekt fand sie Unterstützung im lokalen Gesundheitsministerium. Des Weiteren willigten die Pädiater Frau Dr. Adeola Orogade vom Ahmadu Bello University Teaching Hospital und der Brigadegeneral Herr Dr. med. Harris Osiomaye Agbi vom 1st Division Hospital Kano zur Zusammenarbeit ein. Im September 2005 begann das vom MI erstellte Konzept unter der Koordination von Frau Dr. Kitz und Betreuung durch Herrn Professor Dr. Stich (Emmert, 2010).

I.9.2 Zielsetzung

Als Ziel der klinischen Studie wurde die Erhebung, Behandlung und Prävention der Krankheitsursache der symptomatischen Kinder definiert.

Zuerst wurden die symptomatischen Kinder mit gesunden Kindern verglichen um die Ursache zu ermitteln. Darauf basierend wurden verschiedene Therapieoptionen evaluiert, von der Substitution mit Vitamin D bis hin zum operativen Eingriff. Präventive Maßnahmen in Zusammenarbeit mit dem Gesundheitsministerium Kadunas und lokalen Stammesführern der Gbagyi ergänzten das Vorgehen (Emmert, 2010).

I.9.3 Aufgabenverteilung innerhalb der Studie

Die Aufgabenverteilung innerhalb der Studie teilte sich in die Phasen der Aufnahmeuntersuchung, Nachfolgeuntersuchungen und der Abschlussuntersuchung auf (siehe Tab. 2).

Aufgabe	Institution
Leitung und Koordination des Projektes	MI unter Leitung von Frau Dr. Kitz, Würzburg Herr Dr. Drake, St. Bartholomew`s Hospital, London
Betreuung des Projektes	Herr Prof. Dr. Stich, Missionsärztliche Klinik, Universität Würzburg
Aufnahmeuntersuchung 2005	
Koordination vor Ort, Logistik, Bereitstellung lokaler Mitarbeiter	HVC unter der Leitung von Frau Sr. Rita Schwarzenberger
Erhebung der Daten und Evaluation	MI unter Leitung von Frau Dr. Kitz und Herrn Prof. Dr. Stich Doktorand: Wulf Emmert
Erste genetischer Untersuchungen	Herr Prof. Dr. Höhn, Institut der Humangenetik, Universität Würzburg
Analyse und Auswertung der Blut- und Urinproben	Herr Dr. Drake, St. Bartholomew`s Hospital, London Medizinstudent: Orestes Coupis
Nachfolgeuntersuchungen 2005- 2007	
Koordination vor Ort, Logistik, Bereitstellung lokaler Mitarbeiter, Dokumentation	HVC unter der Leitung von Frau Sr. Rita Schwarzenberger
Abschlussuntersuchung	
Koordination vor Ort, Logistik, Bereitstellung lokaler Mitarbeiter	HVC unter Leitung von Frau Sr. Rita Schwarzenberger
Erhebung der Daten und Evaluation	MI unter Leitung von Frau Dr. Kitz und Herrn Prof. Dr. Stich Doktorand: Johannes Ferschl
Genetische Analyse und Auswertung der Blutproben	Leitung unter Herr Prof. Dr. Jakob, Klinik König-Ludwig Haus, Universität Würzburg Doktorandin: Verena Ganser
Auswertung der Blutproben auf Vitamin D	Herr Dr. Drake, St. Bartholomew`s Hospital, London

Weitere Maßnahmen	
Geologische Analyse	Leitung unter Frau Prof. Dr. Sponholz, Institut für Geographie und Geologie, Universität Würzburg
Durchführung operativer Eingriffe	Leitung Prof. Dr. Raab, König-Ludwig Haus, Universität Würzburg Doktorand: Viktor Wesselsky

Tab. 2: Überblick beteiligter Institutionen am Rachitisprojekt

Die Aufnahmeuntersuchung: September bis November 2005

In der Aufnahmeuntersuchung verglichen Herr Dr. W. Emmert, Doktorand des MI, und Herr Dr. O. Coupis, Medizinstudent aus London, die symptomatischen Kinder mit ihren asymptomatischen Geschwistern. Im Zeitraum vom 01.09.2005 bis 30.11.2005 untersuchten sie neben den Kindern die Eltern vor Ort, erstellten Stammbäume, analysierten Blutproben und suchten genetische Abweichungen. Ernährungsgewohnheiten der Familien sowie Daten zur Umwelt ergänzten die epidemiologischen Werte. Im Anschluss an die Aufnahmeuntersuchung nahm die untersuchte Kohorte an einer Interventionsstudie mit Calcium und Vitamin D teil (Emmert, 2010).

Die Nachsorgeuntersuchungen: Dezember 2005 bis Juli 2007

Die Nachsorgeuntersuchungen und Organisation der Therapie wurde unter Leitung von Frau Sr. Rita Schwarzenberger von lokalen Mitarbeitern von HVC durchgeführt. Zuvor waren sie bei den Aufnahmeuntersuchungen durch Herrn Dr. Emmert und Herrn Dr. Coupis in den Ablauf der Untersuchungen eingearbeitet worden. Die geplante Zusammenarbeit mit den beiden nigerianischen Ärzten Frau Dr. Orogade und Herrn Dr. Agbi fand nicht statt.

Bei der Blutuntersuchung in Europa stellte sich heraus, dass die Kinder weder an einem Vitamin-D-Mangel noch an einem der bekannten Gendefekte für die Calciumaufnahme litten. Die weitere Vitamin-D-Substitution war damit nicht mehr notwendig. Herr Prof. Dr. med. Franz Jakob, ein Endokrinologe aus dem König-Ludwig Haus in Würzburg, erwägte ergänzend zur calciumarmen Ernährung eine Störung des Selenstoffwechsels als Ursache. Ein Genfehler innerhalb des Selenstoffwechsels könnte die familiäre Häufung erklären. Er und Herr Prof. Dr. med. Raab, ein Kinderorthopäde ebenfalls des König-Ludwig Hauses, konnten für das Projekt gewonnen werden. Herr Prof. Dr. med. Raab übernahm die Verantwortung für die operativen Eingriffe bei den schwersten Fällen.

Die Abschlussuntersuchung: Juli bis Oktober 2007

Vom 26.07.-30.09.2007 kam der Autor für das MI für 10 Wochen nach Nigeria. Seine Aufgabe war die Auswertung der Ergebnisse. Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung des Autors waren fast 500 Fälle in die Therapie aufgenommen worden.

Ab Mitte August 2007 begleitete ihn die Doktorandin Verena Ganser für 6 Wochen. Sie und Herr Dr. Coupis, der sich für 2 Wochen vor Ort befand, sammelten Daten zu den Ernährungsgewohnheiten der Kinder. Zurück in Deutschland analysierte sie unter Leitung von Herrn Prof. Jakob die Selen- und Calciumwerte des Blutes und suchte nach einem möglichen Genfehler.

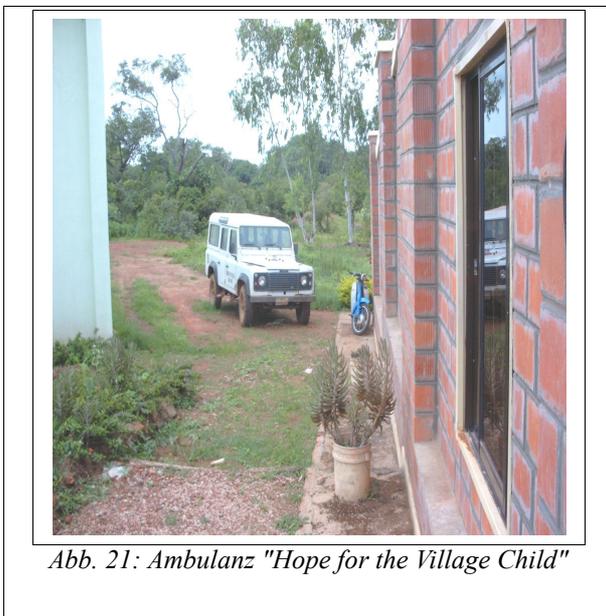
Weitere Maßnahmen ab November 2007

Weitere Maßnahmen der Evaluation und Therapie schloßen an der Abschlussuntersuchung an. 2007 wurden die ersten Kinder von Herrn Prof. Raab operiert. Sein Doktorand Viktor Wesselsky evaluierte die operativen Eingriffe. Geologische Untersuchungen unter Leitung von Frau Prof. Dr. Barbara Sponholz

bestätigten das Vorliegen eines Calciummangels. Wasser- und Bodenproben ergaben eine starke Bodenauswaschung und Bodenversauerung. Dazu führten die klimatischen Bedingungen mit hohen Niederschlägen und die granitähnliche Bodenbeschaffenheit in Kombination mit einem steigenden Nutzungsdruck der Äcker ohne Verwendung von calciumreichen Düngern.

I.9.4 Beteiligte Institutionen

Hope for the Village Child



„Hope for the Village Child“, eine nichtstaatliche Organisation, verfolgt seit seiner Gründung 1996 als Ziel die Grundbedürfnisse der ländlichen Bevölkerung zu decken und deren Selbstständigkeit zu fördern. Wie der Name sagt, liegt dabei ihr Schwerpunkt auf eine Besserung der Lebensumstände für Kinder. Ihre Mitarbeiter betreuen im Bundesstaat Kaduna über 50 Dörfer. Sie leiten Projekte im Bereich der allgemeinen

Gesundheitsversorgung und Prävention, der nachhaltigen Landwirtschaft, der Bildung und Erziehung, der Wasserversorgung und der Förderung der Frauen. Als Standpunkt dient dabei eine Ambulanz in Jacaranda, 30 km östlich von Kaduna (www.hopeforthevillagechild.com, 22.12.2011).



Abb. 22: Versammlung der „Chiefs“ in der Ambulanz

Die amerikanische Dominikanerschwester Rita Schwarzenberger, die seit über 40 Jahren in Nigeria lebt, hat 2003 die Leitung des NGOs übernommen. Seit ihren ersten Hilfsbemühungen um die Kinder mit deformierten Beinen ist mittlerweile ein beachtliches Rachitisprojekt mit vier lokalen Mitarbeitern entstanden. Neben der Mitarbeit an dieser Studie ist die

Verteilung der Medikamente, die Aufnahme von neuen Fällen, die Unterstützung von operativen Weiterbehandlungen, die Prävention und Beratung Teil ihres Aufgabenfeldes (www.hopeforthevillagechild.com, 22.12.2011).

Missionsärztliches Institut Würzburg

Das Missionsärztliche Institut, gegründet im Jahre 1922, ist als katholische Fachstelle für internationale Gesundheit weltweit aktiv. Im Bereich Tropenmedizin kooperiert es mit der Missionsärztlichen Klinik in Würzburg in der akademischen Lehre und klinischen Ausbildung.

Als Fachstelle für Gesundheit zielt es mittels Nächstenliebe, Fachkompetenz und inter- und innerdisziplinäre Zusammenarbeit auf die Verbesserung der Gesundheitsversorgung, insbesondere benachteiligter Menschen und Bevölkerungsgruppen ab. Die Kernaufgaben sind auf zwei Arbeitsgruppen mit erfahrenen, weltweit aktiven haupt- und ehrenamtlich Tätigen verteilt:

Neben Ärzten arbeiten in der ersten Arbeitsgruppe „Tropenmedizin, angepasste Technologien, Humanitäre Zusammenarbeit, Klinische Kooperationen“

Laborfachkräfte, Krankenschwestern und wissenschaftliche Mitarbeiter. Zu ihren Schwerpunkten zählt die Beratung von Gesundheitsprojekten, die Entsendung von Mitarbeitern in Katastrophengebiete, die Verbesserung der medizinischen Versorgung von Migranten in Deutschland und Aufgaben des akademischen Bereichs. Dieser besteht aus Lehrveranstaltungen und Kurse in Tropenmedizin und internationaler Gesundheit, Forschung an Tropenkrankheiten und der Prüfung von medizinisch-technischen Methoden im Krankenhausumfeld.

Die zweite Arbeitsgruppe aus Ärzten und Sozialwissenschaftlern leitet Projekte in den Bereichen Gesundheitsdienste, HIV/AIDS und Public-Health. Ihr Aufgabenfeld erstreckt von der Beratung und Entwicklung von gesundheitsrelevanten Programmen bis hin zur Förderung der Kooperation zwischen verschiedenen Organisationen (www.medmissio.de, 13.01.2012).

I.9.5 Finanzierung des Projektes

Das deutsche Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung sowie Misereor leisteten den größten Anteil an der Finanzierung des Projektes. Die auftretenden Kosten in London wurden von Fördermitteln aus der Abteilung von Herrn Dr. Drake getragen. Die Firma Roche Pharma AG aus der Schweiz spendete das für die Therapie notwendige Rocaltrol ®. Die Firma va-Q-tec AG aus Würzburg lieferte eine Sachspende mit mehreren vakuumisolierten Kühlboxen (va-Q-multipack), die die Lagerung von den Blutproben in Trockeneis ermöglichten. Die Ausgaben des Autors wurden selbst finanziert.



Abb. 24: va-Q-multipack Kühlbox mit Trockeneis und Blutproben



Abb. 23: va-Q-multipack Kühlbox von Außen

I.10 Zielstellung der Arbeit

Zentrales Anliegen der Erhebung der vorliegenden Studie war es, die Datenlücke hinsichtlich des Krankheitsbildes, seiner Therapie und seiner Prävention bei symptomatischen Kindern in Kaduna, Nigeria, zu schließen.

Bisherige Studien analysierten die Therapie mit Calcium oder Vitamin D über maximal ein Jahr. Der direkte Vergleich zwischen der Substitution zwischen Calciumlcarbonat und Calciumlaktat wurde nicht beschrieben. Hinsichtlich der klinischen Untersuchung beschränkte sich die Dokumentation der Rachitis im Wesentlichen auf das Messen des Knieabstandes. Die physische Belastbarkeit wurde höchstens subjektiv bestimmt (Thacher, 2000; Emmert, 2010). Die Datenlücke ist unter anderem auf die geringe Prävalenz der Rachitis in den Industrieländern zu erklären.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war einerseits die Evaluation und Gegenüberstellung der beiden Interventionsmethoden, andererseits die objektive Beschreibung der Klinik der Teilnehmer. Anhand der getesteten motorischen Dimensionen Koordination, Kraft, Ausdauer und Beweglichkeit nach Alter, Geschlecht sowie den orthopädischen Untersuchungsergebnissen der Wirbelsäule, Hüfte, Knie und

Füsse wurde eine Baseline geschaffen, anhand derer zukünftig Aussagen über den Stand und die Entwicklung der Symptomatik der Kinder mit Rachitis getroffen werden kann.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Nachsorge- und Abschlussuntersuchung der interdisziplinären Studie des Missionsärztlichen Instituts, in der die betroffenen Kinder therapiert und präventive Massnahmen für die Bevölkerung getroffen werden sollten. Die erhobenen Daten sowie die logistischen und interkulturellen Erfahrungen dienen in diesem Kontext als Grundlage für weitere Interventionen zur Behandlung und Vorbeugung der Rachitis in Kaduna sowie als Orientierung für weltweite Rachitisprojekte.

II. Material, Methoden und Patienten

II.1 Studiendesign

Im Rahmen der Interventionsstudie wurde der Therapieerfolg mit Calcium und Calcitriol bei Kindern mit Rachitissymptomen im Verlauf von zwei Jahren verglichen. Ihre asymptomatischen Geschwister dienten dabei als Kontrollgruppe.

Anhand einer zusätzlichen Fallgruppe erfolgte ein Vergleich zwischen dem Therapieerfolg ausschließlich mit Calcium und Calcium in Kombination mit Vitamin D . Hierfür wurden Blutproben für metabolische Analysen gesammelt. Die Teilnehmer wurden allgemein klinisch und auf ihre motorische Entwicklung hin untersucht.

II.1.1 Unterteilung der Studie

Die Studie teilte sich in drei Abschnitte:

Die Aufnahmeuntersuchung erstreckte sich vom 01.09.-30.11.2005. Sie wurde Dr. W. Emmert und Dr. O. Coupis geleitet.

Die Nachsorgeuntersuchungen sollten in Abständen von 1, 4, 8 und 12 Monaten nach der jeweiligen Erstuntersuchung folgen. Sie wurde von einem festgelegtem Team aus Gesundheitsarbeitern und Krankenschwestern des HVC durchgeführt. Dieses war zuvor bei der Aufnahmeuntersuchung eingearbeitet worden.

Die Abschlussuntersuchung führte der Autor vom 26.07.-30.09.2007 durch.

II.1.2 Aufteilung der Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer setzten sich aus klinisch symptomatischen Kindern zusammen, die 2005 von Dr. Emmert und Dr. Couppis in der Aufnahmeuntersuchung als solche klassifiziert wurden. Die Auswahl erfolgte nicht-randomisiert. Der Kontrollgruppe

wurde jeweils ein gesunder Bruder bzw. eine gesunde Schwester hinzugefügt.

Während der Phase der Nachsorgeuntersuchungen wurden neue Fälle in das Therapiekonzept aufgenommen. Daher gingen im Januar 2007 die Vorräte an Calcium Verla® zu Ende, sodass für weitere Neuaufnahmen auf das billigere Calciumlaktat zurückgegriffen wurde. Die Neuaufnahmen von Januar bis Juli 2007, die ausschließlich Calciumlaktat erhielten, bildeten eine Vergleichsgruppe zwischen den beiden Therapiemodellen.

Die Gruppe der Studienteilnehmer 2005

Dr. Emmert teilte die Studienteilnehmer einer Fallgruppe, einer Gruppe fraglicher Fälle und einer Kontrollgruppe zu. Als Grundlage dienten Kriterien aus den 3 Kategorien „Anamnese“, „Untersuchung der Beine“ und „Rachitiszeichen“. Für die Aufnahme in die Fallgruppe wurde mindestens eines folgender Ergebnisse vorausgesetzt:

Mindestens je ein positives Rachitiszeichen in 2 verschiedenen Kategorien

3 oder mehr „mild ausgeprägte“ Rachitiszeichen

Ein Genu varum von ≥ 1 cm oder post operationem

Die asymptomatischen und die fraglichen Fälle bildeten gemeinsam die Kontrollgruppe, da Dr. Emmert keine relevanten Unterschiede bei der Auswertung ihrer Untersuchungsergebnisse feststellte (Emmert, 2010). Die symptomatischen Teilnehmer wurden im Anschluss für den Zeitraum von 18 Monaten mit Calcium und Rocaltrol therapiert. Dabei untersuchten sie die lokalen Mitarbeiter von HCV im vorgegebenen Abstand.

Therapie der Gruppe 2005

Die Fallgruppe von 2005 erhielten Calciumcarbonat und Calcitriol in Form von Tabletten. Die Einnahme fand über 3 Monaten täglich statt. Es wurde folgende tägliche Dosierung nach dem Körpergewicht (KG) der Kinder vorgegeben:

Medikamente	KG < 20 kg	KG= 20-30 kg	KG= 30-40 kg	KG >40 kg
Calcium Verla ®	600 mg	1200 mg	1200 mg	1800 mg
Rocaltrol ®	0,5 ug	0,75 ug	1 ug	1,5 ug

Tbl. 3: Schema zur Dosierung der Medikamente nach dem Körpergewicht (KG)

Die Medikamente wurden für einen Monat ausreichend in der Ambulanz abgeholt bzw. am Untersuchungstermin mitgegeben.

Die Gruppe der Studienteilnehmer seit 2007

Im Januar 2007 gingen die Vorräte des aus der Schweiz importierten Calcium Verla ® zu neige. Daher wurde die Behandlung auf das in Nigeria erhältliche Calciumlaktat umgestellt. Um den Wirkungsgrad des neuen Therapieschemas zu bestimmen, wurde der Studie eine Vergleichsgruppe bestehend aus den Neuaufnahmen, die ausnahmslos Calciumlaktat einnahmen, hinzugefügt.

Therapie der Gruppe 2007

Ab 2007 erhielten alle Neuaufnahmen ausschließlich Calcium in Form von Calciumlaktat. Aus finanziellen und logistischen Gründen wurde von Calciumcarbonat auf das billigere Calciumlactat gewechselt.

II.1.3 Auswahl der Dörfer und Familien

Aus 34 Dörfern, die bis zu 30 km entfernt lagen, nahmen insgesamt 46 Familien an der Studie teil (siehe Abb. 25). Davon gehörten 42 Familien zur Ethnie der Gbagyi, vier zur Ethnie der Kadara, eine zur Ethnie der Yoruba und eine war gemischt Burra und Kataf.

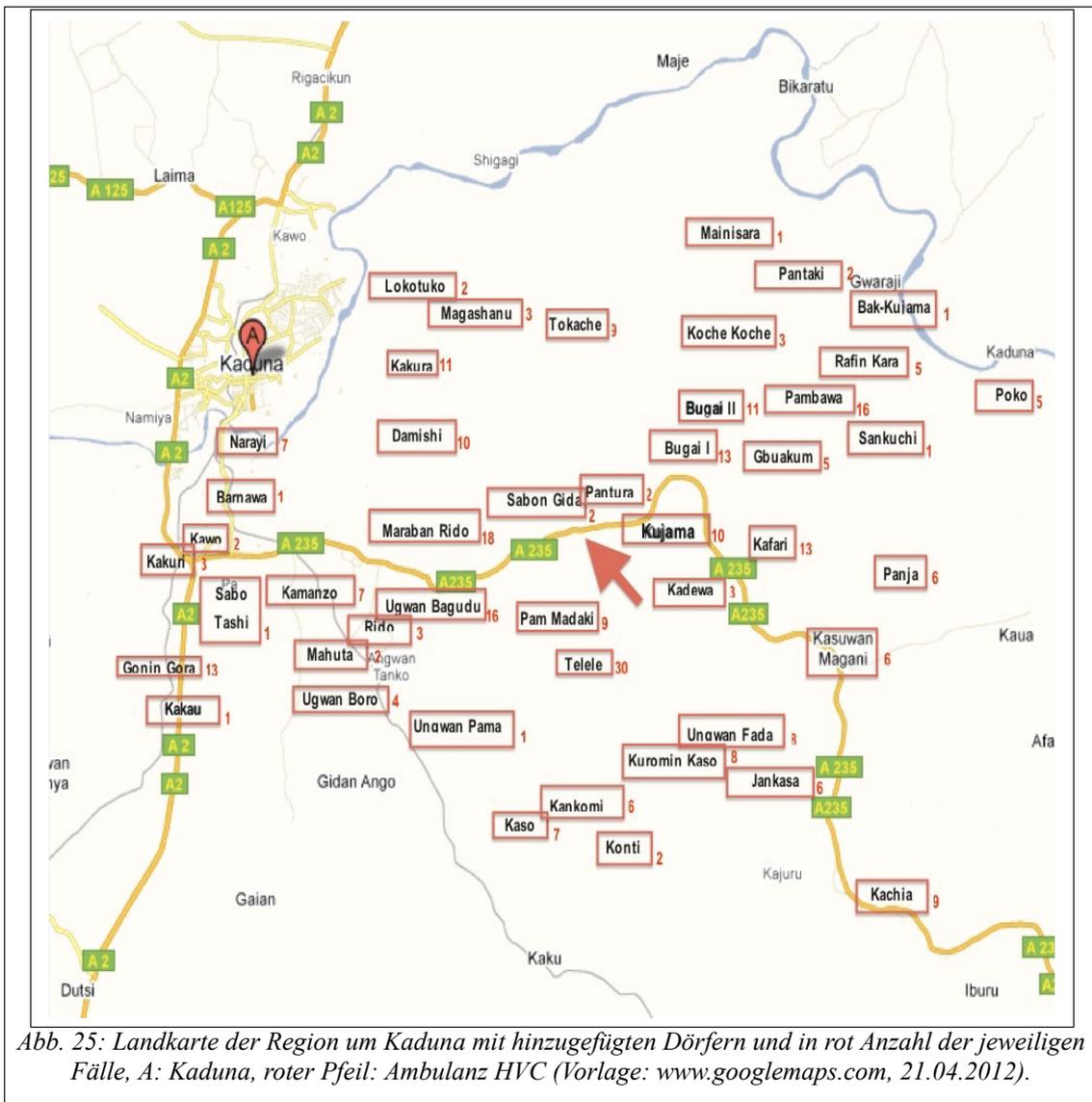


Abb. 25: Landkarte der Region um Kaduna mit hinzugefügten Dörfern und in rot Anzahl der jeweiligen Fälle, A: Kaduna, roter Pfeil: Ambulanz HVC (Vorlage: www.googlemaps.com, 21.04.2012).

II.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Voraussetzungen für die Aufnahme der Familien in die Studie galten:

1. Ein als symptomatisch eingeteiltes Kind im Alter von 1-18 Jahren
2. Eine unterschriebene Einverständniserklärung.

Kinder ohne unterschriebener Einverständniserklärung, Kinder über 18 Jahre sowie Kinder mit ernsthaften Zweiterkrankungen wie Tuberkulose wurden aus der Studie ausgeschlossen.

II.1.5 Einverständniserklärung

In der Einverständniserklärung genehmigten die Eltern die einzelnen Untersuchungen und Proben der Kinder und willigten ein, an der Therapie und den Nachsorgeuntersuchungen teilzunehmen. Diese Teilnahme war freiwillig ohne finanzielle Entschädigung. Sie konnte ohne Angabe von Gründen beendet werden.

Die Eltern konnten dabei zwischen einer Version auf Englisch oder auf Gbagyi wählen. Diese wurde schriftlich oder per Fingerabdruck signiert. Ein zweites Original oder eine Kopie wurde ihnen mitgegeben.

II.1.6 Ethikkommission

Das Ministerium für Gesundheit des Bundesstaates Kaduna genehmigte die Studie und erhob aus ethischen Gesichtspunkten keine Einwände.

II.2 Abschlussuntersuchung

Die Abschlussuntersuchung wurde mit Unterstützung des Missionsärztlichen Instituts und den Gesundheitsarbeitern von HVC geplant, durchgeführt und analysiert.

II.2.1 Durchführung der Abschlussuntersuchung

Die meisten Familien wurden nur mit einem allradbetriebenen Landrover über sehr

schlecht ausgebaute Wege in ihren Farmen erreicht. Für die Familien wäre der finanzielle und logistische Aufwand zu groß gewesen, ihre Kinder zur Untersuchung in die Ambulanz vorzustellen. Wohnen die Familien in der näheren Umgebung, konnten sie in der Ambulanz untersucht werden.

Planung der Einsätze

Bei der Planung der Einsätze galt es, die Ausgaben für Trockeneis auf einen möglichst kurzen Zeitraum zu reduzieren und während 6 Wochen mit der Doktorandin Verena Ganser alle Dörfer zu besuchen. Häufig waren die Familien unvollständig und mussten bis zu dreimal besucht werden.

Die ersten vier Wochen wurden alle zur Teerstraße am nächsten gelegenen Familien untersucht. Mit der Lieferung des Trockeneises begann das Blutabnehmen mit den am weitesten entfernten Dörfern. Nur Teilnehmer dieser Familien wurden aufgrund der langen Anfahrt zusätzlich untersucht. Falls ein Einsatz spontan geändert werden musste, konnte man zum Blutabnehmen auf die schon bekannten Familien ausweichen oder zuvor abwesende Teilnehmer aufsuchen. Teilnehmer, die trotz zwei angemeldeter Besuche noch fehlten, wurden im Kollektiv in die Ambulanz einbestellt. Die Blutproben wurden mit Verena Ganser nach Deutschland verschickt. Während der restlichen drei Wochen wurden die fehlenden Untersuchungen nachgeholt.

In einer Arbeitswoche war das Team fünf bis sechs Tage in den Dörfern unterwegs. In der Regel brach man morgens um 8:00 Uhr in Kaduna auf und kehrte gegen 17:00 bis 22:00 Uhr zurück. Zur direkte Rückkopplung wurden die Daten innerhalb einer Woche abgeglichen und auf ihre Vollständigkeit hin kontrolliert. Zusätzlich führte der Autor mit seinem Team einmal wöchentlich am Abend ein Theaterstück zur Aufklärung über Rachitis in einem Dorf auf.



Abb. 26: Gemeinsame Kontrolle auf Vollständigkeit nach den Untersuchungen

Zusammensetzung der Arbeitsgruppe

Die Arbeitsgruppe Rachitis bestand neben dem Autor aus einem Fahrer, zwei erfahrenen Gesundheitsarbeitern und einer Krankenschwester. Zusätzlich besuchte für sechs Wochen noch eine weitere Doktorandin, Verena Ganser, mit einem Dolmetscher die Dörfer. Sie beschäftigte sich mit den Ernährungsgewohnheiten der betroffenen Familien. Für zwei Wochen waren ebenfalls Dr. Coupis und seine Frau in eigener Sache vor Ort. Wenn es möglich war, unterstützte man sich gegenseitig.

Aufteilung der Untersuchung

Die Untersuchung teilte sich in die vier Bereiche Anamnese, Vitalzeichen, orthopädische Klinik und Motoriktest auf (siehe Abb. 27). Aufgrund ihres Umfangs und der Größe der Gruppe war geplant Teilbereiche an die Gesundheitsarbeiter des HVC abzugeben. Bis sie den sicheren Eindruck machten, ihren Bereich unter Supervision übernehmen zu können, wurden sie in den ersten Wochen in den Untersuchungsablauf eingearbeitet.



Der Untersuchungsbogen

Die Zusammenstellung der Untersuchungen lag im Aufgabenbereich des Autors. Der Kopf des Fragebogens wurde im Vorfeld mit dem Namen des Kindes, mit dem Dorf, mit einem anonymisierten Code und mit der Gruppenzuteilung ausgefüllt und vor Ort mit dem Teilnehmer abgeglichen. Ein Teil der Fragen und Untersuchungen wurde aus dem Bogen der Eintrittsuntersuchung übernommen (Emmert, 2010). Diese ergänzte eine spezifische orthopädische Untersuchung und ein standardisierter Motoriktest. In der Anamnese wurden Fragen nach Pausen in der Behandlung, Fragen nach Nebenwirkungen der Therapie und Fragen zum Befinden im Verlauf hinzugefügt (siehe Untersuchungsbogen im Anhang).

Übersetzung

Die Familien sprachen in der Regel Gbagyi, meistens auch Hausa oder Englisch. Die Anamnese wurde immer von einem Dolmetscher übernommen, der alle drei Sprachen gut beherrschte und die Anamnese schon in den Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt hatte. Bei den restlichen Untersuchungen waren die Sprachkenntnisse der Untersucher

des HCV ausreichend. Häufig halfen auch die Dorfbewohner bei einfachen Übersetzungen.



Kindergerechte Gestaltung der Untersuchung

Die einzelnen Untersuchungen wurden in den Ablauf einer Schatzsuche integriert. Um den Kindern die Angst zu nehmen, sang Mike, der Fahrer, gemeinsam mit den ersten Kindern einige Lieder (siehe Abb. 29). Jeder Teilnehmer erhielt nach Kontrolle der persönlichen Daten an der ersten Station „Vitalzeichen“ eine Schatzkarte (siehe Abb. 30).

Im Laufe der Untersuchungen wurden die gemeisterten Stationen Anamnese und orthopädische Untersuchung mit je einem Stempel auf der Schatzkarte belohnt. War diese ausgefüllt, so erhielten die Kinder an der letzten Station, dem Motoriktest, einen Schatz in Form von etwas Süßem. Mit der Kontrolle der Schatzkarten wurde ein



Durchlaufen aller Untersuchungen sichergestellt. Bunte Bilder an den verschiedenen Stationen ergänzten das Programm (siehe Abb. 28).

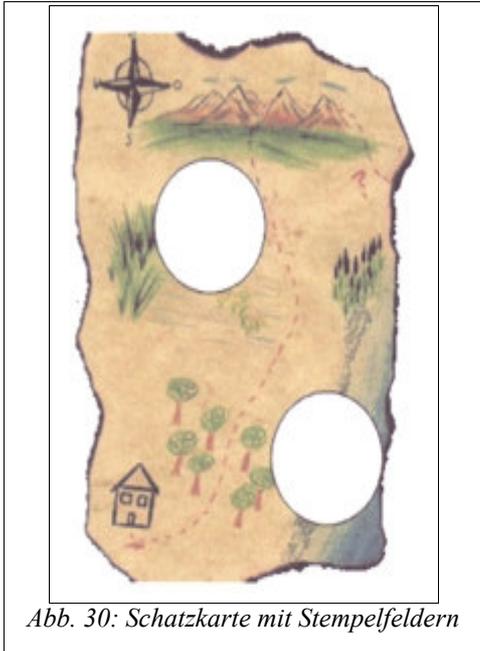


Abb. 30: Schatzkarte mit Stempelfeldern

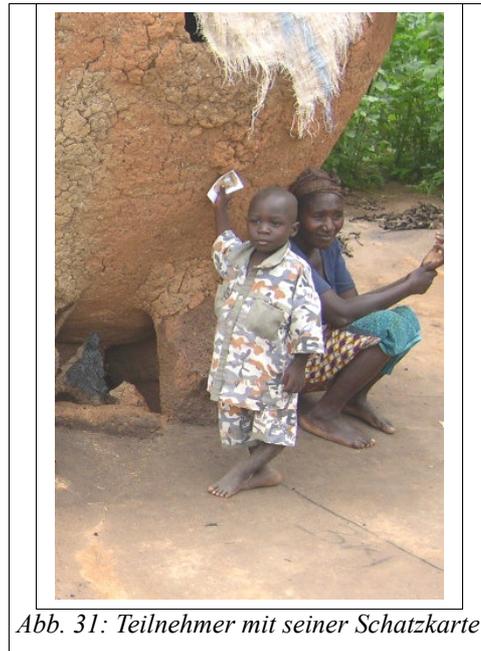


Abb. 31: Teilnehmer mit seiner Schatzkarte

II.2.2 Untersuchung der Vitalparameter

Nach einer Einarbeitung bestimmte eine Krankenschwester des HVC die Vitalparameter (siehe Abb. 33).

Vor der eigentlichen Untersuchung wurde der ausgefüllte Kopf mit den persönlichen Daten des Kindes auf seine Zugehörigkeit überprüft. Gewicht und Größe wurden mit einer mechanischen Waage mit integrierter Masseinheit bestimmt. Kopfumfang und mittlerer Oberarmumfang wurden nach Standardmethoden mit einem Massband gemessen. Atemfrequenz und Puls wurden ausgezählt. Der Blutdruck sollte manuell bestimmt werden, doch das Gerät zeigte nach zwei Wochen deutlich zu niedrige Werte an. Ein vergleichbares Gerät konnte frühestens in vier Wochen geliefert werden, so dass auf eine Blutdruckmessung verzichtet wurde. Die Körpertemperatur wurde normalerweise oral, bei nicht kooperativen Kleinkindern axillär mit einem digitalen Thermometer bestimmt. Die Konjunktiven wurden auf Zeichen einer Anämie überprüft.

II.2.3 Anamnese



Abb. 32: Station II: Anamnese durch Harakuri

Das Anamnesegespräch orientierte sich an standardisierten Fragen des Untersuchungsbogens (siehe Abb. 32). Die Fragen berücksichtigten den Zeitraum rückwirkend bis zum Beginn der Therapie. Sie bezogen sich auf die Compliance, auf Unterbrechungen der Therapie, auf die allgemeine Krankengeschichte und auf die spezifische Symptomatik.

In der Krankengeschichte wurden mögliche Nebenwirkungen durch die Therapie ermittelt. Diese waren im Studiendesign schriftlich festgelegt worden. Sie wurden nach ihrer Qualität, nach der Quantität und nach ihrem Verlauf erfasst. Dieselben Kategorien gliederten die Anamnese der Schmerzen und weiterer Beschwerden des Bewegungsapparates.



Abb. 33: Station I: Bestimmung der Vitalzeichen durch Ruth, Station I

Den spezifischen Beschwerden bei Rachitis entsprechend wurden Fragen zu Schmerzen in den unteren und oberen Extremitäten, zu schmerzhaftem Gehen und zu Muskelkrämpfen gestellt. Auftreten, Ursache und Schwere von Frakturen wurde notiert. Die Eltern wurden aufgefordert, ihr Kind in Relation zu Gleichaltrigen zu setzen. Es wurde erfragt, ob das eigene Kind beim Gehen oder Rennen eingeschränkt war, ob es schneller bei körperlicher Aktivität ermüdete und wie sich diese Fähigkeiten im Verlauf verändert hatten.

II.2.4 Körperliche Untersuchung

WHO Performance Score

Bei allen Studienteilnehmern wurde der Performance Status der ECOG/ WHO Score (Oken, 1982) bestimmt. Auf einer Skala von 0 bis 5 wird der Aktivitäts- bzw. Behinderungsgrad der betroffenen Person eingeteilt. Ein Score von 1 bedeutet, der Betroffene ist bei körperlicher Anstrengung eingeschränkt, aber noch gehfähig. Leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) sind möglich. Bei einem Score von 2 ist der Betroffene nicht mehr arbeitsfähig, doch er kann sich selber versorgen und ist gehfähig. Im Gegensatz zu einem Score von 3 kann er mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen. Ab einem Score von 3 ist er über 50 % der Wachzeit an ein Bett oder Stuhl gebunden. Es ist ihm nur noch begrenzt möglich, sich selbst zu versorgen. Eine Person bekommt einen Score von 4 zugeteilt, wenn sie völlig pflegebedürftig ist. Sie kann sich nicht selbst versorgen und ist völlig an das Bett oder den Stuhl gebunden. Ein Score von 5 bedeutet, dass die Person nicht mehr am Leben ist.

Weitere körperliche Untersuchung

Die Mundhöhle wurde auf fehlende Zähne, erodierte Zähne und auf Veränderungen des Zahnschmelzes inspiziert. Bei Kariesbefall wurde er als mild, moderat oder stark ausgeprägt bewertet. Die Verspätung des Zahndurchbruches wurde anhand der Referenzdaten der American Dental Association festgestellt (American Dental Association, 2008).

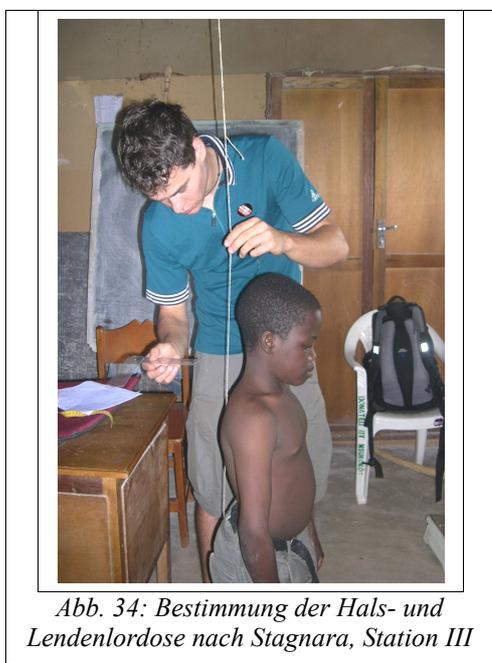
II.2.5 Orthopädische Untersuchung

Die orthopädische Untersuchung führte stets der Autor durch. Sie gliederte sich in die Inspektion typischer Rachitiszeichen sowie einer orthopädischen Untersuchung von Rumpf, Wirbelsäule und der unteren Extremität.

Inspektion der Rachitiszeichen

Unter der Inspektion der Rachitiszeichen fiel das Prüfen auf Kraniotabes, auf eine offene vordere Fontanelle, auf Deformitäten des Brustkorbs wie den Harrison sulcus, auf eine stärker vorgewölbte Stirn, auf vergrößerte Knorpel-Knochen-Grenzen der Rippen, auf vergrößerte Handgelenke und auf eine Anschwellung der Fuß- und Handgelenke.

Wirbelsäule



Die orthopädischen Untersuchung bestand aus Testverfahren zur Beweglichkeit, Haltung und Anatomie. Die Beweglichkeit der Wirbelsäule wurde anhand der Rotations- und Lateralflexionsfähigkeit gemessen. Nach Matthias wurden auftretende Haltungsschwächen ermittelt. In stehender Ausgangsposition sollten beide Arme horizontal für über 30 Sekunden nach vorne gehalten werden. Nach Stagnara wurde die Tiefe der Halslordose und der Lendenlordose, flèche cervicale und flèche lombaire, bestimmt (vgl. Abb. 34). Dazu diente ein herabhängendes Seil,

das an der prominentesten Stelle des Rückens als Lot gelegt wurde. Zur Erkennung einer Skoliose beugte sich der Untersuchende langsam nach vorne. Ein Rippenbuckel bzw. ein Lendenwulst wurde bei entsprechender Auffälligkeit dokumentiert.

Hüfte



Abb. 35: Bestimmung der Flexion des Hüftgelenk, Station III

Die Bewegungsprüfung der Hüfte umfasste die Rotation in Bauch- und Rückenlage, die Extension und Flexion sowie die Abduktion und Adduktion (siehe Abb. 35, Abb. 37).

Knie



Abb. 36: Bestimmung der Flexion im Kniegelenk, Station III

Bei der Untersuchung der Kniegelenke wurde die Beweglichkeit in Rückenlage anhand der Extension und Flexion mit einem Winkelmesser gemessen (siehe Abb. 36). Der Grad der Verbiegung der Tibia oder des Femur wurde dokumentiert. Ein Genu varum lag vor, wenn sich bei aneinander stehenden Füßen die medialen femoralen Epikondylen nicht berührten. Umgekehrt berührten sich bei einem

Genu valgum die femoralen Epikondylen, aber nicht die medialen Malleolen. Die Schwere der Ausprägung beurteilte der mit einem Maßband gemessene interkondyläre bzw. intermalleoläre Abstand. Als Genu windswept wurde eine Kombination aus einem

einseitigen Genu valgum und Genu varum bezeichnet. Die Messung erfolgte durch Bestimmung des Q-Winkels. Dieser setzte sich aus einer Geraden von der Spina iliaca anterior superior zur Patella-Mitte und von der Patella-Mitte zur Tuberositas tibiae zusammen.

Fuß

Im Stehen erfolgte die Inspektion des Längsgewölbes des Fußes. Als pathologisch wurde ein zu hohes (pes cavus) oder ein zu niedriges Längsgewölbe (pes planus) vermerkt. Ein pes transversus lag bei abgeflachten Quergewölbe mit Verbreiterung des Vorfußes vor. Anhand der Fersenbeinachse wurde ein Abknicken des Fußes nach medial (pes varus) oder nach lateral (pes valgus) bestimmt. Das Gangbild wurde als watschelnd, mit Gehhilfe oder selbstständig dokumentiert.



Abb. 37: Bestimmung der Rotation, Station III

II.2.6 Motoriktest

Zur Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde erstmals ein motorischer Test durchgeführt. Bei der Zusammenstellung möglicher Testverfahren fiel die Übereinstimmung der Messwerte mit der PAKT-Studie in Würzburg auf („Prevention

through Activity in Kindergarten Trial“). Diese evaluierte ein Bewegungsprogramm in Kindergärten im Landkreis Würzburg im Zeitraum von September 2006 bis August 2009. Als Testinstrument diente ein standardisierter motorischer Test. Im Rahmen der PAKT-Studie wurden Daten von 718 Kindergartenkinder im Alter von 3-6 Jahren erhoben (Roth, 2010).

Das Material

Die standardisierten Methoden des Motoriktests wurde aus der PAKT-Studie unter Berücksichtigung der Umstände in Nigeria übernommen (Roth, 2010). So musste das Gewicht und die Größe der Messinstrumente an die Vorgaben für Fluggepäck angepasst werden. Gleichzeitig musste das Material dem ruppigen Transport und den erschwerten Untersuchungsbedingungen auf den Dörfern trotzen.

Durchführung des Tests

Jede Testaufgabe wurde den Kindern vor der Durchführung erklärt und einmal vorgeführt. Folgende Testverfahren wurden angewandt:

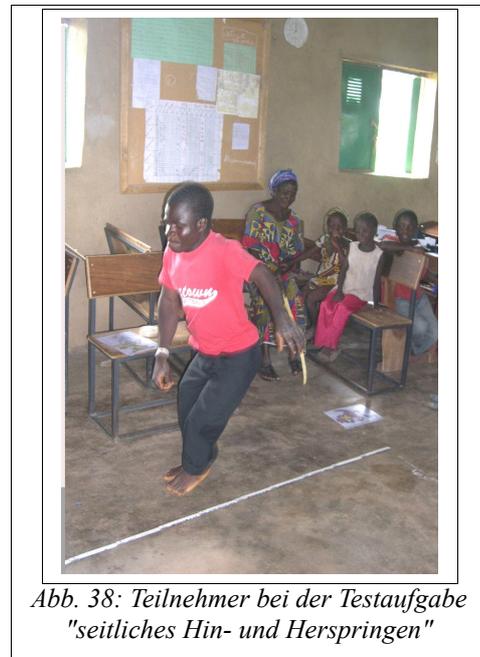
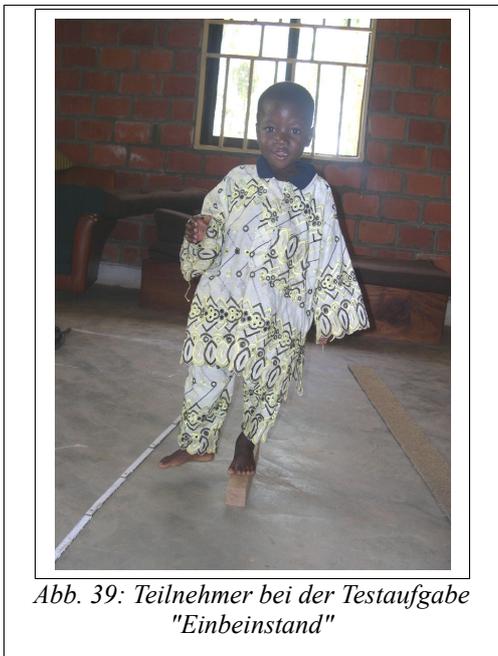
Einbeinstand

Zur Durchführung des Testverfahrens „Einbeinstand“ wurde ein speziell angefertigter Holzbalken (40 cm x 20 cm x 3 cm) verwendet. Auf den Sockel musste verzichtet werden. Es wurde darauf geachtet, dass der Untergrund rutschfest war und der Holzbalken nicht kippte. Meistens wurde er auf dem trockenen Lehm Boden des Haushofes absolviert. Der Test wurde im Gegensatz zur PAKT-Studie barfuß durchgeführt, da viele Kinder keine Schuhe besaßen.

Die Testaufgabe bestand darin, 60 Sekunden einbeinig auf dem Balken zu balancieren. Dabei stand die Wahl des Standbeines frei. Während der Durchführung durfte das

Standbein gewechselt werden. Wenn der Boden mit dem anderen Fuß berührt wurde, sollte das Kind den Bodenkontakt sofort wieder lösen. Sobald das Kind den Fuß vom Boden nahm wurde die Zeitmessung gestartet. Über 60 Sekunden wurde die Anzahl der Bodenkontakte des freien Beines gezählt. Wenn ein Kind den Sockel verließ oder länger als 2 Sekunden den Boden berührte, wurde die Stoppuhr angehalten und erst wieder gestartet, wenn das Kind wieder balancierte. Der Test wurde bei mehr als 30 Bodenkontakten beendet. Die Anzahl der Kontakte und die Wahl des Standbeines wurde im Untersuchungsprotokoll vermerkt (vgl. Abb. 37).

Der Test diente zur Messung der statischen Gleichgewichtsfähigkeit. Hierbei spielt die interozeptive statische Haltung und Koordination eine wichtige Rolle (Roth, 2010).



Seitliches Hin- und Herspringen

In der PAKT-Studie wurde eine speziell angefertigte Holzplatte verwendet (100 cm x 60 cm), die in der Mitte durch eine 2,5 cm breite und 2 cm hohe Leiste in zwei Hälften geteilt wurde (Roth, 2010). Zusätzlich kam zur Sicherung vor Wegrutschen eine Matte

zum Einsatz. In Nigeria wurde ein handelsüblicher Zollstock aus Holz als Markierung auf dem Boden genutzt.

Die Testaufgabe bestand darin, innerhalb von 15 Sekunden so schnell wie möglich seitlich von einer Seite zur anderen über eine Mittellinie zu springen (vgl. Abb. 38). Bei der Ausführung wurden keine Schuhe getragen. Es sollte vermieden werden, sich beim Überspringen sowohl nacheinander mit den Füßen abzurücken als auch nacheinander mit diesen aufzusetzen. Zudem sollte die Markierung nicht berührt werden. Nach 15 Sekunden durfte das Kind eine kleine Pause einlegen, bevor der Test nach ca. 10 bis 20 Sekunden in gleicher Weise ein zweites Mal vollzogen wurde. Die Anzahl der korrekten Sprünge wurde für den ersten und zweiten Versuch notiert und addiert (Roth, 2010).

Im Vordergrund stand die Ermittlung der Kraftausdauerfähigkeit der Beinmuskulatur. Weniger bedeutend sind bei diesem Verfahren die koordinativen Fähigkeiten (vgl. Bappert, 2003 , S. 80).

Standweitsprung

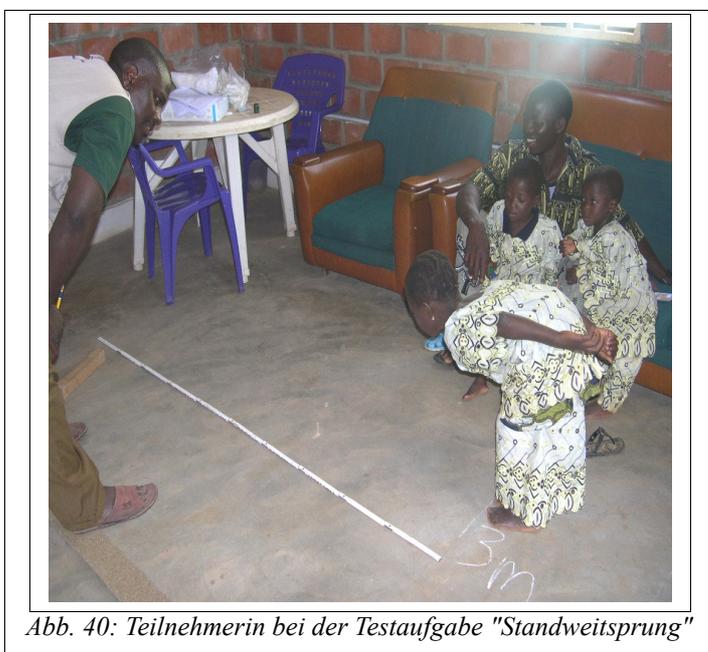


Abb. 40: Teilnehmerin bei der Testaufgabe "Standweitsprung"

Eine ca. 20 cm lange Linie aus Klebestreifen diente als Markierung des Absprungs beim Standweitsprung. An der Linie reichte ein Meterstab zum Ablesen der Sprungweite. Konnte das Klebeband nicht befestigt werden, dann wurde eine Schnur verwendet.

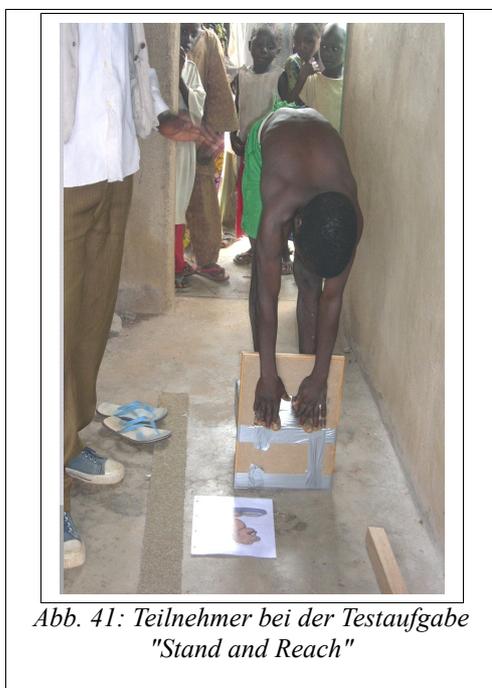
Der Absprung sollte beidbeinig mit parallel zueinander

stehenden Füßen direkt hinter der Linie erfolgen. Sowohl das Schwungholen mit den

Armen als auch das Beugen der Knie vor dem Absprung waren gestattet. Die Landung sollte beidbeinig erfolgen. Es wurde der Abstand zwischen der Vorderkante der Startlinie und der Ferse des hinteren Fußes gemessen. Von den beiden Messwerten wurde der bessere gewertet.

Beim Standweitsprung wurde die Schnellkraft der Beinmuskulatur gemessen (Roth, 2010).

Stand and Reach



Für die PAKT-Studie wurde vor einer Holzkiste (30 cm x 40 cm x 30 cm) eine Holzplatte (60 cm hoch) geschraubt, so dass sie die Holzkiste 30 cm überragte. In der Mitte der Holzplatte in Richtung freies Ende wurde ein Rechteck (30 cm x 10 cm) ausgesägt. Dieses diente als eine Art Geländer. Es sollte die Angst vor dem Umfallen beim nach vorne Beugen nehmen.

In der Rachitisstudie wurden an Stelle der Holzkiste der PAKT-Studie 3 Lagen Styropor mit einem Panzertape zu einem Block (30 cm x 40 cm x 30 cm) zusammen geklebt. An der

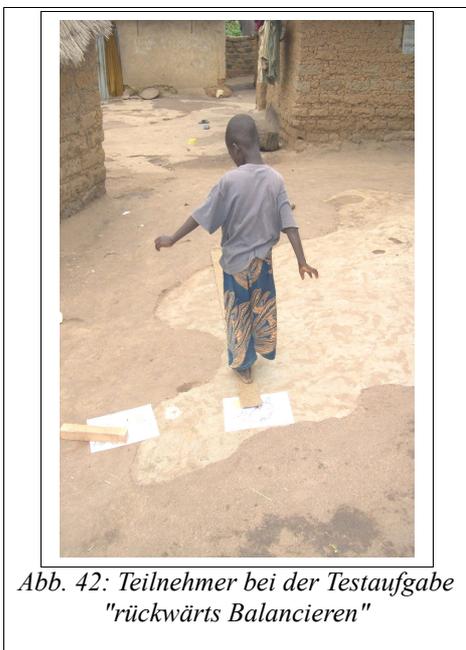
Frontseite wurde eine entsprechende Korkplatte mit Holzrahmen befestigt und ebenfalls in der Mitte ein Rechteck (25 cm x 10 cm) ausgesägt. So wurde viel Gewicht gespart.

Zur Durchführung stellte sich das Kind auf das Podest. Die Zehenspitzen reichten durch das ausgesägte Rechteck, so dass sie mit der Frontalseite der Holzplatte abschlossen. Mit durchgestreckten Knien versuchte der Teilnehmer, so weit wie möglich mit den Händen an der Außenseite der Holzplatte nach unten zu gelangen. Gemessen wurde der Höhenabstand zwischen Fingerspitzen und der Standfläche des Kindes. Die Standfläche

stellte den Nullpunkt der Skala dar. Werte oberhalb wurden als negativ, Werte unterhalb als positiv gewertet (vgl. Abb. 41).

Mit diesem Test wurde die aktive Dehnfähigkeit und Beweglichkeit des Knie- und Hüftgelenks mit der ansetzenden hinteren Ober- und Unterschenkelmuskulatur und dem langen Rückenstrecker überprüft (Roth, 2010).

Rückwärts Balancieren



Der Testaufbau des rückwärts Balancieren bestand aus einem auf dem Boden ausgelegten Teppichstreifen (200 cm x 10 cm). Die ausreichende Reibung des Lehmbodens machte eine Fixierung überflüssig.

Die Aufgabe des Kindes war, den gesamten Teppichstreifen rückwärts gehend zu bewältigen. Die Schrittgröße wurde selbst gewählt. Wurde der Teppichstreifen seitlich überschritten, dann galt der Versuch als ungültig. Jeder Teilnehmer hatte zwei Versuche. Wie zuvor gingen alle Teilnehmer barfuß. Die Anzahl der gültigen Versuche wurde

vermerkt. Ein Neustart oder Probeversuch war nicht vorgesehen (Roth, 2010).

Das Testverfahren ermittelte die dynamische Gleichgewichtsfähigkeit. Eine gute taktile Wahrnehmung über die Füße trug zum Erfolg der Übung bei (vgl. Zimmer, 1984, S. 19).

Zielwurf

Eine aus Karton gefertigte Scheibe mit einem Durchmesser von 40 cm wurde an einer Wand in Höhe von 1,7 m zwischen dem höchsten Rand der Scheibe und dem Boden befestigt. Die Scheibe hob sich dabei farblich vom Hintergrund ab. In einer Entfernung von 3 m wurde ein senkrechter Strich mit Klebeband gezogen.

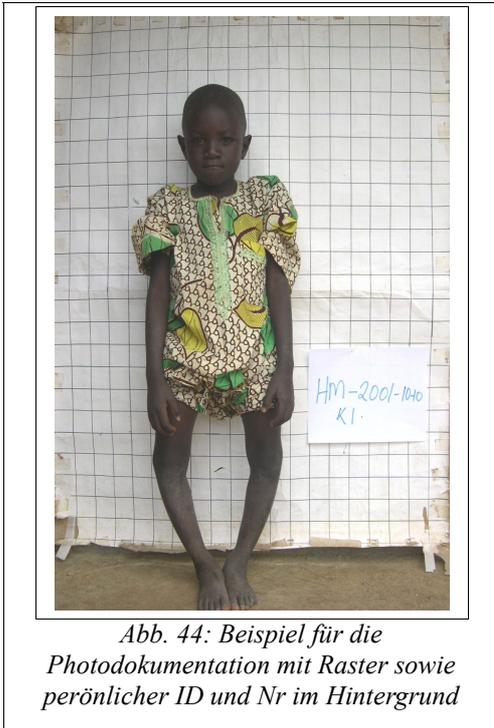
Die Teilnehmer sollten versuchen, mit einem normalen Tennisball (Gewicht: 57-58 g, Durchmesser: 6,3-6,7 cm) die Zielscheibe zu treffen. Es spielte keine Rolle, ob der Rand oder die Mitte getroffen wurde. Von den fünf Versuchen galt der erste Wurf als Probewurf und wurde nicht gewertet.

Neben der Wurfhand wurde die Punktezahl der Treffer notiert. Kein Treffer wurde mit 0 Punkten bewertet, ein Treffer mit 1 Punkt und ab zwei Treffern gab es die Höchstpunktzahl von 2 Punkten.

In erster Linie erfasste das Testverfahren die Augen-Hand Koordination und die Bewegungssteuerung als Teile der koordinativen Fähigkeiten (Roth, 2010).



II.2.7 Fotodokumentation



Alle Studienteilnehmer wurden frontal vor einem Hintergrund mit parallel angestellten Füßen stehend fotografiert. Dieser Hintergrund bestand aus einem Raster von 5 cm x 5 cm. Zur Identifikation der Teilnehmer diente eine kleine Schreiftafel mit einer individuellen Nummer und Code. Die Nummerierung der Teilnehmer wurde zur einfacheren Verwaltung eingeführt (siehe Abb. 44).

II.2.8 Dokumentation der Aufnahmeuntersuchung

Die einzelnen Daten der Aufnahmeuntersuchung lagen dem Autor im März 2010 vor und wurden den Werten der Abschlussuntersuchung hinzugefügt. Die Bilder der Kinder wurden nach der neu eingeführten Nummerierung geordnet.

II.2.9 Dokumentation der Nachsorgeuntersuchungen

Für die Durchführung und Dokumentation der Nachsorgeuntersuchung war ein Team aus Gesundheitsarbeitern des HVC zuständig. Nur ein kleiner Teil der Ergebnisse war in Windows Access XP eingegeben worden. Zur effizienteren Datenverwaltung stellte der Autor die Dokumentation auf Windows Excel XP (Office Premium 2000) um. Die Daten der Nachsorgeuntersuchung wurden direkt aus den vorliegenden Untersuchungsbögen entnommen, nach der Nummerierung gegliedert und anschließend

kontrolliert.

II.2.10 Dokumentation der Abschlussuntersuchung

Die Dokumentation der Abschlussuntersuchung erfolgte mit NeoOffice Calc 3.2.1. Die eingegebenen Ergebnisse wurden anschließend auf Fehler beim Übertragen kontrolliert.

II.2.11 Blutabnahmen

Das Blut wurde nach der Untersuchung oder an einem separaten Tag abgenommen, je nach Gruppe 10 ml oder 20 ml (siehe Abb. 45). Dafür wurden sterile Nadeln vom Butterfly-Typ (23G) und EDTA Röhrchen (Monovetten-System) verwendet. Neben der Organisation des Materials lag es im Aufgabenbereich des Autors die Blutproben zu verwalten und zu transportieren. Wenn es möglich war, wurde er beim Blutabnehmen von den Gesundheitsarbeitern des HVC oder von Verena Ganser unterstützt.



Abb. 45: Blutabnahme auf einem Dorf durch den Autor

Die Blutproben wurden nach der Abnahme für 10 Minuten bei 4000 U/min zentrifugiert. Das Serum wurde mit Einwegpipetten entnommen und je nach Teilnehmergruppe in ein oder zwei Serumröhrchen verteilt (siehe Abb. 48). Die Proben wurden direkt im Anschluss in einer kleinen speziell isolierten Kühlbox (va-Q-multipack) mit Trockeneis tiefgefroren.



Lagerung und Transport der Proben



Zur Kühlung der Blutproben diente während der Einsätze eine kleine Spezialkühlbox (va-Q-multipack), die abends in eine größere umgefüllt wurde (siehe Abb. 47). Um den Verlust an Trockeneis zu reduzieren, stand diese in einer Gefriertruhe in Kaduna. Zudem befand sich in der Gefriertruhe eine zweite Box als Vorratsspeicher für das Trockeneis. Bei den täglichen Kontrollen wurde bei Bedarf die Kühlbox mit den

Proben aufgefüllt, so dass sie stets bis zum Rand Trockeneis enthielt. Dieses wurde einmal wöchentlich aus Lagos geliefert. Durch das Kühlungssystem und die straffe Organisation des Blutabnehmens von vier Wochen wurden die Ausgaben für das teure Trockeneis reduziert. Die gesammelten Proben wurden mit ausreichend Trockeneis als Fluggepäck von Verena Ganser nach Deutschland geflogen.

Ein EDTA Röhrchen und ein Serumröhrchen wurde nach Würzburg versendet. Zusätzlich wurde von allen Teilnehmern, die 2005 als symptomatisch eingestuft worden waren, ein Serumröhrchen nach London geschickt.

II.2.12 Laboranalyse



Die Blutanalysen teilten sich zwischen London und Würzburg auf. In London wurde das 25-Vit-D und das 1,25-Vit-D mit einer manuellen Radioimmun-Analyse (Diasorin) bestimmt. Mit Hilfe der Chemilumineszenz-Methode wurde das PTH gemessen. In Würzburg wurde im zentrifugierten Serum das Calcium bestimmt.

Insgesamt wurden in Würzburg von 189, in London von 62 Teilnehmern Blutproben analysiert,. Zudem nutzte

Verena Ganser eine Probe mit Serum und eine mit Erythrozyten zur Bestimmung der Selenwerte und genetischen Untersuchung im Rahmen ihrer Doktorarbeit unter Leitung von Herrn Prof. Dr. F. Jakob.

II.2.13 Aufklärung der Bevölkerung



Abb. 49: Grosser Andrang beim Rachitis-Drama, Kaso

Schon bei den ersten Untersuchung fiel auf, dass bei den meisten Teilnehmer und ihren Familienangehörigen sehr wenig Wissen über das Krankheitsbild und seine Therapie vorhanden war. Zum Beispiel wurden in einigen Familien die Beindeformitäten als Werk eines Dämons betrachtet, der schwangeren Frauen beim Holzsuchen in die Gebärmutter springt. Teilweise

wurde das Misstrauen geäußert, die Blutproben würden zum Schaden der Afrikaner in Europa missbraucht.

Um die Bevölkerung aufzuklären wurden zwei Versammlungen für die Stammesführer über Rachitis, über die Therapie und über die wissenschaftliche Arbeit in Deutschland und England abgehalten. Zudem erarbeitete der Autor und das Team des HVC ein Theaterstück über Rachitis. Einmal wöchentlich führte es das Team im Anschluss an die Untersuchungen in einem Dorf auf. Die Auftritte stießen bei der Bevölkerung auf so großes Interesse und Zuspruch, dass das Team von HVC sich freiwillig dazu bereit erklärte, es fortzuführen. Die Rolle des Autors ersetzte eine Beamerpräsentation (siehe Anhang).



Abb. 50: Szene aus dem Rachitis-Drama, Kaso

II.3 Auswertung der Studie

Bei der Auswertung der Studie nahm der Autor mehrmals die statistische Beratung für Doktoranden der Universität Würzburg wahr.

II.3.1 Statistische Verfahren

Für die statistische Auswertung wurde ein Ergebnis mit einem p -Wert $\leq 0,05$ als signifikant festgelegt. Nominale Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson analysiert. Eine Korrelation wurde nach Spearman berechnet. Anhand der Berechnung der Normalverteilung durch den Shapiro-Wilk-Tests wurden alle metrischen Daten in parametrisch oder nicht-parametrisch aufgeteilt. Für eine parametrisch verteilte Datenlage wurde der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Zum Vergleich von zwei Gruppen wurde der Student-T-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Bei einer nicht-parametrischer Datenlage wurde der Median, die 25. und 75. Percentile ermittelt. Zwei Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Bei einem Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen, der Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben verwendet.

II.3.2 Anthropometrische Berechnungen

Die anthropometrischen Ergebnisse wurden mit Hilfe von Z-Scores des „WHO Child Growth Standards“ berechnet. Unter einem Z-score ist der Grad der Abweichung eines individuellen Wertes zum Median einer Referenzpopulation zu verstehen. Der „WHO Child Growth Standard“ beinhaltet anthropometrische Daten von ideal ernährten, gesunden Kindern aus verschiedenen Ethnien (WHO, 2011).

Für die Indikatoren „Head circumference for age“ und „Mid upper arm circumference for age“ lagen Vergleichswerte für Kinder von 1 bis 5 Jahren vor. Bei den Z-Scores für „weight for age“ reichte die Altersspanne von 1 bis 10 Jahren, für „Height for age“ und für „BMI for age“ von 1 bis 18 Jahren.

II.3.3 Verwendete Hard- und Software

Die gesamte Arbeit wurde am MacBook 6.1 geschrieben und bearbeitet.

Text- und Datenverarbeitung

Zur Textverarbeitung und Tabellenkalkulation wurden die Programme Writer und Calc von NeoOffice.org 3.0.2, © 2000-2010 Sun Microsystems, Inc. genutzt. Hiermit wurde auch die digitale Ausgabe der Arbeit im PDF-Format erstellt.

Bildbearbeitung

Für die Bearbeitung von Bildern wurde „Vorschau“ Version 5.0.1 (© 2002–2009 Apple Inc.) verwendet.

Statistische Auswertungen

Die gesamte statistische Auswertung erfolgte mit IBM® PASW Statistics 18.0 für Mac,

© 1989-2010 SPSS.

Anthropometrische Berechnung

Die Z-Scores für Kinder von 1-10 Jahren wurden mit dem Programm „WHO Anthro 3.0.1, Genf: 2010“ berechnet. Für Kinder zwischen 10 und 18 Jahren wurde das Programm „WHO Anthro Pro 3.0.1“ genutzt. Beide Programme beziehen sich auf den Datenbanken der „WHO Child Growth Standards“ (WHO Multicenter Growth Reference Study Group, 2006).

III. Ergebnisse

III.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich zum Zeitpunkt der Untersuchung aus 46 Familien mit 214 teilnehmenden Kindern aus 34 Dörfern zusammen. Sie kamen aus einem Umkreis von bis zu 30 km. Von diesen 214 Kinder wurden 156 Teilnehmer durch den vorherigen Doktoranden aufgenommen. Weitere 58 wurden bei den Nachsorgeuntersuchungen auf Grund eines neu eingeführten Therapieschemas hinzugefügt. Bis auf zwei Studienteilnehmer, die in die Nachbarprovinz gezogen waren, wurden alle Teilnehmer der Aufnahmeuntersuchung aufgefunden.

III.1.1 Aufteilung der Studienpopulation

Die 156 Kinder der Studienpopulation von Dr. Emmert wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung aus seinen digitalen Untersuchungsbögen erfasst. Anhand seiner später erfolgten Auswertungen wurden auf Grund unvollständiger Aufnahmeuntersuchungen 10 der 156 Kinder ausgeschlossen. 1 Kind verweigerte die Nachuntersuchung durch den Autor. Nur 2 Studienteilnehmer waren nicht auffindbar, da sie in eine andere Provinz gezogen waren.

Von den restlichen 143 Teilnehmern wurden 50 therapiert (Fallgruppe 1=F1), 12 nahmen die Therapie nicht wahr (Fallgruppe 2=F2). Bei der Aufnahmeuntersuchung waren noch 3 der 50 therapierten Studienteilnehmer als fraglich symptomatisch eingestuft. Erst auf folgende verstärkte Beschwerden wurden diese in die Therapie durch die Untersucher des HVC aufgenommen. Ansonsten wurden nur eindeutig symptomatische Kinder therapiert. Insgesamt zeigten die als fraglich untersuchten Kinder keinen signifikanten Unterschied zu den asymptomatischen Kindern. Diese 81 Teilnehmer bildeten gemeinsam die Kontrollgruppe (KG).

Zusätzlich erhielten ab Januar 2007 58 Studienteilnehmer eine Therapie ausschließlich aus Calciumlaktat (Fallgruppe 3=F3). Von diesen wurden wegen Inkooperation bei der

Untersuchung sechs ausgeschlossen.

Daraus ergab sich folgende Zusammensetzung der Studienpopulation:

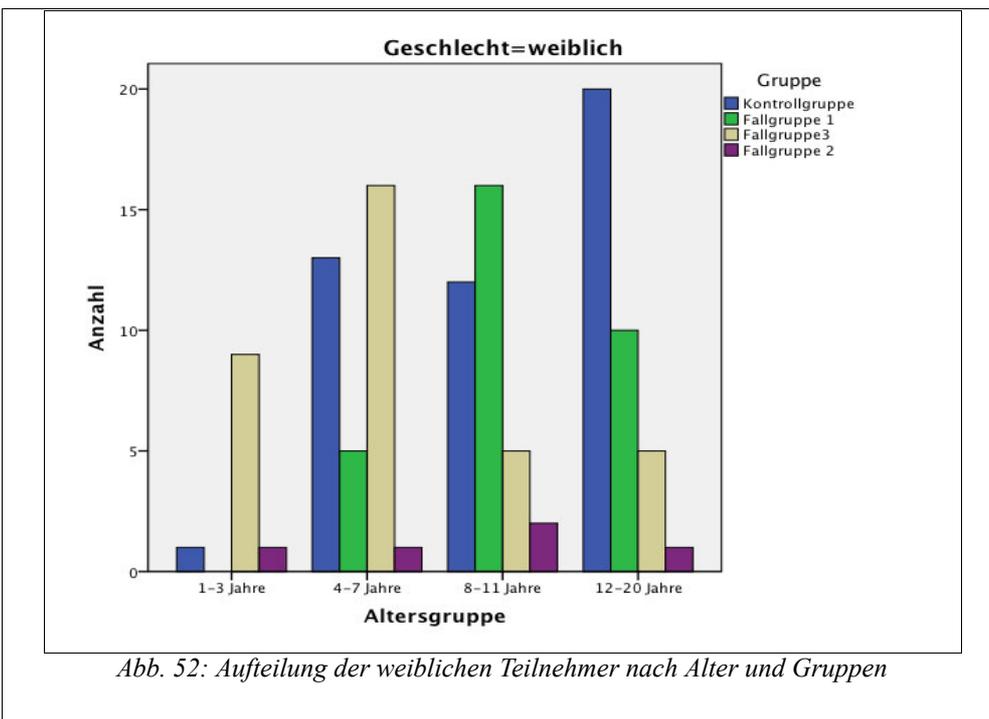
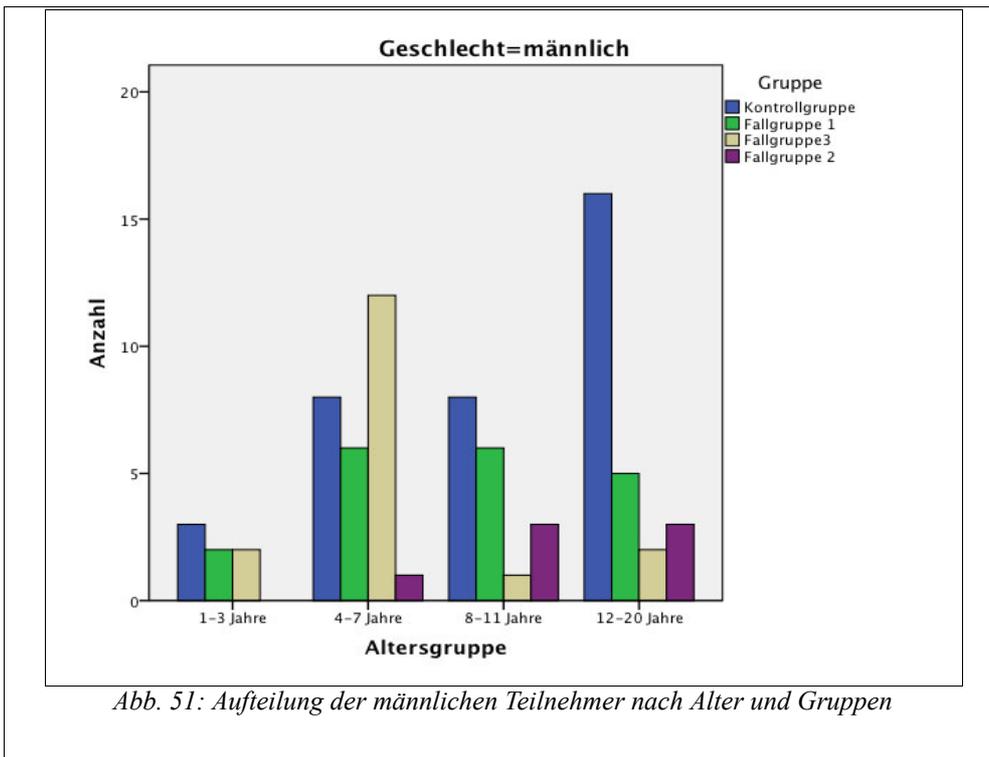
Studienteilnehmer	Auswertungen	Rachitis	kein Rachitis		ausgeschlossen durch		Teilnehmerzahl
		symptomatisch	fraglich	asymptomatisch	W. Emmert	J. Ferschl	
Fallgruppe 1	50	47	3	0	4	0	54
Fallgruppe 2	12	12	0	0	0	0	12
Fallgruppe 3	52	52	0	0	/	6	58
Kontrollgruppe	81	0	20	61	6	3	87
Gesamt	195	111	23	61	10	9	211

Fallgruppe 1: symptomatisch und Therapie mit Ca + Vit D
 Fallgruppe 2: symptomatisch aber keine Therapie
 Fallgruppe 3: symptomatisch und Therapie mit Ca
 Kontrollgruppe: asymptomatisch und keine Therapie

Tab. 4: Zusammensetzung der Studienpopulation

III.1.2 Geschlecht und Alter

Die 195 ausgewerteten Teilnehmer teilten sich in 117 (60 %) weiblichen und 78 (40 %) männlichen Geschlechts. 18 Teilnehmer (9 %) waren zwischen 1-3 Jahren alt, 62 (32 %) zwischen 4-7 Jahren, 53 (27 %) zwischen 8-11 Jahren und 62 (32 %) zwischen 12-20 Jahren. In den folgenden zwei Diagrammen werden die einzelnen Gruppen nach Alter und Geschlecht verglichen.



In der Kontrollgruppe waren 44 % über 11 Jahre alt, ein Viertel war zwischen 8-11 Jahren (26 %), ein Viertel zwischen 4-7 Jahren (25 %), der kleinste Anteil zwischen 1-3

Jahren (5 %).

Die größte Altersgruppe in Fallgruppe 1 lag zwischen 8-11 Jahre (44 %), 30 % waren über 11 Jahre, 22 % zwischen 4-7 Jahre und 4 % zwischen 1-3 Jahre alt.

Die Fallgruppe 2 besaß eine ähnliche Gruppengröße wie Fallgruppe 1. Die meisten Teilnehmer zählte die Altersgruppe zwischen 8-11 Jahren (42 %), anschließend die Gruppe über 11 Jahre (33 %), und am wenigsten Teilnehmer die Gruppe unter 1-3 Jahre (8 %).

Die Fallgruppe 3 hatte im Gegensatz zu den anderen Gruppen ihren Peak bei den jüngeren Teilnehmern. 54 % waren zwischen 4-7 Jahre alt, 21 % waren unter 3 Jahren, 13 % waren über 11 Jahre und bei 11 % lag das Alter zwischen 8-11 Jahren.

III.1.3 Vitalparameter

Innerhalb der Vitalparameter unterschieden sich die einzelnen Gruppen nicht signifikant voneinander (siehe Tab. 5). Auf Grund des fehlerhaften Blutdruckgerätes wurde die Blutdruckmessung nach zwei Wochen abgebrochen.

	Fallgruppe 1		Fallgruppe 2		Fallgruppe 3		Kontrollgruppe		P-Wert
	N		N		N		N		
Puls pro min	50	87±14,8	12	89±15,6	51	98,8±14,7	81	84±12,2	
Blutdruck systolisch	10	90(83,75/91,25)	2	90*	1	85*	20	90(81,25/93,75)	0,546
Blutdruck diastolisch	10	45(43,75/50)	2	47,5(45/50)	1	45*	20	45(40/48,75)	0,461
Körpertemperatur in °C	50	36,6(36,4/37,0)	12	36,7(36,5/37,12)	52	36,5(36,3/37,0)	81	36,6(36,4/36,8)	0,754
Atemfrequenz	50	25,0±3,0	12	25,6±3,6	52	27,2±3,7	81	24,5±3,0	
Im Vergleich zur									
Kontrollgruppe		P-Wert		P-Wert		P-Wert			
Puls pro min		0,37		0,23		0,1			
Atemfrequenz		0,28		0,54		0,74			

*die Ergebnisse waren konstant
Mittelwert±Standardabweichung, Median (25./ 75.Percentile)

Tab. 5: Vitalparameter der Fall- und Kontrollgruppen

III.1.4 Anthropometrie

Die Teilnehmer der Fallgruppe 1 unterschieden sich signifikant von der Kontrollgruppe bei der Messung des mittleren Oberarmumfangs sowie des Z-score für „BMI-for-age“ und für „Height-for-age“. In der Fallgruppe 3 lag bei den meisten anthropometrischen Werten ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe vor (siehe Tab. 6).

In Relation zu 2005 verbesserten sich der BMI-for-age Z-score und der Height-for age Z-score der Fallgruppe 1 signifikant ($p=0,029$ bzw. $p=0,001$). Der Weight-for-age score der Fallgruppe 1 zeigte eine deutliche Annäherung an die Kontrollgruppe ($p=0,088$). In der Fallgruppe 2 sowie in der Kontrollgruppe kam es zu keiner signifikanten Veränderung.

Variabel	Kontrollgruppe		Fallgruppe 1		P-Wert	Fallgruppe 3		
	N		N			N	P-Wert	
Gewicht(kg)	81	27,5(18,8/ 39,3)	50	24(19,4/31,0)	0,293	51	15(13/20,3)	0,000
Körpergröße (cm)	81	124,5(108,85/145,50)	50	118,3±15,7	0,276	51	97(86,60/109,5)	0,000
Kopfumfang (cm)	81	52±2,3	50	52±2,2	0,616	51	50,7±2,5	0,020
Mittl. Oberarmumfang (cm)	81	18,5(17,0/22,0)	50	17,5(16,0/20,1)	0,046	51	15,8(14,5/17,0)	0,000
BMI	81	17,4(15,9/18,4)	50	17,5(16,5/18,8)	0,289	51	16,5(15,7/18,9)	0,365
BMI-for-age Z-score	81	0,07±1,12	48	0,45(0,04/1,01)	0,001	51	0,65(0,14/1,11)	0,000
Weight-for-age Z-score	38	-0,8±1,1	30	-0,98±0,92	0,467	44	-1,14±1,12	0,160
Height-for-age Z-score	81	-2,04(-2,85/-1,06)	48	-2,86(-3,61/-1,80)	0,001	51	-2,79(-3,55/-2,19)	0,000
HC-for-age Z-score	18	0,07±1,02	7	-0,19±0,97	0,573	30	-0,15±1,02	0,470
MUAC-for-age Z-score	18	-0,19±0,17	7	0,12±0,49	0,305	30	-0,77±0,9	0,022

Mittelwert±Standardabweichung, Median (25./ 75.Percentile)
 HC=Head-Circumference (Kopfumfang)
 MUAC= Mid-Upper-Arm-Circumference (mittlerer Oberarmumfang)

Tab. 6: Übersicht über die anthropometrischen Daten

III.1.5 WHO Performance Score

In der Fallgruppe 1 kam es sowohl zu einer Zunahme der weniger eingeschränkten Teilnehmer, als auch zu einer Erhöhung des Anteils an schwereren Fällen. So stieg der Anteil an Fällen mit einem WHO Score von 0 am stärksten an (+38 %). Dies lag vor allem an einer Verbesserung der Fälle mit einem WHO Score von 1. Der Anteil an

stärker eingeschränkte Teilnehmer (WHO Scale ≥ 2) nahmen trotz Therapie in der Fallgruppe 1 um 7,5 % zu. In der Fallgruppe 2 verbesserten sich die Teilnehmer in allen Schweregraden. Die Mehrheit der Kinder aus der Fallgruppe 3 war in ihren Aktivitäten eingeschränkt. Im Vergleich zu den anderen Gruppen wurde hier der größte Anteil an schwereren Fällen beobachtet (35,2 %). Der Anteil an Kindern ohne Aktivitätsminderung lag mit 25% zwischen den Werten der Aufnahme- (10 %) und Abschlussuntersuchung (48 %) der Fallgruppe 1. Bei 4,1 % der Teilnehmer der Kontrollgruppe fanden sich neuauftretene Aktivitätsminderungen. Ein Score von 4 kam in keiner der Gruppen vor (siehe Tab. 7).

	WHO Scale 0		WHO Scale 1		WHO Scale 2		WHO Scale 3		ges. N
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	
Fallgruppe 1									
2005	4	10,0%	31	77,5%	3	7,5%	2	5,0%	40
2007	24	48,0%	16	32,0%	7	14,0%	3	6,0%	50
Vergleich `05-`07		38,0%		-45,5%		6,5%		1,0%	
Fallgruppe 2									
2005	1	11,1%	7	77,8%	1	11,1%	0	0,0%	9
2007	5	41,7%	6	50,0%	1	8,3%	0	0,0%	12
Vergleich `05/`07		30,6%		-27,8%		-2,8%		0,0%	
Fallgruppe 3									
2007	13	25,0%	23	44,2%	14	26,9%	1	8,3%	52
Kontrollgruppe									
2005	52	88,1%	7	11,9%	0	0,0%	0	0,0%	59
2007	68	84,0%	13	16,0%	0	0,0%	0	0,0%	81
Vergleich `05-`07		-4,1%		4,1%		0,0%		0,0%	

Tab. 7: WHO Performance Score der Fall- und Kontrollgruppe

III.2 Nachsorgeuntersuchungen

III.2.1 Klinische Untersuchung

An den ersten beiden Nachuntersuchungen nahmen 100 %, an der dritten 90 % der Teilnehmer der Fallgruppe 1 teil. Bei 90 % wurden in der Aufnahmeuntersuchung der intermalleolare bzw. intercondyläre Abstand festgehalten. Dieser Wert wurde als aussagekräftigster klinischer Wert repräsentativ für die Vollständigkeit der Dokumentation gewählt. Bei den ersten beiden Vorstellungen wurde er in 0 % der Fälle,

bei der dritten Nachsorgeuntersuchung in 4 % der Fälle festgehalten. In 19,2 % der Aufnahmeuntersuchungen der Fallgruppe 3 wurde der Abstand der Knie deformitäten notiert. Um sowohl die Dokumentation als auch den Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen der Fallgruppe 3 darzustellen, wurden einmal die Daten der Abschlussuntersuchung getrennt (A) und einmal gemeinsam mit diesen berechnet (B) (vgl. Tab. 8). Der Knieabstand wurde in 0 % der Fälle dokumentiert. Von den 52 Kindern der Fallgruppe 3, hatten 35 bisher eine, 13 zwei und 2 Kinder drei der Untersuchungstermine besucht. Die Teilnehmer der Fallgruppe 2 hatten definitionsgemäß keine der Nachsorgeuntersuchungen wahrgenommen (vgl. Tab. 9). Von ihnen lagen die Ergebnisse der Aufnahmeuntersuchung vollständig vor. In der Abschlussuntersuchung wurde in allen Gruppen für den intermalleolaren bzw. intercondylären Abstand eine Vollständigkeit von 100 % erreicht.

	Fallgruppe 1			Fallgruppe 3					
	N	Prozent	Median	A			B		
	N	Prozent	Median	N	Prozent	Median	N	Prozent	Median
Eingangsuntersuchung	50	100,0%		52	100,0%				
Malleolensabstände	45	90,0%		10	19,2%				
Blutanalyse	47	94,0%		11	21,2%				
1. Untersuchung	50	100,0%		35	67,3%		52	100,0%	
Malleolensabstände	0	0,0%		0	0,0%		35	67,3%	
Blutanalyse	48	96,0%		1	1,9%		15	28,8%	
Zeitlicher Abstand			4(4/5)			1(1/1)			2,5
2. Untersuchung	50	100,0%		13	25,0%		35	67,3%	
Malleolensabstände	0	0,0%		0	0,0%		22	42,3%	
Blutanalyse	48	96,0%		1	1,9%		19	36,5%	
Zeitlicher Abstand			7(7/7)			3(3/5)			2,1
3. Untersuchung	45	90,0%		2	3,8%		13	25,0%	
Malleolensabstände	2	4,0%		0	0,0%		11	21,1%	
Blutanalyse	39	78,0%		0	0,0%		8	15,4%	
Zeitlicher Abstand			13(13/14)			5(5/5,5)			4,8
Ausgangsuntersuchung	50	100,0%		52	100,0%		2	3,8%	
Malleolensabstände	50	100,0%		52	100,0%		2	3,8%	
Blutabnahmen	48	96,0%		42	80,8%		2	3,8%	
Blutanalyse	46	92,0%		42	80,8%		2	3,8%	
Zeitlicher Abstand			22(22/23)			5,5(5/6)			5,5

Zeitlicher Abstand= Abstand zur letzten Untersuchung
A= Nachsorgeuntersuchungen ohne Ausgangsuntersuchung
B= Ausgangsuntersuchung als Nachsorgeuntersuchung
Median= Median (25./75. Perzentile)

Tab. 8: Vollständigkeit und zeitlicher Abstand der Messung der Malleolenabstände und Blutabnahmen der Aufnahme-, Nachsorge- und Abschlussuntersuchung, Fallgruppe 1 & 3

	Kontrollgruppe		Fallgruppe 2	
	N	Prozent	N	Prozent
Eingangsuntersuchung	81	100,0%	12	100,0%
Malleolensabstände	79	97,5%	12	100,0%
Blutanalyse	61	75,3%	10	83,3%
Ausgangsuntersuchung	81	100,0%	12	100,0%
Malleolenabstände	81	100,0%	12	100,0%
Blutabnahmen	78	96,3%	11	91,7%
Blutanalyse	77	95,1%	10	83,3%

Tab. 9: Vollständigkeit und zeitlicher Abstand der Messung der Malleolenabstände und Blutabnahmen der Aufnahme-, Nachsorge- und Abschlussuntersuchung, Fallgruppe 2 & Kontrollen

III.2.2 Blutabnahmen

Bei der Kontrolle vor dem Versand der Blutproben betrug ihre Anzahl 191. Von diesen erhielt Dr. Drake in London 64 Serumröhrchen. Aus unbekanntem Gründen gingen bei der Auswertung in Würzburg und in London die Röhrchen von je zwei Teilnehmern verloren. In der Kontrollgruppe wurde bei 96,3 %, in der Fallgruppe 1 bei 96 % und in der Fallgruppe 2 bei 91,7 % der Teilnehmer Blutproben analysiert. 96 % der Blutanalysen lagen für die ersten beiden Nachsorgeuntersuchungen der Fallgruppe 1 vor, 78 % für die dritte. Von den Nachsorgeuntersuchungen der Fallgruppe 3 fanden sich nur für einen Teilnehmer Laborwerte vor. Bei 21,2 % wurde in der Aufnahmeuntersuchung das Blut untersucht. In der Abschlussuntersuchung wurde ein Anteil von 80,8 % erreicht (vgl. Tab. 8).

III.2.3 Unterbrechungen in der Therapie

Bei der Befragung der Teilnehmer zur Unterbrechung der Therapie wichen die Antworten stark von dem berechneten Unterbrechungsintervall ab. Dabei wurde dieser als der Zeitraum definiert, für den die Teilnehmer maximal Medikamente erhielten. In der Fallgruppe 1 hatten 78 % der Teilnehmer eine Unterbrechung der Therapie mit durchschnittlich 26,54 Tagen. Die Therapie bei den Teilnehmern aus der Fallgruppe 3 war noch nicht vollständig abgeschlossen. Hier hatten bisher 8 Teilnehmer eine

Unterbrechung von durchschnittlich 90 Tagen (vgl. Tab. 10).

	Angaben zur Einnahme der Therapie: Teilnehmer				berechneter Unterbrechungsintervall*	
	N	ohne Unterbrechung	mit Unterbrechung	Ø Pausentage	mit Unterbrechung	Ø Pausentage
Fallgruppe 1	50	41	9	60	39	26,54
Fallgruppe 3	52	39	13	48,46	8	90

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

*: Anzahl der mitgegebenen Medikamente= festgelegter Studienintervall + 2 wo

** : keine Therapie wahrgenommen

Tab. 10: berechneter Unterbrechungsintervall der Therapie der Fallgruppe 1 & 3

III.3 Medikamentenanamnese

III.3.1 Nebenwirkungen der Therapie

Weder bei der Therapie der Fallgruppe 1, noch bei der Therapie der Fallgruppe 3 wurde ein signifikant erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet. Alle Teilnehmer verneinten eine direkte Relation zwischen der Einnahme der Medikamente und dem Auftreten von Beschwerden (siehe Tab. 11 & Tab. 12).

	Fallgruppe 1		Fallgruppe 3		Kontrollgruppe		P-Wert 1	P-Wert 3
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent		
Anorexie							0,598	0,662
Vorhanden	0	0,00%	1	2,00%	1	12,66%		
nicht vorhanden	47	100,00%	49	98,00%	78	87,34%		
Arrythmie							*	*
Vorhanden	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%		
nicht vorhanden	47	100,00%	50	100,00%	79	100,00%		
Aufstoßen							0,353	0,662
Vorhanden	2	4,26%	1	2,00%	1	1,27%		
nicht vorhanden	45	95,74%	49	98,00%	78	98,73%		
Bauchschmerzen							0,260	0,019
Vorhanden	4	8,51%	1	2,00%	10	12,66%		
nicht vorhanden	43	91,49%	49	98,00%	69	87,34%		
blasse Conjunctiva							0,583	0,662
Vorhanden	0	0,00%	1	2,00%	1	1,25%		
nicht vorhanden	50	100,00%	50	98,00%	80	98,75%		
Conjunctivitis							0,471	0,656
Vorhanden	1	2,13%	2	4,00%	3	3,80%		
nicht vorhanden	46	97,87%	48	96,00%	76	96,20%		
Constipation							*	*
Vorhanden	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%		
nicht vorhanden	47	100,00%	50	100,00%	79	100,00%		
Diarrhö							0,353	0,583
Vorhanden	2	4,26%	0	0,00%	1	1,27%		
nicht vorhanden	45	95,74%	50	100,00%	78	98,73%		
ektopische Kalkeinlagerung							*	*
Vorhanden	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%		
nicht vorhanden	47	100,00%	50	100,00%	79	100,00%		
Erbrechen							0,598	0,583
Vorhanden	0	0,00%	0	0,00%	1	1,27%		
nicht vorhanden	47	100,00%	50	100,00%	78	98,73%		
extremer Durst							0,353	0,583
Vorhanden	2	4,26%	0	0,00%	1	1,27%		
nicht vorhanden	45	95,74%	50	100,00%	78	98,73%		
Harnwegsinfektion							0,541	0,304
Vorhanden	2	4,26%	1	2,00%	4	5,06%		
nicht vorhanden	45	95,74%	49	98,00%	74	94,94%		
Kopfschmerzen							*	0,417
Vorhanden	0	0,00%	1	2,00%	0	0,00%		
nicht vorhanden	47	100,00%	49	98,00%	79	100,00%		
metalischer Geschmack							*	*
Vorhanden	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%		
nicht vorhanden	47	100,00%	50	100,00%	79	100,00%		
Nausea							0,042	0,130
Vorhanden	0	0,00%	1	2,00%	6	7,59%		
nicht vorhanden	47	100,00%	49	98,00%	73	92,41%		
Nocturie							*	*
Vorhanden	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%		
nicht vorhanden	47	100,00%	50	100,00%	79	100,00%		
Offensichtliche psy. Auffälligkeiten							0,598	0,662
Vorhanden	1	2,13%	0	0,00%	1	1,27%		
nicht vorhanden	46	97,87%	50	100,00%	78	98,73%		

Tab. 11: Nebenwirkungen der Therapie, alphabetisch geordnet, Teil I

	Fallgruppe 1		Fallgruppe 3		Kontrollgruppe		P-Wert 1	P-Wert 3
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent		
Photophobie							*	*
Vorhanden	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%		
nicht vorhanden	47	100,00%	50	100,00%	79	100,00%		
Polyurie							*	*
Vorhanden	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%		
nicht vorhanden	47	100,00%	50	100,00%	79	100,00%		
Pruritus							0,529	0,555
Vorhanden	2	4,26%	0	0,00%	2	2,53%		
nicht vorhanden	45	95,74%	50	100,00%	77	97,47%		
Rhinorrhoe							0,647	0,555
Vorhanden	1	2,13%	2	4,00%	2	2,53%		
nicht vorhanden	46	97,87%	48	96,00%	79	97,47%		
Schmerzen in den Knochen							0,212	0,156
Vorhanden	12	25,53%	12	24,00%	24	30,38%		
nicht vorhanden	35	74,47%	38	76,00%	55	69,62%		
Schmerzen in den Muskeln							0,102	0,219
Vorhanden	12	25,53%	17	34,00%	27	34,18%		
nicht vorhanden	35	74,47%	33	66,00%	52	65,82%		
Schwächegefühl							0,402	*
Vorhanden	1	2,13%	0	0,00%	0	0,00%		
nicht vorhanden	46	97,87%	50	100,00%	79	100,00%		
Somnolence							*	*
Vorhanden	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%		
nicht vorhanden	47	100,00%	50	100,00%	79	100,00%		
Trockener Mund							0,598	0,583
Vorhanden	0	0,00%	0	0,00%	1	1,27%		
nicht vorhanden	47	100,00%	50	100,00%	78	98,73%		
Direkte Relation zur Einnahme							*	*
Ja	0	0,00%	0	0,00%				
Nein	47	100,00%	50	100,00%				

*=es wurde keine Statistiken berechnet, da die Relation eine Konstante ist
P-Wert 1: Fallgruppe 1 / Kontrollgruppe

Tab. 12: Nebenwirkungen der Therapie, alphabetisch geordnet, Teil II

III.3.2 Einnahme von zusätzlichen Heilmitteln

Bei der Einnahme von zusätzlichen Heilmitteln fanden sich zwischen der Kontrollgruppe und den verschiedenen Fallgruppen keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tab. 13).

Rachitissymptome	Kontrollgruppe			Fallgruppe 1			Fallgruppe 2					
	N	2007	2005	Vergleich	N	2007	2005	Vergleich	N	2007	2005	Vergleich
Schmerzen in den unteren Extremitäten	81		77		50		49		12		12	
nicht vorhanden		86,4%	90,9%	-4,5%		68,0%	22,4%	45,6%		41,7%	33,3%	8,4%
fortbestehend		9,9%				32,0%				50,0%		
neu auftretend		2,5%	7,8%	4,6%		0,0%	77,6%	-45,6%		8,3%	66,7%	-8,4%
keine Angabe		1,2%				0,0%				0,0%		
Auftreten der Schmerzen	81				50				12			
keine Schmerzen		86,4%				68,0%				41,7%		
weniger als monatlich		0,0%				2,0%				0,0%		
monatlich		4,0%				10,0%				8,3%		
wöchentlich		3,0%				6,0%				33,3%		
täglich		3,0%				12,0%				16,7%		
Schwere der Schmerzen	9				15				7			
mild		67,0%	1,0%			87,0%				57,0%		
moderat		23,0%	46,0%			13,0%				43,0%		
stark		11,0%	22,0%			0,0%				0,0%		
Durchschnitt auf einer Skala von 1-3		1,35				1,13				1,43		
Verlauf der Schmerzen	9				15				7			
Verschlechterung		0,0%				0,0%				14,3%		
keine Veränderung		30,0%				0,0%				14,3%		
Verbesserung		70,0%				100,0%				71,4%		
Schmerzen der oberen Extremitäten	81		75		48		37		12		11	
nicht vorhanden		96,3%	98,7%	-2,4%		97,9%	94,6%	3,3%		100,0%	90,9%	9,1%
fortbestehend		2,5%	1,3%	2,4%		2,1%	5,4%	-3,3%		0,0%	9,1%	-9,1%
neu auftretend		1,2%				0,0%				0,0%		
Muskelkrämpfe	81		80		49		49		12		12	
nicht vorhanden		98,7%	95,0%	3,7%		98,0%	87,8%	10,2%		100,0%	91,5%	8,5%
fortbestehend		1,3%	5,0%	-3,7%		2,0%	12,2%	-10,2%		0,0%	8,5%	-8,5%
neu auftretend		0,0%				0,0%				0,0%		

Tab. 13: Vergleich der Schmerzanamnese der Fallgruppe 1 & 2 sowie der Kontrollen

III.4 Allgemeine Symptomatik

III.4.1 Schmerzen und Muskelkrämpfe

Vergleich zwischen der Eingangs- und Abschlussuntersuchung

Die Therapie mit Calciumcarbonat und Vitamin D reduzierte deutlich das Auftreten und die Intensität der Schmerzen. Im Bereich der unteren Extremitäten gaben von den ehemals 77,6 % der Teilnehmer nur noch 32 % Schmerzen an. In der Fallgruppe 2 kam es zu einer geringeren Abnahme von 66,7 % auf 58,3 %, in der Kontrollgruppe zu einer Zunahme von 4,5 % auf 15,6 %. Die Intensität, bewertet auf einer Skala von 1-3, sank bei den therapierten Teilnehmern im Durchschnitt auf 1,13, niedriger als bei den Kontrollen (1,35) oder in der Fallgruppe 2 (1,43). Für den Verlauf gaben alle therapierten Teilnehmer eine Verbesserung an, während ca. ein Drittel der nicht-

therapierten Teilnehmer keine Besserung feststellten. Ein Teilnehmer der Fallgruppe 2 klagte über eine Zunahme der Schmerzen im Verlauf der Studie. Der Anteil mit Schmerzen im Bereich der oberen Extremität verringerte sich bei den symptomatischen Teilnehmern ohne Therapie auf 0 % (-9,1 %) und denen mit Therapie auf 2 % (-3,3 %). Genauso selten traten in diesen beiden Gruppen Muskelkrämpfe auf. Im Gegensatz dazu verschlechterten sich die Kontrollen in beiden Kategorien, bei den Schmerzen der oberen Extremitäten um 2,4 % und bei den Muskelkrämpfen um 3,7 % (siehe Tab. 14).

Rachitissymptome	N	Fallgruppe 1		Fallgruppe 3	
		2007	2005	N	2007
Schmerzen in den unteren Extremitäten	50		49	52	
nicht vorhanden		68,0%	22,4%		62,5%
fortbestehend		32,0%			36,5%
neu auftretend		0,0%	77,6%		0,0%
keine Angabe		0,0%			2,0%
Auftreten der Schmerzen	50			52	
keine Schmerzen		68,0%			62,7%
weniger als monatlich		2,0%			0,0%
monatlich		10,0%			0,0%
wöchentlich		6,0%			23,5%
täglich		12,0%			11,8%
Schwere der Schmerzen	15			19	
mild		87,0%			63,0%
moderat		13,0%			26,0%
stark		0,0%			1,0%
Durchschnitt auf einer Skala von 1-3		1,13			1,17
Verlauf der Schmerzen	15			19	
Verschlechterung		0,0%			0,0%
keine Veränderung		0,0%			15,8%
Verbesserung		100,0%			84,2%
Schmerzen der oberen Extremitäten	48		37	51	
nicht vorhanden		97,9%	94,6%		98,0%
fortbestehend		2,1%	5,4%		2,0%
neu auftretend		0,0%			0,0%
Muskelkrämpfe	49		49	51	
nicht vorhanden		98,0%	87,8%		100,0%
fortbestehend		2,0%	12,2%		0,0%
neu auftretend					

Tab. 14: Vergleich der Schmerzanamnese der beiden Interventionsgruppen

Vergleich zwischen den beiden Interventionsgruppen

Bei der Schmerzanamnese unterschieden sich die beiden Therapiemodelle leicht zu Gunsten der Substitution mit Calciumcarbonat. In der Fallgruppe 3 wurden Schmerzen in den unteren Extremitäten geringfügig häufiger (+4,5) und im Durchschnitt etwas stärker (0,04 Schmerzpunkte) angegeben. Mit Beginn der Therapie kam es bei keinem der Teilnehmer zu einer Verschlechterung der Schmerzen. Während alle Teilnehmer der Fallgruppe 1 eine Verbesserung der Schmerzen im Verlauf angaben, stellte sich bei 15,8 % der Fallgruppe 3 keine Veränderung ein. Insgesamt traten die Schmerzen in kürzeren Intervallen auf als bei den Kontrollen (siehe Tab. 15).

	Kontrollgruppe			Fallgruppe 1			Fallgruppe 2					
	N	2007	2005	Vergleich	N	2007	2005	Vergleich	N	2007	2005	Vergleich
Gehen uneingeschränkt möglich	81		79	49	50		12		12			
Ja		76,4%	94,9%	-18,5%	51,0%	30,0%	21,0%	41,7%	33,3%	8,4%		
Nein, aber verbessert		22,2%			46,9%			58,3%				
Nein, keine Veränderung		0,0%	3,8%	19,6%	2,0%	68,0%	-19,1%	0,0%	66,7%	-8,4%		
Nein und verschlechtert		1,2%			0,0%			0,0%				
Rennen uneingeschränkt möglich	81		80	49	50		12		12			
Ja		74,1%	90,0%	-15,9%	51,0%	22,0%	29,0%	41,7%	25,0%	16,7%		
Nein, aber verbessert		23,5%			46,9%			58,3%				
Nein, keine Veränderung		0,0%	7,5%	17,2%	20,0%	76,0%	-9,1%	0,0%	75,0%	-16,7%		
Nein und verschlechtert		1,2%			0,0%			0,0%				
Toleriert physische Belastung	81		77	50	49		12		12			
Ja		74,1%	90,9%	-16,8%	50,0%	22,4%	27,6%	33,3%	33,3%	0,0%		
Nein, aber verbessert		23,5%			48,0%			66,7%				
Nein, keine Veränderung		0,0%	7,8%	16,9%	2,0%	77,6%	-27,6%	0,0%	66,7%	0,0%		
Nein und verschlechtert		1,2%			0,0%			0,0%				

Tab. 15: Vergleich der Kontrollen und Fälle aus 2005 anhand der Angaben über körperlichen Einschränkungen

III.4.2 Angaben zu körperlichen Einschränkungen

Vergleich der Eingangs- und Abschlussuntersuchung

Im Vergleich der Eingangs- und Abschlussuntersuchung erzielte die Fallgruppe 1 bei den körperlichen Einschränkungen Gehen (+ 21 %), Rennen (+29 %) und Arbeiten

(+27,6 %) den größten Fortschritt. Ihr Anteil an Kindern ohne altersgemäße Einschränkungen lag vor der Therapie leicht unterhalb der Werte der Fallgruppe 2, nach der Therapie übertraf sie diese mit mindestens 10 %. Je nach Kategorie verbesserten sich 0 % bis 16 % der Teilnehmer der Fallgruppe 2. Unabhängig von der Therapie gab der größte Teil der Fälle mit Rachitis eine Verbesserung an. Im Gegensatz zu den Kontrollen hatte sich keiner in den Kategorien Gehen (-19,6 %), Rennen (-17,2 %) und Arbeiten (-16,8 %) subjektiv verschlechtert. Im Verlauf nahmen bei 5 % der Kontrollen die bestehenden Einschränkungen zu.

Vergleich zwischen den beiden Interventionsgruppen

Die Angaben über körperliche Einschränkungen der Fallgruppe 3 glichen am ehesten den Eingangswerten der Fallgruppe 1. Zwischen 20 % bis 30 % schätzten sich in den jeweiligen Kategorien als altersgemäß belastbar ein. In der Fallgruppe 1 lag dies in mindestens 50 % der Fälle vor. Im Verlauf nannten mindestens 94 % der Teilnehmer der Fallgruppe 2 eine Verbesserung ihrer Symptomatik (siehe Tab. 16).

	N	Fallgruppe 1		Fallgruppe 3	
		2007	2005	N	2007
Gehen uneingeschränkt möglich	49		50	52	
Ja		51,0%	30,0%		28,8%
Nein, aber verbessert		46,9%			67,3%
Nein, keine Veränderung		2,0%	68,0%		3,9%
Nein und verschlechtert		0,0%			0,0%
Rennen uneingeschränkt möglich	49		50		
Ja		51,0%	22,0%		21,2%
Nein, aber verbessert		46,9%			75,0%
Nein, keine Veränderung		20,0%	76,0%		3,8%
Nein und verschlechtert		0,0%			0,0%
Toleriert physische Belastung	50		49	52	
Ja		50,0%	22,4%		26,9%
Nein, aber verbessert		48,0%			69,2%
Nein, keine Veränderung		2,0%	77,6%		3,9%
Nein und verschlechtert		0,0%			0,0%

Tab. 16: Vergleich der Interventionsgruppen anhand der Angaben über körperliche Beeinträchtigungen

III.5 Rachitiszeichen

III.5.1 Vergleich zwischen der Eingangs- und Abschlussuntersuchung

In allen Gruppen, vor allem in der Fallgruppe 1, wurden seltener Rachitiszeichen beobachtet als 2005. Wie in der Aufnahmeuntersuchung wies kein Studienteilnehmer Kraniotabes oder eine Alopezie auf. Eine im Vergleich zur Normalbevölkerung vergrößerte Stirn fand sich bei deutlich weniger Teilnehmern in der Fallgruppe 1 (-48 %), in der Fallgruppe 2 (-26,1 %) und in der Kontrollgruppe (-30,8 %). Der verzögerte Schluss der vorderen Fontanelle war bei 3 Kindern der Fallgruppe 3 nachweisbar. Zu den am häufigsten beobachteten Rachitiszeichen zählten wie 2005 eine vergrößerte Knorpel-Knochengrenze der Rippen sowie vergrößerte Handgelenke. Die Therapie erzielte bei den vergrößerten Handgelenken ein ähnliches Ergebnis wie in der Fallgruppe 2 (F₁: -26,9 %, F₂: -25 %). Vergrößerte Knorpel-Knochengrenzen der Rippen nahmen unter Substitution deutlich stärker ab (F₁: -44 %, F₂: -17,3 %). Sie traten in der Aufnahmeuntersuchung seltener in der Fallgruppe 2 (26,4 %) als in der Fallgruppe 1 (60 %) auf. Eine weitere Deformität des Thorax, der Harrison sulcus, kam in einer ähnlichen Relation, nur in geringerer Häufigkeit vor. 6,3 % der Kontrollen wiesen mindestens eines der Rachitiszeichen auf, deutlich weniger als in der Aufnahmeuntersuchung (33,3 %) (vgl. Tab. 17).

		Fallgruppe 1			Vgl	Fallgruppe 2			Vgl	Kontrollgruppe		Vgl
		N	Prozent		p-Wert 1	N	Prozent		P-Wert 2	N	Prozent	
Kraniotabes												
nicht vorhanden	2005	50	100,0%	0,0%	*	12	100,0%	0,0%	*	81	100,0%	0,0%
	2007	50	100,0%		*	12	100,0%		*	81	100,0%	
vordere Fontanelle												
verschlossen	2005	49	98,0%	2,0%	0,862	11	91,7%	8,3%	0,03	79	97,5%	2,5%
	2007	50	100,0%		*	12	100,0%		*	81	100,0%	
nicht verschlossen	2005	1	2,0%			1	8,3%			2	2,5%	
	2007	0	0,0%			0	0,0%			0	0,0%	
Alopezie												
nicht vorhanden	2005	50	100,0%	0,0%	*	12	100,0%	0,0%	*	81	100,0%	0,0%
	2007	50	100,0%		*	12	100,0%		*	81	100,0%	
Stirn												
normal	2005	25	50,0%	48,0%	0,028	7	63,6%	28,1%	0,12	54	66,7%	30,8%
	2007	49	98,0%		0,862	11	91,7%		0,28	79	97,5%	
vorgewölbt	2005	25	50,0%			4	36,4%			27	33,3%	
	2007	1	2,0%			1	8,3%			2	2,5%	
Knorpel-Knochen Grenzen der Rippen												
normal	2005	20	40,0%	44,0%	0,000	7	63,6%	27,3%	0,12	69	85,2%	8,6%
	2007	42	84,0%		0,071	10	90,9%		0,72	75	93,8%	
vergrößert	2005	30	60,0%			4	26,4%			12	14,8%	
	2007	8	16,0%			1	9,1%			5	6,3%	
Brustkorbedeformitäten/ Harrison Sulcus												
nicht vorhanden	2005	27	76,0%	14,0%	0,000	10	90,9%	0,8%	0,02	79	97,5%	1,3%
	2007	45	90,0%		0,020	11	91,7%		0,11	80	98,8%	
ausgeprägt	2005	13	26,0%			1	9,1%			2	2,5%	
	2007	5	10,0%			1	8,3%			1	1,2%	
vergrößerte Handgelenke												
nicht vorhanden	2005	28	57,1%	26,9%	0,000	7	58,3%	25,0%	0	75	92,6%	4,9%
	2007	42	84,0%		0,005	10	83,3%		0,02	79	97,5%	
ausgeprägt	2005	21	42,9%			5	41,7%			6	7,4%	
	2007	8	16,0%			2	16,7%			2	2,5%	
Gangbild												
normal für Alter	2005	8	16,7%	41,3%		2	20,0%	46,7%		72	97,3%	-1,0%
	2007	29	58,0%			8	66,7%			78	96,3%	
watscheinder Gang	2005	39	81,3%	-41,3%		8	80,0%	-46,7%		2	2,7%	1,0%
	2007	20	40,0%			4	33,3%			3	3,7%	
mit Gehhilfe möglich	2005	1	2,1%	-0,1%		0	0,0%	0,0%		0	0,0%	0,0%
	2007	1	2,0%			0	0,0%			0	0,0%	
mit Gehhilfe nicht möglich	2005	0	0,0%	0,0%		0	0,0%	0,0%		0	0,0%	0,0%
	2007	0	0,0%			0	0,0%			0	0,0%	

*= es werden keine Statistiken berechnet, da die Variable eine Konstante ist
P-Wert 1= Fallgruppe 1/ Kontrollgruppe
P-Wert 2= Fallgruppe 2/ Kontrollgruppe
Vgl= Prozent 2007- Prozent 2005

Tab. 17: Vergleich der Rachitiszeichen der Fallgruppe 1 & 2 zwischen der Eingangs- und Abschlussuntersuchung

III.5.2 Vergleich zwischen den beiden Interventionsgruppen

Die Häufigkeit des Auftretens von Rachitiszeichen lag in der Fallgruppe 3 in der Regel zwischen den Beobachtungen der Eingangs- und Abschlussuntersuchung der Fallgruppe 1. Kraniotabes oder eine Alopezie fanden sich bei keinem der Teilnehmer. Die Prävalenz einer vorgewölbten Stirn oder vergrößerter Handgelenke wurde bei ähnlich

vielen Teilnehmern wie in der Fallgruppe 1 beobachtet. Der Anteil der Teilnehmer mit Brustkorbdeformitäten lag in beiden Kategorien unter den Eingangswerten und mit ca. 10 % über den Ausgangswerten der Fallgruppe 1. Einzig eine offene vordere Fontanelle wurde in der Fallgruppe häufiger als in der Aufnahmeuntersuchung ermittelt. Die Kategorien offene vordere Fontanelle ($p=0,029$), aufgetriebene Knorpel-Knochengrenze der Rippen ($p=0,002$), vergrößerte Handgelenke ($p=0,002$) und Harrison-Sulcus ($p<0,001$) unterschieden sich signifikant von den Werten der Kontrollen.

Rachitiszeichen	Fallgruppe 1		Fallgruppe 3		Vgl	P-Wert 3	
	N	Prozent	N	Prozent			
Kraniotabes							
nicht vorhanden	2005	50	100,0%	52	100,0%	0,0%	*
	2007	50	100,0%				
vordere Fontanelle							
verschlossen	2005	49	98,0%	49	94,2%	-5,8%	0,029
	2007	50	100,0%				
nicht verschlossen	2005	1	2,0%	3	5,8%		
	2007	0	0,0%				
Alopezie							
nicht vorhanden	2005	50	100,0%	52	100,0%	0,0%	*
	2007	50	100,0%				
Stirn							
normal	2005	25	50,0%	51	98,1%	0,1%	0,836
	2007	49	98,0%				
vorgewölbt	2005	25	50,0%	1	1,9%		
	2007	1	2,0%				
Knorpel-Knochen Grenzen der Rippen							
normal	2005	20	40,0%	39	75,0%	-9,0%	0,002
	2007	42	84,0%				
vergrößert	2005	30	60,0%	13	25,00%		
	2007	8	16,0%				
Brustkorbdeformitäten/ Harrison Sulcus							
nicht vorhanden	2005	27	76,0%	42	80,8%	-9,2%	0,000
	2007	45	90,0%				
ausgeprägt	2005	13	26,0%	10	19,2%		
	2007	5	10,0%				
vergrößerte Handgelenke							
nicht vorhanden	2005	28	57,1%	43	82,7%	-1,3%	0,002
	2007	42	84,0%				
ausgeprägt	2005	21	42,9%	9	17,3%		
	2007	8	16,0%				
Gangbild							
normal für Alter	2005	8	16,7%	18	34,60%	-23,4%	
	2007	29	58,0%				
watschelnder Gang	2005	39	81,3%	34	65,4%	25,4%	
	2007	20	40,0%				
mit Gehhilfe möglich	2005	1	2,1%	0	0,0%	-2,0%	
	2007	1	2,0%				
mit Gehhilfe nicht möglich	2005	0	0,0%	0	0,0%	0,0%	
	2007	0	0,0%				

*= es werden keine Statistiken berechnet, da die Variable eine Konstante ist
P-Wert 3= Fallgruppe 3/ Kontrollgruppe
Vgl= Prozent F 3- Prozent F1

Tab. 18: Vergleich der Rachitiszeichen beider Interventionsgruppen

III.6 Orthopädische Untersuchung

III.6.1 Untersuchung der Wirbelsäule

Der Bewegungsumfang der Wirbelsäule war in der Rotation im Schnitt in allen Gruppen vergleichbar, nur die Lateralflexion der Fallgruppe 3 vermindert.

32 % der Kinder aus der Fallgruppe 1 hatten nach Stagnara eine messbare Rückendeformität, 19,7 % aus Fallgruppe 3, 16,7 % aus Fallgruppe 2 und 11,1 % der Kinder der Kontrollgruppe. 89 % der Rückendeformitäten waren Hohlrücken, 8 % Hohrundrücken, 3 % thorakale Rundrücken. Flachrücken kamen nicht vor.

Eine Skoliose fand sich im Vorneigetest am häufigsten in den Fällen (Fallgruppe 3: 26,9 % > Fallgruppe 1: 24 % > Fallgruppe 2: 16,7 %), am seltensten mit 6,2 % in der Kontrollgruppe.

Im Vergleich zu den Fällen zeigte die Kontrollgruppe seltener Haltungsschwächen beim Matthiastest. Diese konnten fast immer kompensiert werden. Der Anteil an der nicht-kompensierbarer Haltungsschwäche 2 lag bei den Fällen der Gruppe 1 und 3 am höchsten (vgl. Tab. 19).

	Fallgruppe 1		Fallgruppe 2		Fallgruppe 3		Kontrollgruppe	
	N							
Rotation der WS	50		12		52		81	
nach rechts		40(35/50)		37,5(30/40)		40(31,25/40)		40(30/50)
nach links		40(35/50)		40(31,25/40)		40(30/40)		40(30/50)
Lateralflexion der WS	50		12		52		81	
nach rechts		26,5(20/35)		30(21,25/30)		20(20/28,5)		26(21/30)
nach links		25,5(20/35)		30(21,25/30)		20(20/25)		30(20/30)
Rückenindex nach Stagnara	50		12		51		81	
Normal	34		10		41		72	
Thorakaler Rundrücken	0	0,00%	0	0,00%	1	2,00%	0	0,00%
Hohlrücken	15	30,00%	2	16,70%	8	15,70%	8	9,90%
Hohlrundrücken	1	2,00%	0	0,00%	1	2,00%	1	1,20%
Flachrücken	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Matthiastest	50		12		51		81	
keine Haltungsschwäche	24	48,00%	6	50,00%	29	56,9	52	64,20%
Haltungsschwäche 1	13	26,00%	4	33,30%	10	19,60%	21	25,90%
Haltungsschwäche 2	13	26,00%	2	16,70%	12	23,50%	8	9,90%
Vorneigetest	50		12		52		81	
unauffällig	38	76,00%	10	83,30%	38	73,10%	76	93,80%
Skoliose	12	24,00%	2	16,70%	14	26,90%	5	6,20%
WS= Wirbelsäule								
Median(25./75. Perzentile), Prozent								

Tab. 19: Vergleich der Ergebnisse der orthopädische Untersuchung der Wirbelsäule

III.6.2 Untersuchung des Hüftgelenkes

Der Bewegungsumfang des Hüftgelenkes war bei Kinder mit Rachitis häufiger eingeschränkt. Im Vergleich zu den 8,8 % der Kontrollgruppe lag ihr Anteil in der Fallgruppe 3 bei 17,6 %, in der Fallgruppe 2 bei 18,2 % und in der Fallgruppe 1 bei 24 %. Eine Einschränkung der Beweglichkeit fiel vor allem bei den Rotationsbewegungen auf. Zwischen den Fällen und Kontrollen lagen keine signifikanten Unterschiede vor (vgl. Tab. 20).

Hüfte	Fallgruppe 1		Fallgruppe 2		Fallgruppe 3		Kontrollgruppe	
	N	Prozent Median	N	Prozent Median	N	Prozent Median	N	Prozent Median
Extension/Flexion	49	120(120/130)	12	130(121,5/140)	51	130(120/138)	81	130(120/135)
Einschränkungen (<100°)	4	8,10%	1	8,30%	1	2,00%	3	3,70%
Abduktion		60(42,5/72,5)		55(33,75/65)		60(50/75)		60(50/77)
Einschränkungen (<30°)	5	10,00%	1	8,30%	2	4,00%	2	2,20%
Adduktion		22(20/25)		25(20/30)		22(20/30)		25(20/25,5)
Einschränkungen (≤15°)	4	8,10%	1	8,30%	2	5,90%	3	3,70%
Rotation rechtes Bein	50		11		51		80	
Außenrotation ≤ 30°	8	16,00%	1	9,10%	9	17,60%	3	3,70%
Innenrotation ≤ 20°	14	28,00%	1	9,10%	5	9,80%	7	8,75%
Rotation linkes Bein	50		11		51		80	
Außenrotation ≤ 30°	12	24,00%	2	18,20%	8	15,70%	2	2,50%
Innenrotation ≤ 20°	12	24,00%	1	9,10%	7	13,70%	5	6,30%
Normal* = männlich 0°-10°, weiblich 15°±5°								
Mittelwert±Standardabweichung, Median(25./75. Perzentile)								

Tab. 20: Vergleich der Ergebnisse der orthopädischen Untersuchung des Hüftgelenks

III.6.3 Untersuchung des Kniegelenkes

Bewegungsumfang im Kniegelenk

In den Fallgruppen war die Extension im Kniegelenk am stärksten eingeschränkt sowie der Q-Winkel am häufigsten pathologisch. Die Flexion blieb meistens erhalten. Bei der Extension fanden sich bei den Fällen (F1: 36,5 %, F2: 25 %, F3: 36,5 %) stärkere Einschränkungen der Beweglichkeit als in der Kontrollgruppe (K: 9,6 %). Der Q-Winkel war in den Fallgruppen zwischen 40-60 % pathologisch, während in der Kontrollgruppe 10 % einen pathologischen Q-Winkel aufwiesen (vgl. Tab. 21).

	Fallgruppe 1		Fallgruppe 2		Fallgruppe 3		Kontrollgruppe	
	N	Prozent Median	N	Prozent Median	N	Prozent Median	N	Prozent Median
Knie								
Extension	49		12		51		81	
rechtes Bein (cm)		0(-0,5/0)		0(-3/0)		0(-0,75/0)		0(0/0)
linkes Bein (cm)		0(-0,5/0)		0(-5/0)		0(-0,75/0)		0(0/0)
Extensionfähigkeit > 10°	2	4,80%	1	8,30%	6	11,50%	1	1,20%
Extensionfähigkeit < 5°	12	24,30%	3	25,00%	19	36,50%	8	9,60%
Flexion	49		12		51		81	
rechtes Bein		35(30/40)		34,5(30/43,75)		30(30/38)		30(29/35,5)
linkes Bein		35(30/40)		34,5(30/43,75)		30(30/38)		30(29/35)
Flexionsfähigkeit > 45°	3	6,00%	0	0,00%	3	5,90%	1	1,20%
Q-Winkel	47		12		49		81	
normal*	27	57,4%	6	50,0%	20	40,8%	73	90,1%
pathologisch	20	42,6%	6	50,0%	29	59,2%	8	9,9%
Normal* = männlich 0°-10°, weiblich 15°±5° Mittelwert±Standardabweichung, Median(25./75. Percentile)								

Tab. 21: Vergleich der orthopädischen Untersuchung des Kniegelenkes

Kniedeformitäten

Im Verlauf verbesserten sich die Kniedeformitäten der Fallgruppe 1 am besten. Zum einem vergrößerte sich der Anteil an Kindern ohne messbares Korrelat von 2 % auf 20 %. Zum anderem reduzierte sich der Anteil an schweren Deformitäten um 26 %. Dadurch nahm der Anteil an leichten Deformitäten leicht zu. Im Durchschnitt verringerte sich der Abstand beim Genu valgum um 2,8 cm, beim Genu varum um 1,11 cm. In der Fallgruppe 2 wurde für das Genu varum eine durchschnittliche Verbesserung von 3,3 cm und für das Genu valgum von 4 cm erreicht. Eine schwere Ausprägung (-22 %) wie auch ein nicht-Vorliegen (-25 %) nahmen deutlich ab. Bei den Kontrollen erhöhte sich der Anteil an unauffälligen Kindern um 15 % durch eine Verbesserung der Kindern mit leichten Deformitäten. Der durchschnittliche Abstand der Malleolen bzw. Condylen veränderte sich hier nicht (vgl. Tab. 22). Das Vorkommen und die Schwere der Kniedeformitäten der Fallgruppe 3 glichen den Eingangswerten der Fallgruppe 1 (vgl. Tab. 23).

		Fallgruppe 1			Fallgruppe 2			Kontrollgruppe		
		N	Median Prozent	Dif %	N	Median Prozent	Dif %	N	Median Prozent	Dif %
ausgewertete Teilnehmer	2005	48			12			79		
	2007	50			12			81		
keine Deformitäten	2005	1	2%	17,92%	4	33%	-25,00%	##	42%	15,02%
	2007	10	20%		1	8%		46	57%	
Genu valgum/varum < 2cm	2005	4	8,3%	1,67%	0	0,0%	16,67%	14	17,7%	-5,38%
	2007	5	10,0%		2	16,7%		10	12,3%	
2cm ≤ Genu valgum/varum < 5cm	2005	9	18,8%	1,25%	3	25,0%	0,00%	##	36,7%	-9,55%
	2007	10	20,0%		3	25,0%		22	27,2%	
Abstand der med. Mall/Epicond	2005		2,94(2,00/4,00)	5,44%		3,67±1,04	-9,26%		2,95(2,00/3,75)	10,85%
	2007		3,1±0,74			3,33±0,58			3,27(2,88/4,00)	
5cm ≤ Genu valgum	2005	6	12,5%	-10,50%	3	25,0%	-16,67%	2	2,5%	-1,30%
	2007	1	2,0%		1	8,3%		1	1,2%	
Abstand med. Epicondylen fem.	2005		6,83±1,47	-12,15%		8,33±3,06	-40,00%		5,0±0	±0%
	2007		6,0±0			5,0±0			5,0±0	
5cm ≤ Genu varum	2005	21	43,8%	-7,75%	5	41,7%	-8,33%	##	1,3%	1,20%
	2007	18	36,0%		4	33,3%		2	2,5%	
Abstand der med. Malleolen	2005		12±4,85	-9,25%		11,4±2,7	-35,26%		5,0±0	±0%
	2007		10,89(6,38/13,5)			7,38±1,11			5,0±0	
windswept	2005	7	14,6%	-2,58%	1	8,3%	8,33%	0	0,0%	0,00%
	2007	6	12,0%		2	16,7%		0	0,0%	

Dif= Differenz(2007-2005)

Tab. 22: Vergleich der Knie deformitäten der Aufnahme- und Abschlussuntersuchung

		Fallgruppe 3		Fallgruppe 1	
		N	Median Prozent	N	Median Prozent
ausgewertete Teilnehmer	2005			48	
	2007	52		50	
keine Deformitäten	2005			1	2%
	2007	2	4%	10	20%
Genu valgum/varum < 2cm	2005			4	8,3%
	2007	7	13,5%	5	10,0%
2cm ≤ Genu valgum/varum < 5cm	2005			9	18,8%
	2007	9	17,3%	10	20,0%
Abstand der med. Mall/Epicond	2005				2,94(2,00/4,00)
	2007		3,5±0,90		3,1±0,74
5cm ≤ Genu valgum	2005			6	12,5%
	2007	6	11,5%	1	2,0%
Abstand med. Epicondylen fem.	2005				6,83±1,47
	2007		8,75(5/5,25)		6,0±0
5cm ≤ Genu varum	2005			21	43,8%
	2007	21	40,4%	18	36,0%
Abstand der med. Malleolen	2005				12±4,85
	2007		9,29±3,43		10,89(6,38/13,5)
windswept	2005			7	14,6%
	2007	7	13,5%	6	12,0%

Dif= Differenz(2007-2005)
Median(25./75.Percentile), Mittelwert±Standardabweichung

Tab. 23: Vergleich der Knie deformitäten der Interventionsgruppen

III.6.4 Untersuchung des Sprunggelenkes und des Fußes

In den Fallgruppen wurden bei 35 % der Teilnehmer pathologische Fussformen beobachtet, häufiger als bei den Kontrollen (10 %). Den größten Anteil bildete das Pes planus (81 %). Deutlicher fiel der Unterschied bei der Messung eines pathologischen Q-Winkels aus (K: 26 %; F₁:70 %; F₂: 83 %; F₃: 86 %). Die meisten Kinder zeigten eine Abweichung in eine beidseitige Valgusstellung (vgl. Tab. 24).

Fuß	Fallgruppe 1		Fallgruppe 2		Fallgruppe 3		Kontrollgruppe	
	N	Prozent Median	N	Prozent Median	N	Prozent Median	N	Prozent Median
Fußform	50		12		52		80	
dem Alter entsprechend	32	64,00%	8	66,70%	34	65,40%	72	90,00%
Pes cavus	1	2,00%	1	8,30%	2	3,80%	1	1,30%
Pes planus	15	30,00%	3	25,00%	15	28,80%	6	7,50%
Pes transversus	2	4,00%	0	0,00%	1	1,90%	1	1,30%
Calcaneusstellung	50		12		51		81	
Normal (0°-5° valgus)	15	30,00%	2	16,67%	7	13,73%	60	74,07%
Pes varus einseitig	2	4,00%	1	8,33%	3	5,88%	2	2,47%
beidseitig	2	4,00%	1	8,33%	7	13,73%	3	3,70%
Pes valgus einseitig	5	10,00%	1	8,33%	7	13,73%	5	6,17%
beidseitig	20	40,00%	5	41,67%	21	41,18%	11	13,58%
valgus/varus	6	12,00%	2	16,67%	6	11,76%	0	0,00%
Normal* = männlich 0°-10°, weiblich 15°±5°								
Mittelwert±Standardabweichung, Median(25./75. Perzentile)								

Tab. 24: Vergleich der orthopädische Untersuchung des Fußes

Inspektion des Gangbildes

Das Gangbild hat sich bei den Fällen deutlich verbessert (F₁: +41,3 %, F₂: +46,7 %), in der Kontrollgruppe leicht verschlechtert (K: -1 %). Nur ein Teilnehmer der Fallgruppe 1 war auf Gehhilfen angewiesen. Zumindest mit Hilfsmittel war jeder Teilnehmer fähig zu Gehen (vgl. Tab. 24). In der Fallgruppe 1 lag der Anteil an Kindern mit watschelnden Gang zwischen den Werten der Eingangs- und Abschlussuntersuchung der Fallgruppe 1 (vgl. Tab. 25).

Gangbild		Fallgruppe 1		Vgl	Fallgruppe 2		Vgl	Kontrollgruppe		Vgl
		N	Prozent		N	Prozent		N	Prozent	
Altersgemäß	2005	8	16,7%	41,3%	2	20,0%	46,7%	72	97,3%	-1,0%
	2007	29	58,0%		8	66,7%		78	96,3%	
watschelnder Gang	2005	39	81,3%	-41,3%	8	80,0%	-46,7%	2	2,7%	1,0%
	2007	20	40,0%		4	33,3%		3	3,7%	
mit Gehhilfe möglich	2005	1	2,1%	-0,1%	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
	2007	1	2,0%		0	0,0%		0	0,0%	
mit Gehhilfe nicht möglich	2005	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
	2007	0	0,0%		0	0,0%		0	0,0%	

*= es werden keine Statistiken berechnet, da die Variable eine Konstante ist
Vgl= Prozent 2007- Prozent 2005

Tab. 25: Vergleich des Gangbildes zwischen der Aufnahme- und Abschlussuntersuchung

Gangbild		Fallgruppe 1		Fallgruppe 3	
		N	Prozent	N	Prozent
Altersgemäß	2005	8	16,7%	18	34,60%
	2007	29	58,0%		
watschelnder Gang	2005	39	81,3%	34	65,4%
	2007	20	40,0%		
mit Gehhilfe möglich	2005	1	2,1%	0	0,0%
	2007	1	2,0%		
mit Gehhilfe nicht möglich	2005	0	0,0%	0	0,0%
	2007	0	0,0%		

*= es werden keine Statistiken berechnet, da die Variable eine Konstante ist
Vgl= Prozent F 3- Prozent F 1

Tab. 26: Vergleich des Gangbildes zwischen der Aufnahme- und Abschlussuntersuchung

III.7 Die motorische Leistungsfähigkeit

III.7.1 Einbeinstand

Beim motorischen Test „Einbeinstand“ benötigten die Kontrollen mit einem Mittelwert von 5,5 signifikant weniger Bodenkontakte als die Fälle der Fallgruppe 1 (MW=11,0; $p=0,020$) und der Fallgruppe 3 (MW=17,4, $p<0,001$). Ab der Altersgruppe 8 bis 11 Jahre reduzierten sich die Bodenkontakte deutlich progredient, am stärksten in der Kontrollgruppe. Bei den Kindern über 11 Jahren betrug der Mittelwert der Fallgruppe 1 (MW=6,0) ca. das doppelte der Kontrollen (MW=3,5), der Mittelwert der Fallgruppe 3 ca. das dreifache (MW=10,3). Die Teilnehmer der Fallgruppe 2 erzielten insgesamt das

beste Ergebnis (MW=4,0) (vgl. Tab. 27). Insgesamt standen 80,6 % der Teilnehmer auf dem rechten Fuß, 19,4 % auf dem linken. Bis auf der Fallgruppe 1 wichen die weiteren Gruppen nicht um mehr als 3,6 Prozentpunkte davon ab (vgl. Tab. 28).

Einbeinstand		Kontakte			
Altersgruppe	N	fehlend	Mittelwert	Min; Max	P-Wert
Fallgruppe 1					
1-3 Jahre	0	2	/	/	/
4-7 Jahre	10	0	16,6±8,76	6; 30	0,026
8-11 Jahre	22	0	13(6/6,5)	0; 40	0,081
Über 11 Jahre	14	1	6(3/19)	0; 46	0,176
insgesamt	47	3	11(6/18)	0; 46	0,020
Fallgruppe 2					
1-3 Jahre	0	1	/	/	/
4-7 Jahre	2	0	3,5±4,95	0; 7	0,117
8-11 Jahre	5	0	11,4±6,98	4; 22	0,152
Über 11 Jahre	4	0	0(0; 1,5)	0; 2	0,034
insgesamt	11	1	4(0/10)	0; 22	0,302
Fallgruppe 3					
1-3 Jahre	3	8	20,5±6,36	16; 25	/
4-7 Jahre	16	12	20,76±11,07	4; 48	0,792
8-11 Jahre	6	1	15,33±5,89	6; 20	0,020
Über 11 Jahre	7	0	10,29±7,97	0; 23	0,088
insgesamt	32	21	17,44±10,08	0; 48	0,000
Kontrollgruppe					
1-3 Jahre	2	2	19±4,24	16; 22	
4-7 Jahre	18	3	18,56±12,95	4; 52	
8-11 Jahre	20	0	4,5(1/14,5)	0; 21	
Über 11 Jahre	36	0	3,5(1/8)	0; 21	
insgesamt	76	5	5,5(2/14)	0; 52	
Mittelwert±Standardabweichung, Median (25./ 75. Perzentile)					
P-Wert= Vergleich mit Kontrollgruppe					

Tab. 27: Motorischer Test „Einbeinstand“

Standfuß				
Altersgruppe	N	fehlend	rechts	links
Fallgruppe 1				
1-3 Jahre	0	2	/	/
4-7 Jahre	11	0	9	2
8-11 Jahre	22	0	17	5
Über 11 Jahre	14	1	13	1
insgesamt	47	3	39	8
Fallgruppe 2				
1-3 Jahre	0	1	/	/
4-7 Jahre	2	0	2	0
8-11 Jahre	5	0	5	0
Über 11 Jahre	4	0	4	0
insgesamt	11	1	11	0
Fallgruppe 3				
1-3 Jahre	3	8	3	0
4-7 Jahre	16	12	13	3
8-11 Jahre	6	1	5	1
Über 11 Jahre	7	0	5	2
insgesamt	32	21	26	6
Kontrollgruppe				
1-3 Jahre	2	2	0	2
4-7 Jahre	18	3	15	3
8-11 Jahre	20	0	17	3
Über 11 Jahre	36	0	30	6
insgesamt	76	5	63	13
Mittelwert±Standardabweichung, Median (25./ 75. Perzentile)				

Tab. 28: Standfuß beim motorischen Test „Einbeinstand“

III.7.2 Seitliches Hin- und Herspringen

Im Alter über 8 Jahren wurden die besten Ergebnisse im seitlichen Hin- und Herspringen in der Kontrollgruppe erzielt, gefolgt von der Fallgruppe 1 und 2. Die Kinder der Fallgruppe 1 erzielten im Alter zwischen 4 bis 7 Jahren die besten Ergebnisse. In der Fallgruppe 3 lag der Anteil der Kinder, die den Test verweigerten oder nicht durchführen konnten, am höchsten (48 %). Diese Gruppe erzielte in jeder Altersgruppe das schlechteste Ergebnis (vgl. Tab. 28).

Seitliches Hin- & Herspringen					
Altersgruppe	N	Anzahl der Sprünge			P-Wert
		fehlend	Mittelwert/ Median	Min; Max	
Fallgruppe 1					
1-3 Jahre	0	2	/	/	/
4-7 Jahre	10	1	31,4±12,42	17; 58	0,061
8-11 Jahre	22	0	40,23±11,23	22; 62	0,980
Über 11 Jahre	14	1	44,07±14,05	22; 64	0,428
insgesamt	46	4	39,5(28/48,5)		0,435
Fallgruppe 2					
1-3 Jahre	0	1	/	/	/
4-7 Jahre	2	0	27±5,66	23; 31	0,843
8-11 Jahre	5	0	30(27/45,5)	24; 60	0,627
Über 11 Jahre	4	0	44,5±9,57	31; 53	0,827
insgesamt	11	1	37±12,51		0,248
Fallgruppe 3					
1-3 Jahre	1	10	4	4	/
4-7 Jahre	14	14	18,93±10,40	0; 38	0,846
8-11 Jahre	5	1	23,8±12,11	10;39	0,017
Über 11 Jahre	7	0	39,71±18,36	5;60	0,181
insgesamt	27	25	24,67±0;60		0,000
Kontrollgruppe					
1-3 Jahre	1	3	31	31	
4-7 Jahre	16	5	21,56±8,68	8; 36	
8-11 Jahre	20	0	41,5±13,01	14; 68	
Über 11 Jahre	36	0	49,61±11,31	31; 72	
insgesamt	73	8	40,99±15,65		
Mittelwert±Standardabweichung, Median (25./ 75. Perzentile)					
P-Wert= Vergleich mit Kontrollgruppe					

Tab. 29: Motorischer Test „seitliches Hin- und Herspringen“

III.7.3 Standweitsprung

In der Altersgruppe von 4 bis 7 Jahren sprangen die Kinder aus der Fallgruppe 1 und 2 deutlich weiter als die Kinder aus der Kontrollgruppe. Ab 8 Jahren wurden im Mittel die besten Weiten in der Kontrollgruppe erzielt, gefolgt von der Fallgruppe 2. Die Kinder aus der Fallgruppe 3 lagen in der Altersgruppe zwischen 4 bis 7 Jahren noch leicht vor der Kontrollgruppe, ab 8 Jahren zeigten sie im Schnitt die schlechtesten Ergebnisse (vgl. Tab. 30).

Standweitsprung					
Altersgruppe	N	fehlend	Weite (cm)		P-Wert
			Mittelwert	Min; Max	
Fallgruppe 1					
1-3 Jahre	1	1	40	/	/
4-7 Jahre	11	0	92,27 ± 23,35	62; 140	0,052
8-11 Jahre	22	0	114,5(108/127,5)	101; 172	0,980
Über 11 Jahre	13	2	118,69± 24,84	88; 180	0,023
insgesamt	47	3	111,32± 25,62	40; 180	0,648
Fallgruppe 2					
1-3 Jahre	0	1	/	/	/
4-7 Jahre	2	0	107 ± 43,84	76; 138	0,189
8-11 Jahre	5	0	115,6± 33,4	81; 160	0,627
Über 11 Jahre	4	0	140± 34,37	100; 184	0,971
insgesamt	11	1	122,91± 34,45	76; 184	0,582
Fallgruppe 3					
1-3 Jahre	2	9	17±7,07	12; 22	/
4-7 Jahre	19	8	57,05 ± 20,38	20; 103	0,924
8-11 Jahre	6	0	86,5± 8,6	71; 93	0,017
Über 11 Jahre	7	0	101,29 ± 38,47	26; 150	0,003
insgesamt	34	18	69± 32,11	12; 150	0,000
Kontrollgruppe					
1-3 Jahre	1	3	20	/	
4-7 Jahre	21	0	48(37,5/101,5)	12; 114	
8-11 Jahre	20	0	117,4 ±6,39	54; 156	
Über 11 Jahre	35	1	146,29± 30,85	90; 224	
insgesamt	77	4	114,74± 47,11	12;224	
Mittelwert±Standardabweichung, Median (25./ 75. Perzentile)					
P-Wert= Vergleich mit Kontrollgruppe					
<i>Tbl. 30: Motorischer Test „Standweitsprung“</i>					

III.7.4 Stand- and Reach

Beim „Stand- and Reach“ wurden die besten Ergebnisse in den Fallgruppen erzielt. In der Altersgruppe von 4 bis 7 Jahre wurde ein Durchschnittswert von 4 cm bis 4,5 cm Weite in allen Gruppen bis in der Fallgruppe 2 erreicht. In der Altersgruppe von 8 bis 11 Jahren lag die Fallgruppe 3 mit 7,25 cm an erster Stelle, gefolgt von der Fallgruppe 1 mit 6,25 cm und der Fallgruppe 2 sowie der Kontrollgruppe mit jeweils 5 cm. Insgesamt waren die Teilnehmer aus Fallgruppe 2 am wenigsten beweglich (vgl. Tab. 31).

„Stand and Reach“					
Altersgruppe	N	fehlend	Weite (cm)		P-Wert
			Mittelwert	Min; Max	
Fallgruppe 1					
1-3 Jahre	0	2	/	/	/
4-7 Jahre	10	1	4,09± 4,55	-4; 13,5	0,297
8-11 Jahre	21	1	6(2,75/7,75)	-8; 11	0,238
Über 11 Jahre	13	2	6,25± 1,82	3; 9,5	0,540
Fallgruppe 2					
1-3 Jahre	1	0	0	/	/
4-7 Jahre	1	1	2,5	/	/
8-11 Jahre	5	0	5± 1,17	4; 7	0,775
Über 11 Jahre	4	0	2,75± 5,62	-2;9	0,652
Fallgruppe 3					
1-3 Jahre	3	8	-1,67± 3,88	-4,5; 3,0	/
4-7 Jahre	25	3	4,5(-0,25/ 5,9)	-8; 8,5	0,606
8-11 Jahre	6	0	7,25(-3,25/ 9,08)	-4; 9,3	0,151
Über 11 Jahre	7	0	3,77± 7,77	-6,5; 13	0,895
Kontrollgruppe					
1-3 Jahre	2	2	-0,25	-4; 3,5	
4-7 Jahre	20	1	4(3/6)	1; 18	
8-11 Jahre	19	1	5(0,5/6,5)	-6; 7,2	
Über 11 Jahre	36	0	5,75(2,25/8,0)	-15; 14,8	
Mittelwert±Standardabweichung, Median (25./ 75. Perzentile)					
P-Wert= Vergleich mit Kontrollgruppe					

Tab. 31: Motorischer Test „Stand and Reach“

III.7.5 Rückwärts balancieren

Kinder im Alter von 4 bis 7 Jahren erreichten in der Fallgruppe 1 und 2 im Durchschnitt 1 gültigen Versuch, gefolgt von den Kindern der Fallgruppe 3 mit 0,76 und der Kontrollgruppe mit 0,75 gültigen Versuchen. In der nächst höheren Altersgruppen von 8 bis 11 Jahren lagen bis auf die Teilnehmer der Fallgruppe 3 alle Gruppen durchschnittlich auf einem ähnlich hohen Niveau zwischen 1,5 und 1,7 gültigen Versuchen, während die Kinder der Fallgruppe 3 mit 0,67 ein deutlich schlechteres Resultat zeigten. Die Teilnehmer über 11 Jahre der Kontrollgruppe und der Fallgruppe 2 hatten ein ähnliches Niveau wie die der vorherigen Altersklasse. Hingegen verschlechterten sich die Werte der Fallgruppe 1 auf 1,08 Versuche, so dass sie leicht unter den Werten der Fallgruppe 3 lagen. Wie die Teilnehmer der Fallgruppe 3 waren sie zu den Kontrollen signifikant verringert ($p_{F1-K}=0,001$; $p_{F3-K}=0,030$). Der Anteil der

Teilnehmer, die den motorischen Test verweigerten oder nicht durchführen konnten, befand sich mit 36,5 % in der Fallgruppe 3 deutlich am höchsten (vgl. Tab. 32).

Rückwärts balancieren							
Altersgruppe	N	fehlend	gültige Versuche			Ø Versuche	P-Wert
			0	1	2		
Fallgruppe 1							
1-3 Jahre	0	2	0	0	0	0	/
4-7 Jahre	11	0	4	3	4	1	0,402
8-11 Jahre	22	0	4	3	15	1,5	0,385
Über 11 Jahre	13	2	3	6	4	1,08	0,001
insgesamt	46	4	11	12	23	1,26	0,203
Fallgruppe 2							
1-3 Jahre	0	1	0	0	0	0	/
4-7 Jahre	2	0	0	2	0	1	0,634
8-11 Jahre	5	0	0	2	3	1,6	0,757
Über 11 Jahre	4	0	0	2	2	1,5	0,399
insgesamt	11	1	0	6	5	1,45	0,981
Fallgruppe 3							
1-3 Jahre	3	8	2	1	0	0,33	/
4-7 Jahre	17	11	9	3	5	0,76	<0,001
8-11 Jahre	6	0	4	0	2	0,67	0,007
Über 11 Jahre	7	0	3	0	4	1,14	0,030
insgesamt	33	19	18	4	11	0,79	0,001
Kontrollgruppe							
1-3 Jahre	2	2	1	1	0	0,5	
4-7 Jahre	20	1	8	9	3	0,75	
8-11 Jahre	20	0	2	2	16	1,7	
Über 11 Jahre	36	0	2	5	29	1,75	
insgesamt	78	3	13	17	48	1,45	
Mittelwert±Standardabweichung, Median (25./ 75. Perzentile)							
P-Wert= Vergleich mit Kontrollgruppe							

Tab. 32: Motorischer Test „Rückwärts balancieren“

III.7.6 Zielwurf

Beim Werfen waren die Teilnehmer der Fallgruppen 1 in allen Altersklassen am zielsichersten. In jeder Altersklasse erzielten mindestens 60 % die Höchstpunktzahl von 2 bis 4 Treffern. Dieses Ergebnis erreichten 40 % bis 75 % der Teilnehmer der Fallgruppe 2 und 19 % bis 80 % der Kontrollen. Die Teilnehmer der Fallgruppe 3 zeigten nur in der Altersklasse über 11 Jahren ein vergleichbar hohes Ergebnis. Insgesamt fanden sich hier die meisten trefferlosen Versuche und die höchste Quote an Teilnehmern (26,9 %), die den Test verweigerte oder zur Durchführung nicht in der

Lage war (vgl. Tab.33).

Zielwerfen				Treffer				
Altersgruppe	N	fehlend	0	Prozent	1	Prozent	2 bis 4	Prozent
Fallgruppe 1								
1-3 Jahre	1	1	0	0,00%	0	0,00%	1	100,00%
4-7 Jahre	11	0	2	18,18%	2	18,18%	7	63,64%
8-11 Jahre	22	0	3	13,64%	1	4,55%	18	81,82%
Über 11 Jahre	14	1	1	7,14%	1	7,14%	12	85,71%
insgesamt	48	2	6	12,50%	4	8,33%	38	79,17%
Fallgruppe 2								
1-3 Jahre	0	1	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
4-7 Jahre	2	0	0	0,00%	1	50,00%	1	50,00%
8-11 Jahre	5	0	1	20,00%	2	40,00%	2	40,00%
Über 11 Jahre	4	0	0	0,00%	1	25,00%	3	75,00%
insgesamt	11	1	1	9,09%	4	36,36%	6	54,55%
Fallgruppe 3								
1-3 Jahre	3	8	2	66,67%	0	0,00%	1	33,33%
4-7 Jahre	22	6	12	54,55%	8	36,36%	2	9,09%
8-11 Jahre	6	0	2	33,33%	2	33,33%	2	33,33%
Über 11 Jahre	7	0	0	0,00%	2	28,57%	5	71,43%
insgesamt	38	14	14	36,84%	12	31,58%	10	26,32%
Kontrollgruppe								
1-3 Jahre	2	2	1	50,00%	1	0,00%	0	0,00%
4-7 Jahre	21	0	9	42,86%	8	38,10%	4	19,05%
8-11 Jahre	20	0	2	10,00%	2	10,00%	16	80,00%
Über 11 Jahre	36	0	2	5,56%	9	25,00%	25	69,44%
insgesamt	79	2	14	17,72%	20	25,32%	45	56,96%

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

Tab. 33: Motorischer Test „Zielwerfen“

III.8 Laborergebnisse

III.8.1 Ergebnisse der Eingangs- und Abschlussuntersuchung

Im Vergleich zu den Eingangswerten stieg bei den Fällen aus Gruppe 1 und 2 das Serum-Calcium an (+0,16 mmol/l). In der Abschlussuntersuchung befand es sich im unteren Normbereich (2,21 mmol/l), leicht unter den Durchschnittswerten der Kontrollgruppe (2,22 mmol/l). Die Werte der Fallgruppe 1 und der Kontrollgruppe unterschieden sich hochsignifikant von denen der Fallgruppe 3 ($p_{F1-F3}=0,007$; $p_{K-F3}=0,006$). Diese lagen unter dem Normbereich bei einem Mittelwert von 2,05 mmol/l.

In London wurde nur bei einem Teil der Proben das Serum-PTH, das 25(OH)D und das 1,25(OH)D analysiert. Das 25(OH)D befand sich im Mittel in allen Gruppen im Normbereich. Es unterschied sich in der Fallgruppe 1 signifikant von der Kontrollgruppe ($p=0,027$). Der 1,25(OH)D-Spiegel reduzierte sich am deutlichsten in der Fallgruppe 1 (-82,6 pmol/l). Sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Fällen verringerte sich das Serum-PTH signifikant ($p_K= 0,028$; $p_{F1}<0,001$; $p_{F2}= 0,018$). Die alkalische Phosphatase und das Phosphat wurden aufgrund der Ergebnisse von Dr. Emmert nicht mehr bestimmt (vgl. Tab. 34).

Kontrollgruppe	Blutabnahme Eingang			Blutabnahme Ausgang			P-Wert
	gültig	fehlend	MW/ Median	gültig	fehlend	MW/ Median	
Serum ALP(U/l)	33	48	297,85±110,61	nicht bestimmt			
Serum-Phosphat (mmol/l)	58	23	1,66±0,26	nicht bestimmt			
Serum Calcium (mmol/l)	59	22	2,19(2,09/2,27)	77	4	2,22(2,13/2,30)	0,235
Serum PTH (pmol/l)	62	19	11,85(9,07/16,38)	10	71	8,82±3,43	0,028
Serum 25-Vit D (nmol/l)	62	19	56,0(44,0/65,5)	10	71	54,1±5,76	0,314
Serum 1,25-Vit D (pmol/l)	62	19	348,02±136,06	10	71	315,8±86,22	0,074
Fallgruppe 1							
Serum ALP(U/l)	28	22	565,07±336,124	nicht bestimmt			
Serum-Phosphat (mmol/l)	45	5	1,46(1,18/1,67)	nicht bestimmt			
Serum Calcium (mmol/l)	46	4	2,045(1,57/2,23)	46	4	2,21(2,15/2,31)	0,000
Serum PTH (pmol/l)	47	3	22,82±13,05	36	14	12,0(7,25/21,7)	0,000
Serum 25-Vit D (nmol/l)	47	3	44,02±13,82	36	14	47,06±14,35	0,071
Serum 1,25-Vit D (pmol/l)	47	3	412,81±121,21	36	14	330,19±113,37	0,000
Fallgruppe 2							
Serum ALP(U/l)	7	5	569,71±360,84	nicht bestimmt			
Serum-Phosphat (mmol/l)	9	3	1,49±0,37	nicht bestimmt			
Serum Calcium (mmol/l)	9	3	1,84±0,28	10	2	2,18±0,21	0,012
Serum PTH (pmol/l)	10	2	25,39±14,36	10	2	11,25(7,5/22,5)	0,018
Serum 25-Vit D (nmol/l)	10	2	48,1±12,91	10	2	57,5(45,25/72,5)	0,352
Serum 1,25-Vit D (pmol/l)	10	2	441±174,29	10	2	421(322,25/578,5)	0,735
Fallgruppe 3							
Serum ALP(U/l)	11	41	563,0(357,0/1092,0)	nicht bestimmt			
Serum-Phosphat (mmol/l)	11	41	1,29(1,0/1,52)	nicht bestimmt			
Serum Calcium (mmol/l)	11	41	2,1(1,8/2,4)	42	10	2,05±0,25	0,935
Serum PTH (pmol/l)				1	51	12,1	/
Serum 25-Vit D (nmol/l)			nicht bestimmt	1	51	43	/
Serum 1,25-Vit D (pmol/l)				1	51	540	/

MW=Mittelwert± Standardabweichung, Median(25./75. Perzentile)
P-Wert= Vergleich zwischen 2005 und 2007

Tab. 34: Vergleich der Laborwerte der Aufnahme- und Abschlussuntersuchung

III.8.2 Laborergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen

Bei jeder der Nachsorgeuntersuchungen war das Calcium der Fallgruppe 1 signifikant

höher als vor der Therapie ($Ca_{MW}=2,05$ mmol/l). Hierbei nahm der Median im Verlauf von der ersten zur zweiten Blutabnahme ab ($-0,05$ mmol/l). Der Mittelwert der dritten Blutabnahme stieg auf ein Niveau ähnlich der Abschlussuntersuchung an ($Ca_{MW}=2,20$ mmol/l). Das Serum-Phosphat nahm stetig zu ($+0,28$ mmol/l). Alle gemessenen Werte befanden sich signifikant unter den Eingangswerten ($p_{1.Blutabnahme}<0,001$; $p_{2.Blutabnahme}=0,003$; $p_{3.Blutabnahme}=0,010$). Die alkalische Phosphatase (ALP) lag im Mittel bei der 1. und 3. Blutabnahme deutlich unter den Werten der Aufnahmeuntersuchung. Bei der 2. Untersuchung war sie leicht erhöht. Die Werte der Nachsorgeuntersuchung unterschieden sich in fast allen Fällen signifikant von den Eingangswerten ($p_{1.Blutuntersuchung}=0,067$; $p_{2.Blutuntersuchung}<0,001$; $p_{3.Blutuntersuchung}=0,005$).

In der Fallgruppe 3 wurde bei der Aufnahmeuntersuchung bei 11 Teilnehmern das Blut analysiert. Von 9 Teilnehmern lag eine weitere Blutprobe vor. Wie in der Fallgruppe 1 stieg bei der ersten Nachsorgeuntersuchung das Calcium leicht an und nahm bei der zweiten Blutprobe wieder zum Teil ab ($-0,04$ mmol/l). Ein Teilnehmer hat die gesamten 3 Blutabnahmen durchlaufen. Dessen Calcium-Spiegel befand sich stets im Normbereich. Im Verlauf nahmen seine Werte allerdings ab (siehe Tab. 35).

Fallgruppe 1	1. Blutabnahme				2. Blutabnahme				3. Blutabnahme			
	gültig	fehlend	MW/ Median	P-Wert	gültig	fehlend	MW/ Median	P-Wert	gültig	fehlend	MW/ Median	P-Wert
Serum ALP(U/l)	48	2	374,5(255,75/613,25)	0,067	48	2	557,44±144,63	0,000	39	11	421,79±184,43	0,005
Serum-Phosphat (mmol/l)	48	2	1,05±0,23	0,000	48	2	1,22(1,11/1,35)	0,003	39	11	1,33(1,11/1,46)	0,010
Serum Calcium (mmol/l)	48	2	2,15±0,25	0,000	48	2	2,1(1,9/2,2)	0,000	39	11	2,20(2,1/2,3)	0,000
Fallgruppe 3												
Serum ALP(U/l)	11	41	563,0(357,0/1092,0)	/	1	51	570	/	1	51	410	/
Serum-Phosphat (mmol/l)	11	41	1,29(1,0/1,52)	/	1	51	1,36	/	1	51	1,11	/
Serum Calcium (mmol/l)	11	41	2,1(1,8/2,4)	/	9	43	2,06±0,32	0,317	1	51	2,4	/
Beispiel aus F3	1	51	2,5		1	51	2,3		1	51	2,4	
MW=Mittelwert± Standardabweichung, Median(25./75. Percentile)												
P-Wert= Vergleich zur Eingangsuntersuchung												

Tab. 35: Vergleich der Laborergebnisse im Verlauf, Fallgruppe 1 und 3

III.9 Anthropometrische Korrelationen

III.9.1 Anthropometrische Korrelationen im Verlauf der Therapie

Hinsichtlich der körperlichen Entwicklung im Verlauf der Therapie korrelierten in der

Fallgruppe 2

In der Fallgruppe 2 wurde ebenfalls bei den anthropometrischen Daten nur ein signifikant erhöhter BMI-Wert in der Altersgruppe von 12 bis 20 Jahren gemessen. Der dazugehörige Z-Score für den BMI war in dieser Altersgruppe und der Altersgruppe von 7 bis 11 Jahren signifikant erhöht.

Fallgruppe 3

Die anthropometrischen Daten der Fallgruppe 3 zeigten die größte Differenz zur Kontrollgruppe. Die Körpergröße der Altersgruppen 4 bis 7 und 8 bis 11 war signifikant, in der Altersgruppe von 1 bis 3 grenzwertig signifikant vermindert. Die Teilnehmer bis drei Jahren wiegten signifikant weniger. In der Altersgruppe von 4 bis 7 Jahren wurde ein signifikant niedriger Oberarmumfang gemessen als bei den Kontrollen.

Variablen	Kontrollgruppe			Fallgruppe 1		P-Wert
	Alter (y)	N	♂/♀	N	♂/♀	
Geschlecht	1-3	4	3/1	2	2/0	0,541
	4-7	21	8/13	11	6/5	0,749
	8-11	20	8/12	22	6/16	0,755
	12-20	36	16/20	15	5/10	0,845
			Median		Median	
Alter in Jahren	1-3	4	3*	2	3*	*
	4-7	21	5(4/6)	11	6(5/6)	0,552
	8-11	20	10(8,3/11,0)	22	9(8,8/10,3)	0,769
	12-20	36	15(13,0/16,0)	15	14(12/18)	0,999
Anthropometrie						
Gewicht (kg)	1-3	4	14,8(13,3/15,9)	2	14,0(13,0/-)	0,481
	4-7	21	17,0(15,0/19,3)	11	18,0(16,0/19,9)	0,868
	8-11	20	23,5(21,0/28,4)	22	23,5(20,0/27,6)	0,995
	12-20	36	40,2(34,4/49,9)	15	33,5(29,0/46,0)	0,624
Körpergröße (cm)	1-3	4	89,5(85,6/92,6)	2	91,0(90,0/-)	0,643
	4-7	21	100,0(95,3/108,9)	11	101,5(98,0/104,0)	0,998
	8-11	20	121,3(115,8/130,3)	22	121,4(111,2/126,0)	0,492
	12-20	36	147,5(138,8/155,0)	15	131,0(120,0/147,0)	0,724
Kopfumfang	1-3	4	48,3(48,0/50,4)	2	49,8(48,5/-)	0,333
	4-7	21	50,0(49,0/51,0)	11	51,0(49,0/52,5)	0,363
	8-11	20	51,6(51,0/52,0)	22	52,0(51,0/53,0)	0,470
	12-20	36	54,0(52,8/55,4)	15	54,0(52,5/55,0)	0,996
MUAC	1-3	4	16,3(15,5/17,0)	2	16,0(15,4/-)	0,340
	4-7	21	16,5(15,0/17,0)	11	16,0(15,0/17,0)	0,997
	8-11	20	18,0(17,0/19,0)	22	17,0(16,0/18,0)	0,454
	12-20	36	22,1(21,5/24,0)	15	21,0(19,5/23,6)	0,810
BMI	1-3	4	18,5(17,4/19,2)	2	16,9(16,1/-)	0,165
	4-7	21	16,6(15,4/17,5)	11	17,8(16,8/18,5)	0,747
	8-11	20	15,9(15,0/17,3)	22	16,8(15,9/17,3)	0,697
	12-20	36	18,2(17,3/20,2)	15	20,6(18,3/23,3)	0,033
Z-Scores						
BMI-for-age	1-3	4	2,07(1,32/2,51)	2	0,97(0,36/-)	0,165
	4-7	21	0,79(0,07/1,52)	11	1,67(0,94/1,86)	0,436
	8-11	20	-0,32(-0,93/0,37)	22	0,25(-0,05/0,54)	0,875
	12-20	36	-0,37(-0,87/-0,11)	13	0,30(-0,52/0,94)	0,010
Weight-for-age	1-3	4	0,22(-0,66/0,98)	2	-0,22(-0,81/-)	0,481
	4-7	21	-0,56(-1,39/0,09)	11	-0,17(-1,36/-0,06)	1,000
	8-11	13	-1,23(-2,22/-0,89)	17	-1,48(-1,94/-0,77)	0,964
Height-for-age	1-3	4	-1,79(-2,83/-0,72)	2	-1,37(-1,64/-)	0,643
	4-7	21	-1,79(-2,77/-0,66)	11	-2,53(-3,30/-1,39)	0,549
	8-11	20	-2,07(-2,90/-1,67)	22	-2,86(-3,20/-1,75)	0,664
	12-20	36	-2,12(-2,92/-1,09)	13	-3,69(-5,26/-2,58)	0,001
HC-for-age	1-3	4	-0,55(-1,00/0,65)	2	0,15(-0,70/-)	0,634
	4-7	14	0,30(-0,35/0,80)	5	-0,70(-1,05/0,60)	0,163
MUAC-for-age	1-3	4	0,36(-0,22/0,94)	2	0,13(-0,30/-)	0,348
	4-7	14	-0,20(-0,98/0,11)	5	0,06(-0,36/0,62)	0,211
Median (25./ 75. Percentile)						
HC= Head-circumference (Kopfumfang)						
MUAC= Mid-upper-arm-circumference (mittlerer Oberarmumfang)						
* Wert ist konstant						
P-Wert= In Relation zur Kontrollgruppe						

Tab. 37: Anthropometrische Daten der Fallgruppe 1 in Relation zur Kontrollgruppe, Vergleich der Altersgruppen

Variablen	Fallgruppe 2			Fallgruppe 3		
	N	♂/♀	P-Wert	N	♂/♀	P-Wert
Geschlecht	1	0/1	0,272	11	2/9	0,041
	2	1/1	0,982	28	12/16	0,981
	5	3/2	0,770	6	1/5	0,631
	4	3/1	0,820	7	2/5	0,565
		Median		Median		
Alter in Jahren	1	3*	*	11	3(3/3)	0,111
	2	5(4/-)	0,995	28	5(4/6)	0,966
	5	10(9/10,5)	0,997	6	8(8/9,3)	0,072
	4	16,5(13/17,8)	0,846	7	14(13/15)	0,834
Anthropometrie						
Gewicht (kg)	1	12,5	*	10	11,9(11,3/12,9)	0,019
	2	19,0	0,828	28	15,0(13,5/17,8)	0,091
	5	26,0(17,3/30,3)	0,999	6	21,2(18,1/28,8)	0,897
	4	54,5(33,0/63,3)	0,200	7	35,0(32,0/44,0)	0,763
Körpergröße (cm)	1	91,5	*	10	85,1(82,5/86,2)	0,056
	2	104,5(101,0/-)	0,967	28	85,3(88,8/99,8)	0,038
	5	110,0(105,9/130,8)	0,383	6	111,9(106,0/115,7)	0,017
	4	145,0(129,0/158,8)	0,963	7	138,0(125,0/142,7)	0,883
Kopfumfang	1	49,0	*	10	48,5(47,8/50,3)	0,884
	2	50,5/50,0/-)	0,943	28	50,0(49,0/51,4)	0,974
	5	50,0(49,0/53,6)	0,946	6	51,0(50,5/54,0)	0,987
	4	55,3(52,6/56,8)	0,629	7	55,0(55,0/55,5)	0,176
MUAC	1	15,8	*	11	15,0(14,0/16,0)	0,087
	2	16,5(16,0/-)	0,961	28	15,0(14,1/16,0)	0,023
	5	15,5(15,0/20,0)	0,644	6	16,8(15,6/18,5)	0,505
	4	26,8(21,1/28,8)	0,134	7	23,0(23,0/24,5)	0,906
BMI	1	14,9	*	10	16,9(15,7/17,4)	0,066
	2	17,5(16,3/-)	0,970	28	16,2(15,4/17,7)	0,997
	5	16,2(15,7/17,8)	0,126	6	17,1(15,9/22,1)	0,130
	4	25,3(18,9/26,0)	0,005	7	21,6(18,0/21,9)	0,479
Z-Scores						
BMI-for-age	1	-0,36	*	10	0,95(0,16/1,17)	0,048
	2	1,45(0,61/-)	0,872	28	0,63(0,13/1,68)	0,998
	5	0,08(-0,48/1,39)	0,007	6	0,60(0,09/2,24)	0,588
	4	1,22(0,05/1,38)	0,003	7	0,46(-0,02/0,91)	0,175
Weight-for-age	1	-0,81	*	10	-0,75(-1,56/0,28)	0,156
	2	0,38(-0,41/-)	0,530	28	-1,30(-2,18/0,82)	0,033
	4	-2,46(-3,82/-0,63)	0,368	6	-1,48(-2,48/0,39)	0,896
Height-for-age	1		*	10	-2,00(-2,53/-0,85)	0,888
	2	-0,97(-1,39/-)	0,822	28	-3,21(-3,91/-1,04)	0,009
	5	-3,46(-4,53/-1,62)	0,200	6	-3,13(-3,70/-2,45)	0,162
	4	-2,99(-4,11/-1,80)	0,542	7	-3,01(-5,01/-2,76)	0,048
HC-for-age	1	0,30	*	10	0,05(-0,40/1,05)	0,154
	1	-0,20	*	20	-0,40(-0,85/0,38)	0,052
MUAC-for-age	1	0,08	*	10	0,04(-0,98/0,19)	0,257
	1	0,60	*	20	-0,94(-1,74/-0,25)	0,039
Median (25./ 75. Percentile)						
HC= Head-circumference (Kopfumfang)						
MUAC= Mid-upper-arm-circumference (mittlerer Oberarmumfang)						
* Wert ist konstant						
P-Wert= In Relation zur Kontrollgruppe						

Tab. 38: Anthropometrische Daten der Fallgruppe 2 und 3 in Relation zur Kontrollgruppe, Vergleich der Altersgruppen

III.9.3 Rachitis spezifische Korrelationen

Fallgruppe 1 und Kontrollgruppe

In der Fallgruppe 1 korrelierte der Malleolen- bzw. Epicondylenabstand der Eingangs- und Abschlussuntersuchung signifikant miteinander ($p_{F1}=0,002$, $r_{F1}=0,428$). Hingegen lag in der Kontrollgruppe keine Signifikanz vor ($p_K=0,593$, $r_K=0,060$). Dem entsprechend verhielt sich die Einteilung nach dem „WHO-Performance-Scale“ ($p_{F1}=0,000$, $r_{F1}=0,617$; $p_K=0,707$, $r_K=0,050$) und das Serum-PTH ($p_{F1}=0,000$, $r_{F1}=0,624$; $p_K=0,261$, $r_K=0,393$). Die Serumwerte für Calcium zeigten in der Fallgruppe 1 ($p_{F1}=0,000$, $r_{F1}=0,454$) und der Kontrollgruppe ($p_K=0,000$, $r_K=0,566$) hochsignifikante Korrelationen. In der Kontrollgruppe fanden sich keine signifikanten Korrelationen der Rachitiszeichen. Hingegen korrelierten in der Fallgruppe 1 die Brustkorbdeformitäten der Aufnahme- und Abschlussuntersuchung hochsignifikant ($p_{F1}=0,002$, $r_{F1}=-0,428$). Weder bei verdickten Handgelenke ($p_{F1}=0,252$, $r_{F1}=-0,167$) noch bei einer aufgetriebene Knorpel-Knochen-Grenze der Rippen ($p_{F1}=0,133$, $r_{F1}=-0,215$) oder einer vorgewölbten Stirn ($p_{F1}=0,337$, $r_{F1}=0,139$) kam es zu signifikanten Übereinstimmungen. Das Auftreten einer Skoliose korrelierte nicht innerhalb der Fallgruppe 1 ($p_{F1}=0,639$, $r_{F1}=-0,115$), allerdings innerhalb der Kontrollgruppe hochsignifikant ($p_K=0,004$, $r_K=-0,421$). Bei der Untersuchung der Zähne ergaben sich im Verlauf keine signifikanten Korrelationen in beiden Gruppen, wie auch bei den Angaben über Schmerzen und Muskelkrämpfe.

Fallgruppe 2

Innerhalb der Fallgruppe 3 bestand ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen den Abstand des Genu varum bzw. valgum der Eingangs- und Abschlussuntersuchung ($p_{F3}=0,008$, $r_{F3}=0,726$). Der Serumwert des Calcium zeigte stattdessen keine signifikante Korrelation ($p_{F3}=0,883$, $r_{F3}=0,063$) wie auch die Einteilung nach dem „WHO-Performance-Score“ ($p_{F3}=0,351$, $r_{F3}=0,354$). Bei dem Vergleich der PTH-Werte fand sich keine Signifikanz ($p_{F3}=0,229$, $r_{F3}=0,522$). Wie in der Kontrollgruppe kam es zu keinen signifikanten Korrelationen der Rachitiszeichen, der Ergebnisse der Zahnuntersuchung

und der Anamnese der Schmerzen und Muskelkrämpfe.

III.10 Korrelation mit der Unterbrechung der Therapie

Für die Aufnahmeuntersuchung wurden nur für die Fallgruppe 1 Korrelationen mit der Unterbrechung der Therapie berechnet. Bei der Abschlussuntersuchung lagen auch in der Fallgruppe 3 ausreichend dokumentierte Daten vor.

III.10.1 In der Aufnahmeuntersuchung

Die Unterbrechungsdauer der Substitution des 1. Therapieabschnitt korrelierten signifikant mit dem Alter ($p_{F1}=0,036$, $r_{F1}=0,297$) und mit dem Auftreten von Muskelkrämpfen ($p_{F1}=0,026$, $r_{F1}=-0,318$) in der Aufnahmeuntersuchung. Einschränkungen beim Gehen ($p_{F1}=0,117$, $r_{F1}=-0,224$), beim Rennen ($p_{F1}=0,126$, $r_{F1}=-0,219$) sowie bei starker physischer Beanspruchung ($p_{F1}=0,177$, $r_{F1}=-0,199$) korrelierten negativ mit der Unterbrechungsdauer. Ebenso korrelierten die Angaben über Schmerzen beim Gehen negativ ($p_{F1}=0,134$, $r_{F1}=-0,217$). Es lag keine signifikante Korrelation mit der Einnahme von zusätzlichen Heilmitteln vor ($p_{F1}=0,237$, $r_{F1}=0,369$).

III.10.2 Im Verlauf der Therapie

In der Fallgruppe 1 korrelierten die Unterbrechungen der Substitution im ersten Therapieabschnitt signifikant mit dem Auftreten von Schmerzen in der Abschlussuntersuchung ($p_{F1}=0,025$). Ansonsten fanden sich keine signifikanten Korrelationen im Verlauf der Therapie.

III.10.3 In der Abschlussuntersuchung

Fallgruppe 1

In der Fallgruppe 1 fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den

Unterbrechungen der Therapie und den Daten der Abschlussuntersuchung.

Fallgruppe 3

In der Fallgruppe 3 lag die Korrelation der Therapiedauer und des Serumcalciums knapp über der Signifikanzgrenze ($p_{F3}=0,053$, $r_{F3}=0,300$). Bei den Rachitiszeichen, bei der Schmerzanamnese, bei dem Abstand des Genu valgum bzw. varum und bei den Werten zur physischen Belastbarkeit waren keine signifikanten Korrelationen feststellbar.

III.11 Korrelationen der Abschlussuntersuchung

III.11.1 Laborergebnisse mit anthropometrischen Z-Scores

Das Serumcalcium korrelierte positiv signifikant mit dem Z-Score für „Height-for-age“ in der Fallgruppe 1 ($p_{F1}=0,030$). Hingegen zeigte der PTH-Wert in derselben Fallgruppe keine Korrelation. In der Fallgruppe 2 korrelierte der PTH-Wert negativ signifikant mit dem BMI-for-age-Z-Score ($p_{F2}=0,005$), der Serumcalciumwert blieb ohne signifikante Korrelation. In der Fallgruppe 3 und der Kontrollgruppe wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen den Laborergebnissen und den anthropometrischen Z-Scores gefunden. Hierbei konnte in der Fallgruppe 3 nur die bestimmten Serumcalciumwerte berücksichtigt werden (vgl. Tab. 39).

Z-Scores		Kalzium	PTH	25-Vit D	1,25-Vit D
Weight-for-age					
Fallgruppe 1	<i>r</i>	0,146	-0,169	0,098	-0,108
	<i>p</i>	0,468	0,475	0,682	0,650
	N	27	20	20	20
Fallgruppe 2	<i>r</i>	-0,056	-0,325	0,500	-0,621
	<i>p</i>	0,916	0,675	0,500	0,379
	N	6	4	4	4
Fallgruppe 3	<i>r</i>	0,112	nicht bestimmt		
	<i>p</i>	0,528	nicht bestimmt		
	N	34	nicht bestimmt		
Kontrollgruppe	<i>r</i>	0,019	-0,032	-0,049	0,092
	<i>p</i>	0,915	0,952	0,926	0,862
	N	34	6	6	6
Height-for-age					
Fallgruppe 1	<i>r</i>	0,328	-0,155	0,209	0,237
	<i>p</i>	0,030	0,373	0,227	0,170
	N	44	35	35	35
Fallgruppe 2	<i>r</i>	-0,231	-0,257	0,066	-0,468
	<i>p</i>	0,520	0,504	0,866	0,204
	N	10	9	9	9
Fallgruppe 3	<i>r</i>	-0,057	nicht bestimmt		
	<i>p</i>	0,732	nicht bestimmt		
	N	41	nicht bestimmt		
Kontrollgruppe	<i>r</i>	0,098	-0,386	0,065	0,240
	<i>p</i>	0,394	0,271	0,858	0,504
	N	77	10	10	10
BMI-for-age					
Fallgruppe 1	<i>r</i>	0,031	-0,025	-0,083	-0,078
	<i>p</i>	0,840	0,883	0,631	0,650
	N	46	36	36	36
Fallgruppe 2	<i>r</i>	-0,037	-0,839*	0,473	-0,427
	<i>p</i>	0,920	0,005	0,198	0,252
	N	10	9	9	9
Fallgruppe 3	<i>r</i>	0,055	nicht bestimmt		
	<i>p</i>	0,733	nicht bestimmt		
	N	41	nicht bestimmt		
Kontrollgruppe	<i>r</i>	0,055	0,061	-0,297	-0,527
	<i>p</i>	0,637	0,867	0,404	0,117
	N	77	10	10	10
<i>r</i> =Korrelationskoeffizient		*= Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant			
<i>p</i> = p-Wert		**= Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant			
N= Anzahl					

Tab. 39: Korrelationen zwischen den Laborergebnissen und den Z-Scores

III.11.2 Korrelationen mit der orthopädischen Untersuchung

Um rachitisspezifische Korrelationen besser darzustellen, wurde in den folgenden Auswertungen das Auftreten von Symptomen in der Gesamtpopulation (=ges) betrachtet.

Rachitiszeichen und Serumcalciumwerte

In der Gesamtgruppe traten verdickte Handgelenke signifikant häufiger bei erniedrigten Serumcalciumwerten auf ($p_{\text{ges}}=0,012$, $r_{\text{ges}}=-0,190$). Ebenso korrelierte eine aufgetriebene Knorpel-Knochen Grenze der Rippen ($p_{\text{ges}}=0,002$, $r_{\text{ges}}=-0,239$), Brustkorbdeformitäten ($p_{\text{ges}}=0,022$, $r_{\text{ges}}=-0,173$) und Einschränkungen des Gangbildes ($p_{\text{ges}}<0,001$, $r_{\text{ges}}=-0,276$) signifikant negativ mit dem Calcium im Serum. Hingegen fand sich keine Signifikanz bei einer vorgewölbten Stirn ($p_{\text{ges}}=0,846$, $r_{\text{ges}}=-0,015$) und einer offenen vorderen Fontanelle ($p_{\text{ges}}=0,228$, $r_{\text{ges}}=0,092$).

Rachitiszeichen und Knie deformitäten

In der Gesamtgruppe korrelierte der Malleolar- bzw. Epicondylenabstand signifikant mit der Knorpel-Knochen Grenze ($p_{\text{ges}}=0,008$; $r_{\text{ges}}=0,191$), sowie mit den Brustkorbdeformitäten ($p_{\text{ges}}=0,001$; $r_{\text{ges}}=0,245$) und mit den Einschränkungen des Gangbildes ($p_{\text{ges}}=0,047$; $r_{\text{ges}}=0,142$). Die Korrelation zwischen verdickten Handgelenken und dem intermalleolaren bzw. -condylären Abstand war nicht signifikant in der Gesamtgruppe ($p_{\text{ges}}=0,813$; $r_{\text{ges}}=-0,17$), allerdings in der Fallgruppe 3 ($p_{\text{ges}}=0,010$; $r_{\text{ges}}=0,393$). Hier fand sich auch eine höhere Korrelation mit dem Auftreten einer vorgewölbten Stirn ($p_{\text{ges}}=0,100$, $r_{\text{ges}}=0,497$) als in der Gesamtgruppe ($p_{\text{ges}}=0,906$, $r_{\text{ges}}=-0,008$). Für die offene vordere Fontanelle fanden sich in keiner Gruppe signifikante Korrelationen.

Kniedeformitäten und orthopädische Untersuchung

Bei der Untersuchung der Wirbelsäule korrelierte der Malleolar- bzw. Epicondylenabstand mit einer Skoliose im Vorneigetest ($p_{ges}=0,017$; $r_{ges}=0,018$) und einer Einschränkung der Rotation ($p_{ges}=0,021$; $r_{ges}=-0,165$). Es gab keine signifikante Korrelation mit den Wirbelsäulendeformitäten Rundrücken, Hohlrücken, Hohlrundrücken und Flachrücken ($p_{ges}=0,764$, $r_{ges}=-0,22$), mit einer pathologischen Einschränkung der Lateralflexion (rechts: $p_{ges}=0,832$, $r_{ges}=-0,28$; links: $p_{ges}=0,863$, $r_{ges}=-0,23$) oder mit einer Haltungsschwäche des Matthiastest ($p_{ges}=0,897$, $r_{ges}=-0,009$).

Der Q-Winkel am Knie korrelierte signifikant mit dem Malleolar- und Epicondylenabstand ($p_{ges}=0,000$, $r_{ges}=0,570$). Die Flexion am Knie zeigte von den Bewegungseinschränkungen des Knies die höchste Korrelation mit dem Abstand eines Genu valgum bzw. varum (links: $p_{ges}=0,074$, $r_{ges}=0,129$; rechts: $p_{ges}=0,073$, $r_{ges}=0,129$). Erst bei den Teilnehmern mit Deformitäten von ≥ 2 cm Abstand korrelierte mit dem Abstand der Knie die Außenrotation (re: $p_{ges}=0,002$, $r_{ges}=-0,291$; li: $p_{ges}=0,013$; $r_{ges}=-0,238$) und die Innenrotation des Knies (rechts: $p_{ges}=0,003$, $r_{ges}=-0,280$; links: $p_{ges}=0,007$, $r_{ges}=-0,258$) signifikant negativ. Eine pathologische Extension zeigte selbst bei schweren Deformitäten von ≥ 5 cm keine signifikante Korrelation (rechts: $p_{ges}=0,475$, $r_{ges}=0,094$; links: $p_{ges}=0,597$; $r_{ges}=0,070$). Das gleiche Ergebnis fand sich im Hüftgelenk bei einer pathologischen Abduktion ($p_{ges}=0,503$, $r_{ges}=0,088$) oder Adduktion ($p_{ges}=0,413$, $r_{ges}=-0,108$).

Die Kategorien der Fussform waren nicht identisch auf den Abstand der Malleolen bzw. Epicondylen verteilt ($p_{ges}=0,001$). Sie korrelierten zwar signifikant mit dem Auftreten von Kniedeformitäten ($p_{ges}<0,001$), allerdings nicht mit dem Malleolarabstand ($p_{ges}=0,735$, $r_{ges}=-0,24$). Erst bei Teilnehmern mit Deformitäten ≥ 5 cm korrelierte die Calcaneusstellung signifikant mit dem intermalleolaren bzw. -condylären Abstand ($p_{ges>5\text{ cm}}=0,018$; $r_{ges>5\text{ cm}}=-0,301$).

Knie deformitäten und Serumcalciumwerte

Das im Serum gemessene Calcium korrelierte nicht signifikant mit dem Malleolar- bzw. Epicondylenabstand ($p_{\text{ges}}=0,377$, $r_{\text{ges}}=-0,67$) in der Gesamtgruppe, allerdings in der Fallgruppe 3 ($p_{\text{F3}}=0,036$, $r_{\text{F3}}=-0,325$). Die Verteilung der Calciumwerte auf den Malleolarabstand ist in der Tabelle dargestellt. In Korrelation zu den weiteren orthopädischen Untersuchungen fanden sich keine signifikanten Relationen.

III.12 Korrelationen mit der motorischen Leistungsfähigkeit

III.12.1 Subjektives Belastungsempfinden und Laborergebnisse

Die subjektive Einschätzung der Belastbarkeit beim Gehen ($p=0,029$, $r=-0,166$) und Rennen ($p=0,035$, $r=-0,161$) korrelierte signifikant mit den Serum-Calciumwerten. Leicht über der Signifikanz lagen die Angaben zur Toleranz gegenüber körperlichen Belastungen ($p=-0,065$, $r=-0,140$). Zur besseren Übersicht ist die Verteilung in folgenden Boxplots dargestellt.

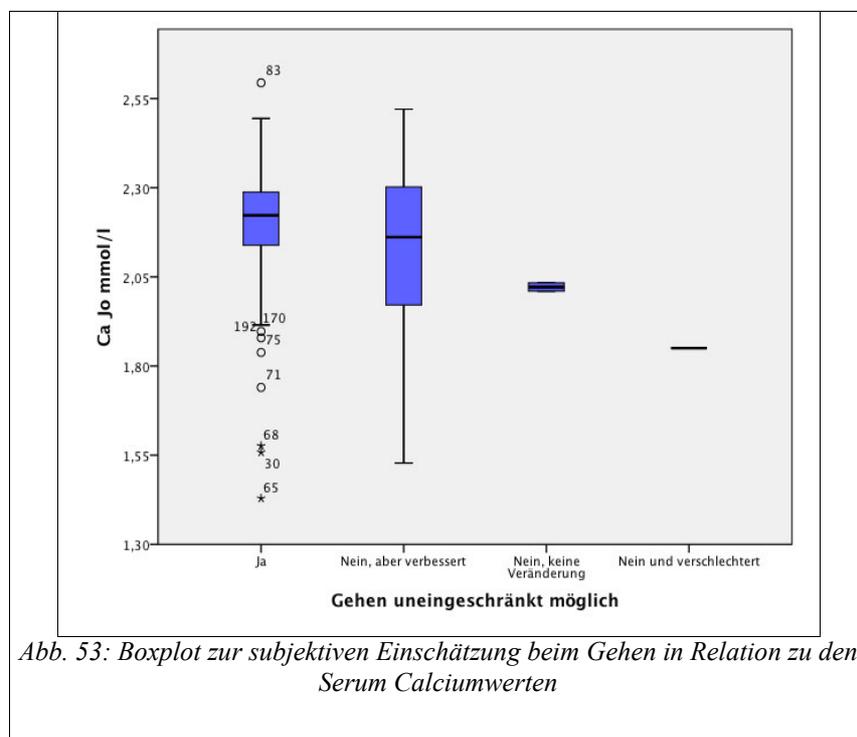
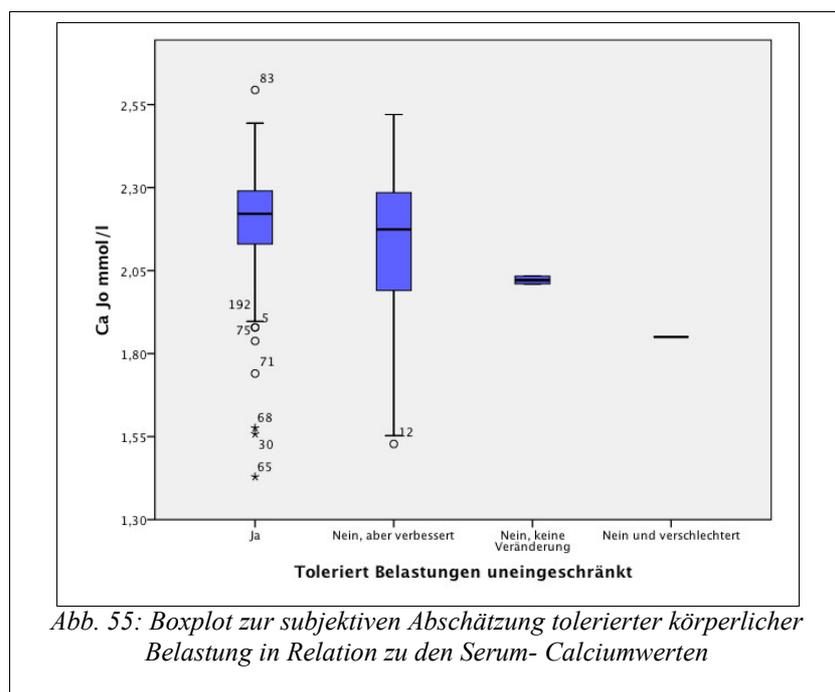
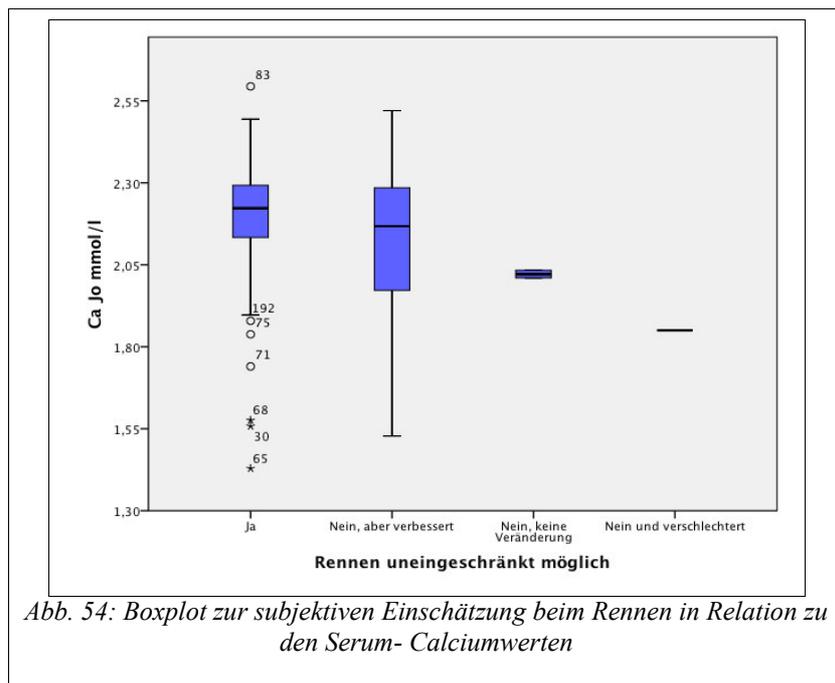


Abb. 53: Boxplot zur subjektiven Einschätzung beim Gehen in Relation zu den Serum Calciumwerten



III.12.2 Motorische Untersuchung und Laborergebnisse

Bei dem motorischem Testverfahren „Stand and Reach“, „Standweitsprung“, „seitliches Hin- und Herspringen“, „rückwärts Balancieren“ und „Einbeinstand“ gab es keine signifikanten Korrelation mit den Calcium im Serum innerhalb der Altersgruppen 1 bis 3 Jahre, 4 bis 7 Jahre, 8 bis 11 Jahre und über 12 bis 20 Jahre. Ausschließlich die Altersgruppe zwischen 12 bis 20 Lebensjahren zeigte bei der Anzahl der Wurfteffer eine signifikante Korrelation ($p_{12-20 \text{ Jahre}}=0,021$, $r_{12-20 \text{ Jahre}}=-0,298$). Teilnehmer im Alter zwischen 8 bis 11 Jahren wiesen beim Einbeinstand ($p_{8-11 \text{ Jahre}}=0,066$, $r_{8-11 \text{ Jahre}}=-0,265$), beim Werfen ($p_{8-11 \text{ Jahre}}=0,060$, $r_{8-11 \text{ Jahre}}=0,270$), beim Standweitsprung ($p_{8-11 \text{ Jahre}}=0,063$, $r_{8-11 \text{ Jahre}}=0,267$) und beim rückwärts Balancieren ($p_{8-11 \text{ Jahre}}=0,060$, $r_{8-11 \text{ Jahre}}=0,270$) fast signifikante Korrelationen auf.

III.12.3 Motorische Untersuchung und Knie deformitäten

Die Schwere der Knie deformitäten ist der aussagekräftigste klinisch-orthopädische Wert in Bezug auf Rachitis. Der Malleolen- bzw. Epicondylenabstand korrelierte signifikant mit den Kontakten beim Einbeinstand ($p_{8-11 \text{ Jahre}} < 0,001$, $r_{8-11 \text{ Jahre}}=0,539$) und mit den Versuchen beim seitlichen Hin- und Herspringen ($p_{8-11 \text{ Jahre}}=0,038$, $r_{8-11 \text{ Jahre}}=-0,288$) in der Altersgruppe 8 bis 11 Jahre. In der Altersgruppe von 4 bis 7 Jahren wurde eine Korrelation beim Einbeinstand von $p_{4-7 \text{ Jahre}}=0,061$, $r_{4-7 \text{ Jahre}}=0,282$ erreicht. Bei den Testverfahren „Zielwerfen“, „Rückwärts Balancieren“, „Stand and Reach“ und „Standweitsprung“ lag keine signifikante Korrelation vor.

III.13 Vergleich in Altersgruppen

Die Altersgruppen der folgenden Auswertungen wurden aus der Aufnahmeuntersuchung übernommen. Teilnehmer von 1 bis 3 Jahren, 4 bis 7 Jahren, 8 bis 11 Jahren und 12 bis 20 Jahren bilden jeweils eine Altersgruppe. Sie wurden innerhalb der Kategorien Anthropometrie und Laborergebnisse miteinander verglichen.

III.13.1 Serumanalyse in Relation zur Kontrollgruppe

Die Serumanalyse wurde in allen Gruppen für das Serumcalcium durchgeführt (vgl. Tab. 41). Die Auswertung für das PTH, 25-Vit-D und 1,25-Vit-D fand nur bei den Fällen und Kontrollen von 2005 statt (vgl. Tab. 42).

Serumcalcium

Das Serumcalcium war in Relation zur Kontrollgruppe in der Fallgruppe 3 in allen Altersgruppen vermindert. Teilnehmer im Alter zwischen 8 und 11 Jahren wiesen hochsignifikant niedrigere Werte auf. Des weiteren wies diese Gruppe die höchste Varianz auf. Weder in der Fallgruppe 1 noch in der Fallgruppe 2 traten signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe auf (vgl. Tab. 40).

Variablen	Serumcalcium (mmol/l)		
	N	Median	p-Wert
Altersgruppe 1-3 Jahre			
Kontrollgruppe	1	1,85	-
Fallgruppe 1	1	2,18	-
Fallgruppe 2	1	2,13	-
Fallgruppe 3	9	2,23(1,95/2,28)	-
Altersgruppe 4-7 Jahre			
Kontrollgruppe	20	2,22(2,00/2,29)	-
Fallgruppe 1	10	2,16(2,12/2,28)	0,961
Fallgruppe 2	2	2,01(1,73/-)	0,829
Fallgruppe 3	21	2,00(1,88/2,26)	0,388
Altersgruppe 8-11 Jahre			
Kontrollgruppe	20	2,27(2,17/2,32)	-
Fallgruppe 1	20	2,22(2,14/2,36)	0,998
Fallgruppe 2	4	2,26(2,12/2,29)	0,982
Fallgruppe 3	5	1,97(1,69/2,28)	0,004
Altersgruppe 12-20 Jahre			
Kontrollgruppe	36	2,17(2,14/2,28)	-
Fallgruppe 1	15	2,23(2,01/2,31)	1,000
Fallgruppe 2	3	2,12(2,09/-)	0,915
Fallgruppe 3	7	2,16(1,88/2,36)	0,558
Median (25./75. Perzentile)			

Tab. 40: Vergleich von Serumcalcium Fälle/ Kontrollen nach Altersgruppen

Weitere Laborwerte

Im Vergleich zu den Kontrollen lag der Median für PTH in den Fallgruppen 1 und 2 in den Altersgruppen bis 11 Jahren erhöht vor. Die größte Abweichung wurde in der Fallgruppe 2 in der Altersgruppe von 8 bis 11 Jahren ($p_{F2:8-11 \text{ Jahre}}=0,064$) gemessen. In der Altersgruppe von 12 bis 20 Jahren näherten sich die PTH-Werte der Fälle an denen der Kontrollen an ($p_{12-20 \text{ Jahre}}=1,000$). In allen Altersgruppen lag ein erhöhter 1,25(OH)D- und 25(OH)D-Spiegel vor. In der Fallgruppe 1 und der Kontrollgruppe sank die 1,25(OH)-Konzentration mit zunehmenden Alter, während sie in der Fallgruppe 2 zunahm.

Variablen	Alter (y)	Kontrollgruppe		Fallgruppe 1			Fallgruppe 2		
		N	Median	N	Median	p-Wert	N	Median	p-Wert
Serum PTH (pmol/l)	1-3	0	-	1	36,8	-	0	-	-
	4-7	4	7,3(5,4/10,4)	8	13,0(7,3/22,5)	0,126	1	6,2	-
	8-11	2	6,7(4,8/-)	16	12,0(7,2/19,5)	0,206	4	15,7(10,3/27,5)	0,064
	12-20	4	10,9(7,6/14,7)	11	10,7(6,3/25,4)	1,000	4	9,4(7,3/13,5)	1,000
Serum 25-Vit D (nmol/l)	1-3	0	-	1	37,0	-	0	-	-
	4-7	4	56,0(50,5/57,8)	8	46,0(39,3/57,3)	0,268	1	71,0	-
	8-11	2	50,5(49,0/-)	16	48,4(42,5/57,8)	0,398	4	47,5(37,8/59,5)	0,481
	12-20	4	50,5(47,5/60,3)	11	41,0(36,0/51,0)	0,102	4	57,5(48,8/72,3)	0,564
Serum 1,25-Vit D (pmol/l)	1-3	0	-	1	398,0	-	0	-	-
	4-7	4	387,5(303,8/409,8)	8	336,0(264,5/450,3)	0,734	1	328,0	-
	8-11	2	266,0(265,0/-)	16	305,5(247,3/402,0)	0,399	4	495,0(362,5/617,0)	0,064
	12-20	4	263,0(202,0/403,5)	11	284,0(182,0/370,0)	0,896	4	352,5(209,8/518,5)	0,564
Median (25./75. Percentile)									

Tab. 41: Vergleich der Laborergebnisse der Fallgruppe 1 & 2 in Relation zu den Kontrollen anhand der Altersgruppen

III.13.2 Vergleich der Altersgruppen der Kontrollgruppe von '05 und '07

Anhand der Daten von Dr. Emmert wurde die Zusammensetzung der Altersgruppen der Kontrollen von 2005 mit den eigenen Werten verglichen. Dabei waren die jüngste und älteste Altersgruppen knapp unter der Signifikanzgrenze älter als in 2005 ($p_{ges}=0,059$ bzw. $p_{ges}=0,053$). Dem entsprechend wurden signifikant höhere Werte bei den anthropometrischen Werten wie Körpergröße ($p_{ges}=0,021$), Kopfumfang ($p_{ges}=0,017$) und Gewicht ($p_{ges}=0,026$) gemessen. Die dazugehörigen Z-Scores zeigten keinen signifikanten Unterschied (vgl. Tab. 42).

Variablen	Kontrollgruppe 2005				Kontrollgruppe 2007	
	Alter (y)	N	Median	N	Median	p-Wert
Anthropometrie						
Alter in Jahren	1-3	18	2,0(1,75/3,0)	4	3	0,059
	4-7	15	6,0(4,0/6,0)	21	5,0(4,0/6,0)	0,505
	8-11	23	9,0(9,0/11,0)	20	10,0(8,3/11,0)	0,715
	12-20	25	13,0(12,5/15,5)	36	15,0(13,0/16,0)	0,053
Gewicht (kg)	1-3	18	12,0(10,5/13,5)	4	14,8(13,3/15,9)	0,026
	4-7	15	16,5(15,5/18,0)	21	17,0(15,0/19,3)	0,519
	8-11	23	24,5(22,0/29,0)	20	23,5(21,0/28,4)	0,670
	12-20	25	36,5(32,8/41,8)	36	40,2(34,4/49,9)	0,118
Körpergröße (cm)	1-3	18	83,0(75,4/86,2)	4	89,5(85,6/92,6)	0,021
	4-7	15	104,0(100,0/106,0)	21	100,0(95,3/108,9)	0,450
	8-11	23	124,0(114,5/131,7)	20	121,3(115,8/130,3)	0,495
	12-20	25	141,0(135,8/148,8)	36	147,5(138,8/155,0)	0,075
Kopfumfang	1-3	17	48,0(46,0/48,8)	4	48,3(48,0/50,4)	-
	4-7	15	50,0(48,5/51,0)	21	50,0(49,0/51,0)	0,528
	8-11	23	52,0(50,3/52,5)	20	51,6(51,0/52,0)	0,912
	12-20	25	53,3(51,0/54,0)	36	54,0(52,8/55,4)	0,017
MUAC	1-3	17	14,5(14,3/16,0)	4	16,3(15,5/17,0)	-
	4-7	15	16,0(15,0/16,2)	21	16,5(15,0/17,0)	0,105
	8-11	23	18,0(16,5/19,5)	20	18,0(17,0/19,0)	0,714
	12-20	25	20,5(19,0/22,4)	36	22,1(21,5/24,0)	0,002
BMI	1-3	18	17,2(16,2/18,4)	4	18,5(17,4/19,2)	0,173
	4-7	15	15,2(14,5/16,6)	21	16,6(15,4/17,5)	0,045
	8-11	23	15,6(14,8/17,6)	20	15,9(15,0/17,3)	0,922
	12-20	25	18,1(16,9/19,3)	36	18,2(17,3/20,2)	0,288
Z-Scores						
BMI-for-age	1-3	17	1,10(0,45/1,80)	4	2,07(1,32/2,51)	0,073
	4-7	15	-0,13(-0,63/0,81)	21	0,79(0,07/1,52)	0,058
	8-11	23	-0,50(-1,36/0,57)	20	-0,32(-0,93/0,37)	0,798
	12-20	25	-0,52(-1,29/0,24)	36	-0,37(-0,87/-0,11)	0,971
Weight-for-age	1-3	17	-0,75(-1,48/0,05)	4	0,22(-0,66/0,98)	0,107
	4-7	15	-1,36(-1,65/-0,46)	21	-0,56(-1,39/0,09)	0,178
	8-11	15	-1,09(-2,67/-0,11)	13	-1,23(-2,22/-0,89)	0,519
Height-for-age	1-3	18	-2,13(-3,43/-1,27)	4	-1,79(-2,83/-0,72)	0,469
	4-7	15	-1,78(-2,17/-1,15)	21	-1,79(-2,77/-0,66)	0,712
	8-11	23	-1,80(-2,60/-0,72)	20	-2,07(-2,90/-1,67)	0,247
	12-20	25	-2,23(-2,71/-1,53)	36	-2,12(-2,92/-1,09)	0,587
HC-for-age	1-3	17	-0,36(-0,94/0,58)	4	-0,55(-1,00/0,65)	-
	4-7	7	-1,16(-1,51/0,82)	14	0,30(-0,35/0,80)	0,117
MUAC-for-age	1-3	17	-0,32(-0,97/-1,37)	4	0,36(-0,22/0,94)	-
	4-7	7	-0,53(-0,91/-0,17)	14	-0,20(-0,98/0,11)	0,550

Median (25. / 75. Percentile)
 HC= Head-circumference (Kopfumfang)
 MUAC= Mid-upper-arm-circumference (mittlerer Oberarmumfang)
 „-“= Berechnung nicht möglich
 P-Wert= In Relation zur Kontrollgruppe

Tab. 42: Vergleich der anthropometrischen Daten der Kontrollgruppe von 2005 und 2007 nach Altersgruppen

IV. Diskussion

Die Auswertung orientierte sich an der Einteilung der Intervention- und Kontrollgruppen des vorherigen Doktoranden Dr. Emmert (Emmert, 2010). Die Intervention bestand aus einer dreimonatigen Substitution von Calciumcarbonat und Calcitriol (Fallgruppe 1; F₁) bzw. Calciumlaktat (Fallgruppe 3; F₃). Symptomatische Kinder, die die Therapie nicht wahrnahmen, bildeten die Fallgruppe 2 (F₂).

IV.1 Reflexion der Methoden

IV.1.1 Nachsorgeuntersuchungen

Der Verlauf der Therapie konnten aufgrund der lückenhaften Dokumentation der Nachsorgeuntersuchungen nur eingeschränkt analysiert werden. Am häufigsten wurden die Blutwerte in 135 von 150 Fällen festgehalten. Hingegen wurde die klinische Untersuchung stark vernachlässigt. Zum Beispiel lag bei nur 2 von 150 Fällen der aussagekräftigste klinische Parameter, der Abstand zwischen den Malleolen bzw. den Epikondylen vor. Insgesamt schien das Team vor Ort mit der umfangreichen Dokumentation überfordert.

Daraus resultierten Lösungsvorschläge mit dem Ziel, die Qualität der Arbeit vor Ort sicherzustellen, eine Herausforderung, vor der auch andere medizinische Projekten in Afrika standen (Harding, 2005; Cibulskis, 2011). So wurde der Untersuchungsbogen von geschätzten 10 Seiten auf 1 Seite mit den wichtigsten Werten reduziert, der zuständige Mitarbeiter in die bewährte Excel-Dokumentation der Abschlussuntersuchung eingearbeitet und Termine zur Ausgabe von Calcium regional organisiert.

IV.1.2 Der Abschlussuntersuchung

Die Planung und Logistik profitierte von den Erfahrungen des vorherigen Doktoranden sowie von eigenen Innovationen. So ist die hohe Teilnehmerzahl dem Aufsuchen der

Kinder vor Ort zu verdanken. Dieses Vorgehen gewährte eine Teilnahme unabhängig von logistischen und finanziellen Mittel der Familien (Emmert, 2010). Bisher bevorzugten Rachitisstudien aus Nigeria die logistisch einfachere Variante, die Vorstellung der Kinder in der Ambulanz (Thacher, 1999; Oramasonwu, 2008). Dies wäre in Anbetracht der Wohnverhältnisse des Gbagyi-Stammes sowie im Hinblick auf die mangelnde Infrastruktur nicht möglich gewesen. Des weiteren gewährte die straffe Einsatzplanung sowie der Transport des Untersuchungsmaterials im Fluggepäck eine effiziente Nutzung der finanziellen Ressourcen.

Die Untersuchung und der Fragebogen wurden an die Gegebenheiten möglichst gut angepasst. Inwieweit das erwartungsorientierte Antwortverhalten bei der Anamnese eine Rolle spielte wurde bei den Fragen nach Schmerzen und Nebenwirkungen nicht bestimmt. Bei den Angaben zu Pausenzeiten fiel ein deutlicher Unterschied zu den berechneten Werten auf.

Bei den klinischen Untersuchungen wurde im Vorfeld darauf geachtet, möglichst viel Praxiserfahrung zu sammeln. Während der Durchführung der Abschlussuntersuchung befand sich der Autor im ersten klinischen Semester und war alleine vor Ort. Um einen möglichst hohe Qualität der Untersuchungen zu gewähren nahm der Autor für die orthopädischen Untersuchung die Unterstützung von Prof. Dr. Raab vom König-Ludwig Haus wahr, für die Blutproben wurde eine Woche auf der infektiologischen Abteilung der Universität Würzburg sowie für die Laboranalyse bei dem Team des Missionsärztlichen Instituts hospitiert.

Bei der Durchführung der Untersuchung konnte in den vorgefunden Lokalitäten teilweise die Privatsphäre nicht sicher gewährt werden. So musste aufgrund der offenen Untersuchungslokalitäten bei einigen älteren Mädchen auf Teilbereiche der Untersuchung verzichtet werden. Der Motoriktest profitierte einerseits bei der Durchführung von den Gegebenheiten. So wurden schüchterne oder unmotivierte Kinder durch ihre Familien- und Stammesangehörigen unterstützt. Andererseits stimmte das Versuchsmaterial aufgrund der lokalen Anforderungen und den Bestimmungen des Fluggepäckes nicht immer mit den Vorgaben der PAKT-Studie überein (Roth, 2010).

Verglichen mit dem Versuchsaufbau der PAKT-Studie scheint der Versuchsaufbau in Nigeria die Kinder eher zu benachteiligen.

Die kindergerechte Gestaltung der Untersuchung und die Aufklärung der Bevölkerung mit Hilfe des Theaterstückes fanden bei den Dorfbewohnern großen Anklang. Der Verbreitung eines falschen Krankheitsverständnisses, wie beispielsweise die Auffassung die Europäer würden die Blutproben missbrauchen, oder des Aberglaubens, die Rachitis sei Ursache eines Dämons, wurde so erfolgreich entgegengewirkt.

IV.2 Studienpopulation

Die Besprechung der Studienpopulation wird zur besseren Übersicht in die Kinder mit Rachitis mit erfolgter Therapie (Fallgruppe 1 und 3) und die Kinder mit Rachitis ohne wahrgenommene Therapie unterteilt (Fallgruppe 2).

IV.2.1 Die Fallgruppe 1 und 3

Geschlechtsverteilung

Eine Prädisposition für Rachitis aufgrund des Geschlechts ist nicht eindeutig belegt. Eine Studie aus den 70ern folgte aus ihren Ergebnissen eine höhere Empfänglichkeit des männlichen Geschlechts für Rachitis (75 %) (Laditan, 1975). Bei einer Studie zur Prävalenz der Rachitis bei 4866 Kindern in Ilesa, Süd-West-Nigeria, waren 58 % der symptomatischen Kinder männlich (Oginni, 2003). Hingegen zählten zu den 278 Teilnehmern einer Studie in Jos 157 Mädchen (56,5 %) (Thacher, 2002). Die Geschlechtsverteilung einer weiteren Studie aus Jos mit 123 Teilnehmern sowie aus Ile-Ife wies ebenfalls einen höheren Frauenanteil auf (55,3 %; 52 %) (Thacher, 2000; Oginni, 1996).

An der vorliegenden Studie nahmen insgesamt mehr weibliche Probanden teil (60 %). Die Frauenquote der Fallgruppe 1 betrug 62 %, der Fallgruppe 3 67,3 %. Die Verteilung

des Geschlechts innerhalb der Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander ($p_{F1-K}=0,560$, $p_{F3-K}=0,228$, $p_{F3-F1}=0,579$). Eine ähnliche Aufteilung wurde bei der Aufnahmeuntersuchung ermittelt (Emmert, 2010). Somit entsprach insgesamt die Geschlechtsverteilung der aktuellen Studienlage.

Insgesamt stimmt die Geschlechtsverteilung mit anderen Studien aus Nigeria überein. Eine signifikante geschlechtsspezifische Häufung kann wie in den vorherigen Studien ausgeschlossen und in der weiteren Ausarbeitung vernachlässigt werden.

Anthropometrie

Die Vitalparameter wurden als „Z-Scores“ in Relation zu geschlechtsspezifischen Normwerten der WHO gesetzt. Somit können die Werte der männlichen und weiblichen Teilnehmer gemeinsam besprochen werden.

Die anthropometrischen Daten der Kinder wiesen auf eine allgemeine Unterernährung hin. Wie in der Aufnahmeuntersuchung befanden sie sich in allen Kategorien unterhalb der Durchschnittswerte der WHO (Thacher, 1999). Dabei sanken die Referenzwerte mit zunehmendem Alter der Kinder. Die Z-Scores für „Weight-for-age“ lagen wie in Studien aus Jos oder bei den Daten von Dr. Emmert relativ erniedrigt vor (Thacher, 1999; Graff, 2004; Emmert, 2010), ein weiteres Indiz für die unzureichende Ernährung. Im Verlauf glichen sich diese in der Fallgruppe 1 fast an denen der Kontrollen an (Emmert, 2010). Hingegen lagen die Werte der Fallgruppe 3 ähnlich wie bei den unbehandelten Kindern 2005 deutlich unterhalb der Kontrollwerte (Thacher, 2010).

Die Verbesserung der anthropometrischen Werte der Fallgruppe 1 widerspricht einer allgemeinen intestinalen Malabsorption, da bis auf eine Calcium- und Vitamin-D-Substitution keine weitere Veränderung in der Ernährung vorgenommen wurde. So wurde in einer Fall-Kontroll-Studie in Nigeria mit 28 symptomatischen Kindern eine signifikant verringerte Größe, ein geringeres Gewicht, jedoch kein signifikanter Unterschied in der fett freien Masse der Kindern mit Rachitis festgestellt (VanderJagt,

2001). Bei einer weiteren Messung in Nigeria zur Ermittlung der intestinalen Calciumabsorption von Kindern mit Rachitis unterschieden sich die Werte nicht von den Kontrollen (Thacher, 2010).

Die deutlichste Abweichung der Z-Scores zeigte sich im Bereich „Height-for-age“. Hier bestand eine signifikante Verminderung in Relation zu den Kontrollen ($p_{F1}=0,001$, $p_{F2}<0,000$). Dies ist durch die relative Verkleinerung der Körpergröße durch die stark verbogenen Beine ersichtlich. Daraus resultierte eine signifikante Erhöhung des Z-Scores „BMI-for-age“ verglichen mit den gesunden Kontrollen ($p_{F1}=0,001$, $p_{F3}<0,001$). Derselbe Zusammenhang wurde in der Aufnahmeuntersuchung ($p<0,001$) und in Jos beobachtet (VanderJagt, 2001; Emmert, 2010). Im Laufe der Therapie verbesserten sich die Z-Scores „BMI-for-age“ und „Height-for-age“ altersabhängig. Nach der Therapie bestand bei den Teilnehmer im Alter von 12 bis 20 Jahren weiterhin für „BMI-for-age“ ($p_{05}=0,012$, $p_{07}=0,010$) und für „Height-for-age“ ($p_{05}=0,001$, $p_{07}=0,001$) eine signifikante Differenz. Hingegen verbesserten sich die Teilnehmer der Altersgruppen von 4 bis 7 und 8 bis 11 Jahre, und es lag in diesen Bereichen keine Signifikanz zu den Kontrollen vor. Auch bei anderen Formen der Unterernährung wird ein vermindertes Körperwachstum besonders gut im Kindesalter nachgeholt (Golden, 1994).

IV.2.2 Die Fallgruppe 2

Ergebnisse über den Verlauf von Fällen, die an der Therapie nicht teilnahmen, wurden in der Literatur nicht gefunden. In der vorliegenden Studie traf das für die 12 Teilnehmer der Fallgruppe 2 zu. Hier fielen bei ähnlichen Gewichtsverhältnissen höhere Ausgangswerte für das Längen- und Muskelwachstum auf als bei den behandelten Teilnehmer der Fallgruppe 1. In Relation zu den Kontrollen waren in beiden Fallgruppen die Z-Scores „Height-for-age“ und „Weight-for-age“ erniedrigt, der Z-Score „MUAC-for-age“ erhöht. Jedoch befand sich vor der Therapie sowohl der Z-Score „MUAC-for-age“ als auch „Height-for-age“ über den Ausgangswerten der Fallgruppe 1 (Emmert, 2010). Nach der Therapie fand sich noch ein erhöhter Wert für „Height-for-age“. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die anthropometrischen Werte der Teilnehmer mit Rachitis für eine allgemeine Unterernährung sprechen. Unter Therapie glichen sich diese in Relation zu den Kontrollen an, vor allem in den Altersgruppen unter 11 Jahren. Die Kinder, die trotz Symptomatik die Therapie nicht wahrnahmen, besaßen zuvor bessere Werte für das Längen- und Muskelwachstum. Ohne Therapie erzielten sie geringere Fortschritte.

IV.3 Therapie

Bei den Ergebnissen der Intervention gilt es zu beachten, dass auf eine Placebogruppe verzichtet wurde. Aus ethischen Gründen war dies nicht möglich.

IV.3.1 Nebenwirkungen und weitere Beschwerden

Die symptomatischen Teilnehmer gaben weder das Auftreten von Nebenwirkungen noch das Vorliegen von weiteren Beschwerden häufiger an als ihre gesunden Kontrollen. Beispielsweise wurden gastrointestinale Beschwerden, die häufigste Nebenwirkung einer Calciumsubstitution, bei den Fällen und Kontrollen gleichermaßen selten angegeben (Straub, 2007). Auch in anderen Studien aus Nigeria, die Calciumcarbonat, Vitamin D oder Calciumlactat in einer ähnlichen Dosierung substituierten, verursachte die Therapie sehr selten Nebenwirkungen (Thacher, 1999; Oginni, 2003).

Bei der Aufnahmeuntersuchung litten Kinder mit Rachitis noch deutlich häufiger an Fieberepisoden ($p=0,076$), ähnlich wie in einer Studie in Äthiopien (Muhe, 1997; Emmert, 2010)). Im Verlauf der Therapie wurden diese nicht mehr angegeben ($p_{FI}=0,417$). Während der ersten Untersuchungen fiel bei einigen der Kinder mit Rachitis ein geblähter Bauch auf. Nach Angaben des nigerianischen Kinderarztes Dr. Agbi wird er in der Gegend durch Infektionen mit Helminthen verursacht. Zur objektiveren Evaluation wurde der mittlere Bauchumfang bei allen weiteren Teilnehmern gemessen. Innerhalb der Altersgruppe von 4 bis 7 Jahren korrelierte der

Bauchumfang bei 50 Kindern (13 Kontrollen, 37 Fälle) signifikant positiv mit dem Abstand der Malleoli bzw. Epicondylen ($p_{4-7 \text{ Jahre}}=0,048$). Eine hohe Prävalenz von Wurmerkrankungen erwähnte auch Dr. Emmert in seiner Ausarbeitung (Emmert, 2010). Jedoch wird ein Zusammenhang zwischen Helminthen und einem reduzierten Serumcalcium in der Literatur nicht beschrieben.

IV.3.2 Unterbrechung der Therapie

Die Einnahme der Supplemente fand bei 72 % der Teilnehmer nicht ohne Unterbrechung statt. Nach den Terminen der Medikamentenausgabe pausierten 39 von 50 Teilnehmer die Therapie für durchschnittlich ca. 26 Tage. Dabei wird davon ausgegangen, dass den Teilnehmern bis zum vorgegebenen Untersuchungstermin plus zwei Tagen ausreichend Medikamente ausgehändigt wurden. Bei der Befragung gaben hingegen nur 9 Teilnehmer Unterbrechungen der Therapie an.

Die Compliance der Kinder korrelierte signifikant positiv mit zunehmenden Alter ($p=0,036$), sowie dem Auftreten von Muskelkrämpfen ($p=0,026$) und Schmerzen ($p=0,025$). Muskelkrämpfe und Beinschmerzen führten möglicherweise zu einem starken subjektiven Leidensdruck. Folglich erhöhte sich die Motivation zur Therapie bei schwereren Fällen.

In einer Studie in Westnigeria gaben alle 27 Teilnehmer nach einem Monat Substitution von Calciumlaktat (2,7 g/d) keine Schmerzen mehr in den Beinen an (Oginni, 2003). Der verringerte Leidensdruck der Patienten könnte in der vorliegenden Studie eine Erklärung für ihre häufig verspätete Wiedervorstellung sein. Andere Studien erzielten durch die Verteilung der Medikamente für die komplette Behandlungsperiode eine höhere Compliance. Für weitere Interventionen wäre zum Beispiel die Mitgabe der vollständigen Therapie mit anschließender Kontrolle anhand eines individuellen Codes auf der Verpackung zu überlegen.

Die Compliance lag bei einer Studie aus Jos mit 123 Kinder, die mit Calcium, Vitamin D oder einer Kombination aus beiden substituiert wurden, zwischen 92 und 96 %

(Thacher, 1999). Eine weitere Studie mit 12 Patienten erreichte eine Compliance zwischen 82 und 96 % (Oramasionwu, 2008). In beiden Studien fand die Auswahl der Teilnehmer in der Ambulanz und nicht, wie in der vorliegenden, vor Ort in den Dörfern statt. Hier stellte die weite Entfernung zur Ambulanz sowie die schlecht ausgebauten Verkehrswege für die Eltern große logistische und finanzielle Hürden dar (Emmert, 2010). Diese Hindernisse waren wahrscheinlich die Hauptursache für die verspäteten Vorstellungstermine. Dafür spricht auch die mit den anderen Studien vergleichbare Compliance zur Beendigung der Therapie von 80 %.

IV.4 Blutanalyse

IV.4.1 Blutwerte der Abschlussuntersuchung

Blutwerte des Vitamin D Stoffwechsels

Der niedrige 25(OH)D Spiegel, die erhöhten 1,25(OH)D-Werte, die erhöhten PTH-Werte und die Hypocalcämie in der Fallgruppe 3 stimmen mit den Resultaten einer Calciummangel-Rachitis in anderen Studien überein (Pettifor, 1978; Okonofua, 1991; Oginni, 1996; Thacher, 1997; Thacher, 2000). Die Ergebnisse bestätigen die These von Dr. Emmert, dass Rachitis in Kaduna vor allem durch einen Calciummangel bedingt ist (Emmert, 2010).

Dem widersprechen drei nigerianische Studien mit der These einer vorliegenden Vitamin-D-Mangel-Rachitis, ohne das Vitamin D im Serum bestimmt zu haben (Laditan, 1975; Ekanem, 1995; Agaja, 2001). Hingegen sprechen sich die Studien aus Nigeria, in denen die Vitamin D-Werte bestimmt wurden, gegen einen Vitamin-D-Mangel als primäre Ursache der Rachitis in Nigeria aus (Oginni, 1996; Pfitzner, 1998; Thacher, 1999; Pettifor, 2008; Thacher, 2010; Emmert, 2010).

So kam Oginni bei seinen Untersuchungen zu dem Resultat, dass ein Vitamin-D-Mangel nur der Schwere der Rachitis beisteuert, sie aber nicht verursacht (Oginni,

1996). Ein zusätzlicher Vitamin-D-Mangel scheint auch in der vorliegenden Studie den Krankheitsverlauf und die Therapie der Rachitis negativ zu beeinflussen. Bei den Kindern mit Knie deformitäten (Genu valgum bzw. varum ≥ 2 cm) lag im Vergleich zu den Kindern ohne Knie deformitäten ein signifikant niedrigeres Serumcalcium ($p_{\text{Genu} \geq 2 \text{ cm}}=0,019$) und ein signifikant höheres PTH vor ($p_{\text{Genu} \geq 2 \text{ cm}}=0,045$). Erst bei schweren Knie deformitäten ab einem Abstand von 9 cm war der 25(OH)D-Spiegel signifikant niedriger als bei Kindern ohne Knie deformitäten. Jedoch wurde nur bei insgesamt zwei Kindern eine 25(OH)D-Konzentration unter dem von Pettifor empfohlenen Grenzwert (25 nmol/l) für eine Vitamin-D-Mangel-Rachitis gemessen (Pettifor, 2008). Beide Kinder wiesen ein Genu valgum bzw. varum von über 9 cm auf.

Der normwertige Mittelwert von 46 nmol/l bei den Kinder mit Knie deformitäten ≥ 9 cm steht im Widerspruch zu einem Vitamin-D-Mangel als primäre Ursache. Auch führte ein grenzwertiger 25(OH)D-Spiegel bei einem Teilnehmer nicht zu den pathologischen Knie deformitäten. Bereits 2005 wurde bei ihm ein niedriger Vitamin-D-Spiegel dokumentiert (Emmert, 2010).

Insgesamt wiesen die Ergebnisse der Studie auf eine große individuelle Varianz des 25(OH)D-Stoffwechsels hin. So lag der gemessene 25(OH)D-Spiegel der Fälle zwischen 17 und 93 nmol/l. Die Ergebnisse von Dr. Emmert widerlegen die Annahme einer unterschiedlichen Ernährung als Ursache (Emmert, 2010). Nach Ergebnissen von Thacher scheint eine für Afrika typische phytatreiche Ernährung die Calciumaufnahme nicht signifikant zu beeinflussen (Thacher, 2010). Weitere Studien aus Nigeria wiesen bei Kindern mit Rachitis eine hohe fraktionelle Calciumabsorption nach (Graff, 2004; Thacher, 2010).

Neben den Umweltfaktoren könnte auch eine genetische Prädisposition den gemessenen Vitamin-D-Mangel hervorrufen. So wurde ein genetischer Defekt der 25-Hydroxylierung als Ursache der Rachitis in einer nigerianischen Familie veröffentlicht (Casella, 1994). Untersuchungen der VDR-Gene ergaben ein signifikant erhöhtes Vorkommen des FF-Allels (Fischer, 2000), für das jedoch nur ein positiver Einfluss auf die Mineralisation der Knochen publiziert wurde (Abrams, 2005). Dr. Emmert schloss

eine einheitliche genetische Prädisposition bei den Kindern in Kaduna anhand von Stammbäumen aus (Emmert, 2010).

Auch die Sonnenlichtexposition, die sich nach Heany stärker als die nutritive Calciumaufnahme auf den 25(OH)D-Spiegel auswirkt, stimmt bei den Kontrollen und Fällen überein (Heany, 2003). Wie in der Aufnahmeuntersuchung 2005 wurde die Sonnenlichtexposition nicht evaluiert, müsste aber allein durch die Mithilfe in der Landwirtschaft und bei der spärlichen Bekleidung mehr als ausreichend sein (Emmert, 2010). In einer Studie aus Jos, die die Sonnenlichtexposition erfasste, wurde auch kein signifikanter Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen ermittelt (Thacher, 2000). Eine starke Variation der Vitamin D Spiegel trotz ausreichender Sonnenlichtexposition wurde auch bei Surfern auf Hawaii nachgewiesen. Bei Surfern, die sich mindestens 15 Stunden dem Sonnenlicht aussetzten, variierte der 25(OH)D-Spiegel zwischen 27 nmol/l und 177 nmol/l (Hollis, 2007). In zwei weiteren Studien stieg der 25(OH)D-Spiegel unterschiedlich stark nach derselben Vitamin-D-Substitution an (Heaney, 2003, Aloia, 2008).

Neben der Calciumaufnahme spielt nach Thacher die Rasse, das Alter, der Körperfettanteil und verschiedene genetische Faktoren eine wichtige Rolle für den Vitamin-Spiegel (Thacher, 2011). Diese Faktoren korrelierten in der vorliegenden Studie nicht signifikant mit der 25(OH)D-Konzentration. Ein Calciummangel alleine führt allerdings auch nicht zwanghaft zu einem rachitischen Krankheitsbild. In der vorliegenden Studie hatten 7 Fälle und 6 Kontrollen ein Serumcalcium von $<2,00$ mmol/l ohne pathologische Kniedeformitäten (Abstand ≤ 2 cm). Dies unterstützt die These, dass in Nigeria eine calciumarme Ernährung in Kombination mit mehreren weiteren Faktoren erst zum Ausbruch der Rachitis führt (Thacher, 2000; Emmert, 2010).

Vergleich der Blutwerte anhand der Altersgruppen

Die deutlichste Differenz zwischen den Blutwerten der Fälle und der Kontrollen bestand

in der Altersgruppe zwischen 8 bis 11 Jahren. In diesem Altersbereich steigt der Calciumbedarf auf seinen Höchstwert von 1,300 mg an (Craciari, 2008). Erst in der ältesten Altersgruppe von 12 bis 20 Jahren sank der PTH-Spiegel der Fallgruppe 1 und 2 auf das Niveau der Kontrollen. Dies kann zum einen durch den abnehmenden Calciumbedarf und zum anderen durch die erhöhte absolute Calciumaufnahme bei zunehmenden Grundumsatz erklärt werden (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2011).

Auffallend in der vorliegenden Studie war die Fallgruppe 2. Hier lag in der Altersgruppe von 8 bis 11 Jahren ein fast signifikant erhöhter 1,25(OH)D- und PTH-Spiegel vor. Trotzdem zeigte die 25(OH)D-Konzentration keine deutlich niedrigeren Werte. Dies lässt bei gleicher Ernährungsweise und Sonnenlichtexposition eine Kompensation des Calciummangels durch eine erhöhte individuelle Vitamin D Synthese vermuten.

IV.4.2 Vergleich zwischen der Eingangs- und Abschlussuntersuchung

Fallgruppe 1 versus Fallgruppe 2

In der Fallgruppe 1 und 2 lagen die Ausgangswerte für Calcium im unteren Drittel des Normbereichs, die für PTH ($MW_{F1}=12,0$ pmol/l, $MW_{F2}=11,25$ pmol/l) waren leicht erhöht. Im Vergleich zu den Eingangswerten verbesserte sich der Serumwert für Calcium ($p_{F1}<0,001$, $p_{F2}=0,012$) und PTH ($p_{F1}<0,001$, $p_{F2}=0,018$) signifikant, stärker in der Fallgruppe 2 als in der Fallgruppe 1. Dabei erzielten die Kinder der Fallgruppe 1 höhere Ausgangswerte für das Serumcalcium ($MW_{F1}=2,21$ mmol/l, $MW_{F2}=2,18$ mmol/l).

In der Kontrollgruppe befand sich der Calciumwert im Durchschnitt leicht über dem der Fallgruppen ($Median_K=2,22$ mmol/l). Der PTH-Wert lag niedriger, aber noch über den Normbereich ($MW_K=8,82$ pmol/l). Im Vergleich zu 2005 verbesserte sich auch in der Kontrollgruppe der PTH-Wert signifikant ($p_K=0,028$). Insgesamt lagen die Calcium- und

PTH-Werte der Kontrollen niedriger, als in einer Studie aus Jos und höher als in einer Studie aus Ile-Ife (Oginni, 1996; Thacher, 2000).

In der Studie aus Jos wurden nach einer 3-monatigen Therapie vergleichbare Ergebnisse erzielt. Die Calciumwerte verbesserten sich sowohl nach einer Therapie mit Calciumcarbonat 1000 mg/d als auch nach einer Kombinationstherapie mit Vitamin D. Nach 3 Monaten stieg der Calciumspiegel von $<2,00$ mmol/l auf $2,20$ mmol/l und nach 6 Monaten auf $\geq 2,25$ mmol/l (Thacher, 1999). In einer weiteren Studie verbesserte sich das Serumcalcium von $MW=2,18 \pm 0,18$ mmol/l auf $MW=2,38 \pm 0,15$ mmol nach einer 3-monatigen Therapie mit 1000 mg/d Calciumcarbonat. Der PTH-Wert lag nach 3 Monaten im Durchschnitt niedriger ($5,83$ pmol/l) als in der vorliegenden Studie (Thacher, 1999). Schon in der Aufnahmeuntersuchung war der PTH-Wert in Relation zu Studien aus Jos und Ile-Ife erhöht (Emmert, 2010). Wie bei den Kindern in Kaduna unterschieden sich nach der Therapie die Calciumwerte der Fälle und Kontrollen nicht mehr signifikant (Thacher, 1999).

Das gemessene 25(OH)Vit-D war in beiden Fallgruppen in der unteren Norm, das 1,25-Vitamin D lag erhöht vor ($F1=330$ pmol/l; $F2=421$ pmol/l:). Das 25(OH)D der männlichen Teilnehmer unterschied sich nicht signifikant von dem der weiblichen Teilnehmern. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bei den Kontrollen der Aufnahmeuntersuchung ergab sich nicht (Emmert, 2010). Das Verhältnis niedriger 25(OH)D-Spiegel und hoher 1,25(OH)D-Spiegel wurde in mehreren Studien über Calciummangel-Rachitis in Nigeria beschrieben (Oginni, 1996; Walter, 1997; Thacher, 2000; Graff, 2004; Emmert, 2010). Bei einem Tierversuch mit Ratten wurde ein verstärkter hepatischer Abbau von 25(OH)D bei erhöhtem 1,25(OH)D-Spiegel als Ursache nachgewiesen (Halloran, 1986; Clements, 1987). Thacher et al. führte das Verhältnis zwischen den beiden Vitamin-D-Metabolen auf eine Optimierung des Calciumstoffwechsels durch eine hohe 1,25(OH)D-Konzentration zurück. Dadurch sinkt bei gleichbleibender 25(OH)D-Synthese und bei zunehmenden Umsatz zu 1,25(OH)D die Konzentration an 25(OH)D (Thacher, 2006). In der vorliegenden Studie nahm nach der Substitution der 1,25(OH)D-Spiegel der Fallgruppe 1 signifikant ab ($pF1 < 0,001$). Im Gegenzug nahm der 25(OH)D-Spiegel fast signifikant zu ($pF1 = 0,071$).

Da in der Fallgruppe 2 kein Calcium substituiert wurde, blieben die 1,25(OH)D-Konzentration der Fallgruppe 2 weiterhin erhöht. Die deutlich, aber nicht signifikant erhöhten Werte lassen auf einen höheren Bedarf an 1,25(OH)D bei vergleichbarer calciumarmen Ernährungsweise schließen. Jedoch lag die 25(OH)D-Konzentration der Fallgruppe 2 trotz gestiegenem Bedarfs fast signifikant höher als in der Fallgruppe 1 ($p=0,065$) und über der Kontrollgruppe. In der Aufnahmeuntersuchung befand sich der Median für 25(OH)D der Fallgruppe 2 über der Fallgruppe 1 und noch unter der Kontrollgruppe. In der Abschlussuntersuchung wurde trotz höchstem 1,25(OH)D-Spiegel auch der höchste 25(OH)D-Spiegel gemessen. Ohne Substitution wurde in der Fallgruppe 2 eine stärkere Verbesserung der Calcium- und PTH-Werte gemessen als in der Fallgruppe 1. Die Synthese des 25(OH)D lag dabei stets erhöht vor.

Nach den Ergebnissen der Studie scheint der Vitamin D Spiegel den Krankheitsverlauf der Calcium-defizienten Rachitis nicht nur negativ, sondern auch positiv beeinflussen zu können.

Fallgruppe 3 versus Fallgruppe 1

Die Teilnehmer der Fallgruppe 3 hatten eine Hypocalcämie ($2,05 \pm 0,25$ mmol/l) mit einem signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe ($p_{F3/K}=0,006$) und der Fallgruppe 1 ($p_{F3/F1}=0,007$). Ein ähnlicher Calciumwert ($2,06 \pm 0,23$) wurde bei 26 Kinder mit unbehandelter aktiver Rachitis in einer Studie in Ile-Ife ermittelt (Oginni, 1996), sowie bei der Aufnahmeuntersuchung der Fallgruppe 1 ($2,05$ mmol/l). Verglichen mit einer Studie in Jos mit 123 Kindern mit Rachitis liegen die Ergebnisse zwischen den Kindern mit Rachitis ($1,93 \pm 0,225$ mmol/l) und den Kontrollen ($2,25 \pm 0,15$ mmol/l) (Thatcher, 1999).

Die Serumwerte für PTH, 25(OH)Vit-D und 1,25(OH)₂Vit-D wurden bei nur einer Person ausgewertet und können nur anhand des Beispiels diskutiert werden. Der 25(OH)Vit-D-Wert und der PTH-Wert waren vergleichbar mit den Durchschnittswerten der Fallgruppen 1 und 2. Das 1,25(OH)Vit-D im Serum zeigte sich deutlich erhöht

(540 pmol/l). Ähnliche Ergebnisse wurde bei Kindern mit aktiver Rachitis gemessen. Bei Okonofua zeigten Kindern mit aktiver Rachitis eine vergleichbare Verteilung von erhöhtem PTH und 1,25-Vit-D bei einer Hypocalcämie (Okonofua, 1991). Kinder mit aktiver Rachitis in Ile-Ife zeigten ein vergleichbares 1,25(OH)Vit-D, jedoch ein niedrigeres PTH (MW=5,9±6,9) und 25(OH)Vit-D (MW=36±28) (Oginni, 1996).

Anhand der Studienlage befanden sich die Blutwerte der Kinder der Fallgruppe 3 zwischen Studienergebnissen von Kindern mit aktiver Rachitis und von Kindern, die mit der Therapie abgeschlossen haben. Die geringere Verbesserung würde eine zu geringe Menge an substituiertem Calcium erklären. Das Calcium hätte zwar zu einer Senkung der 1,25-Vit-D Spiegel und PTH-Spiegel geführt (Thatcher, 2010), jedoch war die Menge an Calcium nicht ausreichend, um den Calciumspiegel zu normalisieren. So war die Menge an zugeführten elementaren Calcium in der Fallgruppe 1 höher, da das zugeführte Calciumlaktat 27 % elementares Calcium enthält (Thacher, 1999; Deborah, 2007). So entsprechen 1000 mg Calciumcarbonat ca. 3000 mg Calciumlaktat. Eine Studie aus Ile-Ife beschreibt die erfolgreiche Therapie mit Calciumlaktat bei 26 Kindern. Hier wurden jedoch 2700 mg Calciumlaktat substituiert.

IV.4.3 Blutwerte im Verlauf der Therapie

Die alkalische Phosphatase war zu Beginn der Therapie deutlich erhöht. Innerhalb der Therapie zeigte sie in der Fallgruppe 1 keinen konstanten Verlauf. In den ersten Monat sank die ALP stark ab, nahm nach 2 Monaten wieder zu und lag nach 8 Monaten niedriger, aber über dem Normwert. In Ile-Ife sank die ALP konstant im Verlauf von 4 Monaten von einem ähnlichen Ausgangswert auf einen Median von 283 IU/l (Oginni, 2003). Auch bei Okonofua nahm sie konstant ab (Okonofua, 1991).

Der Anstieg nach 3 Monaten Therapie könnte ein Hinweis für ein Aussetzen der Therapie nach den ersten Wochen sein. Die Serumcalciumwerte stiegen nach einem Monat in den Normbereich, nahmen wie die ALP nach 2 Monaten wieder ab und pendelten sich nach 8 Monaten auf einen ähnlichen Wert wie in der Abschlussuntersuchung nach 2 Jahren ein. Thacher beobachtete nach 24 Stunden nach

Beginn der Therapie bei 7 von 10 Kindern schon eine Zunahme der Calciumwerte (Thacher, 1999). Diese stiegen in einer weiteren Studie aus Jos bei einer Substitution mit Calcium und Vitamin D von einem Median von 1,93 mmol/dl auf 2,20 mmol/dl nach 12 Wochen und auf 2,24 mmol/dl nach 24 Wochen (Thacher, 1999).

Die abnehmenden Calciumwerte nach dem zweiten Therapieintervall deuten wie das erhöhte ALP auf ein Aussetzen der Therapie hin. Grund für die abnehmende Compliance könnten die reduzierten Schmerzen sein. Dies trat in einer Studie aus Ile-Ife nach 1 Monat Therapiedauer ein und würde so mit einer möglichen Unterbrechung übereinstimmen (Oginni, 2003).

IV.5 Orthopädische Untersuchung

IV.5.1 Die Untersuchung nach Rachitiszeichen

Insgesamt wurden in allen Gruppen seltener Rachitiszeichen beobachtet als in der Aufnahmeuntersuchung. Die Untersuchung der Rachitiszeichen erfolgte subjektiv. Bei den Untersuchungen wurde versucht, auffällige Rachitiszeichen in Relation zur lokalen Bevölkerung zu setzen. So ist die starke Reduktion der vorgewölbten Stirn bei 50 % der Teilnehmer der Fallgruppe 1 wahrscheinlich durch die unterschiedlichen Untersucher bedingt. Bei den Teilnehmern korrelierten die von Thacher evaluierten Zeichen für aktive Rachitis, verdickte Handgelenke ($p_{ges}=0,012$) und aufgetriebene Knorpel-Knochen-Grenze der Rippen ($p_{ges}=0,002$), signifikant mit niedrigen Calcium-Spiegeln (Thacher, 2002). Des Weiteren lag eine signifikante Korrelation mit Brustkorbdeformitäten ($p_{ges}=0,022$) und Störungen des Gangbildes ($p_{ges}<0,001$) vor. Wie in anderen Publikationen heilten die Rachitiszeichen nicht immer vollständig aus, speziell die ossären Deformitäten (Oginni, 1999; Craviari, 2008).

IV.5.2 Die Untersuchung von Rumpf und Wirbelsäule

Kinder mit Rachitis zeigten in der Studie häufiger Haltungs- und Formfehler der

Wirbelsäule ohne deutliche Einschränkung der Beweglichkeit. Haltungsfehler der Wirbelsäule entstehen, indem die schlechte Haltung des Individuums zur Gewohnheit wird (Matzen, 2007). Die Fehlhaltung kann auf eine Muskel- oder Bindegewebschwäche oder auf eine Fehlform eines anderen Körperabschnittes zurückgeführt werden. In der vorliegenden Studie lag bei dem Matthiastest bei Kindern mit Knie deformitäten von 2 bis 5 cm ($p_{2-5\text{ cm}}=0,804$), von 5 bis 10 cm ($p_{5-10\text{ cm}}=0,851$), von 10 bis 15 cm ($p_{10-15\text{ cm}}=0,972$) und von über 15 cm ($p_{\geq 15\text{ cm}}=0,988$) kein signifikanter Unterschied zu asymptomatischen Kindern vor. Insgesamt wurde bei den Fällen häufiger eine Haltungsschwäche beobachtet als bei den Kontrollen.

Ein Formfehler der Wirbelsäule, wie die pathologische Kyphose, Lordose oder die Skoliose, wurde ebenfalls häufiger, aber nicht signifikant häufiger bei den Fällen gemessen. Sowohl die Lateralflexion als auch die Rotation war in allen Gruppen unauffällig. Der Doktorand Viktor Wesselsky, der die anschließenden operativen Eingriffe bei 27 schweren Fällen evaluierte, beschrieb bei 5 Fällen eine leichte Skoliose ohne pathologische Bewegungseinschränkungen (Wesselsky, 2010). Postoperativ wurde bei 2 von 3 Kindern mit vorheriger Skoliose eine aufrechte Wirbelsäule gemessen. So kann die Knie deformität eine leichte Skoliose verursachen.

Eine Skoliose wurde am häufigsten bei den Teilnehmer mit einer windswept-Deformität beobachtet (60 %). Wie Porter bei 747 untersuchten Patienten feststellte, zeigte sich ein Ausfallmuster der konvexen Seite der Skoliose hin zu der „wind-swept“ Deformität der gegenüberliegenden Seite (Porter, 2007). Als Ursache des Hohlrückens wird in der Literatur Gewichtheben bzw. die Bewältigung von schweren Traglasten genannt (Kubale-Schröder, 2004). Die Kinder der Studie arbeiten täglich in der Landwirtschaft und tragen dabei wie in Afrika üblich die Lasten auf dem Kopf. Die starke körperliche Belastung im Kindesalter könnte den überdurchschnittlich hohen Anteil an Hohlrückern erklären. Eine Muskelschwäche als allgemeine Ursache kann durch die guten Ergebnisse im Motoriktest ausgeschlossen werden.

IV.5.3 Die Untersuchung des Hüftgelenk

Die Freiheitsgrade der Hüfte zeigten mit zunehmender Schwere der Knie deformität die mit dem Genu valgum bzw. Genu varum assoziierten Bewegungseinschränkungen. 2 von 3 Beugekontrakturen wurden bei Knie deformitäten über 5 cm gemessen. Die Abduktionsfähigkeit war bei einem Genu valgum signifikant häufiger eingeschränkt ($p_{\text{ges}}=0,031$). Diese Einschränkung wird auch in der Literatur gehäuft mit einem Genu valgum kombiniert beschrieben. Hingegen tritt bei einem Genu varum oft eine Einschränkung der Adduktionsfähigkeit auf (Reimann, 2008; Rössler, 2007). So zeigten in der vorliegenden Studie Kinder mit einem Genu varum vor allem eine Einschränkung der Adduktion (8 von 87 Kindern), allerdings ohne signifikante Korrelationen. Die Hüftrotation war erst bei schweren Knie deformitäten über 15 cm signifikant gegenüber den Kontrollen eingeschränkt (rechts: $p_{\geq 15 \text{ cm}}=0,055$; links: $p_{\geq 15 \text{ cm}}=0,010$).

IV.5.4 Die Untersuchung des Kniegelenks

Die Extension des Kniegelenkes war bei den Teilnehmern mit Deformitäten verglichen mit den gesunden Kontrollen zwar eingeschränkt, allerdings ohne signifikanten Unterschied. Auffallend war ein signifikant häufigeres Streckdefizit bei einem Genu valgum ($p_{\text{ges}}=0,024$), das wahrscheinlich auf eine kombinierte muskuläre Verkürzung rückzuführen ist (Banzer, 2004). Insgesamt zeigte sich in allen Fallgruppen eine leichte Einschränkung der Extension gegenüber den Kontrollen. Wie bei den Untersuchungen des Doktoranden Wesselsky blieb die Flexion meistens uneingeschränkt (Wesselsky, 2011).

Bei der Betrachtung des intermalleolaren bzw. interkondylären Abstandes muss beachtet werden, dass mit dem Wachstum auch der Abstand bei gleichen Winkelverhältnissen zunimmt. Für die „windswept Form“ ist der intermalleolare bzw. intercondyläre Abstand wenig aussagekräftig. Die Definition von pathologischen Werten als zweifache Standardabweichung von der Norm von Saas et Hassan konnte aufgrund der geringen Anzahl von Kontrollen in manchen Altersgruppen nicht verwendet werden (Saas et Hassan 2003). Eine Alternative bietet die Berechnung des Q-Winkels oder die

röntgenologische Untersuchung:

Anhand der Mikuliczlinie zwischen dem Zentrum des Hüftkopfes bis zur Mitte des Sprunggelenkes können die physiologischen Achsenverhältnisse nach Paley berechnet und mit Hilfe des Malalignment Test kontrolliert werden (Hsu, 1990; Paley, 2000).

Der Q-Winkel, der Winkel zwischen der Spina iliaca anterior superior, der Patellamitte und der Tuberositas tibiae beschreibt Veränderungen der Statik im Kniegelenk (nach Battström 1964). Winkelveränderungen führen zu einer vergrößerten mechanischen Belastung der Facetten (Huberti et Hayes 1984). Ihre Bedeutung als prädisponierender Faktor für Störungen am Patellofemoralgelenk werden in der Literatur kontrovers diskutiert und sind bis heute nicht belegt (Witvrouw, 2000; Park, 2011). Als längenunabhängige Messmethode stellt der Q-Winkel eine Alternative zur Messung von Beindeformitäten über einen längeren Zeitraum dar. Bei den Untersuchungen wurden vergleichbare Ergebnisse wie mit dem interkondylären Abstand erzielt, jedoch wurde er in der Abschlussuntersuchung nicht bestimmt.

Im Verlauf verbesserten sich erwartungsgemäss die Teilnehmer der Fallgruppe 1. In der Kontrollgruppe kam es insgesamt zu einer Verschlechterung. Dies bestätigt die Ergebnisse vorheriger Studien, dass eine Calciumtherapie alleine zu einer Ausheilung der rachitischen Symptomatik führen kann (Thacher, 1999; Oginni, 2003; Pettifor, 2004). Eindrucksvoll wird dies durch folgende Aufnahmen von Teilnehmern der Studie im Verlauf von 2 Jahren dargestellt:

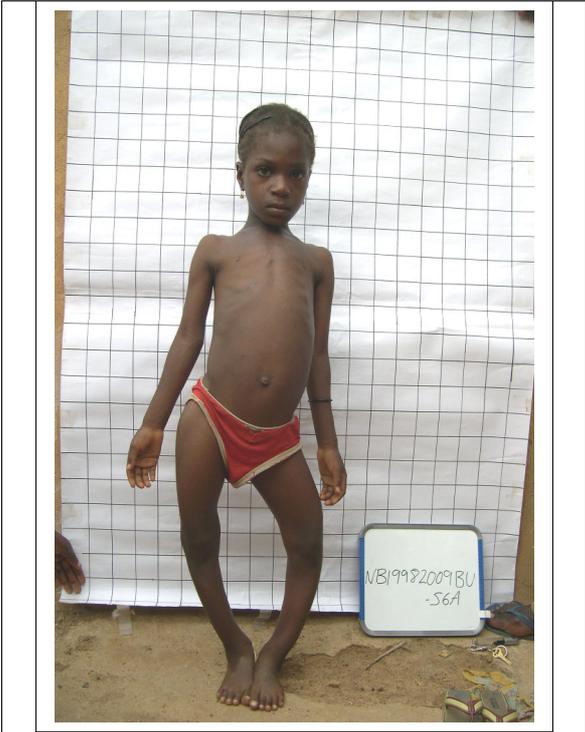


Abb. 56: Teilnehmerin 150, 20.09.2005

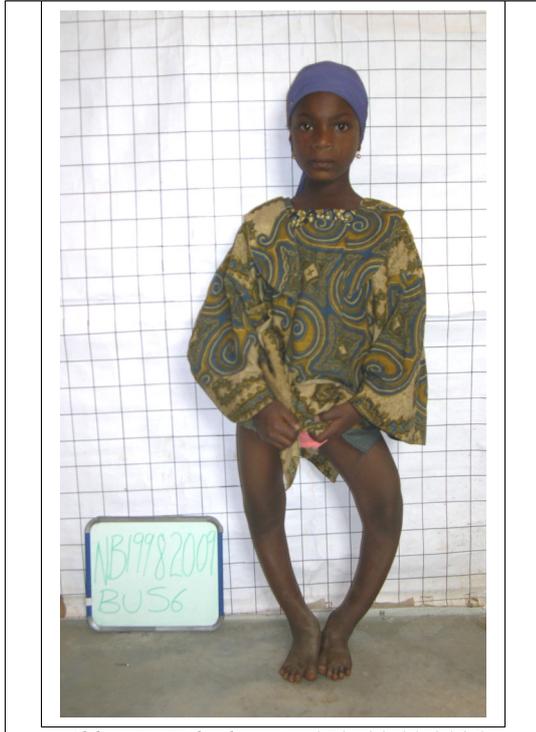


Abb. 57: Teilnehmerin 150, 09.02.2006

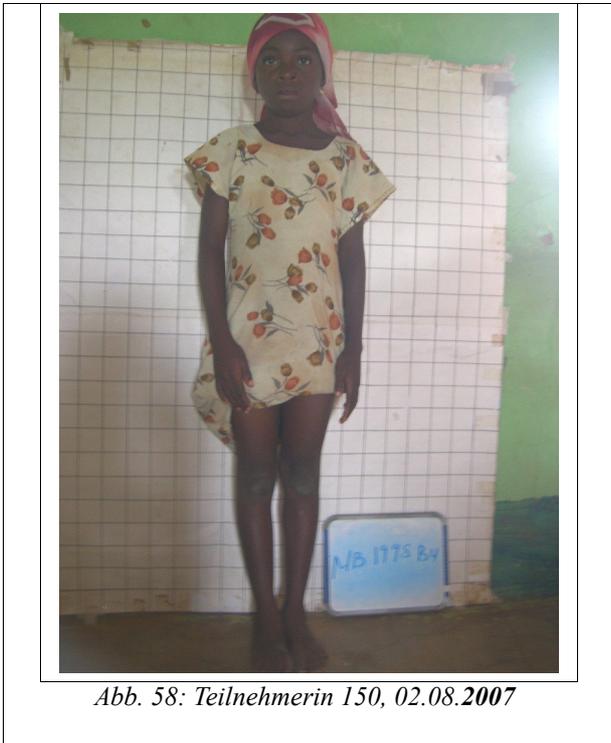


Abb. 58: Teilnehmerin 150, 02.08.2007

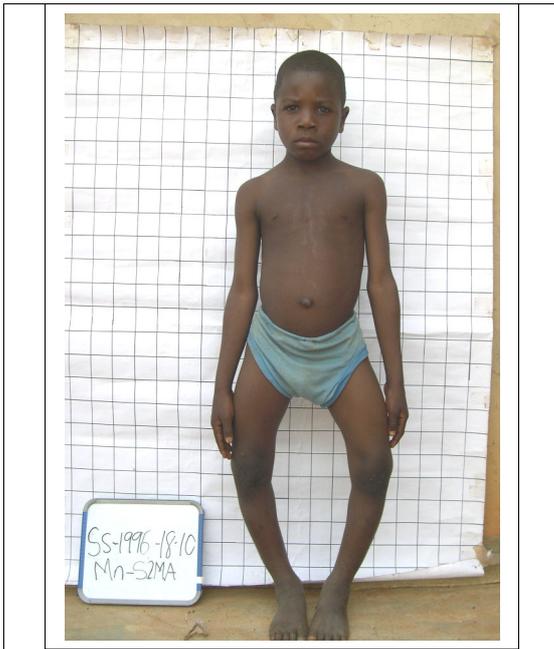


Abb. 59: Teilnehmer 206, 18.10.2005



Abb. 60: Teilnehmer 206, 04.05.2006



Abb. 61: Teilnehmer 206, 12.08.2007



Abb. 62: Teilnehmer 98, 20.09.2005

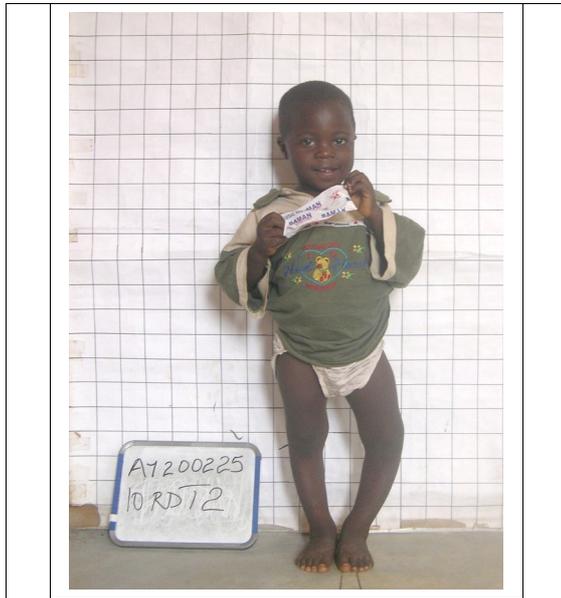


Abb. 63: Teilnehmer 98, 06.05.2006

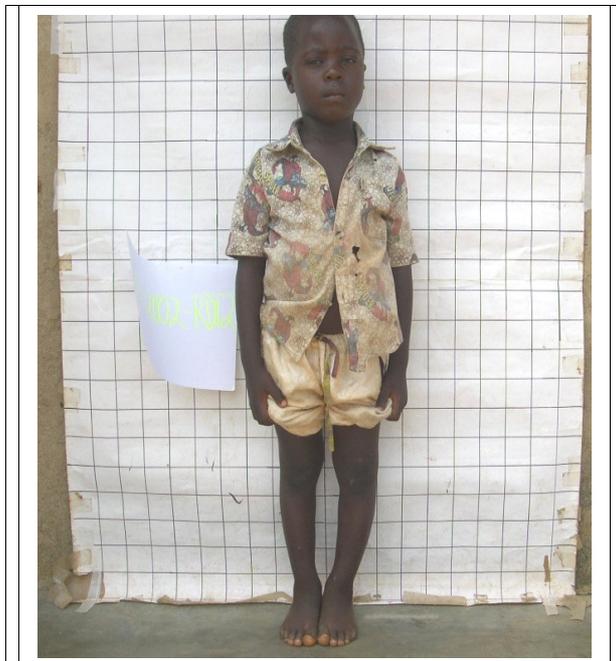


Abb. 64: Teilnehmer 98, 02.08.2007

Bei den Teilnehmern der Fallgruppe 2 kam es ohne therapeutische Substitution zu einer Verbesserung der rachitischen Beschwerden, vergleichsweise auf dem Niveau der Fallgruppe 1. Vergleichbare Fälle wurden in bisher veröffentlichten Studien nicht beschrieben. Auffallend war ein erhöhter Vitamin-D-Stoffwechsel der Fallgruppe 2 bei vergleichbar niedrigen Ausgangs-Calcium-Werten. Pettifor vermutete den Calcium- und Vitamin-D-Mangel als die beiden Extremen der nutritiven Rachitis, mit der Kombination aus beiden in der Mitte (Pettifor, 2004). Thacher fand keinen positiven Zusammenhang zwischen der fraktionellen Calciumaufnahme und der 25(OH)-Vitamin D Konzentration (Thacher, 2010), jedoch einen erhöhten Stoffwechsel von 1,25-Vitamin D bei Kindern mit Rachitis nach erfolgter Vitamin-D-Substitution (Thacher, 2010).

Das Vorkommen und die Schwere der Knie deformitäten der Fallgruppe 3 sind insgesamt zwischen den Eingangs- und Ausgangswerten der Fallgruppe 1 einzuordnen (Emmert, 2010). Wie die Blutwerte sprechen somit die Ergebnisse der Knie deformitäten für eine unzureichende Calciumsubstitution.

IV.5.5 Die Untersuchung der Fußstellung

Die Untersuchung der Füße ergab das pes planus als häufigste Fußdeformität (F1: 30 %; K: 7,5 %). Auffallend war eine pathologische Calcaneusachse bei den meisten Fällen (F1: 70 %, K: 25 %). Der Knick-Senkfuß tritt gehäuft bei einer Valgusstellung des Beines auf und kann diese auch provozieren (Lindel, 2006, S. 217).

IV.6 Motorische Leistungsfähigkeit

Die körperlichen Einschränkungen wurden anhand von standardisierten motorischen Testverfahren bestimmt, die sich an der in Deutschland durchgeführten „PAKT-Studie“ orientierten.

IV.6.1 Rachitisstudie vs. PAKT-Studie

In der PAKT-Studie („Prevention through Activity in Kindergarten Trial“, 2010) wurde

die motorische Leistungsfähigkeit bei 718 deutschen Kindergartenkindern im Alter von 3 bis 6 Jahren mit Hilfe derselben Testverfahren wie in der Rachitisstudie bestimmt (Roth, 2010).

Beim Standweitsprung erzielten die Kinder im Durchschnitt eine Weite von ca. 80 cm (Roth, 2010). Während sich die Leistungen der afrikanischen Kinder mit noch nicht abgeschlossener Therapie im Durchschnitt unterhalb dieser Weite befanden ($\bar{O}_{F3} = 57$ cm), erzielten die Kinder mit abgeschlossener Substitution bessere Resultate ($\bar{O}_{F1} = 92$ cm). Im Gegensatz zur PAKT-Studie wurden koordinative Schwierigkeiten beim seitlichen Hin- und Herspringen selten beobachtet. Hier ist der Durchschnittswert von ca. 24 Sprüngen mit dem Mittel der Kontrollgruppe vergleichbar (Roth, 2010). Ähnlich wie beim Standweitsprung fielen die Ergebnisse der Fallgruppe 1 und 2 im Durchschnitt besser ($\bar{O}_{F1} = 31$, $\bar{O}_{F2} = 27$), die Ergebnisse der Fallgruppe 3 schlechter aus ($\bar{O}_{F2} = 19$). Die reduzierte renale Phosphatausscheidung bedingt durch den niedriger gemessenen PTH-Spiegel könnte zu einer Zunahme des Muskelwachstums führen. So wurde bei 10 Kindern mit Calcium-defizienter Rachitis in Jos eine Verringerung der Ausscheidung von Aminosäuren während des Therapieverlaufs festgestellt (VanderJagt, 1999). Für eine Zunahme der Muskelmasse spricht auch die Angleichung an den Z-Score der Kontrollgruppe „Weight-for-age“ und des mittleren Oberumfanges.

In der PAKT-Studie absolvierten 4 % der Mädchen zwei, drei oder vier erfolgreiche Versuche beim Zielwerfen, bei den Jungen waren es 13 % (Roth, 2010). Die nigerianischen Kinder ohne Rachitis erzielten mit 19 % ein deutlich besseres Ergebnis. In Relation lagen sie unter den Werten der Fallgruppen 1 und 2. Bei den Kindern der Fallgruppe 3 erreichten nur 9 % mindestens zwei Versuche. Mit der Therapie nahmen auch die Schmerzen und Einschränkungen beim Gehen und Spielen ab. Die Kinder scheinen den motorischen Rückstand nach erfolgter Substitution zu kompensieren. Auch bei allgemeiner Unterernährung können körperliche Einschränkungen im Kindesalter kompensiert werden (Cooper, 2010).

Der Abstand beim „Stand and Reach“ der PAKT-Studie betrug bei den Mädchen im Durchschnitt 2,4 cm unter der Standfläche, bei den Jungen -0,4 cm (Roth, 2010). Die

Kinder aus Nigeria wiesen eine höhere Flexibilität auf (>4 cm). Hierbei zeigten die Teilnehmer der Fallgruppe 3 die besten Ergebnisse. Das gute Abschneiden könnte die verkürzte Beinlänge durch die Verbiegungen der unteren Extremität erklären. Ein erhöhter Muskeltonus bedingt durch die Hypocalcämie wurde wie bei Craviari et al. sehr selten beobachtet (Craviari, 2006).

In der PAKT-Studie absolvierten 3,4 % der Mädchen und 0,8 % der Jungen die Bewegungsaufgabe „Rückwärts balancieren“ in beiden Versuchen erfolgreich. 85 % der Jungen und 76 % der Mädchen setzten dies in keinem Versuch um (Roth, 2010). Die Teilnehmer aus Afrika wiesen bei diesem Testverfahren zur dynamischen Gleichgewichtsfähigkeit deutlich bessere Ergebnisse auf. 15 % bis 36 % leisteten sich keinen Fehlversuch. In 36 % bis 53 % der Fälle wurden zwei Fehlversuche verzeichnet. Da die Kinder aus Afrika meistens nicht über Schuhwerk verfügten, ist von einer stärkeren Fußmuskulatur und besseren propriozeptiven Fähigkeiten auszugehen als bei den deutschen Kindern (Häfelinger, 2002, S. 75). Das Krankheitsbild der Rachitis scheint auf die dynamische Gleichgewichtsfähigkeit wenig Einfluss zu nehmen.

Beim Einbeinstand werden die Ergebnisse, die sich bei der Übung „Rückwärts balancieren“ zeigten, zum Teil bestätigt. Hier steht die statische Gleichgewichtsfähigkeit im Vordergrund. In der PAKT-Studie benötigten die weiblichen Teilnehmerinnen im Mittel 18,98 Bodenkontakte, die männlichen 21,78 (Roth, 2010). Die Korrekturversuche traten in der Fallgruppe 1 und der Kontrollgruppe seltener auf ($\bar{O}_{F1} = 16,6$ $\bar{O}_K: 18,6$). In der Fallgruppe 3 lagen sie auf einem ähnlichen Level wie bei den deutschen Kindern ($\bar{O}_{F3} = 20,8$). Die statische Gleichgewichtsfähigkeit bezieht sich auf den Gleichgewichtserhalt in relativer Ruhestellung. Dabei werden Informationen des kinästhetischen, des taktilen, des statico-dynamischen und des optischen Analysators verarbeitet (Meinel, 2007, S. 225). Hier bestanden geringere Unterschiede zwischen den afrikanischen und deutschen Kindern. Hingegen schnitten bei der Haltung und Wiederherstellung des Gleichgewichts in der Bewegung die afrikanischen Kinder deutlich besser ab (Meinel, 2007, S. 226). Es war ersichtlich, dass die afrikanischen Kinder aufgrund ihrer Lebensumstände ohne moderne Transportmittel und neue Medien über ein größeres Bewegungsarsenal verfügten. Im Gegensatz zu statischen

Gleichgewichtsübungen scheinen sie diese Fähigkeiten bei dynamischen Gleichgewichtsübungen nutzen zu können (Bertram, 2008, S.76).

Im Wesentlichen bleibt festzuhalten, dass die rachitischen Kinder im Vergleich zu ihren gesunden Altersgenossen motorische Defizite hatten, die sich unter Therapie verbesserten. In mehr als der Hälfte der Testverfahren lagen die motorischen Fähigkeiten der Kinder mit Rachitis trotz des Handicaps über den Durchschnittswerten der Kinder aus der Umgebung um Würzburg.

IV.7 Korrelationen mit der motorischen Leistungsfähigkeit

IV.7.1 Laborergebnisse und subjektives Belastungsempfinden

Die Serum-Calciumwerte korrelierten signifikant mit den Angaben der Teilnehmer über Einschränkungen beim Gehen ($p=0,029$) und beim Rennen ($p=0,035$), sowie fast signifikant mit den Angaben über Einschränkungen bei allgemeiner körperlicher Belastung ($p=0,065$). Eine Korrelation zwischen den Serum-Calciumwerten und dem subjektiven Belastungsempfinden stellten zwei weitere Studien in Nigeria fest. Die Befragungen durch Dr. Emmert (2010) ergaben bei Kindern mit Rachitis einen in Relation zu den gesunden Kontrollen verspäteten Beginn des Laufens von durchschnittlich 1,8 Monaten (Emmert, 2010). In einer Studie aus Jos lag eine signifikante Differenz zwischen durchschnittlich 14 Monaten in der Fall-, und 12 Monaten in der Kontrollgruppe vor (Thacher, 2000). Insgesamt unterstützen die Ergebnisse die Auswertungen der motorischen Tests, in denen die Fallgruppe 3 mit den im Mittel niedrigsten Serum-Calciumwerten ($Ca=2,06$ mmol/l) auch die schlechtesten Ergebnisse in den motorischen Testverfahren erzielte.

IV.7.2 Motorische Untersuchung und Laborergebnisse

Bei den Kindern mit Rachitis wurden bereits signifikante Einschränkungen der motorischen Leistungsfähigkeit besonders während der ersten motorischen

Entwicklungsphase festgestellt. Nach Roth (1974) gehen Verzögerungen der körperlichen Entwicklung mit Verzögerungen der motorischen Entwicklung einher (Roth, 1977, S. 104-109). Betrachtet man die Laborergebnisse, so findet man keine signifikanten Korrelationen. Nur im Altersbereich von 8 bis 11 Jahre wurden fast signifikante Korrelationen berechnet ($p_{\text{Einbeinstand}}=0,066$; $p_{\text{Zielwerfen}}=0,060$; $p_{\text{Standweitsprung}}=0,063$; $p_{\text{Rückw. Balancieren}}=0,060$). Die Serumwerte sprechen für das Vorliegen der aktiven Form der Rachitis, die mit typischen Schmerzen in den Extremitäten einhergeht (Oginni, 2003) und durch die körperliche Schonung zu einer motorischen Retardierung führen könnte. Dies hat besonders in der sensiblen Phase für die motorische Entwicklung die schwerwiegendsten Konsequenzen.

IV.7.3 Motorische Untersuchung und Knieformitäten

Die Schwere der Knieformitäten korrelierte nur in wenigen Fällen mit der motorischen Leistungsfähigkeit. Dies traf vor allem für die Prüfung der statischen Gleichgewichtsfähigkeit anhand des Testverfahrens „Einbeinstand“ zu. Für die Altersklassen von 4 bis 7 und 8 bis 11 Jahren ergab sich eine signifikante Korrelation mit den intermalleolären bzw. intercondylären Abstand ($p_{4-7 \text{ Jahre}}=0,061$; $p_{8-11 \text{ Jahre}}<0,001$). Beim „Einbeinstand“ werden Informationen des kinästhetischen, des taktilen, des statico-dynamischen und des optischen Analysators verarbeitet (Meinel, 2007, S. 225). Aufgrund der verbogenen Beinachse weicht das motorische Feedback stärker vom Soll-Wert ab und muss häufiger ausgeglichen werden. Ab 11 Jahren scheinen die Kinder die anatomische Fehlstellung durch die bis dahin gut entwickelte Gleichgewichtsfähigkeit auszugleichen. So besteht hier keine Signifikanz. Die insgesamt geringe Korrelation weist darauf hin, dass die motorischen Einschränkungen nicht allein auf den Knochendeformitäten beruhen. Vielmehr scheint die Kombination der Symptomatik zu dem motorischen Defizit zu führen.

IV.8 Schlussfolgerungen

IV.8.1 Intervention mit Calciumcarbonat (F₁)

Die Teilnehmer der Fallgruppe 1 schlossen alle vollständig eine dreimonatige Substitution mit Calcium ab. Wie in anderen Studien wurden Nebenwirkungen nur selten beobachtet (Thacher, 1999; Oginni, 2004). Aufgrund der unzureichenden Dokumentation konnten die Nachsorgeuntersuchungen nur begrenzt ausgewertet werden.

Im Verlauf verschlechterten sich die Blutwerte nach dem ersten Monat, vergleichbar mit einer Unterbrechung der Therapie. So nahmen nach einmonatiger Calciumsubstitution die Serum-Calciumwerte ab ($\bar{\text{Ca}}_{2. \text{Blutabnahme}} = -0,05 \text{ mmol/l}$) während das ALP anstieg ($\bar{\text{ALP}}_{2. \text{Blutabnahme}} = +183 \text{ U/l}$). Vergleichbare Studien aus Nigeria dokumentierten gegenläufige Ergebnisse (Thacher, 1999; Oginni, 2003).

Eine mögliche Therapieunterbrechung könnte im Zusammenhang mit der deutlich reduzierten Schmerzsymptomatik stehen, die Oginni nach einem Monat Substitution (2,7 g Calciumlaktat/d) beschrieb (Oginni, 2003). Eine weitere Studie führte die Verbesserung des Bewegungsdefizits beim Gehen nach 2 bis 5 Monaten nach Therapiebeginn auf die frühzeitige Besserung der Schmerzen zurück (Agarwal, 2009).

Zwei Jahre nach Therapiebeginn lag eine klinische und serologische Besserung vor. Der Serumwert für Calcium ($p_{F1} < 0,001$, $p_{F2} = 0,012$) und PTH ($p_{F1} < 0,001$, $p_{F2} = 0,018$) nahm signifikant zu. Den Blutwerten entsprechend verringerte sich der intermalleolare bzw. intercondyläre Abstand ($\bar{\text{Abstand}}_{\text{Genu valgum}} = -2,8 \text{ cm}$; $\bar{\text{Abstand}}_{\text{Genu varum}} = -1,11 \text{ cm}$), die zuvor erniedrigten anthropometrischen Werte passten sich dem Niveau der Kontrollen an, wie auch altersabhängig die motorische Leistungsfähigkeit. Bis zum Alter von 7 Jahren war die motorische Leistungsfähigkeit vergleichbar mit den Kontrollen. Sie nahm mit zunehmendem Alter ab bei einem signifikanten Unterschied ab 11 Jahren. Wurde in der vorliegenden Studie noch bis zu Beginn der motorischen Lernphase (6. bis 11. Lebensjahr) die Therapie begonnen, so konnten die motorischen Defizite aufgeholt

werden (Hebestreit, 2002, S.7; Hollmann, 2009, S. 493). Mit zunehmendem Alter nahm die Fähigkeit, dieses Defizit aufzuholen immer mehr ab. Diese Beobachtung stimmt mit Ergebnissen von unterernährten Kindern überein, die bei einer Behandlung bis zum sechsten Lebensjahr die körperlichen und motorischen Retardierungen aufholen konnten (Martins, 2011).

Oginni beschrieb eine Ausheilung der Kniedeformitäten bei 50% der 24 therapierten Kindern nach 6 Monaten (Oginni, 2003). Thacher wies radiologisch bei 9 von 10 Kindern nach einer dreimonatigen Substitution mit Ca 1000 mg/d eine Ausheilung nach (Thacher, 1999). In der vorliegenden Studie lag bei ca. 80 % der Teilnehmer der Fallgruppe 1 weiterhin eine Deformität >2 cm vor. Die reduzierte serologischen und klinische Verbesserung bei vergleichbarer Calciumsubstitution lassen eine verminderte Compliance vermuten.

IV.8.2 Symptomatische Teilnehmer ohne Therapie (F₂)

Die Teilnehmer der Fallgruppe 2, die trotz vorliegender Rachitisymptomatik die Therapie nicht wahrnahmen, erzielten in der Abschlussuntersuchung ein vergleichbares Level wie die therapierte Fallgruppe 1. Diese Konstellation wurde bisher noch nicht beschrieben.

Obwohl sie kein Calcium erhielten, reduzierte sich der Grad der Kniedeformitäten wie bei in der therapierten Fallgruppe 1 ($\text{ØAbstand}_{\text{Genu varum}} = -3,3 \text{ cm}$; $\text{ØAbstand}_{\text{Genu valgum}} = -4 \text{ cm}$). Die in der Aufnahmeuntersuchung verringerten Calciumwerte ($\text{ØCa}_{\text{Aufnahmeuntersuchung}} = 1,84 \text{ mmol/l}$) nahmen signifikant ($p = 0,012$) bis in den unteren Normbereich ($\text{ØCa}_{\text{Abschlussuntersuchung}} = 2,21 \text{ mmol/l}$) zu, gegengleich verringerte sich das Serum PTH signifikant ($p = 0,018$). Ebenso war die motorische Leistungsfähigkeit auf dem Niveau der therapierten Kinder einzuordnen. Hierbei muss beachtet werden, dass die klinische und serologische Verbesserung in der Fallgruppe 1 im Vergleich zu anderen Studien vermindert war (Thacher, 1999; Oginni, 2003). Der Verzicht auf die Therapie in der Fallgruppe 2 könnte von einer geringer Leidensfähigkeit bei verminderter Schmerzsymptomatik herführen. Für ein bessere Kompensation würden

auch die bei Eintritt überdurchschnittlichen Werte für das Längen- und Muskelwachstum sprechen. Pettifor vermutete bei den meisten Fällen als Ursache für die Entstehung der Rachitis eine Kombination aus einem Calcium- und Vitamin-D-Mangel in unterschiedlicher Ausprägung (Pettifor, 2004). Der in der Aufnahmeuntersuchung gemessene 25(OH)D-Spiegel lag fast signifikant ($p=0,065$) erhöht vor. Festzuhalten bleibt, dass wahrscheinlich aufgrund einer multifaktoriellen Genese auch bei einer calciumarmen Ernährung die rachitische Symptomatik ausheilen kann.

IV.8.3 Intervention mit Calciumlaktat (F_3)

Die Teilnehmer der Fallgruppe 3 setzten sich aus Kindern zusammen, bei denen die Therapie mit Calciumlaktat noch nicht vollständig abgeschlossen war. Wie bei der Therapie mit Calciumcarbonat traten Nebenwirkungen selten auf. Die ermittelten Blutwerte lagen nach erfolgter Substitution noch nicht im Normbereich. Verglichen mit einer Studie in Jos mit 123 Kindern mit Rachitis liegen die Ergebnisse zwischen den Kindern mit Rachitis ($1,93 \pm 0,225$ mmol/l) und den Kontrollen ($2,25 \pm 0,15$ mmol/l) (Thatcher, 1999). So lassen die Blutwerte eine zu geringe Menge an essentiellen Calcium bei der Intervention vermuten.

In Bezug auf die motorische Leistungsfähigkeit erzielte die Fallgruppe 3 die besten Ergebnisse bei der Beweglichkeitsprüfung „Stand and Reach“. Die Verkürzung der Beinlängen durch die Verbiegung der Knochen führt bei gleicher Dehnbarkeit zu besseren Ergebnissen. Da hier im Mittel die stärksten Ausprägungen von Beindeformitäten vorlagen, könnte dies das gute Resultat erklären. In allen anderen Bereichen erreichten die Teilnehmer der Fallgruppe 3 die schlechtesten Resultate. Dies bestätigt die Ergebnisse zur subjektiven Einschätzung der motorischen Leistungsfähigkeit von Kindern mit Rachitis (Tertsakian, 2003; Emmert, 2010). Demnach schränkt das Krankheitsbild die motorische Leistungsfähigkeit ein. Die Ergebnisse widersprechen den Beobachtungen von Ladhani et al. (2004), der bei nur 2 % der Kinder mit Rachitis motorische Einschränkungen feststellte (Ladhani, 2004).

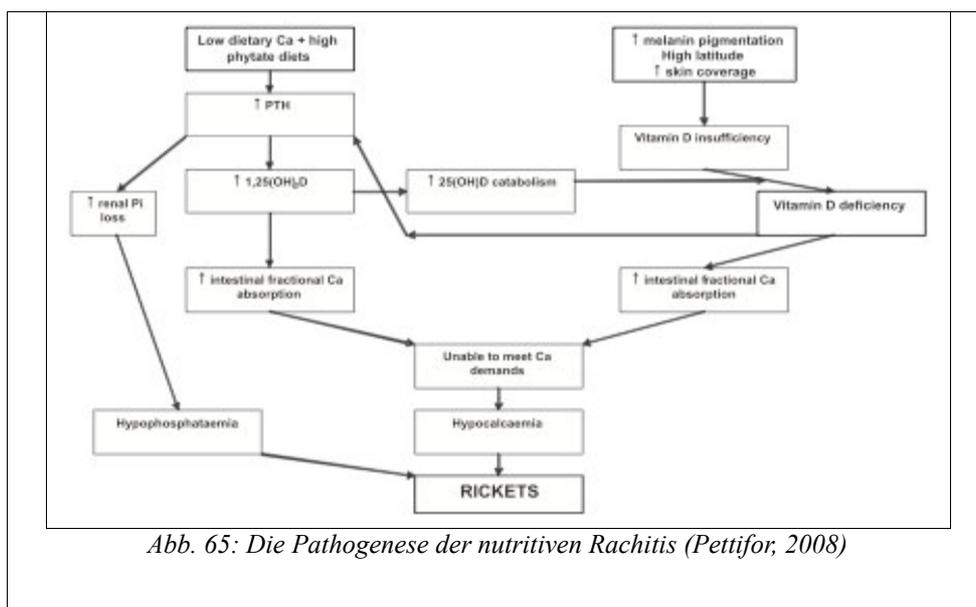
Wie in der Fallgruppe 2 lagen die größten motorischen Defizite in der motorischen Entwicklungsphase vor. So wurde der größte signifikante Unterschied in der Altersgruppe von 8 bis 11 Jahren gemessen ($p_{\text{Einbeinstand}}=0,020$; $p_{\text{Hin/Herspringen}}=0,017$; $p_{\text{Standweitsprung}}=0,017$; $p_{\text{Rückw. Balancieren}}=0,007$). Beim Zielwurf konnte aufgrund der Datenlage nur die Differenz zur Kontrollgruppe berechnet werden (-46,7 %).

Nach der Therapie (Fallgruppe 1) erzielten die Kinder vergleichbare Ergebnisse wie die Kontrollen. Das Leistungsdefizit könnte auf den Schmerzen im Bewegungsapparat beruhen, die im Laufe der Therapie bei 45,6 % verschwanden. Somit waren die Kinder in der Lage, das Defizit aufzuholen. In einer Studie in Westnigeria nahmen die Schmerzen bei 26 Kindern mit Rachitis nach einem Monat Substitution von Calciumlaktat (2,7 g/d) ab (Oginni, 2003). Eine weitere Studie stellte bei rachitischen Kindern mit einem Bewegungsdefizit beim Gehen eine Verbesserung innerhalb von 2 bis 5 Monaten nach erfolgter Therapie fest und führte dies auf die Besserung der Schmerzen zurück (Agarwal, 2009).

IV.8.4 Das Krankheitsbild „Rachitis“

Für das Krankheitsbild Rachitis bleiben folgende Ergebnisse festzuhalten: Der niedrige 25(OH)D Spiegel, die erhöhten 1,25(OH)D-Werte, die erhöhten PTH-Werte und die Hypocalcämie in der Fallgruppe 3 stimmen mit den Resultaten einer Calciummangel-Rachitis in anderen Studien überein (Pettifor, 1978; Okonofua, 1991; Oginni, 1996; Thacher, 1997; Thacher, 2000). Gegen eine Vitamin-D-Mangel-Rachitis spricht der gemessene normwertige Mittelwert von 46 mmol/l bei Kindern mit starken Knie deformitäten von über 9 cm. Neben den Blutwerte weist der Erfolg mit einer alleinigen Calciumsubstitution auf das Vorliegen einer primären Calciummangel-Rachitis hin. Ein Calciummangel alleine führte allerdings auch nicht zwanghaft zu einem rachitisches Krankheitsbild. So hatte ein Vitamin-D-Mangel eine stärkere Symptomatik und einen verzögerten Therapieerfolg zur Folge. In der Gruppe der symptomatischen Kindern mit positivem Verlauf trotz Auslassen der Therapie wurden überdurchschnittliche Vitamin D-Werte gemessen. Pettifor beschrieb die Ursache des

rachitische Krankheitsbild anhand einer Achse zwischen der reinen Vitamin-D-Mangel Rachitis auf der einen und der Calcium-Mangel Rachitis auf der anderen Seite. Nur an ihren Extremen würde eine reine Vitamin-D- bzw. Calcium-Mangel Rachitis vorliegen. Auf einer zweiten Ebene könnte jede für sich multifaktoriell beeinflusst werden (Thacher, 2000; Pettifor, 2004; Emmert, 2010).



Hinsichtlich der orthopädischen Symptomatik korrelierten die Kniefornitäten mit einer reversiblen Skoliose, besonders die „windswept“-Form (60 % der Fälle), einem Pes Planus sowie einem Sichelfuss. Die Bewegungseinschränkungen der Hüfte waren ab einer Schwere von ≥ 15 cm signifikant eingeschränkt. Im Kniegelenk wurde eine eingeschränkte Extension gemessen, signifikant bei einem Genu valgum. Die klinischen Rachitiszeichen verdickte Handgelenke, aufgetriebene Knorpelknochengrenzen, Einschränkungen des Gangbildes und Brustkorbdeformitäten korrelierten signifikant mit den Serum-Calciumwerten. In dieser Ausführlichkeit wurde in bisherigen Studien die klinische Symptomatik noch nicht beschrieben.

Bei den Kindern mit Rachitis bestanden motorische Defizite, die nach erfolgter

Therapie nicht vorlagen. Die Ergebnisse bestätigen erstmals anhand eines objektiven Testverfahrens die Annahme, dass zwischen dem Ausprägungsgrad der Rachitis und der motorischen Leistungsfähigkeit ein Zusammenhang besteht. In Relation zur PAKT-Studie aus Würzburg erzielten die symptomatischen Kinder in mehr als der Hälfte der Testverfahren trotz ihres Handicaps bessere Ergebnisse (Roth, 2010).

In der sensiblen Phase der motorischen Entwicklung von 8 bis 11 Jahren erzielte die Kinder mit Rachitis ohne abgeschlossener Therapie signifikant schlechtere Ergebnisse bei den motorischen Testverfahren, ausgenommen bei der Beweglichkeitsprüfung „Stand and Reach“. Hier waren diese durch ihre relative Verkürzung der Beinlänge bevorzugt. In dieser Altersklasse korrelierte das Serum-Calcium fast signifikant mit der motorischen Leistungsfähigkeit. Fälle ohne Therapie wiesen in dieser Phase die größten Differenzen der motorischen Leistungsfähigkeit zu den Kontrollen auf. Fälle mit abgeschlossener Therapie erzielten durchschnittlich eine Angleichung an die motorischen und anthropometrischen Kontrollwerte, wenn der Therapiebeginn vor dem 7. Lebensjahr lag.

V. Zusammenfassung

Im Rahmen der Abschlussuntersuchung der Fall-Kontroll-Studie (September 2005-Oktober 2007) des Missionsärztlichen Instituts Würzburg in Kaduna, Nigeria, wurde die spezifische Symptomatik, die Blutwerte sowie die motorische Leistungsfähigkeit bei 124 Kindern mit Rachitis und 87 gesunden Kontrollen im Alter von 1 bis 18 Jahren analysiert und mit den Eingangs- und Verlaufswerten verglichen. Dabei wurden die Dimensionen der subjektiven und objektiven Einschränkungen des Bewegungsapparates, der motorischen Fähigkeiten Koordination, Kraft, Ausdauer und Beweglichkeit sowie der krankheitsspezifischen Serumwerte Calcium, PTH und Vitamin D gemessen und nach Alter, Geschlecht, klinisch-orthopädischen Untersuchungsergebnissen und durchgeführter Intervention analysiert.

Die 2005 begonnene Substitution mit Calciumcarbonat über 3 Monate führte bei 54 Kindern zu einer Angleichung an die erhobenen Kontrollwerte. In Relation zu vergleichbaren Interventionsstudien kam es zu einer reduzierten Besserung. Beginn die Therapie vor der motorischen Entwicklungsphase vor dem 7. Lebensjahr, so konnten Leistungsminderungen kompensiert werden. Die erhobenen Werte der 58 Teilnehmer der zweiten Interventionsgruppe mit Calciumlaktat sind zwischen den Studienergebnissen der aktiven und der therapierten Rachitis einzuordnen. Erstmals wurden die Eingangs- und Ausgangswerte von 12 symptomatischen Teilnehmer ohne wahrgenommener Therapie dokumentiert, mit dem Ergebnis einer vergleichbaren Besserung der klinischen und serologischen Werte wie die therapierten Teilnehmer .

Die Ergebnisse bestätigen erstmals anhand eines objektiven Testverfahrens die Annahme, dass zwischen dem Ausprägungsgrad der Rachitis und der motorischen Leistungsfähigkeit ein Zusammenhang besteht. Die aufgezeigten Ergebnisse verdeutlichen, dass eine Calcium-Mangel-Rachitis erfolgreich mit einer alleinige Substitution von Calcium therapiert werden kann, besonders vor dem 7. Lebensjahr. Dabei gilt neben einer ausreichenden Substitution an Calcium auch eine adäquate

Compliance sicherzustellen. Mit der Erhebung der klinischen, motorischen und serologischen Werte wurde eine Datenbasis geschaffen, anhand derer es zukünftig möglich sein wird, Aussagen über den Verlauf und die adäquate Therapie von Kindern mit Rachitis in Nigeria zu treffen.

VI. Anhang

VI.1 Untersuchungsbogen

Summary Data

Tribe: _____		Age: _____	
Fathers Name: _____		Gender: _____	
Mothers Name: _____		Date of Birth: _____	
Vital Signs:			
Weight: _____	kg	Pulse: _____	/min
Height: _____	cm	Blood Pressure: _____	mmHg
Head circumference: _____	cm	Temperature: _____	C
Stomache circumference _____	cm	Breathing Rate: _____	/min
Mid-upper arm circumference: _____	cm	Pale Conjunctiva	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Treatment	Breaks	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes:	_____ days

Examination

Yes	No		Comments
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	craniotabes	
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	open anterior fontanel	
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Harrison sulcus	
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	caput quadratum	
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	enlarged costochondral junctions	
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	enlarged wrists	
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Marfan Sign	
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

Knee

Genu Valgum	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes:	_____ cm
Genu Varum	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes:	_____ cm
Extension(5-10*)			
Flexion:			
Q-Winkel(m<10*/w 15*-+5*)	r:	l:	

Hip

Rotation right(40-50*left; 30-40*right)	<input type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No: r:	l:
(backwards) left(40-50*right; 30-40*left)	<input type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No: r:	l:
Extension/ Flexion(130-140*)			
Abduction(30-50*)			
Adduction(20-30*)			

Walking: Normal Waddling Only with support unable

Trunk and spinal column

Rotation(r/0/l)	/ /	Lateralflexion (r/0/l)	
fleche cervicale(3 cm):			
fleche lombaire(3cm):			
Examination	<input type="radio"/> Normal	<input type="radio"/> deoprtment weakness 1	WHO Scale
according to Matthias		<input type="radio"/> deoprtment weakness 2	
bend forward	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> rip humpback	<input type="radio"/> scoliosis <input type="radio"/> lumbar humpback

Medical History	Status	date of onset	Grade	Serious	Relation	frequency	Change
	0=none	(dd/mm/yy)	1=mild	0=no	1=no	1=daily	1=improved
	1=ongoing		2=moderate	1=yes	2=yes	2=weekly	2=no change
	2=new		3=severe	3=unknown	3=monthly	3=worse	
			4=life threatening		4=few than monthly		

History of pain

in the legs							
walking							
elsewhere							

History of

muscle cramps							
fits							
fractures							

Adverse events

abdominal pain							
anorexia							
apathy							
Bone pain							
Cardiac arhythmias							
Conjunctivitis							
Constipation							
Dehydration							
Dry mouth							
Ectopic calcification							
headache							
hypertension							
metalic taste							
muscle pain							
nausea							
nephrocalcinosis							
nocturia							
overt psychosis							
photophobia							
polydypsia							
polyuria							
pruritus							
rhinorrhoe							
sensory disturbance							
somnolence							
urinary tract infection							
vomiting							
weakness							
weight loss							
other:							

History of teeth none mild moderate severe

caries	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> delayed eruption	<input type="checkbox"/> stumping teeth			
<input type="checkbox"/> missing teeth	<input type="checkbox"/> other:			

other medication Yes No Comment

Cod liver oil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
multivitamin tablettts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
anticonvulsants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
herbal treatment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

	Yes	No,improved	No,no change	No,worse
walk as far as unaffected child	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
run as fast as unaffected child	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
exercise tolerance during labo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Motor Test

Stand and Reach

Try to reach down as far as possible with straight knees.
 Measured is the difference between the edge and the fingertips.
 Values over the edge are negative.

cm

Long jump from the standing position

Jump with both legs from the line as far as possible.

1.trial

2.trial

Measured is the distance between the line and the back of the foot.

Balance backward

Balance backward without crossing the edge of the carpet
 2 trials

- 0 =no successfull trial
- 1 =one successfull trial
- 2 =two successfull trials

Throwing at the target

4 Trials and one free at the beginning
 Distance 3m
 Hight 1,4 m

Throwing hand right left

- no hit
- one hit
- two and more

Stand on one foot

Stand on one foot on the balk for 60 sec.

Standing leg: right left

Counted are the contacts with the other foot

counted contacts:

Jump from one side to the other side

Jump with both legs as often as you can in 15 sec.
 Two trials

First trial

Second trial

Picture number:

Comments

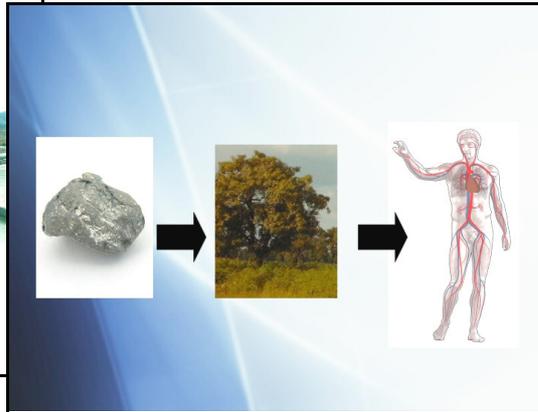
Subject	Comment

VI.2 Beamer-Präsentation: Rachitis Drama vor Ort in den Dörfern



Calcium

HEALTHY EATING



Calcium in the bone

Calcium in the food

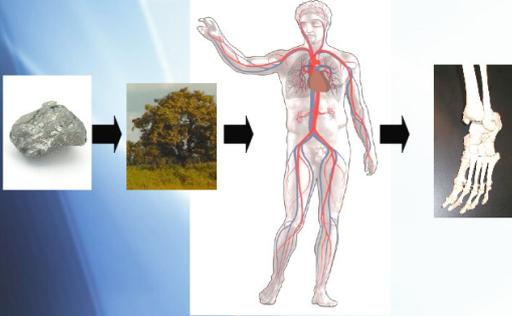
Growing up

Most important:
Age 0
↓
Age 5

child Adult

Pregnancy

Importance of Blood



The way of the blood



Labratory in Germany



Examination



Results!



before



after

Results?



before



after

Results!



before



after

What can you do?



Ricket child

Take your treatment
Come to appointments



Inform

everybody
Ricket families



Chiefs and Parents

Support our work
Take responsibility

NO RICKETS IN NIGERIA



VII. Literaturverzeichnis

ABRAMS, A., GRIFFIN, I., HICKS, P., GUNN, S. (2004): Pubertal girls only partially adapt to low dietary calcium intakes. *J Bone Miner Res* (19) 759-63.

AGAJA, S. (2001): Factors affecting angular deformities of the knees in Nigerian children- Ilorin experience. *West Afr J Med* (20) 246-50.

AGARWAL, K., MUGHAL, M., UPADHYAY, P., BERRY, J., MAWER, E., PULIYEL, J. (2002): The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child* (87) 111-3.

AKPEDE, G. , DAWODU, S., UMOFFIA, M. (1999): Response to antimicrobial therapy in childhood bacterial meningitis in tropical Africa: report of a bi-centre experience in Nigeria, 1993-1998. *Ann Trop Paediatr* (19) 237-43.

AL-ATAWI, M., AL-ALWAN, I., AL-MUTAIR, A., TAMIM, H., AL-JURAYYAN, N. (2009): Epidemiology of nutritional rickets in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* (20) 260-5.

AL-GAZALI, L., BAKIR, M., HAMID, Z., VARADY, E., VARGHES, M., HAAS, D., BENER, A., PADMANABHAN, R., ABDULRAZZAQ, Y., DAWADU, A. (2003): Birth prevalence and pattern of osteochondrodysplasias in an inbred high risk

population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* (67) 125-32.

AL-JUNDI, S. , AL-NAIMY, Y., ALSWEEDAN, S. (2010): Dental arch dimensions in children with hypophosphataemic Vitamin D resistant rickets. *Eur Arch Paediatr Dent* (11) 83-7.

AL-JUNDI, S., DABOUS, I., AL-JAMAL, G. (2009): Craniofacial morphology in patients with hypophosphataemic vitamin-D-resistant rickets: a cephalometric study. *J Oral Rehabil* (36) 483-90.

AL-JUNDI, S., HAMMAD, M., DABOUS, I. (2011): Case Report: Hypophosphatemic rickets and aggressive periodontitis: a review of the role of dentine matrix protein 1 in the pathogenesis. *Eur Arch Paediatr Dent* (12) 46-50.

AUSWÄRTIGES AMT (14.01.2012): Nigeria: Reise- und Sicherheitshinweise.
Abgerufen am 14.01.2012 von

http://www.auswaertigesamt.de/DE/Laenderinformationen/00-SiHi/Nodes/NigeriaSicherheit_node.html.

ANATOLIOTAKI, M., TSILIMIGAKI, A., TSEKOURA, T., SCHINAKI, A., STEFANAKI, S., NICOLAIDOU, P. (2003): Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency in a sunny island of Greece. *Acta Paediatr* (92) 389-91.

BALASUBRAMANIAN, K., RAJESWARI, J., GULAB, GOVIL, Y. C., AGARWAL, A. K., KUMAR, A., BHATIA, V. (2003): Varying role of vitamin D deficiency in the etiology of rickets in young children vs. adolescents in northern India. *J Trop Pediatr.* (49) 201-6.

BANAJEH, S. M., AL-SUNBALI, N. N., AL-SANAHANI, S. H. (1997): Clinical characteristics and outcome of children aged under 5 years hospitalized with severe pneumonia in Yemen. *Ann Trop Paediatr* (17) 321-6.

BANDEIRA, F., GRIZ, L., DREYER, P., EUFRAZINO, C., BANDEIRA, C., FREESE, E. (2006): Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol* (50) 640-6.

BARNESS, L. A. (1996): Rickets: the chicken or the egg! *J Pediatr* (129) 941-2.

BARONCELLI, G. I., BEREKET, A., EL KHOLY, M., AUDI, L., CESUR, Y., OZKAN, B., RASHAD, M., FERNANDEZ-CANCIO, M., WEISMAN, Y., SAGGESE, G. & HOCHBERG, Z. (2008): Rickets in the Middle East: role of environment and genetic predisposition. *J Clin Endocrinol Metab* (93) 1743-50.

BELACHEW, T., NIDA, H., GETANEH, T., WOLDEMARIAM, D., GETINET, W.

(2005): Calcium deficiency and causation of rickets in Ethiopian children. *East Afr Med J* (82) 153-9.

BENER, A., AL-ALI, M., HOFFMANN, G. F. (2009): High prevalence of vitamin D deficiency in young children in a highly sunny humid country: a global health problem. *Minerva Pediatr* (61) 15-22.

BENN, B. S., AJIBADE, D., PORTA, A., DHAWAN, P., HEDIGER, M., PENG, J. B., JIANG, Y., OH, G. T., JEUNG, E. B., LIEBEN, L., BOUILLON, R., CARMELIET, G., CHRISTAKOS, S. (2008): Active intestinal calcium transport in the absence of transient receptor potential vanilloid type 6 and calbindin-D9k. *Endocrinology* (149) 3196-205.

BERLIN, T., BJORKHEM, I. (1988): Effect of calcium intake on serum levels of 25-hydroxyvitamin D3. *Eur J Clin Invest* (18) 52-5.

BERNECKER, P. M. (2004): Osteomalacia and rickets. *Wien Med Wochenschr* (154) 102-6.

BHATIA, V. (2008): Dietary calcium intake - a critical reappraisal. *Indian J Med Res*, (127) 269-73.

BHATTACHARYYA, A. K. (1992): Nutritional rickets in the tropics. *World Rev Nutr Diet* (67) 140-97.

BHIMMA, R., PETTIFOR, J. M., COOVADIA, H. M., MOODLEY, M. & ADHIKARI, M. (1995): Rickets in black children beyond infancy in Natal. *S Afr Med J* (85) 668-72.

BLUNT, J. W., DELUCA, H. F. & SCHNOES, H. K. (1968): 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D3. *Biochemistry* (7) 3317-22.

BÖLSCHE, J. (2001): Der verlogene Dialog. *Der Spiegel* S.44-46.

BOUILLON, R., VAN CROMPHAUT, S. & CARMELIET, G. (2003): Intestinal calcium absorption: Molecular vitamin D mediated mechanisms. *J Cell Biochem* (88) 332-9.

BRABIN, L., VERHOEFF, F. & BRABIN, B. J. (2002): Maternal height, birthweight and cephalo pelvic disproportion in urban Nigeria and rural Malawi. *Acta Obstet Gynecol Scand* (81) 502-7.

BRONNER, F. & PANSU, D. (1999): Nutritional aspects of calcium absorption. *J Nutr*

(129) 9-12.

BRUMBAUGH, P. F. & HAUSSLER, M. R. (1975): Specific binding of 1alpha,25-dihydroxycholecalciferol to nuclear components of chick intestine. *J Biol Chem* (250) 1588-94.

BUNDESZENTRALE FÜR POLITISCHE BILDUNG (2006): Die Rohstoffe Afrikas: Symposium Energierohstoffe (Misereor). Abgerufen am 12.02.2012 von <http://www.bundesregierung.de/Content/DE/Magazine/emags/velop/2006/047/s5-afrikas-oeel-fluch-oder-segen-misereor.html>

CENTRAL INTELLIGENCE AGENCY (2013): The World Factbook. Nigeria. Abgerufen am 01.10.2013 von

<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/ni.html>

CHALI, D., ENQUSELASSIE, F. & GESESE, M. (1998): A case-control study on determinants of rickets. *Ethiop Med J* (36) 227-34.

CHESNEY, R. W. (2002): Rickets: the third wave. *Clin Pediatr (Phila)* (41) 137-9.

CHRISTIE, D. P. (1980): The spectrum of radiographic bone changes in children with

fluorosis. *Radiology* (136) 85-90.

CIBULSKIS, R. E., AREGAWI, M., WILLIAMS, R., OTTEN, M. & DYE, C. (2011): Worldwide incidence of malaria in 2009: estimates, time trends, and a critique of methods. *Zugriff am 30.12.2011* von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22205883>

CLEMENTS, M. (1989): The problem of rickets in UK Asians. *J Hum Nutr Diet* (2) 105-116.

CLEMENTS, M. R., DAVIES, M., HAYES, M. E., HICKEY, C. D., LUMB, G. A., MAWER, E. B. & ADAMS, P. H. (1992): The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* (37) 17-27.

CRANNEY, A., HORSLEY, T., O'DONNELL, S., WEILER, H., PUIL, L., OOI, D., ATKINSON, S., WARD, L., MOHER, D., HANLEY, D., FANG, M., YAZDI, F., GARRITTY, C., SAMPSON, M., BARROWMAN, N., TSERTSVADZE, A. & MAMALADZE, V. (2007): Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess* 1-235.

CRAVIARI, T., PETTIFOR, J. M., THACHER, T. D., MEISNER, C., ARNAUD, J. & FISCHER, P. R. (2008): Rickets: an overview and future directions, with special reference to Bangladesh. A summary of the Rickets Convergence Group meeting, Dhaka, 26-27 January 2006. *J Health Popul Nutr* (26) 112-21.

DELUCA, H. F. (1981): The vitamin D system: a view from basic science to the clinic. *Clin Biochem* (14) 213-22.

DELUCIA, M. C., MITNICK, M. E. & CARPENTER, T. O. (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.

DIMITRI, B. N. (2007): Rickets. *Paediatrics and Health* (17) 279-287.

DUSSO, A. S., BROWN, A. J. & SLATOPOLSKY, E. (2005): Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* (289) 8-28.

ECHARRI, J. J., BAZEBOSO, J. A. & GUILLEM-GRIMA, F. (2008): Rachitic deformities of lower members in congolese children. *An Sist Sanit Navar* (31) 235-40.

EKANEM, E. E., BASSEY, D. E. & EYONG, M. (1995): Nutritional rickets in Calabar, Nigeria. *Ann Trop Paediatr* (15) 303-6.

ELAN, S. (2008): Federal Research Division Country Profile. Zugriff am 03.12.2012 von <http://lcweb2.loc.gov/frd/cs/profiles/Nigeria.pdf>.

EL HAG, A. I. & KARRAR, Z. A. (1995): Nutritional vitamin D deficiency rickets in Sudanese children. *Ann Trop Paediatr* (15) 69-76.

EL HAG, A. I. & KARRAR, Z. A. (1995): Nutritional vitamin D deficiency rickets in Sudanese children. *Ann Trop Paediatr* (15): 69-76.

ELOCHUKWU, E. (2004): Nigeria-Christenverfolgung- eine komplexe Situation. Zugriff am 24.03.2011 von <http://www.dbk.de/presse/details/?presseid=545&cHash=c6cc7f9232fa0db55c92f938ab8293b5>

ELZOUKI, A. Y., MARKESTAD, T., ELGARRAH, M., ELHONI, N. & AKSNES, L. (1989): Serum concentrations of vitamin D metabolites in rachitic Libyan children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (9) 507-12.

EMMERT, W.-K. (2010): 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. Würzburg: Universität Würzburg.

ENCARTA, MSN (2009): *Nigeria*. Zugriff am 03.01.2012 von www.regumrex.org/LovePoemINDEX/Nigeria.pdf.

FARROW, E. G. & WHITE, K. E. (2009): Tumor-induced osteomalacia. *Expert Rev Endocrinol Metab* (4) 435-442.

FENG, J. Q., WARD, L. M., LIU, S., LU, Y., XIE, Y., YUAN, B., YU, X., RAUCH, F., DAVIS, S. I., ZHANG, S., RIOS, H., DREZNER, M. K., QUARLES, L. D., BONEWALD, L. F. & WHITE, K. E. (2006): Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* (38) 1310-5.

FISCHER, P. R., RAHMAN, A., CIMMA, J. P., KYAW-MYINT, T. O., KABIR, A. R., TALUKDER, K., HASSAN, N., MANASTER, B. J., STAAB, D. B., DUXBURY, J. M., WELCH, R. M., MEISNER, C. A., HAQUE, S. & COMBS, G. F., JR. (1999): Nutritional rickets without vitamin D deficiency in Bangladesh. *J Trop Pediatr* (45) 291-3.

FISCHER, P. R., THACHER, T. D. & PETTIFOR, J. M. (2008): Vitamin D and rickets beyond America. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162-93.

FISCHER, P. R., THACHER, T. D., PETTIFOR, J. M., JORDE, L. B., ECCLESHALL, T. R. & FELDMAN, D. (2000): Vitamin D receptor polymorphisms and nutritional

rickets in Nigerian children. *J Bone Miner Res* (15) 2206-10.

FLEISCHMAN, A. R., ROSEN, J. F., COLE, J., SMITH, C. M. & DELUCA, H. F. (1980): Maternal and fetal serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels at term. *J Pediatr* (97) 640-2.

FOX, A. T., DU TOIT, G., LANG, A. & LACK, G. (2004): Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol* (15) 566-9.

FRASER, D. R. (2004): Vitamin D-deficiency in Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* (89) 491-5.

GARABEDIAN, M. & BEN-MEKHBI, H. (1989): Deficiency rickets: the current situation in France and Algeria. *Pediatrics* (44) 259-64.

GARABEDIAN, M., MENN, S., NGUYEN, T. M., RUIZ, J. C., CALLENS, A. & UHLRICH, J. (1999): Prevention of vitamin D deficiency in the child and adolescent. Proposal and arguments for use of a decision tree. *Arch Pediatr* (6) 990-1000.

GERMAN INSTITUTE OF GLOBAL AND AREA STUDIES (2011): Zugriff am 08.05.2011 von www.giga-hamburg.de

GIRALDO, A., PINO, W., GARCIA-RAMIREZ, L., PINEDA, M., IGLESIAS, A. (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) 57-65.

GOLDEN, M. (1994): Is complete catch-up possible for stunted malnourished children? *Eur J Clin Nutr* (48) 58-71.

GOOGLEMAPS (2012): Kaduna. Zugriff am 21.04.2012 <http://maps.google.de>.

GRAFF, M., THACHER, T. D., FISCHER, P., STADLER, D., PAM, S., PETTIFOR, J., ISICHEI, C., ABRAMS, S. (2004): Calcium absorption in Nigerian children with rickets. *Am J Clin Nutr* (80) 1415-21.

GREER, F. (2001): Fat-soluble vitamin supplements for enterally fed preterm infants. *Neonatal Netw* (20) 7-11.

GUY, R. (1929): The history of cod liver oil as a remedy. *Am J Dis Child* (26) 112-116.

HARDING, R. & HIGGINSON, I. (2005): Palliative care in sub-Saharan Africa. *Lancet*

(365) 1971-7.

HATUN, S., OZKAN, B., ORBAK, Z., DONERAY, H., CIZMECIOGLU, F., TOPRAK, D., CALIKOGLU, A. (2005): Vitamin D deficiency in early infancy. *J Nutr* (135) 279-82.

HAWGOOD, B. (2010): Sir Edward Mellanby (1884-1955): Nutrition scientist and medical research mandarin. *J Med Biogr* (18) 150-7.

HEANEY, R., SMITH, K., RECKER, R., HINDERS, S. (1989): Meal effects on calcium absorption. *Am J Clin Nutr* (49) 372-6.

HESS, A. (1929): *Rickets Including Osteomalacia and Tetany*. Philadelphia: Lea & Febiger.

HOLICK, M. (2004): Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* (80) 1678-88.

HOLICK, M. (2006): Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*

(116) 2062-72.

HOLICK, M., CHEN, T. (2008): Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*, 87, 1080-6.

HOPE FOR THE VILLAGE CHILD (2012): Zugriff am 13.01.2012 von www.hopeforthevillagechild.org.

INTERDISZIPLINÄRES ZENTRUM FÜR MATERIALWISSENSCHAFTEN (2011): *Nanostrukturen- von Natur geschaffen*. Zugriff am 23.01.2012 von <http://www.cmat.uni-halle.de/>.

IOWA, U. (1998): Nigeria information. Zugriff am 01.04.2011 von <http://www.uiowa.edu/~africart/toc/countries/Nigeria.html>

ITOH, N., ORNITZ, D. (2004): Evolution of the Fgf and Fgfr gene families. *Trends Genet* (20) 563-9.

JABLONSKI, N., CHAPLIN, G. (2000): The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol* (39) 57-106.

JELLIFFE, D. (1951): Clinical rickets in Ibadan, Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* (45) 119-24.

JOINER, T., FOSTER, C., SHOPE, T. (2000): The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Rev* (21) 296-302.

JONES, G., STRUGNELL, S., DELUCA, H. (1998): Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* (78) 1193-231.

KABIR, M., RAHMAN, M., TALUKDER, K., RAHMAN, A., HOSSAIN, Q., MOSTAFA, G., MANNAN, M., KUMAR, S., CHOWDHURY, A. (2004): Rickets among children of a coastal area of Bangladesh. *Mymensingh Med J* (13) 53-8.

KADUNA STATE (2011): *Kaduna State Official Website*. Zugriff am 24.03.2011 von http://www.nigeriagalleria.com/Nigeria/States_Nigeria/Kaduna_State.html

KAPPEL, R. (2010): Nigeria: Die Instabilität wächst. *German Institute of Global and Area Studies*, 2010. Zugriff am 03.01.2012 von <http://www.giga-hamburg.de/>.

KARIM, F., CHOWDHURY, A. M., GANI, M. (2003): Rapid assessment of the prevalence of lower limb clinical rickets in Bangladesh. *Public Health* (117) 135-44.

KEATING, E., FISCHER, P., PETTIFOR, J., PFITZNER, M., ISICHEI, C., THACHER, T. (2011): The effect of calcium supplementation on blood lead levels in Nigerian children. *J Pediatr* (159) 845-850.

KELLY, A., BROOKS, L., DOUGHERTY, S., CARLOW, D., ZEMEL, B. (2011): A cross-sectional study of vitamin D and insulin resistance in children. *Arch Dis Child*.

KHANDARE, A., HARIKUMAR, R., SIVAKUMAR, B. (2005): Severe bone deformities in young children from vitamin D deficiency and fluorosis in Bihar-India. *Calcif Tissue Int* (76) 412-8.

KLINKE, R., BAUMANN, R. (2010): Physiologie. Stuttgart: Thieme.

KOCAOGLU, M., BILEN, F., SEN, C., ERALP, L., BALCI, H. (2011): Combined technique for the correction of lower-limb deformities resulting from metabolic bone disease. *J Bone Joint Surg Br* (93) 52-6.

KODICEK ET AL. (1981): Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nutr Rev* (39) 215-8.

KÖSSMEIER, N. (2009): Interview mit Erzbischof Dr. Matthew. Zugriff am 24.01.2012 von <http://www.mission-hilft.de/de/aktion/monat-der-weltmission/2009-2/reportage-1/ndagoso-interview-forum-weltkirche.html>

KOVACS, C. (2008): Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr* (88) 520-528.

KUTUZOVA, G., SUNDERSINGH, F., VAUGHAN, J., TADI, B., ANSAY, S., CHRISTAKOS, S., DELUCA, H. (2008): TRPV6 is not required for 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3-induced intestinal calcium absorption in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* (105) 19655-9.

LADHANI, S., SRINIVASAN, L., BUCHANAN, C., ALLGROVE, J. (2004): Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* (89) 781-4.

LADITAN, A., ADENIYI, A. (1975): Rickets in Nigerian children- response to vitamin D. *J Trop Med Hyg* (78) 206-9.

LEE, W., LEUNG, S., FAIRWEATHER-TAIT, S., LEUNG, D., TSANG, H., EAGLES, J., FOX, T., WANG, S., XU, Y., ZENG, W., ET AL. (1994): True fractional calcium absorption in Chinese children measured with stable isotopes (⁴²Ca and ⁴⁴Ca). *Br J Nutr*; (72) 883-97.

LEVINE, M., BOYER, E., POZNER, C., GEIB, A., THOMSEN, T., MICK, N., THOMAS, S. (2007): Assessment of hyperglycemia after calcium channel blocker overdoses involving diltiazem or verapamil. *Crit Care Med* (35) 2071-5.

LINHARES, E., ROUND, J., JONES, D. (1986): Growth, bone maturation, and biochemical changes in Brazilian children from two different socioeconomic groups. *Am J Clin Nutr* (44) 552-8.

LINHARES, E., JONES, D., ROUND, J., EDWARDS, R. (1984): Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly nourished Brazilian children. *Am J Clin Nutr* (39) 625-30.

LIU, S., QUARLES, L. (2007): How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* (18) 1637-47.

LULSEGED, S. (1990): Severe rickets in a children's hospital in Addis Ababa. *Ethiop Med J* (28) 175-81.

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) 457-61.

GARABEDIAN, M., BEN-MELBI, H. (1991): Is vitamin D-deficiency rickets a public health problem in France and Alegeria? In: GLORIEUX, F. (ed.) Rickets. New York: Raven Press.

MAJID MOLLA, A., BADAWI, M., AL-YAISH, S., SHARMA, P., EL-SALAM, R., MOLLA, A. (2000): Risk factors for nutritional rickets among children in Kuwait. *Pediatr Int* (42) 280-4.

MARSELL, R., JONSSON, K. (2010): The phosphate regulating hormone fibroblast growth factor-23. *Acta Physiol (Oxf)* (200) 97-106.

MAWER, E., STANBURY, W., ROBINSON, M., JAMES, J., CLOSE, C. (1986): Vitamin D nutrition and vitamin D metabolism in the premature human neonate. *Clin Endocrinol (Oxf)* (25) 641-9.

MC COLLUM, E., ET AL (1922): Studies on experimental rickets. *J Biol Chem* (53) 293-312.

MCKAY, C., PORTALE, A. (2009): Emerging topics in pediatric bone and mineral disorders 2008. *Semin Nephrol* (29) 370-8.

MELLANBY, E. (1949): The rickets-producing and anti-calcifying action of phytate. *J Physiol* (109) 488-533.

MISRA, M., PACAUD, D., PETRYK, A., COLLETT-SOLBERG, P., KAPPY, M. (2008): Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* (122) 398-417.

MIYAKO, K., KINJO, S., KOHNO, H. (2005): Vitamin D deficiency rickets caused by improper lifestyle in Japanese children. *Pediatr Int* (47) 142-6.

MOUSSAVI, M., HEIDARPOUR, R., AMINORROAYA, A., POURNAGHSHBAND, Z., AMINI, M. (2005): Prevalence of vitamin D deficiency in Isfahani high school students in 2004. *Horm Res* (64) 144-8.

MSOMEKELA, M., MANJI, K., MBISE, R., KAZEMA, R. & MAKWAYA, C. (1999): A high prevalence of metabolic bone disease in exclusively breastfed very low birthweight infants in Dar-es-Salaam, Tanzania. *Ann Trop Paediatr* (19) 337-44.

MUHE, L., LULSEGED, S., MASON, K., SIMOES, E. (1997): Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* (349) 1801-4.

NIELD, L., MAHAJAN, P., JOSHI, A., KAMAT, D. (2006): Rickets: not a disease of the past. *Am Fam Physician* (74) 619-26.

NWADIARO, H. (2002): Surgical Management for Rickets, *Nutritional Rickets: The Way Forward. Nestle Symposium*. Lagos: Thacher.

ODUNFA, S. (2006): Nigeria's counting controversy, BBC. Zugriff am 10.12.2011 von <http://news.bbc.co.uk/2/hi/africa/4512240.stm>.

ODUWOLE, A., GIWA, O., AROGUNDADE, R. (2010): Relationship between rickets and incomplete distal renal tubular acidosis in children. *Ital J Pediatr* (36) 54.

OGINNI, A. (2004): Dental care needs and demands in patients attending the dental hospital of the Obafemi Awolowo University Teaching Hospital's Complex Ile-Ife, Nigeria. *Niger J Med* (13) 339-44.

OGINNI, L., SHARP, C., BADRU, O., RISTELI, J., DAVIE, M., WORSFOLD, M. (2003): Radiological and biochemical resolution of nutritional rickets with calcium. *Arch Dis Child* (88) 812-7.

OGINNI, L., WORSFOLD, M., SHARP, C., OYELAMI, O., POWELL, D., DAVIE, M. (1996): Plasma osteocalcin in healthy Nigerian children and in children with calcium-deficiency rickets. *Calcif Tissue Int* (59) 424-7.

OKONOFUA, F., GILL, D., ALABI, Z., THOMAS, M., BELL, J., DANDONA, P. (1991): Rickets in Nigerian children: a consequence of calcium malnutrition. *Metabolism* (40) 209-13.

OLIVERI, M., LADIZESKY, M., MAUTALEN, C., ALONSO, A., MARTINEZ, L. (1993): Seasonal variations of 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southernmost city of the world. *Bone Miner* (20) 99-108.

OLSON, S. (1996): The peoples of Africa. An ethnohistorical Dictionary. Westport: Greenwood Publishing Group. 191.

ORAMASIONWU, G., THACHER, T., PAM, S., PETTIFOR, J., ABRAMS, S. (2008): Adaptation of calcium absorption during treatment of nutritional rickets in Nigerian children. *Br J Nutr* (100) 387-92.

OYATSI, D., MUSOKE, R., WASUNNA, A. (1999): Incidence of rickets of prematurity at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J* (76) 63-6.

OZKAN, B. (2010): Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* (2) 137-43.

OZKAN, B., DONERAY, H., KARACAN, M., VANCELIK, S., YILDIRIM, Z., OZKAN, A., KOSAN, C., AYDIN, K. (2009): Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *Eur J Pediatr* (168) 95-100.

OZKAN, B., DONERAY, H., KARACAN, M., VANCELIK, S., YILDIRIM, Z., OZKAN, A., KOSAN, C., AYDIN, K. (2009): Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *Eur J Pediatr* (168) 95-100.

PARENT, M., KHADRAOUI, S., DE SCHAMPHELEIRE, I. (1987): Early clinical rickets and its association with malnutrition. *J Trop Pediatr* (33) 13-5.

PAZIANAS, M., BUTCHER, G., SUBHANI, J., FINCH, P., ANG, L., COLLINS, C., HEANEY, R., ZAIDI, M., MAXWELL, J. (2005): Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int* (16) 56-63.

PD ROBINSON, W., ME CRAIG, C., VERGE, J., WALKER, A., PIPER, ET AL. (2006): The re-emerging burden of rickets: A decade of experience from Sidney. *Arch Dis Child* 2006 (91) 564-8.

PETTIFOR, J. (2004): Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr* (80) 1725-9.

PETTIFOR, J. (2008): What's new in hypophosphataemic rickets? *Eur J Pediatr* (167) 493-9.

PETTIFOR, J., ROSS, F., QUIRK, M., MOODLEY, G., CAVALEROS, M. (1986): Acquired hypophosphataemic vitamin D resistant rickets in black children. *Bone Miner* (1) 307-19.

PETTIFOR, J., 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) 320-4.

PETTIFOR, J., SCHNITZLER, C., ROSS, F., MOODLEY, G., (1989): Endemic skeletal fluorosis in children: hypocalcemia and the presence of renal resistance to parathyroid hormone. *Bone Miner* (7) 275-88.

PETTY, S., O'BRIEN, T., WARK, J. (2007): Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* (18) 129-42.

PFITZNER, M., THACHER, T., PETTIFOR, J., ZOAKAH, A., LAWSON, J., ISICHEI, C., FISCHER, P. (1998): Absence of vitamin D deficiency in young Nigerian children. *J Pediatr* (133) 740-4.

PILZ, S., TOMASCHITZ, A., DRECHSLER, C., DEKKER, J., MARZ, W. (2010): Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res* (54) 1103-13.

PLUM, L., DELUCA, H. (2010): Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov* (9) 941-55.

PRENTICE, A. (2002): What are the dietary requirements for calcium and vitamin D? *Calcif Tissue Int* (70) 83-8.

PRENTICE, A., CEESAY, M., NIGDIKAR, S., ALLEN, S., PETTIFOR, J. (2008): FGF23 is elevated in Gambian children with rickets. *Bone* (42) 788-97.

PRENTICE, A., LASKEY, M., SHAW, J., COLE, T., FRASER, D. (1990): Bone mineral content of Gambian and British children aged 0-36 months. *Bone Miner* (10) 211-24.

PSCHYREMBEL, W., WITZEL, S. (2010): *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*.

Berlin: de Gruyter.

RAJAH, J., JUBEH, J., HAQ, A., SHALASH, A., PARSONS, H. (2008): Nutritional rickets and z scores for height in the United Arab Emirates: to D or not to D? *Pediatr Int* (50) 424-8.

ROGERS, M., BELFORD, D., FRANCIS, G., BALLARD, F. (1995): Identification of fibroblast growth factors in bovine cheese whey. *J Dairy Res* (62) 501-7.

SACHAN, A., GUPTA, R., DAS, V., AGARWAL, A., AWASTHI, P., BHATIA, V. (2005): High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* (81) 1060-4.

SAITO, T., SHIMIZU, Y., HORI, M., TAGUCHI, M., IGARASHI, T., FUKUMOTO, S., FUJITAB, T. (2011): A patient with hypophosphatemic rickets and ossification of posterior longitudinal ligament caused by a novel homozygous mutation in ENPP1 gene. *Bone* (49) 913-6.

SANDERS, T., REDDY, S. (1994): Vegetarian diets and children. *Am J Clin Nutr* (59) 1176-1181.

SCARIANO, J., VANDERJAGT, D., THACHER, T., ISICHEI, C., HOLLIS, B., GLEW, R. H. (1998): Calcium supplements increase the serum levels of crosslinked N-telopeptides of bone collagen and parathyroid hormone in rachitic Nigerian children. *Clin Biochem* (31) 421-7.

SCARIANO, J., WALTER, E., GLEW, R., HOLLIS, B., HENRY, A., OCHEKE, I., ISICHEI, C. (1995): Serum levels of the pyridinoline crosslinked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) and osteocalcin in rachitic children in Nigeria. *Clin Biochem* (28) 541-5.

SCHNABEL, D., HAFFNER, D. (2005): Rickets. Diagnosis and therapy. *Orthopäde*. (34) 703-14.

SCHNABEL, D. (2005): Diagnostik und Therapie der Rachitis. *Monatsschrift Kinderheilkunde* (153) 77-90.

SCHUBERT, L., DELUCA, H. (2010): Hypophosphatemia is responsible for skeletal muscle weakness of vitamin D deficiency. *Arch Biochem Biophys* (500) 157-61.

SHARP, C., OGinni, L., WORSFOLD, M., OYELAMI, O., RISTELI, L., RISTELI, J., DAVIE, M. (1997): Elevated collagen turnover in Nigerian children with calcium-deficiency rickets. *Calcif Tissue Int* (61) 87-94.

SIDDIQUI, T., RAI, M. (2005): Presentation and predisposing factors of nutritional rickets in children of Hazara Division. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, (17) 29-32.

SILVERMAN, F. (1993): Metabolic abnormalities of the skeleton. In: *SILVERMAN F. ET AL (ed.) Caffey's Pediatric X-ray Diagnosis: an Integrated Imaging Approach*. St. Louis: Mosby.

SLY, M., VAN DER WALT, W., DU BRUYN, D., PETTIFOR, J., MARIE, P. (1984): Exacerbation of rickets and osteomalacia by maize: a study of bone histomorphometry and composition in young baboons. *Calcif Tissue Int* (36) 370-9.

SMITH, M. (1972): The social structure of the Northern Kadara, Zaria, Nigeria, Sociology Dept., Ahmadu Bello University.

SONG, Y., KATO, S., FLEET, J. (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.

SOURNIA, J. (2004): *Illustrierte Geschichte der Medizin*, Berlin, Directmedia Publ.

SPEER, C., GAHR, M. (2009): Pädiatrie, Berlin, Springer-Verlag.

STAPLES, J., PONSONBY, A., LIM, L., MCMICHAEL, A. (2003): Ecologic analysis of some immune-related disorders, including type 1 diabetes, in Australia: latitude, regional ultraviolet radiation, and disease prevalence. *Environ Health Perspect* (111) 518-23.

STRAND, M., PERRY, J., GUO, J., ZHAO, J., JANES, C. (2009): Doing the month: rickets and post-partum convalescence in rural China. *Midwifery* (25) 588-96.

STRAND, M., PERRY, J., JIN, M., TRACER, D., FISCHER, P., ZHANG, P., XI, W., LI, S. (2007): Diagnosis of rickets and reassessment of prevalence among rural children in northern China. *Pediatr Int* (49) 202-9.

STRAUB, D. (2007): Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract* (22) 286-96.

TEOTIA, S., TEOTIA, M. (2008): Nutritional bone disease in Indian population. *Indian J Med Res* (127) 219-28.

TERTSAKIAN, C. (2003): Nigeria: "The Miss World Riots". Human Rights Watch.

Zugriff am 02.01.2012 von <http://translate.google.com/translate?hl=de&sl=en&tl=de&u=http%3A%2F%2Fwww.hrw.org%2Fen%2Fnode%2F12302%2Fsection%2F8&anno=2>

THACHER, T., GLEW, R., ISICHEI, C., LAWSON, J., SCARIANO, J., HOLLIS, B., VANDERJAGT, D. (1999): Rickets in Nigerian children: response to calcium supplementation. *J Trop Pediatr* (45) 202-7.

THACHER, T., ABRAMS, S. (2010): Relationship of calcium absorption with 25(OH)D and calcium intake in children with rickets. *Nutr Rev* (68) 682-8.

THACHER, T., ALIU, O., GRIFFIN, I., PAM, S., O'BRIEN, K., IMADE, G., ABRAMS, S. (2009): Meals and dephytinization affect calcium and zinc absorption in Nigerian children with rickets. *J Nutr* (139) 926-32.

THACHER, T., FISCHER, P., OBADOFIN, M., LEVINE, M., SINGH, R., PETTIFOR, J. (2010): Comparison of metabolism of vitamins D2 and D3 in children with nutritional rickets. *J Bone Miner Res* (25) 1988-95.

THACHER, T., FISCHER, P., PETTIFOR, J. (2002): The usefulness of clinical features to identify active rickets. *Ann Trop Paediatr* (22) 229-37.

THACHER, T., FISCHER, P., PETTIFOR, J., LAWSON, J., ISICHEI, C., CHAN, G. (2000): Case-control study of factors associated with nutritional rickets in Nigerian children. *J Pediatr* (137) 367-73.

THACHER, T. D., FISCHER, P. R., PETTIFOR, J. M., LAWSON, J. O., ISICHEI, C. O., READING, J. C. & CHAN, G. M. (1999): A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med* (341) 563-8.

THACHER, T., FISCHER, P., PETTIFOR, J., LAWSON, J., MANASTER, B., READING, J. (2000): Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* (46) 132-9.

THACHER, T. D., FISCHER, P. R., STRAND, M. A. & PETTIFOR, J. M. (2006): Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr* (26) 1-16.

THACHER, T., OBADOFIN, M., O'BRIEN, K., ABRAMS, S. (2009): The effect of vitamin D2 and vitamin D3 on intestinal calcium absorption in Nigerian children with rickets. *J Clin Endocrinol Metab* (94) 3314-21.

THACHER, T., PETTIFOR, J., FISCHER, P., OKOLO, S., PRENTICE, A. (2006): Case-control study of breast milk calcium in mothers of children with and without nutritional rickets. *Acta Paediatr* (95) 826-32.

TIWARI, L., PULIYEL, J. (2004): Vitamin D level in slum children of Delhi. *Indian Pediatr* (41) 1076-7.

TRANSPARENCY INTERNATIONAL DEUTSCHLAND E. V. (2011): Corruption Perceptions Index. Zugriff am 21.02.2012 von www.transparency.de/Tabellarisches-Ranking.2021.0.html.

VANDERJAGT, D., MORALES, M., THACHER, T., DIAZ, M., GLEW, R. (2001): Bioelectrical impedance analysis of the body composition of Nigerian children with calcium-deficiency rickets. *J Trop Pediatr* (47) 92-7.

VANDERJAGT, D., PEERY, B., THACHER, T., PASTUSZYN, A., HOLLIS, B., GLEW, R. (1999): Aminoaciduria in calcium-deficiency rickets in northern Nigeria. *J Trop Pediatr* (45) 258-64.

WAGNER, C., GREER, F. (2008): Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* (122) 1142-52.

WALKER, A. (1997): Etiology of nutritional rickets: geographic variations. *J Pediatr* (130) 501-3.

WALTER, E., SCARIANO, J., EASINGTON, C., POLACO, A., HOLLIS, B., DASGUPTA, A., PAM, S., GLEW, R. (1997): Rickets and protein malnutrition in northern Nigeria. *J Trop Pediatr* (43) 98-102.

WARD, L., GABOURY, I., LADHANI, M., ZLOTKIN, S. (2007): Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ* (177) 161-6.

WEISMAN, Y. (2003): Vitamin D deficiency rickets and osteomalacia in Israel. *Isr Med Assoc J* (5) 289-90.

WELCH, T., BERGSTROM, W., TSANG, R. (2000): Vitamin D-deficient rickets: the reemergence of a once-conquered disease. *J Pediatr* (137) 143-5.

WHARTON, B., BISHOP, N. (2003): Rickets. *The Lancet* (362) 1389-1400.

WHITE, K., LARSSON, T., ECONS, M. (2006): The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: frizzled related protein-4, matrix extracellular phosphoglycoprotein, and fibroblast growth factor 23. *Endocr Rev* (27) 221-41.

WHO (2011): The WHO Child Growth Standards. Zugriff am 03.04.2011 von <http://www.who.int/childgrowth/en/>.

WHO MULTICENTER GROWTH STUDY GROUP (2006): WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* (450), 76-85.

WILLS, M., PHILLIPS, J., DAY, R., BATEMAN, E. (1972): Phytic acid and nutritional rickets in immigrants. *Lancet* (1) 771-3.

WIKIPEDIA (2012): Nigeria. Zugriff am 13.01.2012 von <http://de.wikipedia.org/wiki/Nigeria>.

WONDALE, Y., SHIFERAW, F., LULSEGED, S. (2005): A systematic review of nutritional rickets in Ethiopia: status and prospects. *Ethiop Med J* (43) 203-10.

WOOD, R. J., TCHACK, L., TAPARIA, S. (2001): 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases the expression of the CaT1 epithelial calcium channel in the Caco-2 human intestinal cell line. *BMC Physiol* (1) 11.

MISSIONSÄRZTLICHES INSTITUT WÜRZBURG (2012): Zugriff am 13.01.2012 von www.medmissio.de.

YAMASHITA, T., YOSHIOKA, M., ITOH, N. (2000): Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun* (277) 494-8.

ZITTERMANN, A. (2006): Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* (92) 39-48.

VIII. Danksagungen

Besonders gilt mein Dank Herrn Prof. Stich für die von ihm gewährte Freiheit in der Ausarbeitung der Arbeit, die stete Geduld bis zur Fertigstellung und fachliche Bewertung. Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. Kitz für die interessante Aufgabenstellung im Rahmen des von ihr koordinierten Rachitisprojektes, für die Einführung in die Arbeit und für das Vertrauen in meine Fähigkeiten bedanken.

Meinen Eltern danke ich für ihre liebevolle moralische, organisatorische und finanzielle Unterstützung, die mir dieses Studium und diese Arbeit erst ermöglichten. Ebenso war mir meine Oma mit ihrer finanziellen und motivierenden Hilfe eine große Erleichterung. Vielen Dank an den uneingeschränkten Rückhalt durch meine Familie, angefangen von der Vermittlung dieser Dissertation durch meinen Bruder Michael bis hin zum zügigen Korrekturlesen meiner Tante Chris Ferschl.

Bedanken möchte ich mich bei meinem Vorgänger Dr. Wulf Emmert für die praktischen Ratschläge und Freigabe seiner Ergebnisse. Dem Team des Missionsärztlichen Instituts, das mir vor allem in der Organisations- und Planungsphase mit Rat und Tat zur Seite stand, gilt mein Dank. Den Studenten der Fakultät für Mathematik und Informatik der Universität Würzburg danke ich für ihre statistische Beratung bei der Auswertung der Ergebnisse. Danke an Herrn Professor Raab für die fachliche Unterstützung bei der orthopädischen Untersuchung und bei Frau Professor Roth für ihre Hilfe bei den motorischen Testverfahren.

Last but not least wäre diese Arbeit ohne mein tatkräftiges und kollegiales Team in Nigeria nicht möglich gewesen. Die gemeinsamen Theaterstücke in den Dörfern, das positive Feedback der Einwohner vor Ort und die als selbstverständlich gesehene Einbeziehung in den persönlichen Lebensalltag werden mir in guter Erinnerung bleiben.

IX. Lebenslauf

Persönliche Angaben

*29.08.1984, Schweinfurt
Deutsch
röm-katholisch

Ausbildung

04/2005 – 09/2011 11/2011	Studium Humanmedizin, Universität Würzburg abgeschlossenes Staatsexamen
10/2010 - 03/2011	Auslandssemester Zhejiang University, Hangzhou, China
10/2005 – 04/2012 04/2012	Studium Diplom- Sportwissenschaften, Universität Würzburg abgeschlossenes Diplom Prävention und Rehabilitation
05/2004 - 01/2005	Zivildienst Missionsärztliche Klinik Würzburg
08/2002 - 05/2004 05/2004	Gymnasium auf der Karthause, Sportinternat Koblenz Abitur
09/1994 - 07/2002 07/2001 – 01/2002	Dientzenhofer Gymnasium, Bamberg Gastschüler Cambridge High School, New Zealand

Berufliche Erfahrungen

Seit 03/12	Assistenzarzt Orthopädie und Unfallchirurgie	Spital Oberwallis, Schweiz
03/11-07/11 4 Monate	Praktisches Jahr Orthopädie	Universität Würzburg, Deutschland
08/10-12/10 4 Monate	Unterassistent Innere Medizin	Berner Höhenklinik Montana, Schweiz
12/10-03/11 4 Monate	Unterassistent allg. Chirurgie	Spital Thusis, Schweiz
01.11.09 4 Wochen	Famulatur Orthopädie, Innere Medizin	Zhejiang University, Hangzhou, China
02/09-03/09 1 Monat	Famulatur Allgemein-, Tropenmedizin	Bijilo Medical Center, Gambia
09/2008 2 Wochen	Famulatur Orthopädie	Universität Würzburg, Deutschland Universität Heidelberg, Deutschland
02/08-03/08 1 Monat	Famulatur Sportmedizin, Innere Medizin	Olympiastützpunkt Rhein- Neckar
01/05-02/05 6 Wochen	Pflegepraktikum Tropenmedizin	Sacred Heart Hospital, Nigeria

Brig, 14.01.2014