CHARGE

CHARGE Syndrom e.V.

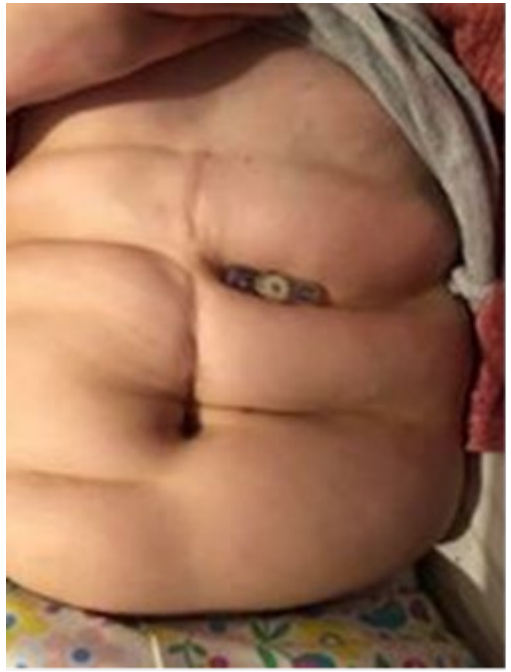
Dr. Kim Blake (Kanada)

Samstag, 19.06.2021
14.00-15.00 Uhr

„Beeinträchtigungen des Magen-Darm-Trakts beim CHARGE-Syndrom“

Der Darm beim CHARGE-Syndrom
Überblick über den Gastrointestinaltrakt einschließlich Motilität, Mikrobiom, Vagusnerv und POTS

CHARGE online Konferenz – Germany
18. – 20. Juni 2021

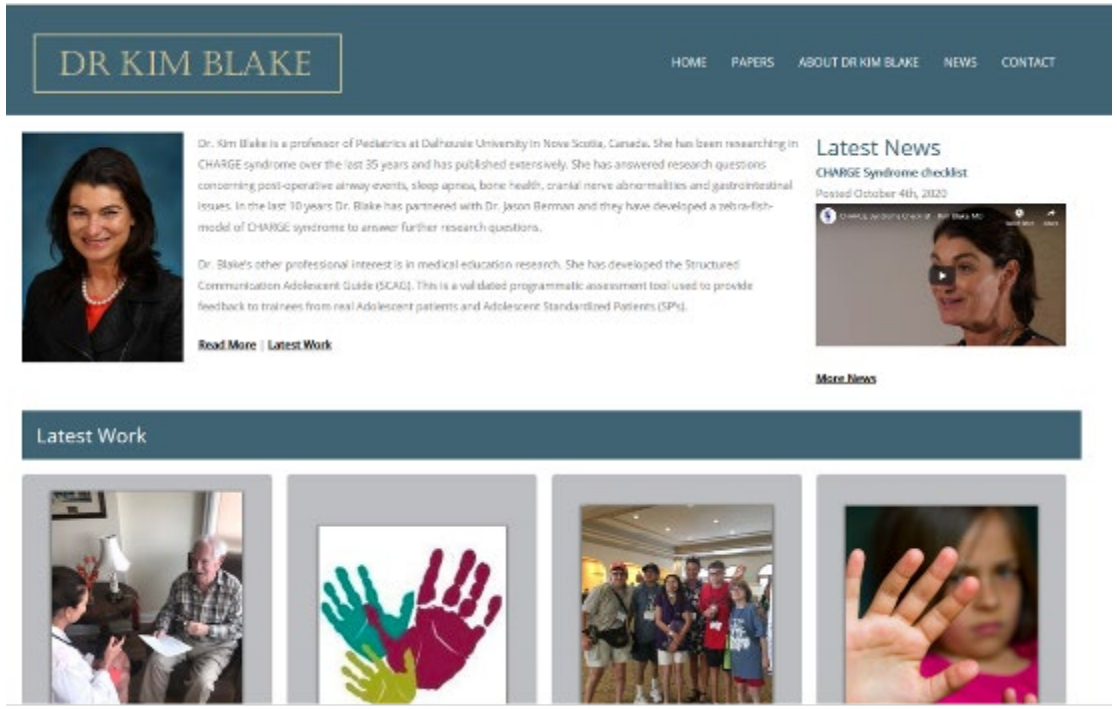


Dr. Kim Blake, Professor of Pediatrics
Dalhousie University, Nova Scotia, Canada
kblake@dal.ca

DALHOUSIE UNIVERSITY

CHARGE Syndrom e.V.

Aus meinem virtuellen Labor zu dir nach Hause



www.drkimblake.com

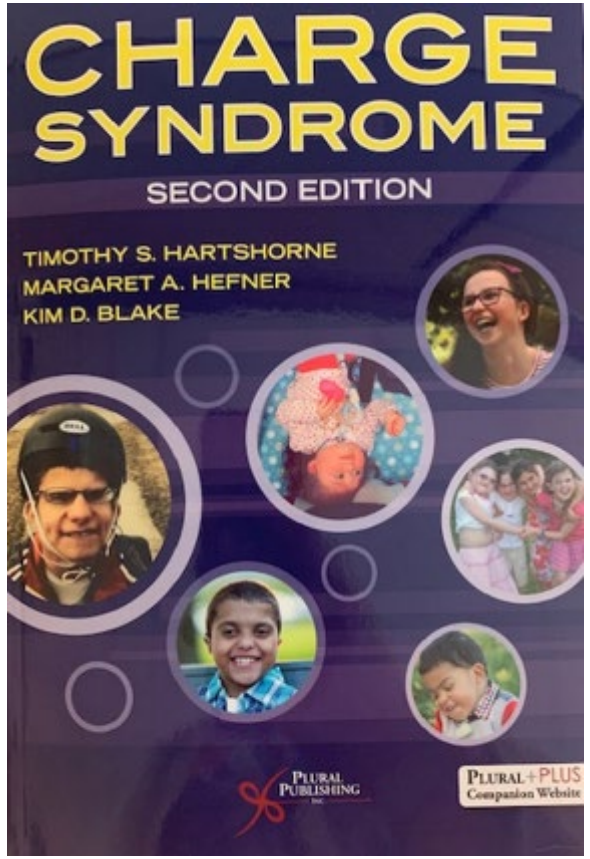
Das Ziel:

Sie verstehen, warum der Darm beim CHARGE-Syndrom anders ist

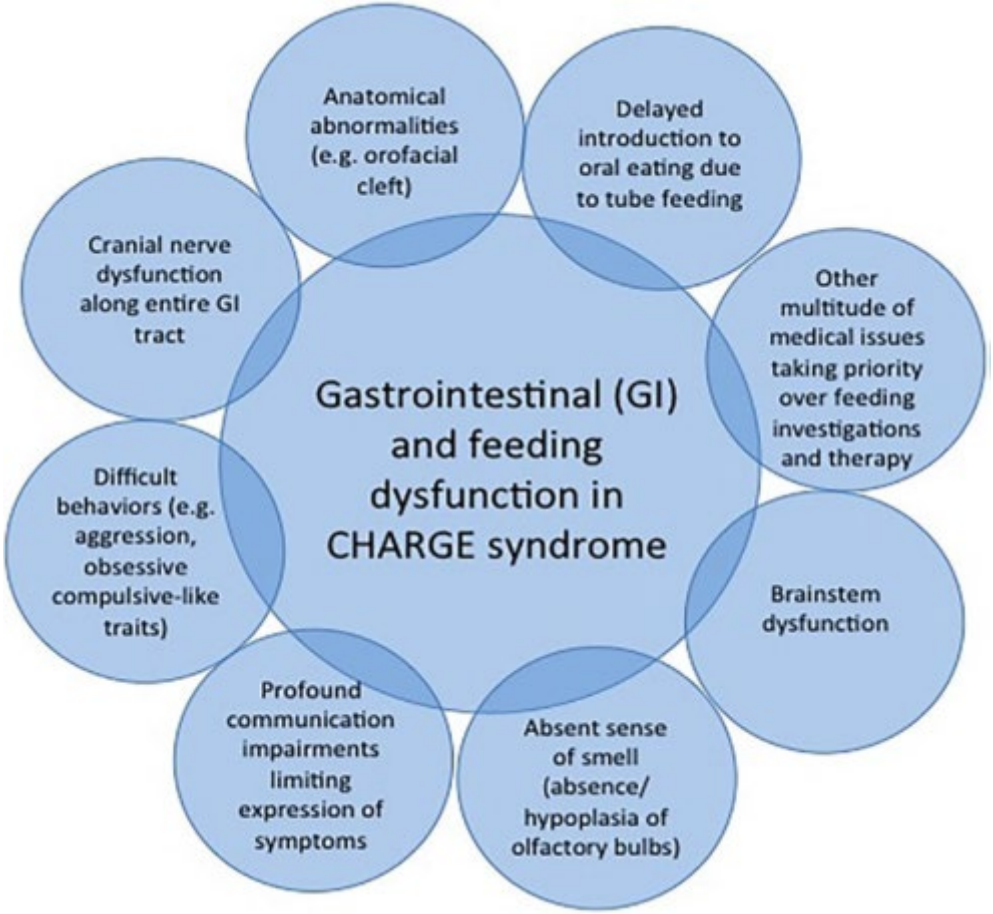
Gastrointestinale (GI) Probleme entstehen durch:

- Strukturelle Anomalien
- Motilitätsbeeinträchtigungen
- Sensorische Beeinträchtigungen
- Abnormales Mikrobiom

Diese alle sind mögliche Ziele einer Behandlung



Gastrointestinale - und Ernährungsprobleme beim CHARGE-Syndrom: Ein Überblick von Kopf bis Fuß



Received: 9 July 2017 | Revised: 12 September 2017 | Accepted: 22 September 2017
DOI: 10.1002/ajmg.c.31586

RESEARCH REVIEW

WILEY American Journal of Medical Genetics Seminars in Medical Genetics

Gastrointestinal and feeding difficulties in CHARGE syndrome: A review from head-to-toe

Kim D. Blake[1,2] | Alexandra S. Hudson[3]

[1] IWK Health Center, Halifax, Nova Scotia, Canada
[2] Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada
[3] Dalhousie Medical School, Halifax, Nova Scotia, Canada

Correspondence
Dr. Kim D. Blake, MD, MRCP, FRCPC, IWK Health Center, PO Box 9700, 5850–5980 University Ave, HaliFax, NS, B3K6R8, Canada.
Email: kblake@dal.ca

CHARGE syndrome is an autosomal dominant genetic condition that is primarily diagnosed based on clinical features, with genetic testing available for confirmation. The CHARGE mnemonic stands for some of the common characteristics: coloboma, heart defects, atresia/stenosis of the choanae, retardation of growth/development, genitourinary anomalies, and ear abnormalities (CHARGE). However, many of the common clinical features are not captured by this mnemonic, including cranial nerve dysfunction, considered by some to be one of the major diagnostic criteria. Over 90% of individuals experience feeding and gastrointestinal dysfunction, which carries great morbidity and mortality. The aim of this review is to examine the nature of gastrointestinal (GI) symptoms and feeding difficulties in CHARGE syndrome, focusing on their underlying pathology, associated investigations, and available treatment options. We also provide information on available tools (for parents, clinicians, and researchers) that are important additions to the lifelong healthcare management of every individual with CHARGE syndrome. We review how cranial nerve dysfunction is

www.drkimblake.com

AM J Med Genet. 2017;1-11

Der obere Magen-Darm-Trakt

Innervationen der Hirnnerven und strukturelle Anomalien sind Schlüsselthemen

- Anomalien im Gesicht können die Nahrungsaufnahme besondern im Säuglingsalter beeinträchtigen
- Kinder mit einer Choanalatresie / Stenose haben significant mehr GI-Symptome als Kinder ohne
- Übermäßige Speichelsekretion kann ein Problem darstellen
- Sich den Mund voll stopfen, das Essen im Mund behalten ist nicht unüblich

www.drkimblake.com

Hudson et al 2016 AJMG

Gastroösophagealer Reflux (GER) und Sondenernährung

“Motilitätsprobleme” sind ein Hauptproblem.

- Oft ist der Reflux schwer und schwierig zu behandeln.
- Sondenernährung ist sehr häufig und kann sehr langwierig bestehen
- Sondenernährte Kinder haben im Vergleich zu Normal-Essern mehr:

  - Bauchschmerzen
  - Unwohlsein während des Essens
  - Lebensmittel-und Flüssigkeiteneinschränkungen
  - Schwierigkeiten beim Schlucken
  - Übelkeit und Erbrechen
  - Verstopfung

Macdonald et al 2016 AJMG

Bauchschmerzen

- Vorherschend und schwer zu beurteilen, da die zugrunde liegende Diagnose oft übersehen wird.
- Verdauungsprobleme sind klinisch vorhanden. Leider gibt es sehr wenig Forschung in diesem Bereich.

“Der Darm ist beim CHARGE-Syndrom auf Grund von Motilitäts- und Mikrobiom-Anomalien anders.”

Straton, Hartshorne 2012 CHARGE nonverbale Schmerzskala (CNVPA)

Verstopfung

Wie viele von euch haben ein Problem damit?

Zur Vorbeugung:

- Flüssigkeit
- Bewegung
- Verhaltenstherapie
- Diäten
- Massagen

Behandlung:

- Polyethylene glycol PEG MiraLAX/Ristorlax
- Senocot/Pflanzl.Abführmittel
- Verhaltenstechniken

GI-Probleme, die oft übersehen werden aber zur Differentialdiganose gehören müssen

- Abdominale Migräne
- Sich (den Mund) voll stopfen/ sich überessen
- Gallensteine
- Dumping-Syndrom

Figure 10–3. A swallow prompt can help with oral feeding issues.

Die App „swallow prompt“ kann bei Problemen mit der oralen Ernährung helfen.

Journal of Paediatrics and Child Health

Letter to the Editor | Free Access

Late Dumping Syndrome in a 17-Year-Old Female With Charge Syndrome

Mr Angus Morgan, Ms Alexandra Hudson, Professor Angela Arra-Robar, Dr Kim Blake

First published: 04 December 2017 | https://doi.org/10.1111/jpc.13724

Conflict of interest: None declared.

www.drkimblake.com

Studenten & Assistenzärzte der IWK CHARGE-Klinik verwenden die CHARGE-Checkliste

CHARGE SYNDROME CHECKLIST: HEALTH SUPERVISION ACROSS THE LIFESPAN (FROM HEAD TO TOE)

*Shaded boxes indicate key assessment points

		INFANCY (0:2 years)	CHILDHOOD (3:11 years)	ADOLESCENCE (12:17 years)	ADULTHOOD (18+ years)
GENETICS	Clinical diagnosis (Blake et al. or Verloes or Hale et al. criteria)				
	Genetic testing – Genetics consult (CHD/ analysis, array CGH)				
	Genetic counselling				
NEUROLOGY	CNS malformations/hypoplasia olfactory bulb/temporal bone (semicircular canal) malformations – requires MRI/CT				
	Seizures – more common at older ages – consider EEG				
	Cranial nerve problems – monitor for absent sense of smell, facial nerve palsy, sensorineural hearing loss, vertigo, swallowing problems				
EYES, EARS, NOSE AND THROAT	Coloboma, risk of retinal detachment E Ophthalmology consult (dilated eye exam in infancy, vision assessments)				
	Corneal exposure – lubricating eye drops				
	Photophobia – tinted glasses, sunhat				
	Choanal atresia/cleft palate/tracheoesophageal fistula E ENT/Plastics consult				
	Audiometry and tympanometry, monitor for recurrent ear infections				
	Adaptive services for individuals with deafness/blindness				
	Cochlear implant assessment if applicable				
	Obstructive sleep apnea – monitor for tonsil/adenoid hypertrophy				
	Excessive secretions – consider Botox, medication				
	Dental issues – consider cleaning under anaesthetic				
CARDIOLOGY RESPIROLOGY	Cardiac malformations common – major/minor defects, vascular ring or arrhythmias possible (echocardiogram, chest x-ray, ECG) E Cardiology consult				
	Sinusitis, pneumonia, asthma E monitor				
	Anesthesia risk (difficult intubations/postop airway obstruction/aspiration) – extensive preoperative assessment, combine surgical procedures				
GASTROENTEROLOGY GENITOURINARY	Gastroesophageal reflux – Gastroenterology consult – consider motility agents with proton pump inhibitor				
	Poor suck/chew/swallow E feeding team assessment/intervention				
	Aspiration risk, tracheoesophageal fistula – swallowing studies				
	May need supplemental feeds – frequently requires gastrostomy tube or Gastro-jejunostomy tube				
	Constipation – consider Senna glycoside with polyethylene glycol				
	Renal anomalies – abdominal u/s +/E VCUG, blood pressure monitoring				
ENDOCRINOLOGY	Hypogonadotropic hypogonadism – LH, FSH by 3 months				
	Genital hypoplasia (if undescended testes E consider orchidoplexy)				
	Delayed puberty – Endocrinology consult E gonadotropin levels, HRT				
	Osteoporosis – DEXA scan				
	Poor growth – Endocrinology consult – GH stimulation test, GH therapy				
	Obesity E monitor				
	Fertility and contraception E discuss				
IMMUNE SYSTEM	Note presence of thymus at open heart surgery				
	Routine immunizations/antibody titres to immunizations in adolescence				
	Recurrent infections – Immunology consult				
MSK	Scoliosis/kyphosis monitor				
	Mobility (affected by ataxia, hypotonia) E evaluate				
PSYCHOLOGY DEVELOPMENTAL	Assess gross and fine motor skills – Occupational Therapy, Physiotherapy				
	Communication, language, writing abilities – Speech Language Therapy				
	Consider deafblind consultant				
	Prepare for transitions to school, situations, places, systems				
	Psychoeducational assessment, Individualized Education Plan				
	Sleep disturbances – consider melatonin				
	Behavior management – self regulation, impulse control, anxiety, obsessions, compulsions, anger				
	Toileting skills E support				
	Life skills/adaptive behaviour/social skills/social play				
	Address sexuality				
	Family stress – offer supports and resources				
	Medical self-management – work on managing medications, understanding conditions, seeing healthcare provider independently				

*Abbreviations listed on page 2

Trider C, Arro6Robor A, van Ravenswaaij6Arts C, Blake K

Ernährungsskala für das CHARGE-Syndrom

Date: _____
Name of Individual: _____
Age: _____ Gender (Circle one): Male Female Not Disclosed
Completed By (Circle one): Mother Father Feeding Therapist Nurse/Physician Other: _____

What percentage of your child/adult's daily fluid/nutrition intake is by G/J tube feeding? (Circle one percentage):

0%	25%	50%	75%	95%

	Circle one number on the scale:	Never	A Little	Sometimes	A lot	Always
1	He/she will refuse food when eating orally.	0	1	2	3	4
2	He/she takes longer than 45 minutes to eat orally.	0	1	2	3	4
3	He/she takes less than 15 minutes to eat orally.	0	1	2	3	4
4	He/she needs **close supervision** when eating orally.	0	1	2	3	4
5	He/she needs **someone in the room** when eating orally.	0	1	2	3	4
6	He/she has problems cutting food when eating orally.	0	1	2	3	4
7	He/she has problems feeding him/herself when eating orally.	0	1	2	3	4

Unterteilung der Ernährungsskala

29	Soft chewable foods (e.g. bread, crackers)	0	2
30	Tough chewable foods (e.g. meat)	0	1
31	Hard vegetables and fruit (e.g. raw apples)	0	1
	Total Score (sum of all items)		**/100 total points**

Bewertung der Ernährungs-skala beim CHARGE-Syndrom

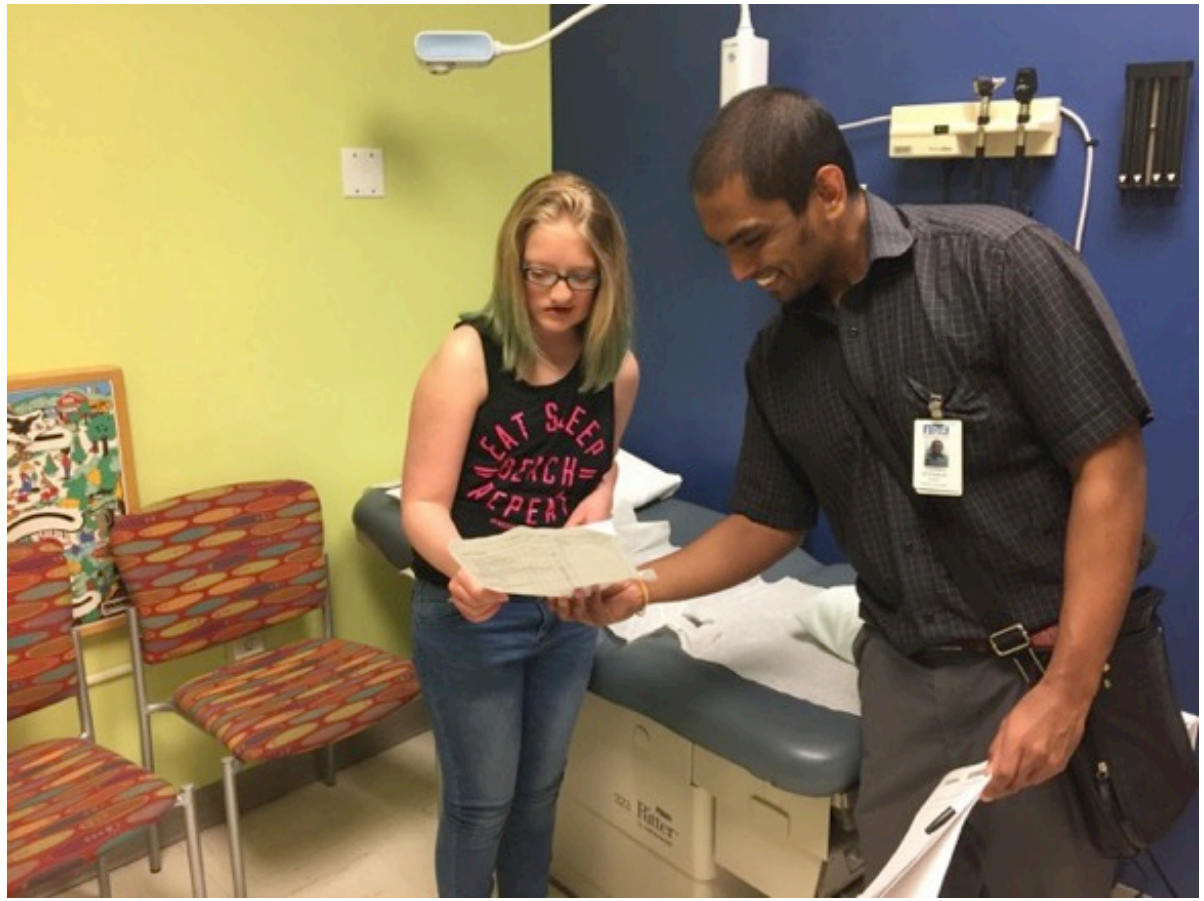
	Circle one number on the scale:	Never	A Little	Sometimes	A lot	Always
16	He/she has difficulty moving food around with his/her tongue during eating.	0	1	2	3	4
17	He/she has a hard time feeling food or anything touching the inside of his/her mouth.	0	1	2	3	4
18	He/she dislikes oral eating.	0	1	2	3	4
19	He/she lets food sit in his/her **cheeks or palate** during eating (on purpose or not).	0	1	2	3	4
20	He/she will have food hidden in his/her **cheeks or palate** after the meal has ended (on purpose or not).	0	1	2	3	4

Von 100 Punkten gesamt

Je höher die Pkt.Zahl = desto schlimmer die Ernährungsprobleme

Drei Anwendungen für die Ernährungsskala beim CHARGE-Syndrom

1. Um den Schweregrad von Ernährungsschwierigkeiten beurteilen zu können
2. Um den Fortschritt der oralen Ernährung vor und nach von Eingriffen / OP´s verfolgen zu können
3. Um Ärzte bzw. Ernährungstherapeuten auf neue Probleme aufmerksam zu machen



Hudson A, Stratton K, Hatchette J, Blake K. A new Feeding Assessment Scale (FAS) for individuals with genetic syndromes: A test of validity and reliability in the CHARGE syndrome population. *J Paediatr Child Health.* 2021 Mar: doi:10.1111/jpc.15434.

Ätiologie und funktionelle Validierung der gastrointestinalen Motilitätsdysfunktion am Zebrafischmodell des CHARGE-Sydroms

Der Verlust vom CHD7 in Zebrafischen verursacht:

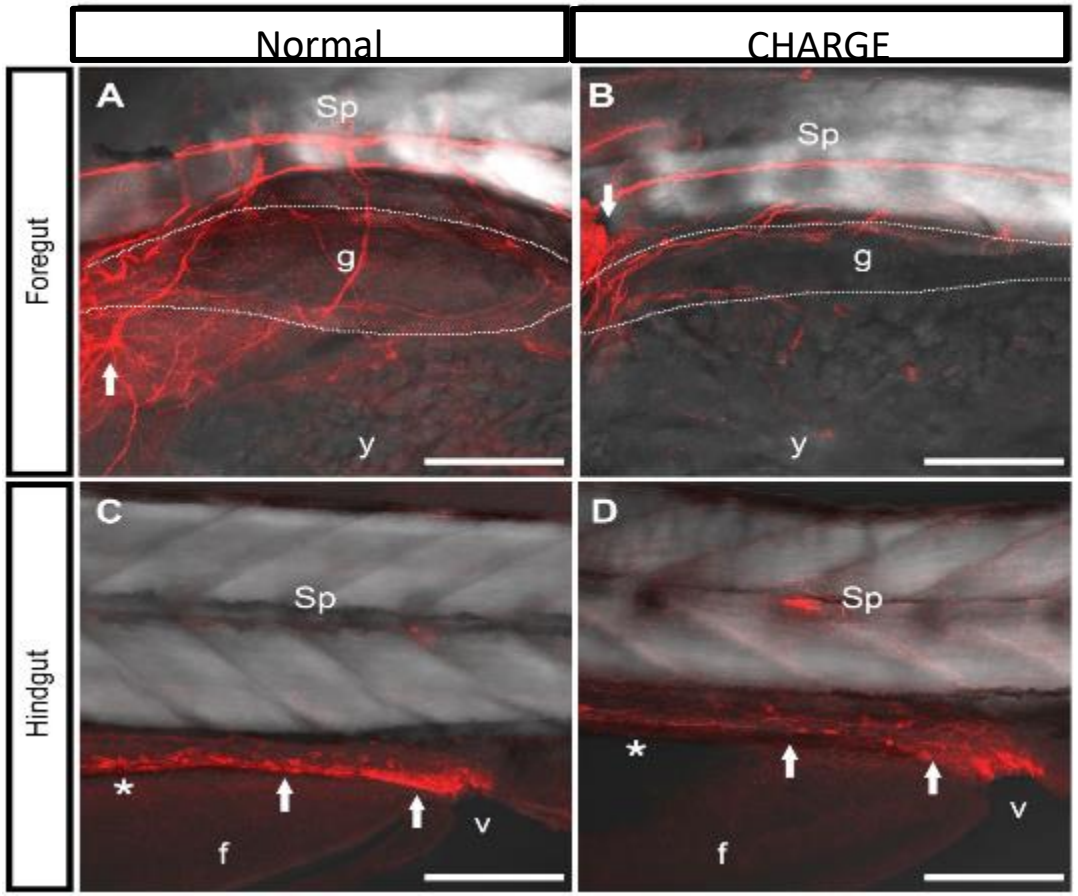
- Kleinere Mägen und GI-Trakte mit normaler epithelialer und muskulärer Histologie.
- Verminderung und desorganisierte vagale Nervenprojektionen besonders im Vorderdarm.
- Geringere Fähigkeit, ihren GI-Trakt zu entleeren, nur minimal durch prokinetische Mittel verbessert.

Future

Zebrafische sind hervorragende Modelle für die Untersuchung von Substanzen, die die GI-Motilität bei Personen mit CHARGE-Syndrom verbessern.

Clooney et al FEEBS 285,11, 2018

Innervation des CHARGE-Zebrafisches (CHD7) und normaler Kontrollen im Darm



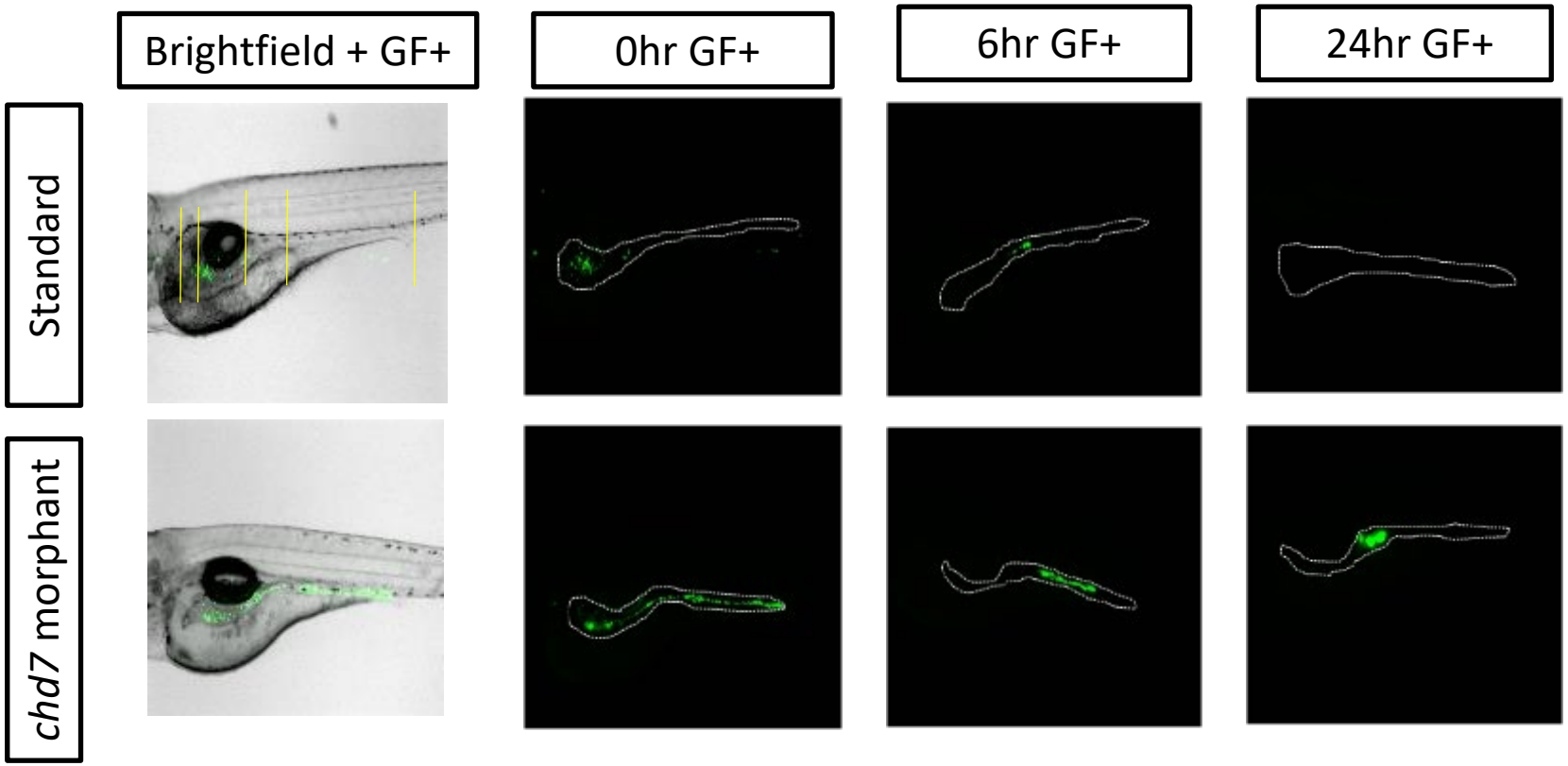
- Verminderte enterische Nervenverzweigungen um den Vorderdarm (Vergleich A & B)

Unterschiedliche Größe und Form des Darms bei den CHARGE-Fischen.

- Sp = Wirbelsäule, F = Bauchflosse, V = Anus, G = Darm (mit schraffierter Linie umrissen), Pfeil = Vagalnervengeflecht, y = Dottersack

Clooney et al FEEBS 285,11, 2018

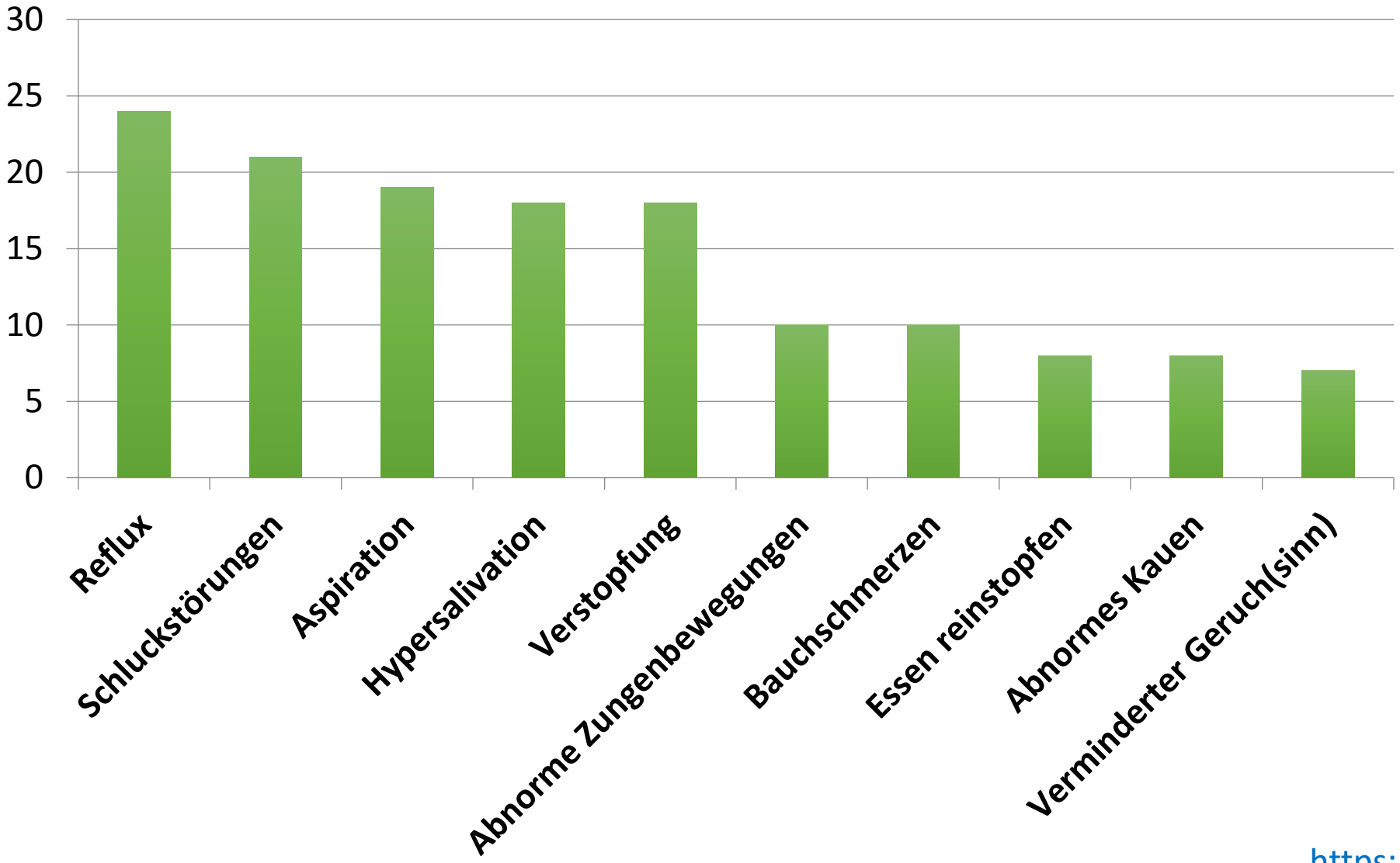
Verminderte Motilität durch verzögerte Entleerung des GI-Trakts im CHARGE-Zebrafisch



*Floreszens- Grün = markiert den Nahrungsverlauf.
GI-Trakt von Zebrafischen im Verlauf

GI- und Ernährungsprobleme beim CHARGE-Syndrom:
Behandlungsversuche und Rückmeldung der Eltern über deren Wirksamkeit

Die größten Probleme aus Sicht der Eltern



- 18 männliche, 13 weibliche Teilnehmer mit CHARGE-Syndrom
- 31 Befragte gesamt (Australien, NZ, USA, UK, Schweden, Indonesien)

https://surveys.dal.ca/opinio/s?s=39536

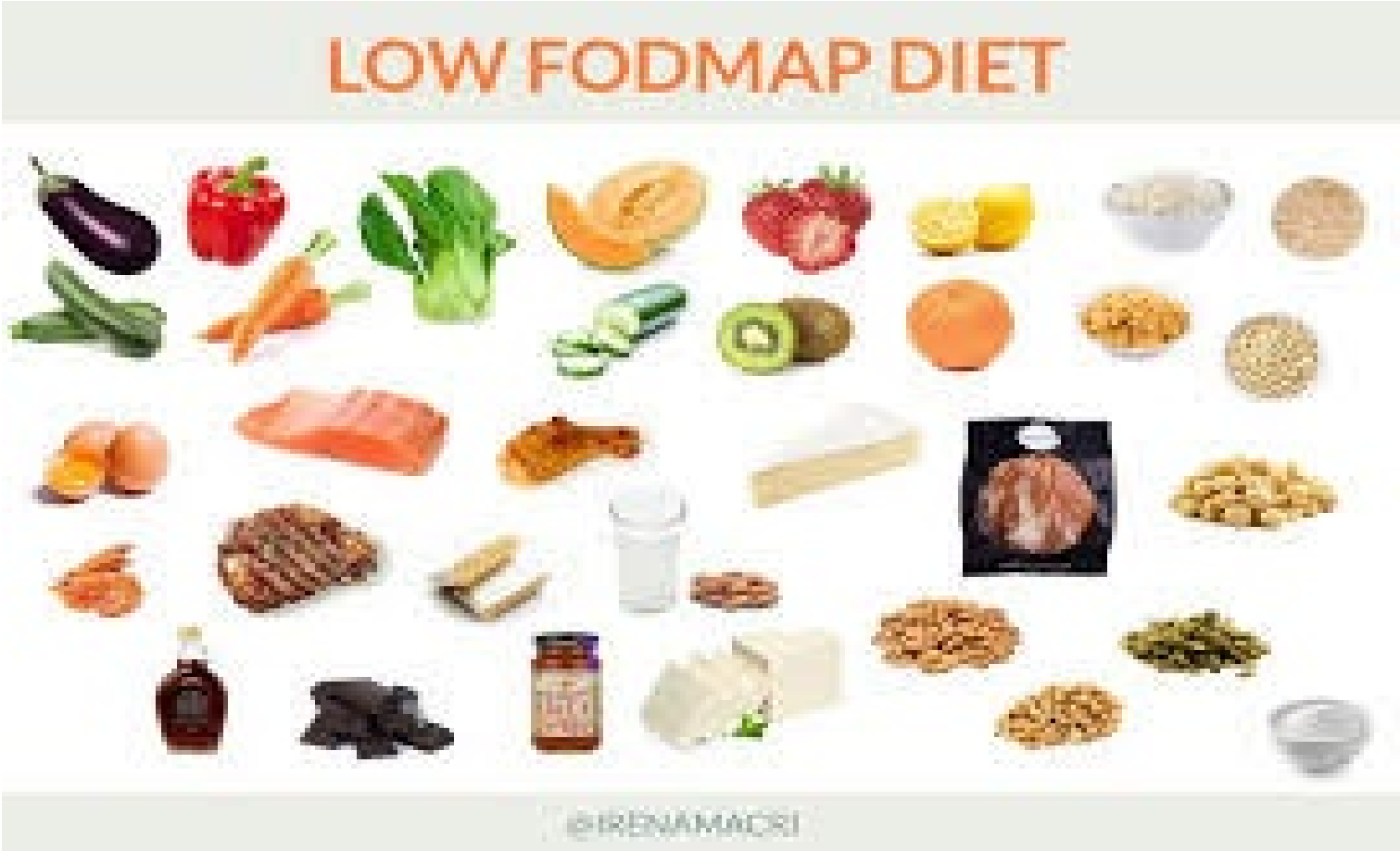
Behandlungen, die laut Eltern wenig wirksam sind

- **Zu viel Speichel** – ständiges Absaugen
- **Unterleibsschmerzen** – Acetaminophen
- **Verstopfung** – Movicol Jr, Lactulose
- **Reflux** – Wechsel der Milchnahrung

Behandlungen, die laut Eltern gute Effekte zeigen

- **Zu viel Speichel** – Aufrechte Position, Logopädie VitaStim-Therapie, Botox
- **Mund voll Stopfen** – Logop., Essen mit der Familie
- **Abnormales Kauen** – Kieferorthopädie, Verhaltenstherapie
- **Reflux** – Fundoplicatio, Medikamente
- **Unterleibsschmerzen**– mehr Ballaststoffe, Bauchmassagen, warme Bäder
- **Verstopfung** – weniger FastFood , milde Laxansien

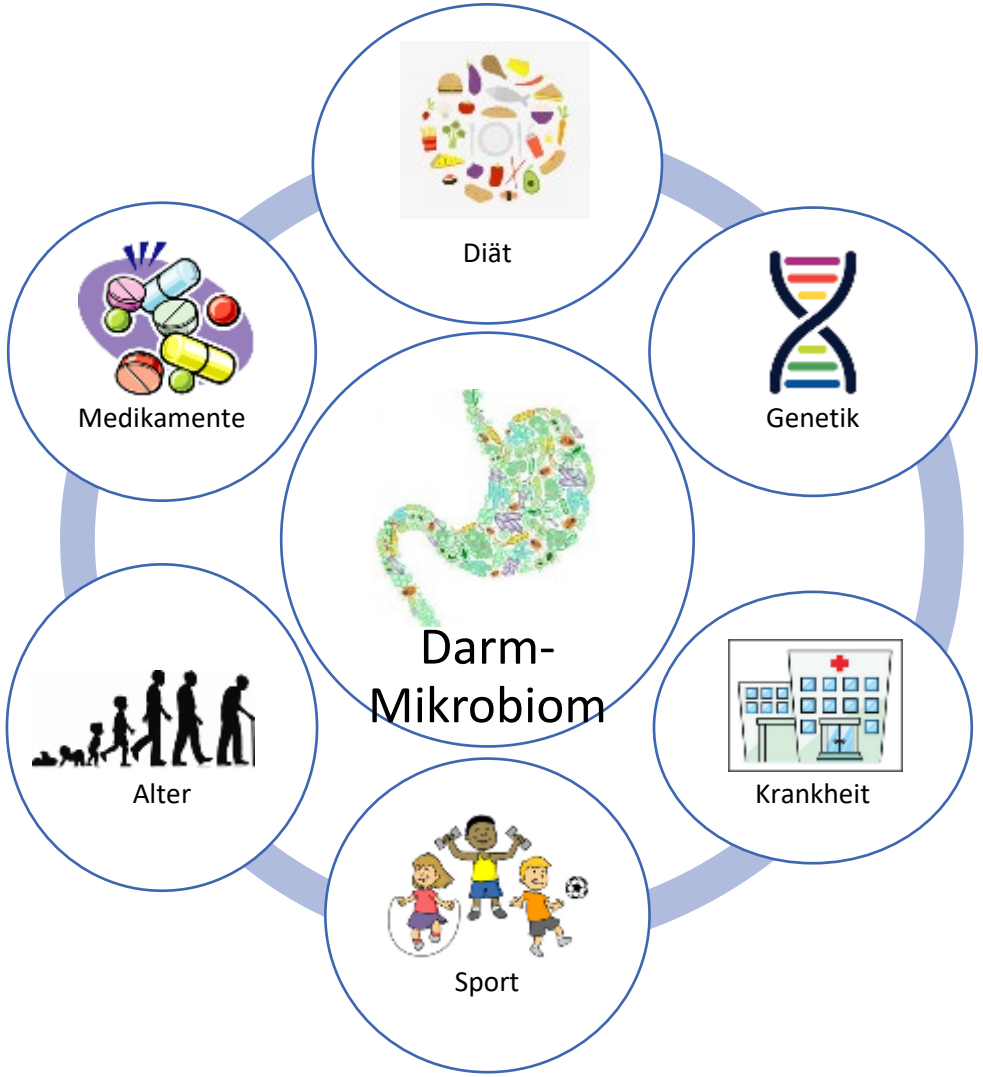
Ernährungstipps, die bei Verdauungs-problemen helfen können



- Reduzierung einfacher Kohlenhydrate (Brot, Nudeln)
- Regelmäßig kleine Mengen essen
- Viel Bewegung und Gewichtskontrolle
- FODMAP-Diät=Reizdarm

Mikrobiom
Darm - Dysbiose

- Die Nahrung reist durch den Darm und wird dort verdaut und absorbiert
- Bakterien und andere Organismen halten unseren Darm gesund – diese nennt man Mikrobiom



- Das typische Mikrobiom enthält:

- Firmicutes
- Actinobacteria
- Bacteroidetes
- Proteobacteria

Wenn sich diese in **Art** oder **Anzahl** verändern und GI-Beschwerden verursachen → **Dysbiose**

- Darm-Dysbiose wird assoziiert mit:
  - Morbus Crohn/Kolitis
  - Reizdarmsyndrom
  - Fettleibigkeit
  - Autismus

Das Mikrobiom beim CHARGE-Syndrom

Wie unterscheidet sich das Darmmirkobiom
bei Menschen mit CHARGE-Sydrom?

Verlaufsstudie

Teilnehmer: Personen mit CHARGE -Syndrom aus Kanada und deren Geschwister.

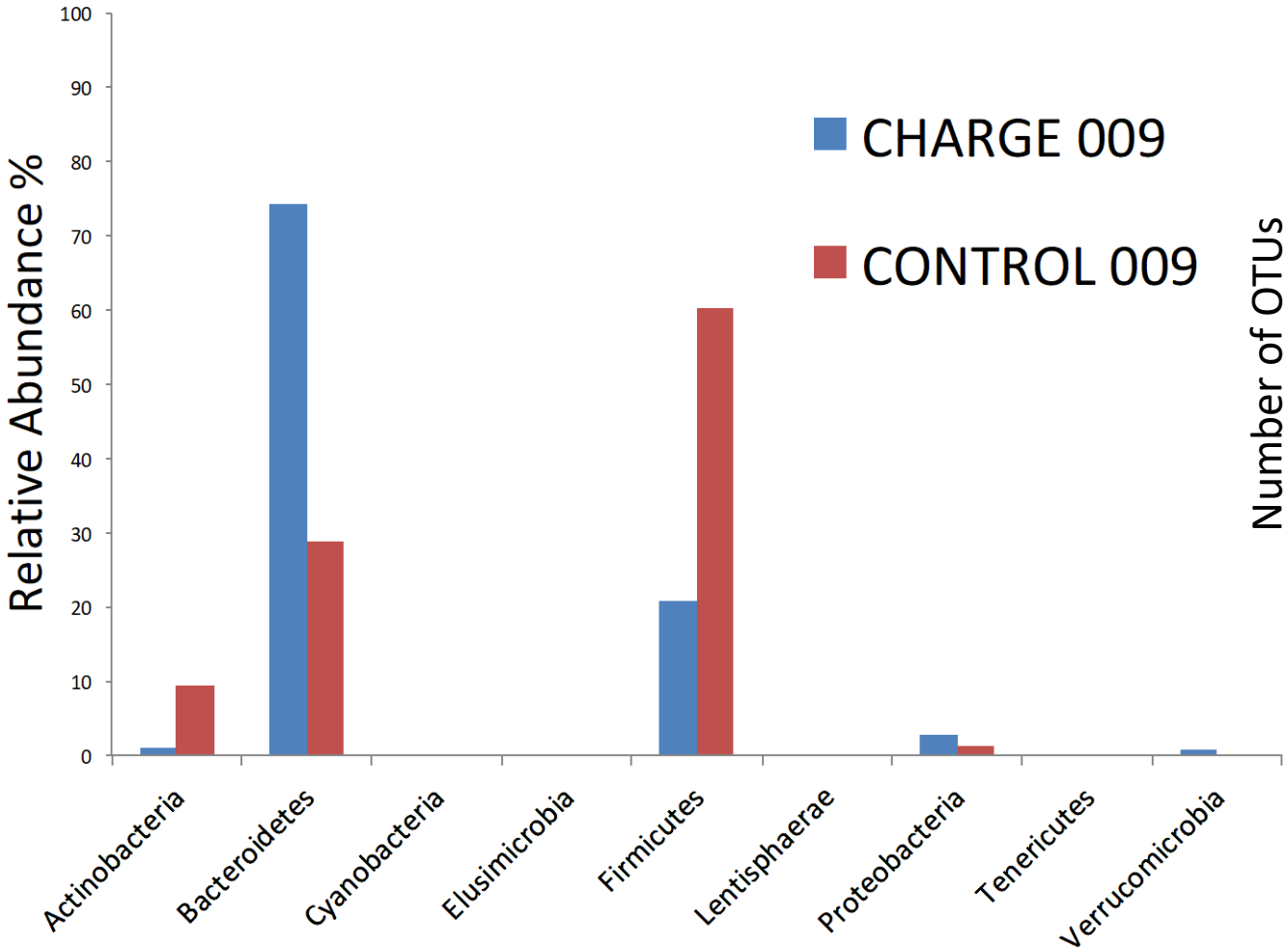
- 7 Personen mit CHARGE (Proband)
- 4 Geschwisterkinder als Kontrollgruppe

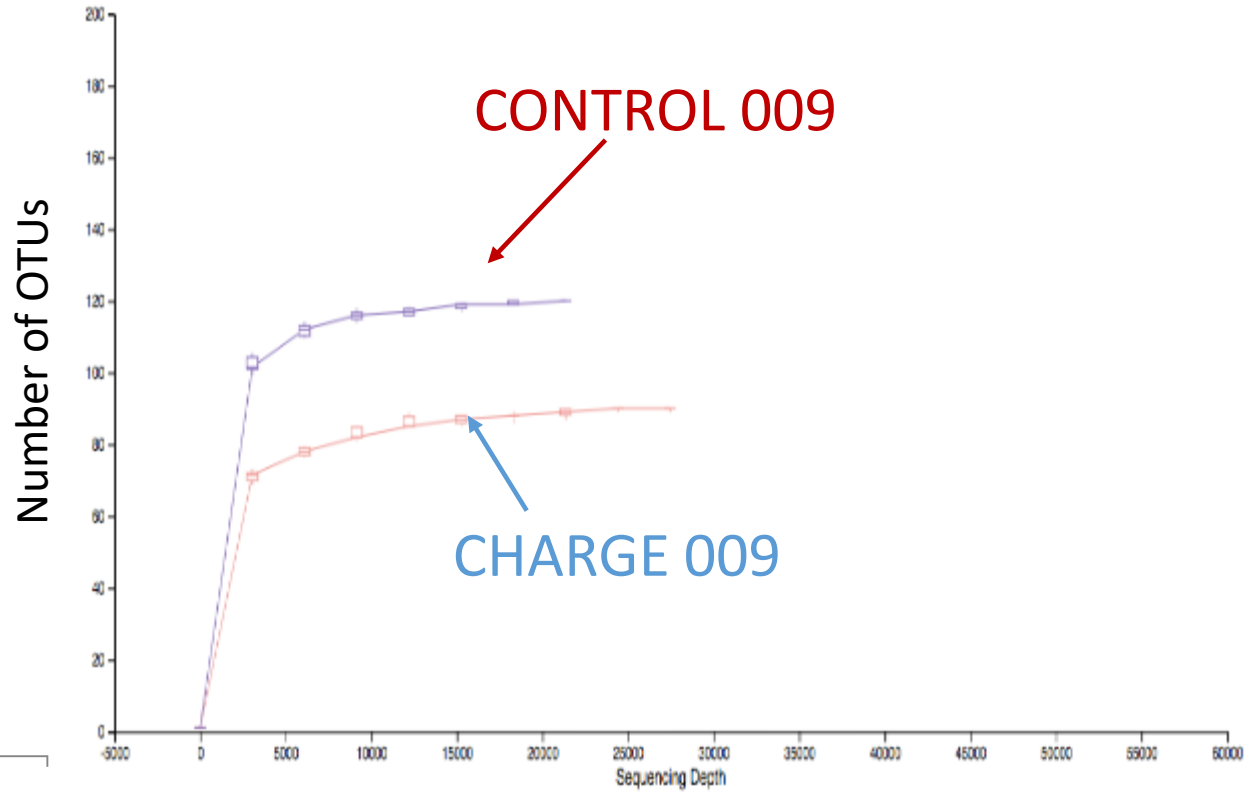
Jeder Teilnehmer stellte folgendes zur Verfügung:

- eine Stuhlprobe
- einen Nahrungsmittel-Screener
- einen PedsQL Erfassungsbogen zur Beurteilung des Schwergegrad der GI-Symptome

Ergebnisse

Vergleich eines Geschwisterpaares mit unterschiedlichen GI-Werten

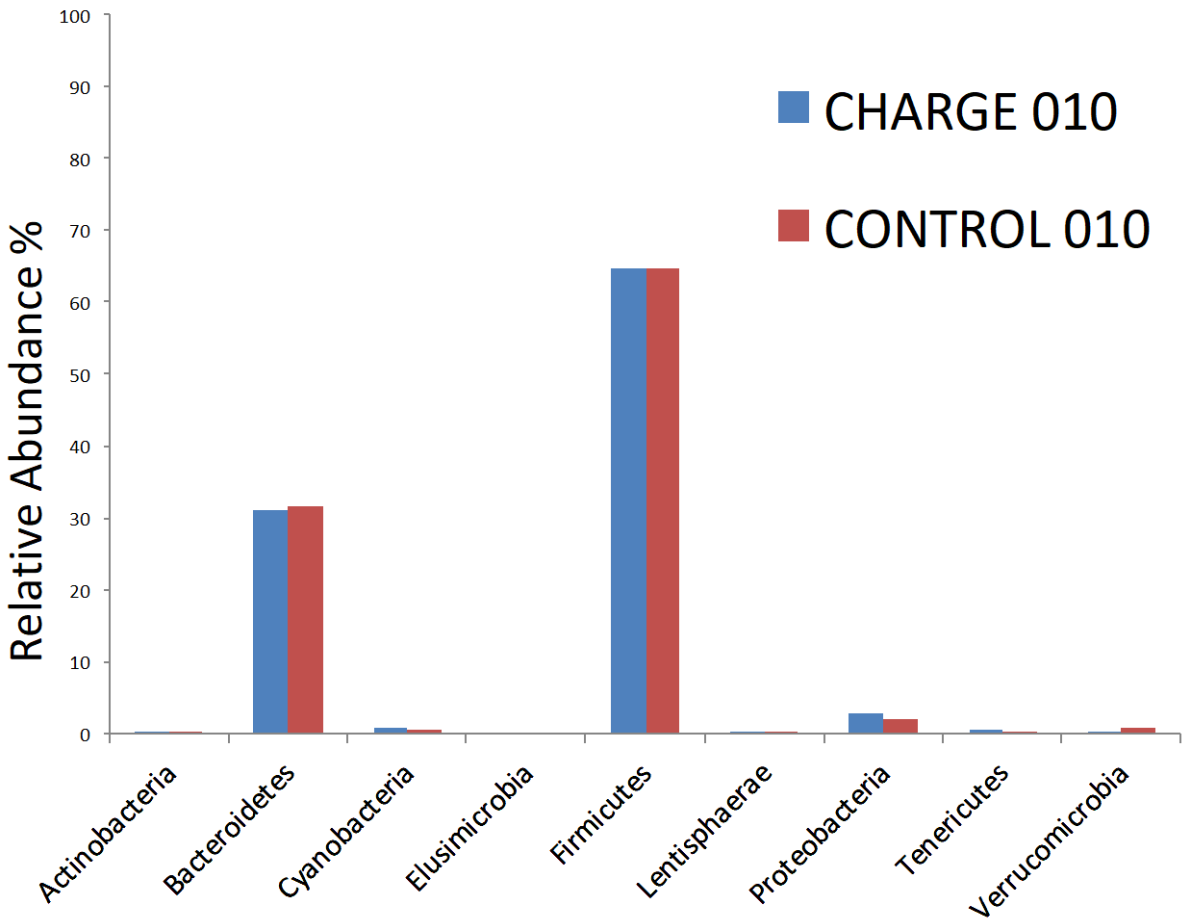


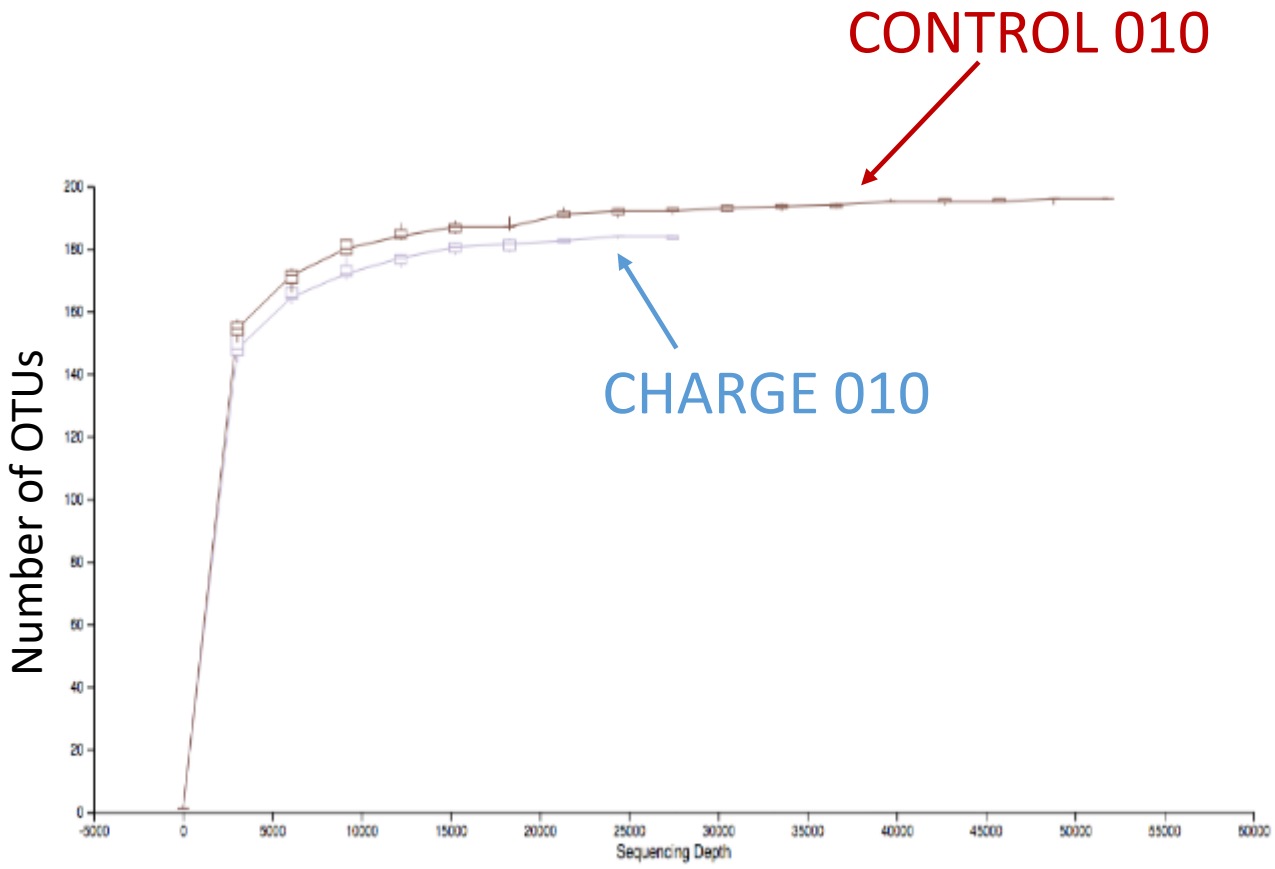


Das Geschwisterkind mit CHARGE hatte moderate Ernährungsschwierigkeiten gemäß PASSFP; das Kontrollgeschwisterkind hatte keine Ernährungsschwierigkeiten.

Ergebnisse

Vergleich eines Geschwisterpaares mit ähnlichen GI-Werten





Das Geschwisterpaar lag bei den Fragebögen PASSFP und PEDSQL im niedrigen Bereich der Ernährungsschwierigkeiten und GI-Symptomen

Diskussion und Fazit

- Das CHARGE-Mikrobiom ist in unseren vorläufigen Ergebnissen anders
- Verlauf: ↑ Bacteroidetes ↓ Firmicutes and ↓ Vielfalt (Bakterien)
  - Bacteroidetes sind wichtig für die Aufrechterhaltung eines gesunden Darms, der Regulierung des Immunsystems und der Darm-Hirn-Achse
  - Firmicutes fermentieren Kohlenhydrate im Darm. Verminderte Aktivität wird auch bei Entzündlichen Darmerkankungen (IBD)beobachtet.
  - Reduzierte Bakterien-Vielfalt wird auch bei IBD, IBS(Reizdarmsyndrom), Fettleibigkeit und Autismus beobachtet und steht in Zusammenhang mit erhöhter Anfälligkeit für Krankheiten

- Die nächsten Schritte: Vergrößerung der Studienpopulation, Vergleich des Mikrobioms nach Ernährungstypen und spezifischen GI-Symptomen, Verwendung von Software zur Bewertung der funktionellen Auswirkungen der veränderten Bakterien
- Vergleich Mikrobiom und Verhaltensprofile

Novel Therapien für Dysbiose: Fäkaltransplantation

- Stuhl eines gesunden Spenders → Screening → Transplantation zum Patienten
- Einige Präperate werden im Labor hergestellt und kommen nicht von einem Spender
- Wirksam bei C. difficile-Infektion und Entzündlichen Darmerkankungen
- Risiken beinhalten die Übertragung von Infektionen, die beim Screening übersehen werden

Posturales orthostatisches Tachykardie-Syndrom (POTS)

Was ist POTS?

- POTS ist ein klinisches Syndrom, das in die Gruppe der dysautonomischen Symptome fällt
- Das bedeutet, dass die Symptome durch die Dysregulation des autonomen Nervensystems entstehen
- POTS ist gekennzeichnet durch einen raschen Anstieg der Herzfrequenz beim Aufstehen, wobei die Symptome oft durch erneutes Hinlegen gelindert werden.
- Ein gängiger "Diagnosetest" ist der Kipptisch-Test

Wer ist gefährdet?

- Am häufigsten betroffen sind weibliche Jugendliche
- Kann jeden in jedem Alter betreffen

Patienten-Erfahrung

Eine 17-jährige Kaukasierin mit der klinischen Diagnose CHARGE-Syndrom stellte sich in der CHARGE-Klinik des IWK mit Symptomen vor, die auf POTS hinwiesen. Diese beinhalteten:

- Seit einem Jahr körperliche Müdigkeit an heißen Tagen
- Herzfrequenz, die zeitweise bis auf 140 anstieg
- Unruhe, Unbehagen bei Positionswechsel vom Stehen zum Liegen
- Erbrechen, Blässe, Schweißausbrüche, Prä-Synkopen und Durchfall beim Aufstehen

Ein Vorfall war so schwerwiegend, dass er zu einer Vorstellung in der Notaufnahme führte. Bei einem Folgetermin wurde der Kipptisch-Test durchgeführt, um die Möglichkeit von POTS zu untersuchen. Herzfrequenz und Blutdruck wurden während des Tests aufgezeichnet. Der Blutdruck änderte sich nicht, aber die Herzfrequenz erhöhte sich um 40 Schläge pro Minute, als sie in eine 90°-Lage gebracht wurde. Das Absenken in die Rückenlage brachte die Herzfrequenz wieder auf den Normalwert.

Vorläufige Ergebnisse

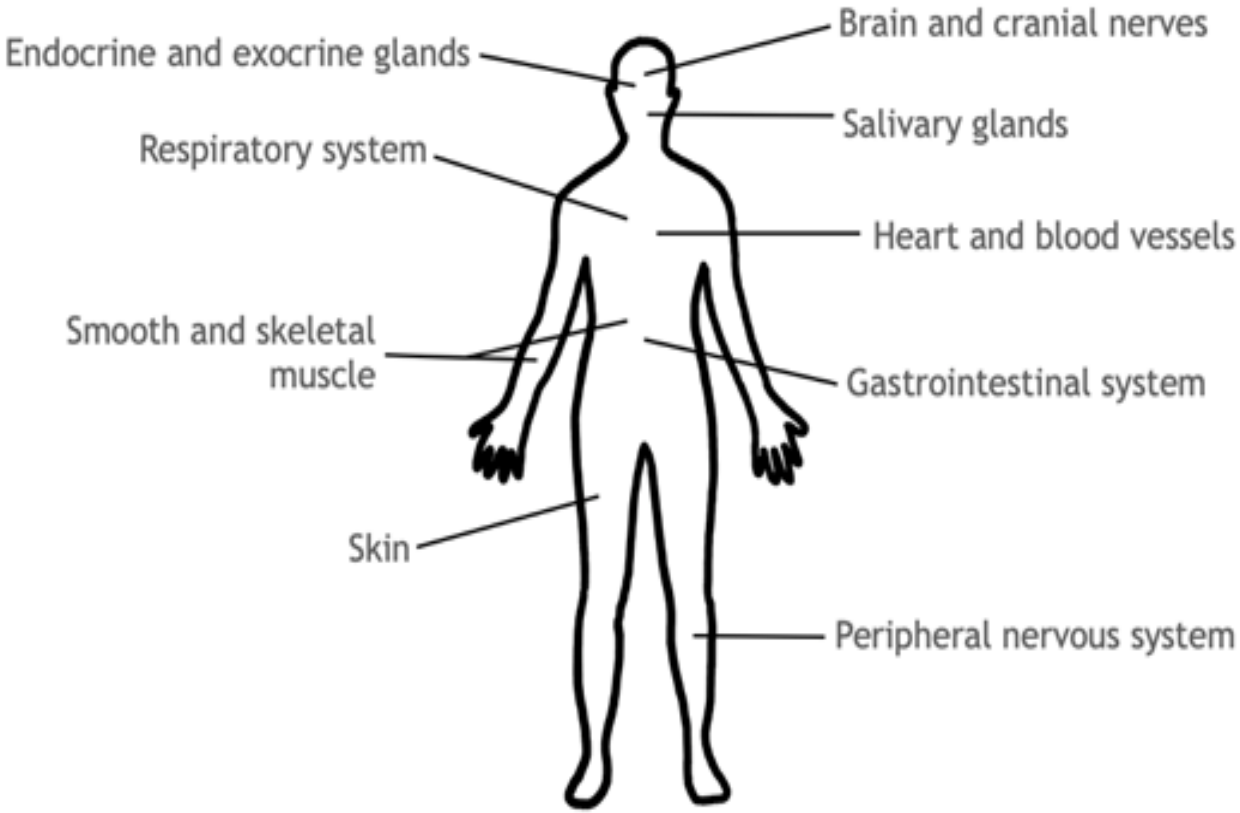
Ein “POTS”-Fragebogen wurde auf der CHARGE-Konferenz 2019 in den USA vorgestellt (n=12) Personen nahmen an der Studie teil:

- 4/12 berichteten über eine erhöhte Herzfrequenz oder Herzrasen
- 3/12 berichteten über Schwindelgefühl
- 7/12 berichteten über Müdigkeit
- 6/12 berichteten über Magenprobleme
- 8/12 berichteten über Probleme beim Stuhlgang
- 10/12 berichteten, dass sie sich bei Hitze krank fühlen

Die Datenanalyse unserer insgesamt 30 Teilnehmer ist aktuell noch in Bearbeitung.

POTS – Worauf ist zu achten?

Warum ist es wichtig?



Das CHARGE-Syndrom hat eine Auswirkung auf viele Organe im Körper, die mit dem autonomen Nervensystem (ANS) in Verbindung stehen, welches das System ist, das bei dysautonomen Zuständen wie POTS dysreguliert wird.

Anzeichen und Symptome

Müdigkeit, Schwäche, muskuläre Schmerzen, Bewegungsunlust, schlechte Temperaturregulierung, vermehrtes oder vermindertes Schwitzen

Sich besorgt, ängstlich oder deprimiert fühlen
“Brain fog”
Kopfschmerzen, Schwindelgefühl

Erhöhte Herzfrequenz, insbesondere beim Aufstehen
+/- schnelle Atmung

Übelkeit, Durchfall oder Verstopfung
Völlegefühl
+/- Magenkrämpfe

Patienten-Erfahrung

- Beginn: späte Kindheit bis frühe Pubertät
- Auftreten folgender Symptome: insbesondere schneller Anstieg der Herzfrequenz, Atemnot, Gefühl extremer Müdigkeit und Übelkeit

Mit ihren eigenen Worten:

"Es ist schrecklich und wir müssen regelmäßig ins Krankenhaus, um ihr Infusionen zu geben, damit sie aus den Anfällen herauskommt. Sie kann nicht gehen, sprechen, essen oder trinken und hat das Gefühl, zu fallen, selbst wenn sie liegt. Sie verpasst 2-3 Schultage pro Woche bzw. verschläft die meiste Zeit, wenn sie dort ist."

"... seit diesem Zeitpunkt benutzten wir jedes Mal einen Rollstuhl, wenn wir in einen Laden gingen, weil schon das Gehen vom Auto in den Laden sie so erschöpfe und ihr schwindelig wurde."

Zusammenfassung und Empfehlungen

1. POTS ist schwer zu diagnostizieren – besonders bei Menschen mit multisensorischen Beeinträchtigungen:
   - Es ist wichtig, sich bewusst zu machen, worauf man achten muss

2. Die Behandlung ist schwierig!
   - Zu den Behandlungsempfehlungen gehören das Bewusstsein für den Zustand und die damit verbundenen Auslöser, die Überwachung der Flüssigkeits- und Salzaufnahme und das Einlegen von Pausen in den Phasen der Aktivität

3. POTS fällt unter den Oberbegriff "Dysautonomie", welcher mehrere andere ähnliche Erkrankungen umfasst
   - Es gibt wahrscheinlich mehr Überschneidungen mit dem CHARGE-Syndrom, als wir derzeit verstehen

Bei Interesse an dieser Studie wenden Sie sich bitte an:

Kim.blake@dal.ca
Julia.Morrison@iwk.nshealth.ca

Risikofaktoren für eine schlechte Knochengesundheit bei Jugendlichen und Erwachsenen mit CHARGE-Syndrom

Wichtige Erkenntnisse

- 87% der Menschen haben nicht genug Vitamin D
- 41% haben nicht genug Kalzium

Empfehlungen:

- Erhöhung der Menge an Kalzium und Vitamin D
- Gabe von Sexualhormonen
- Erhöhung der körperlichen Aktivität
- Empfohlen sind 1000 IU/d Vit D

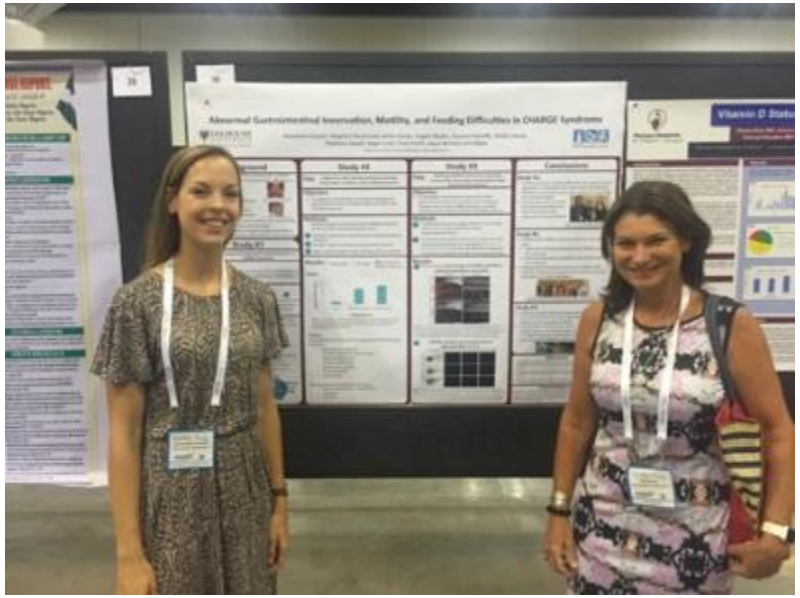
Forward 2007 AJMG

Was kommt als nächstes?

- Mehr Teilnehmer in den Studien für Jugendliche
- Das Mikrobiom des Erwachsenen

Hast du Interesse?

- kblake@dal.ca
- Emily.Chedrawe@dal.ca
- micaela.sabean@dal.ca

Fragen und Antworten

www.drkimblake.com