

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Ch. P. Speer

**Erregungsbildung und Erregungsleitung des Herzens
bei HLA B27-assoziiertes juveniler Arthritis
in Ruhe und unter körperlicher Belastung**

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

vorgelegt von

Anke Sachs

aus Freiburg im Breisgau

Würzburg, Februar 2004

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. H. Hebestreit

Koreferent: Prof. Dr. med. B. Allolio

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2005

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1 <u>EINLEITUNG</u>	1
1.1 HLA B27 und Arthritis	1
1.2 Herzbeteiligung und HLA B27	3
1.3 Ziele dieser Arbeit	5
2 <u>MATERIAL UND METHODEN</u>	6
2.1 Beschreibung der Studienteilnehmer	6
2.1.1 HLA B27-positive Patienten mit Arthritis	6
2.1.2 HLA B27-negative Patienten mit Arthritis	7
2.1.3 Gesunde Kontrollen	7
2.2 Studienablauf	10
2.3 Datenanalyse	13
2.3.1 Auswertung der Ruhe-Elektrokardiogramme	13
2.3.2 Auswertung der Elektrokardiogramme während des Wingate Tests	14
2.3.3 Auswertung der hochauflösenden Elektrokardiogramme	17
2.4 Statistische Auswertung	23
3 ERGEBNISSE	25
3.1 Ruhe-EKG	25
3.2 EKG während des Wingate Tests	28
3.3 Analyse der Herzfrequenzvariabilität	30

4	<u>DISKUSSION</u>	35
4.1	Ruhe-EKG	35
4.2	EKG während des Wingate Tests	37
4.3	Analyse der Herzfrequenzvariabilität	38
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN</u>	41
6	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	43
7	<u>ABKÜRZUNGEN</u>	48
8	<u>ANHANG</u>	50
I.	Patiententabelle	50
II.	Fragebogen	55

1 Einleitung

1.1 HLA B27 und Arthritis

Das Vorkommen des Haupthistokompatibilitätsantigen HLA B27 ist in den verschiedenen Bevölkerungen sehr unterschiedlich. So liegt die Rate HLA B27-positiver Individuen in der Population der nordamerikanischen Indianer bei bis zu 50 % und in der deutschen Bevölkerung bei 8% [1]. Bei einer Reihe von Krankheitsbildern ist HLA B27 gehäuft nachweisbar. So findet man den Klasse I-Histokompatibilitätskomplex HLA B27 in 90-95% bei Patienten mit juveniler Spondylitis ankylosans, in 15-25% bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis (bei spinaler Beteiligung sogar in 65%), bei Patienten mit reaktiver Arthritis in 70% und bei Patienten mit undifferenzierten Spondylarthritiden in fast 80% der Fälle [2]. Interessant an dieser Patientengruppe, die früher unter dem Begriff der juvenilen Spondylopathien zusammengefasst wurde, sind neben ihrer Assoziation mit HLA B27 die im Verhältnis zum Erwachsenenalter seltener vorkommende Achsenskelettbeteiligung und die fast unerforschte Herzbeteiligung.

Die Rolle von HLA B27 in der Pathogenese der oben genannten Erkrankungen bleibt weiterhin ungeklärt. Es ist jedoch bewiesen, dass das HLA B27-Gen selbst und nicht etwa ein in der Nähe liegendes Gen die Krankheitsempfänglichkeit bestimmt. In transgenen Ratten, die das humane HLA B27-Gen tragen und überexprimieren, konnte ein den Spondylarthropathien sehr ähnliches Krankheitsbild gefunden werden [3] [4].

Mehrere immunpathologische Hypothesen zur Entstehung von HLA B27-assoziierter Arthritis wurden aufgestellt:

- Eine Hypothese basiert auf der immunologischen Kreuzaktivität zwischen dem HLA B27-Antigen und Antigenen, die in bestimmten gramnegativen Bakterien gefunden werden. Nach einer Infektion mit einem dieser Erreger könnte sich die

getriggerte Immunantwort fälschlicherweise gegen Oberflächenpeptide in Gelenken richten [3] [4] [5].

- Ein anderer Ansatz ist die „67-Cystein-Hypothese“, in der das ungepaarte Cysteinmolekül an Position 67 des HLA B27-Allels eine feste Bindung mit einem arthrogenen Peptid eingeht und so zu einer pathologischen Immunantwort, speziell in Gelenken, führt [6].
- Eine dritte Hypothese macht eine mangelnde Erregerelimination aufgrund einer verminderten cytotoxischen CD8-T-Zell-Antwort bei HLA B27-positiven Individuen verantwortlich. Dies ermöglicht eine Persistenz von Bakterien im Körper und hält somit die Entzündungsreaktionen aufrecht [7].

Längst nicht so gut erforscht ist die extraartikuläre Beteiligung bei Patienten mit HLA B27-assoziiertes Arthritis. Laut Poole spielt das Vorkommen einer bestimmten Domäne des Proteoglykans Aggrecan die Schlüsselrolle in der Histopathogenese. Man fand besonders hohe Aggrecan-Konzentrationen in Bandscheiben und Sehnenansätzen, aber auch in der Uvea des Auges und der Media der Aorta, also in den Geweben, die am häufigsten von HLA B27-assoziierten Entzündungsreaktionen betroffen sind [8].

In der neuen Einteilung der juvenilen idiopathischen Arthritis wird die HLA B27-Positivität bei der Definition der Enthesitis assoziiertes Arthritis (EAA), der Untergruppe der juvenilen idiopathischen Arthritis, an der die meisten unserer Patienten erkrankt waren, berücksichtigt [9]. Die juvenile idiopathische Arthritis wird in sechs weitere Subtypen eingeteilt. Dazu gehören die systemische Arthritis, die Rheumafaktor-positive und die Rheumafaktor-negative Polyarthritiden, die frühkindliche Oligoarthritiden, die Psoriasis-Arthritis und eine Untergruppe, der alle idiopathischen Arthritiden zugeordnet werden, die die Kriterien entweder keiner oder mehrerer Untergruppen erfüllen [10]. Häufig sind es gerade die Patienten, die die Kriterien der EAA und gleichzeitig die einer anderen Untergruppe erfüllen, die früher als juvenile Spondylarthropathie diagnostiziert wurden und bei denen eine Herzbeteiligung diskutiert wird [11].

1.2 Herzbeteiligung und HLA B27

Eine Herzbeteiligung bei Patienten mit HLA B27-assoziiertes Arthritis ist seit über 50 Jahren bekannt [12]. Bergfeldt hielt nicht das Vorhandensein einer Arthritis, sondern den Histokompatibilitätsfaktor HLA B27 für den entscheidenden Risikofaktor bei der Entwicklung von Herzerkrankungen [13]. So konnte in einer Studie [14] gezeigt werden, dass Bradyarrhythmien und Aorteninsuffizienzen gehäuft mit HLA B27 assoziiert waren, auch ohne dass Gelenkentzündungen stattgefunden hatten. Aufgrund der Ergebnisse zahlreicher Studien [13] [14] [15] [16] propagierte er die HLA B27-assoziierte Herzerkrankung als eigenständiges Krankheitsbild [17]. Das gemeinsame Auftreten von Reizleitungsstörungen und Aorteninsuffizienz ist fast genauso oft wie die Spondylitis ankylosans mit der HLA B27-Eigenschaft assoziiert und wird daher von Bergfeldt als HLA B27-assoziiertes Herzkomplex bezeichnet [17].

Das Vorhandensein von Störungen im Reizleitungssystem bei erwachsenen Patienten mit Nachweis von HLA B27 wird in der Literatur mit bis zu 33% angegeben [18]. Diese kardiale Manifestation umfaßt AV-Blöcke jeden Grades und Schenkelblöcke, welche im fortgeschrittenen Stadium eine Schrittmachertherapie bedingen können. Unklar bleibt, wann diese kardialen Veränderungen einsetzen. In den meisten Studien wurden Erwachsene mit längerer Erkrankungsdauer und in überwiegenden Fällen mit Befall der Iliosakralgelenke auf eine dieser kardialen Manifestationen untersucht [18] [19] [20]. Auf die einzigen zwei systematischen Studien, die das Reizleitungssystem bei Patienten mit HLA B27-assoziiertes juveniler Arthritis untersuchten, wird unten genauer eingegangen.

Die Prävalenz einer Aorteninsuffizienz wird bei Erwachsenen mit HLA B27-assoziiertes Arthritis mit bis zu 10% angegeben [21] [22]. Gelegentlich ist sogar eine operative Korrektur erforderlich. Ob ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Erkrankung und dem Auftreten einer Aorteninsuffizienz besteht, konnte noch nicht einheitlich geklärt werden. Es wurde von Fällen berichtet, in denen die Aorteninsuffizienz der Gelenkbeteiligung vorausgeht [14]. Einige Anzeichen sprechen dafür, dass diese kardialen Veränderungen bereits im Kindes- und Jugendalter einsetzen. Huppertz und

Sandhage berichteten von zwei jungen HLA B27-positiven Patienten, bei denen sich im Verlauf einer akuten reaktiven Arthritis eine Aorteninsuffizienz entwickelte [23]. Weitere Falldarstellungen [24] [25] und zwei systematische Arbeiten [26] [27] berichten ebenfalls von Klappenbeteiligungen im Kindes- und Jugendalter: Im Rahmen der ersten systematischen Arbeit untersuchten Stamato et al. 36 Kinder und Jugendliche mit HLA B27-assoziiierter Arthritis mittels eines 24-Stunden-EKGs und echokardiographisch im Hinblick auf eine kardiale Beteiligung. Die EKG-Befunde waren unauffällig. Sie fanden aber bei 8% der jugendlichen Patienten eine Aorteninsuffizienz und bei 5% eine Mitralinsuffizienz [26]. In der zweiten systematischen Arbeit wurden in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit HLA B27-assoziiierter juveniler Arthritis auf eine Herzbeteiligung untersucht. Insgesamt wurden 40 HLA B27-positive Patienten elektro- und echokardiographisch vor und nach Belastung untersucht und mit hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbaren Probanden, welche teils gesund waren, teils an einer HLA B27-negativen-Arthritis erkrankt waren, verglichen. Elektrokardiographisch fand sich bei keinem Patienten eine der bei erwachsenen Patienten beschriebenen PQ-Zeit-Veränderungen. Allerdings zeigte sich eine im Vergleich zu der Kontrollgruppe verlängerte herzfrequenzkorrigierte QT-Zeit im Ruhe-EKG. Problematisch bei der EKG-Auswertung ist jedoch die für die Korrektur der Herzfrequenzeinflüsse auf die QT-Zeit verwendete Formel von Bazett [28], die mehrfach als nicht adäquat beschrieben wurde [29] [30]. Bei 4 der 40 HLA B27-positiven Patienten konnte farbdopplerechokardiographisch eine Aorteninsuffizienz nachgewiesen werden. Dies entspricht der oben genannten Prävalenz im Kindes- und Erwachsenenalter. Außerdem fiel bei den HLA B27-positiven Patienten nach der Belastung ein verändertes Einstromprofil über der Mitralklappe als Zeichen einer linksventrikulären diastolischen Myokardfunktionsstörung auf. Die Quotienten der Einstromgeschwindigkeiten und der Geschwindigkeitsintegrale waren erniedrigt [27]. Diese Veränderungen wurden als Frühmanifestationen der kardialen Beteiligung im Rahmen der HLA B27-positiven juvenilen Arthritis gedeutet [31]. Allerdings wurden die echokardiographischen Befunde direkt im Anschluss an eine körperliche Belastung im Nicht-steady state erhoben. Bei unterschiedlich verlaufender Erholung der Patienten und gesunden Kontrollen könnte sich dies auf das Einstromprofil über der Mitralklappe auswirken.

Nur für die Aorteninsuffizienz bei an HLA B27-assoziiertes Arthritis leidenden Kindern und Jugendlichen ist die gleiche Prävalenz wie im Erwachsenenalter gesichert [23] [24] [25] [26] [27]. Die Frage nach der Beteiligung des Reizleitungssystem im Kindes- und Jugendalter muß jedoch weiter abgeklärt werden.

1.3 Ziele dieser Arbeit

Mit dieser Arbeit wollten wir das Auftreten und das Ausmaß von Störungen im Reizleitungssystem des Herzens bei Kindern und Jugendlichen mit HLA B27-assoziiertes Arthritis näher untersuchen. Die bereits publizierten Daten ließen uns die Möglichkeit einer Herzbeteiligung im Kindes- und Jugendalter annehmen.

Durch den direkten Vergleich zwischen HLA B27-positiven und HLA B27-negativen Patienten mit Arthritis sowie die Gegenüberstellung mit gesunden Kindern und Jugendlichen sollte der Einfluss der HLA B27-Positivität auf die Herzbeteiligung evaluiert werden.

Aufgrund der Häufigkeit ernst zu nehmender Herzrhythmusstörungen im Erwachsenenalter könnte die Kenntnis von derartigen, bis dahin noch subklinisch verlaufenen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter der Anlass für eine darauf ausgerichtete Diagnostik, Therapie bzw. Prävention sein.

2 Material und Methoden

2.1 Beschreibung der Studienteilnehmer

2.1.1 HLA B27-positive Patienten mit Arthritis

Aus den in der rheumatologischen Sprechstunde der Universitäts-Kinderklinik Würzburg betreuten Kindern und Jugendlichen wurden HLA B27-positive Patienten ausgewählt, die vor dem 16. Lebensjahr eine Arthritis entwickelten. Wir beschränkten uns absichtlich nicht auf eine bestimmte Subklasse von kindlichem Rheuma wie z.B. die EAA, da es uns auf die HLA B27-Positivität ankam. Außerdem ändern sich die rheumatischen Diagnosen im Kindesalter oft durch im Verlauf neu auftretende Symptome, sodass anfangs selten die endgültige Diagnose gestellt werden kann. Nach Ausschluss von Patienten mit aktiver Arthritis an der unteren Extremität oder anderen, die Ergebnisse beeinflussenden Nebenerkrankungen wie z.B. Herzfehlern, Lungenerkrankungen oder Diabetes mellitus, wurden 35 HLA B27-positive Patienten schriftlich zu der Studie eingeladen. Mit 24 Patienten konnte telefonisch ein Termin in der Kinderklinik vereinbart werden, von denen jedoch zwei am Untersuchungstag wegen akut wiederaufgeflammter Arthritis bzw. akuter Gastroenteritis nicht in die Studie aufgenommen werden konnten. Von den übrigen 22 Patienten dieser Gruppe, im folgenden „*HLA B27+*“ genannt, erfüllten 14 die Kriterien der EAA [9], drei waren an einer Psoriasis-Arthritis, zwei an einer frühkindlichen Oligoarthritis sowie jeweils einer an Polyarthritis, Lyme-Arthritis und einer nicht näher klassifizierten juvenilen idiopathischen Arthritis erkrankt. Diese Gelenkerkrankungen waren zwischen einem und zehn Jahren vor der Teilnahme an dieser Studie diagnostiziert worden. Ein Patient der *HLA B27+* wies am Testtag eine aktive Arthritis am Handgelenk auf. Ansonsten waren, bis auf ein 1/6 Systolikum bei zwei Patienten und ein 2/6 Systolikum bei einem Patienten der *HLA B27+*, die körperlichen Untersuchungen unauffällig. Zum Testzeitpunkt wurden fünf Patienten antiphlogistisch behandelt. Insgesamt war die Erkrankungsaktivität als milde einzuschätzen und sollte für sich genommen den Testablauf nicht beeinflussen.

2.1.2 HLA B27-negative Patienten mit Arthritis

Bei der ersten Vergleichsgruppe wurden 30 Patienten, die bei der Abklärung ihrer Arthritis in der Rheumaambulanz der Kinderklinik als HLA B27-negativ getestet wurden, im weiteren als „*HLA B27-*“ bezeichnet, schriftlich gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen wollten. Bei der Rekrutierung wurde versucht, für jeden Patienten der HLA B27+ einen in Alter und Geschlecht entsprechenden Patienten der *HLA B27-* zu finden. Ausschlusskriterien waren ebenfalls eine aktive Arthritis der unteren Extremität oder eine die Ergebnisse beeinflussende Nebenerkrankung, wie z.B. Herzfehler, Lungenerkrankungen oder Diabetes mellitus. Es erklärten sich 20 HLA B27-negative Patienten dazu bereit, an der Studie teilzunehmen. Davon waren fünf Patienten an EAA, drei an frühkindlicher Oligoarthritis, zwei an Polyarthritis, fünf an Lyme-Arthritis und fünf an undifferenzierter Arthritis erkrankt. Die Diagnosen waren zwischen zwei und zwölf Jahren vor der Teilnahme an dieser Studie gestellt worden. Kein Patient der *HLA B27-* wies am Testtag eine aktive Arthritis auf und auch die sonstigen körperlichen Untersuchungen waren bis auf das Vorhandensein eines 2/6 Systolikums bei einem Patienten unauffällig. Drei Patienten wurden antiphlogistisch behandelt.

Eine individuelle Beschreibung der Patienten der *HLA B27+* und *HLA B27-* einschließlich der zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuellen Medikation ist im Anhang I aufgeführt.

2.1.3 Gesunde Kontrollen

Die 22 gesunden Kontrollprobanden, im Folgenden „*CON*“ genannt, stammten aus dem Bekanntenkreis der Patienten bzw. des Klinikpersonals und nahmen ebenfalls freiwillig an der Studie teil. Es wurde versucht, jedem Patienten der *HLA B27+* und *HLA B27-* einen in Alter und Geschlecht vergleichbaren, gesunden Probanden zuzuordnen. Die HLA Klassifizierung der gesunden Kontrollen war unbekannt. Die körperliche Untersuchung, insbesondere der Gelenkstatus, war bei allen Probanden unauffällig.

In Tabelle 1 sind die Daten aller 64 Probanden zusammengefasst. Unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht konnten 16 Triplets von je einem der *HLA B27+*, *HLA B27-* und *CON* gebildet werden. Deren Daten sind zusätzlich in Tabelle 2 aufgeführt.

	HLA B27+	HLA B27-	CON	VERGLEICH DER DREI GRUPPEN MIT ANOVA
Geschlecht	12 w ; 10 m	11 w ; 9 m	13 w ; 9 m	
Alter (Jahre)	14,7 ± 3,1	15,2 ± 2,7	14,7 ± 3,2	p = n.s.
Gewicht (kg)	53,7 ± 12,0	54,3 ± 12,4	49,3 ± 16,7	p = n.s.
Körperlänge (cm)	163,8 ± 14,7	165,5 ± 12,9	159,6 ± 15,2	p = n.s.
Gelenkerkrankung bekannt seit (Jahre)	4,6 ± 2,8	6,4 ± 3,4	-	p = n.s.
Anzahl der betroffenen Gelenke	2,8 ± 1,4	2,1 ± 1,2	-	p = n.s.
Tagesenergieumsatz „7Day Recall“ (kcal/Tag)	2410 ± 802	2136 ± 652	2010 ± 777	p = n.s.

				MEHRFELDER-TEST
Sportverein	10 ja; 12 nein	11 ja; 9 nein	15 ja; 7 nein	p = n.s.
Schulsport (i/e/b/nm)	6/4/10/2 **.§	13/5/1/1	17/4/0/1	p = 0,0013

*Tabelle 1: Charakteristika der 64 Probanden. Geschlechtsverteilung, angegeben sind Mittelwerte ± einfache Standardabweichung. Abkürzungen: w = weiblich, m = männlich, i = immer, e = eingeschränkt, b = befreit, nm = nicht mehr in der Schule. p = Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Ordnung bei Analyse der Unterschiede zwischen allen Gruppen mittels ANOVA bzw. Mehrfeldertest. n.s. = nicht signifikant, ** = p < 0,01 (Unterschied zu CON), § = p < 0,05 (Unterschied zu HLA B27-).*

	HLA B27+	HLA B27-	CON	VERGLEICH DER DREI GRUPPEN MIT ANOVA
Geschlecht	9 w ; 7 m	9 w ; 7 m	9 w ; 7 m	
Alter (Jahre)	14,6 ± 2,7	14,9 ± 2,9 **	14,3 ± 3,0	p = 0,0298
Gewicht (kg)	53,6 ± 9,9 *	53,9 ± 13,4*	46,0 ± 13,6	p = 0,0372
Körperlänge (cm)	162,8 ± 12,3 *	163,7 ± 13,8*	157,3 ± 12,2	p = 0,0201
Gelenkerkrankung bekannt seit (Jahre)	3,9 ± 2,3	6,9 ± 3,5	-	p = 0,003
Anzahl der betroffenen Gelenke	2,9 ± 1,6	2,4 ± 1,2	-	p = n.s.
Tagesenergieumsatz „7Day Recall“ (kcal/Tag)	2331 ± 635 *	2061 ± 613	1870 ± 573	p = 0,0328

				MEHRFELDER-TEST
Sportverein	9 ja ; 7 nein	7 ja ; 9 nein *	13 ja ; 3 nein	p = 0,0872
Schulsport (i/e/b/nm)	4/3/8/1 **, §§	13/3/0/0	11/4/0/1	p = 0,0012

*Tabelle 2: Charakteristika der 16 Probanden-Triplets, angegeben sind Mittelwerte ± einfache Standardabweichung. Abkürzungen: w = weiblich, m = männlich, i = immer, e = eingeschränkt, b = befreit, nm = nicht mehr in der Schule. p = Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Ordnung bei Analyse der Unterschiede zwischen allen Gruppen mittels ANOVA bzw. Mehrfeldertest. n.s. = nicht signifikant, * = p < 0,05 (Unterschied zu CON), ** = p < 0,01 (Unterschied zu CON), §§ = p < 0,01 (Unterschied zu HLA B27-).*

2.2 Studienablauf

Vor Teilnahme an der Untersuchung erfolgte eine ausführliche Aufklärung der Studienteilnehmer und ihrer Sorgeberechtigten. Der Zeitpunkt der Untersuchung wurde so gewählt, dass die Arthritis in Remission war und kein Risiko durch eine intensive körperliche Belastung bestand. Zuerst wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Anschließend erfolgte eine gründliche körperliche Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf den Gelenkstatus und das Herz. Größe und Gewicht wurden in Unterwäsche ermittelt.

Danach wurde mit einem 12-Kanal-EKG-System (*CustocardM, Customed, München, Deutschland*) ein Brustwand- und Extremitäten-EKG unter Ruhebedingungen abgeleitet, um eventuelle Herzrhythmusstörungen und pathologische Verlängerungen der PQ- und QT-Zeit zu erfassen. Zum Ausschluss struktureller Anomalien des Herzens wurde eine Echokardiographie in Ruhe durchgeführt.

Im Anschluss daran beantworteten die Probanden einen eigens zusammengestellten Fragebogen, der neben detaillierten Fragen zur Arthritis und anderen Erkrankungen auch mehrere ins Deutsche übersetzte Fragebogen zur körperlichen Aktivität enthielt. Hierzu gehörten die „Seven Day Recall“- und „Lipid Research Clinic“- Fragebögen [32] [33] (siehe Anhang II).

Dann wurden die Probanden entweder mit einem auch für Kinder geeigneten, elektronisch gebremsten oder einem mechanisch gebremsten Ergometer (*CardiO₂ – Cycle und Software, Ergometrx, Saint Paul, U.S.A. bzw. Monark 834 E, Ergomed C, Schweden*) vertraut gemacht. Anschließend absolvierten alle Probanden den klassischen Wingate Test (WAnT) nach den Richtlinien von Bar-Or [34] und Inbar et al. [35]. Dafür wurde die richtige Sattelhöhe und -position eingestellt, in der die Knie beim Treten nicht weniger als 10°-20° und nicht mehr als 90° gebeugt werden. Nach Fixierung der Schuhe an den Pedalen wärmten sich die Probanden mit 20% des Tretwiderstandes des anschließenden WAnT 4 Minuten lang auf (siehe Tabelle 3). Hierbei lag die Trittfrequenz bei etwa 60 Umdrehungen pro Minute. Jedoch sollten die Probanden im

Rahmen dieses Aufwärmprogramms einmal pro Minute die Trittfrequenz für 3-5 Sekunden maximal beschleunigen.

PROBANDENALTER	TRETWIDERSTÄNDE
Kinder bis 14 Jahre	3,50 (J/kg/rev.) bzw. (60g/kg KG)
Mädchen zwischen 14 und 18 Jahre	3,92 (J/kg/rev.) bzw. (67g/kg KG)
Jungen zwischen 14 und 18 Jahre	4,13 (J/kg/rev.) bzw. (70g/kg KG)
Mädchen über 18 Jahre	5,04 (J/kg/rev.) bzw. (85g/kg KG)
Jungen über 18 Jahre	5,76 (J/kg/rev.) bzw. (98g/kg KG)

Tabelle 3: Tretwiderstände für das elektronisch gebremste Ergometer (in Joule pro Kilogramm Körpergewicht pro Umdrehung). In den Klammern ist die Last angegeben, die für die entsprechenden Widerstände bei dem mechanisch gebremsten Ergometer eingesetzt wurden (in Gramm pro Kilogramm Körpergewicht).

Anschließend erfolgten drei Probestarts. Hierbei beschleunigten die Probanden zunächst ohne Widerstand auf ihre Maximalgeschwindigkeit, bevor dann für 3 Sekunden gegen den errechneten Gesamtwiderstand angetreten werden musste. Auf diese Weise bekamen die Probanden ein Gefühl für den tatsächlichen Widerstand. Nach einer Ruhepause von vier Minuten erfolgte der eigentliche WAnT. Von Beginn an wurden die Probanden während dieser sehr anstrengenden 30 Sekunden verbal angefeuert.

Die erbrachte Spitzenleistung und die gesamte mechanische Arbeit in den 30 Sekunden wurde „online“ von einem angeschlossenen Computer aufgezeichnet und ist in Tabelle 4 für den ungepaarten und in Tabelle 5 für den gepaarten Ansatz angegeben. Drei Probanden konnten den Wingate Test aufgrund eines technischen Fehlers am Ergometer nicht ordnungsgemäß durchführen.

	HLA B27+	HLA B27-	CON	VERGLEICH DER DREI GRUPPEN MIT ANOVA
Anzahl	20	16	19	
PP (Watt/kg)	8,3 ± 1,7	7,5 ± 1,9	8,3 ± 1,3	p = n.s.
TMW (J/kg)	206,9 ± 37,1* [§]	177,1 ± 42,7	197,0 ± 48,3	p = 0,0463

Tabelle 4: Mittelwerte ± einfache Standardabweichung der Leistungsparameter des WAnT bei 58 Probanden: Spitzenleistung (PP), gesamte mechanische Arbeit (TMW). p steht für Fehler 1. Ordnung bei der Analyse der Unterschiede zwischen allen Gruppen mittels ANOVA, n.s. für nicht signifikant, * für einen signifikanten Unterschied zu den gesunden Kontrollen ($p < 0,05$), [§] für einen signifikanten Unterschied zu den HLA B27- ($p < 0,05$).

	HLA B27+	HLA B27-	CON	VERGLEICH DER DREI GRUPPEN MIT ANOVA
Anzahl	16	16	16	
PP (Watt/kg)	8,4 ± 1,4	7,5 ± 1,9	8,3 ± 1,2	p = n.s.
TMW (J/kg)	207,6 ± 36,7* [§]	177,1 ± 42,7	196,7 ± 48,1	p = 0,0196

Tabelle 5: Mittelwerte ± einfache Standardabweichung der Leistung im WAnT der 16 Triplets: Spitzenleistung (PP), gesamte mechanische Arbeit (TMW). p steht für Fehler 1. Ordnung bei der Analyse der Unterschiede zwischen allen Gruppen mittels ANOVA, n.s. für nicht signifikant, * für einen signifikanten Unterschied zu den gesunden Kontrollen ($p < 0,05$), [§] für einen signifikanten Unterschied zu den HLA B27- ($p < 0,05$).

Während des Wingate Tests wurde mit einem mobilen EKG-Gerät (*Schwarzer Cardio-skript CD 6000, Picker, Deutschland*) mit 25mm/s Papiervorschub und 10mm/mV ein Brustwand-EKG abgeleitet. Auf eine genaue Markierung des WAnT-Startpunktes wurde geachtet.

Anschließend wurden die Elektroden (*Bluesensor L-00-S, Medicotest, Dänemark*) für die digitale Aufzeichnung eines Langzeit-EKGs (*Modell Syneflash, Elamedical, Le Plessis Robinson, Frankreich*) am Brustkorb der Patienten befestigt. Drei EKG-Kanäle, die 60°-Achse (Ableitung II nach Einthoven), die 90°-Achse (aVF nach Goldberger) und die anteroposteriore Achse (I nach Nehb) wurden während des Schlafes aufgezeichnet.

Für die 60°-Achse wurde eine Elektrode auf dem Manubrium, die zweite in der vorderen linken Axillarlinie in Höhe des fünften Intercostalraumes angebracht. Die Elektroden für die 90°-Achse wurden auf dem Manubrium, so dicht wie möglich neben der obengenannten, sowie am Ende des Processus xiphoideus platziert. Für die anteroposteriore Achse befanden sich die Elektroden in Höhe des vierten Intercostalraumes, die eine parasternal links, die andere paravertebral links. Die neutrale Elektrode wurde auf der rechten Seite des Brustkorbes im Rippenbereich positioniert. Den Eltern bzw. den älteren Probanden wurde die Einstellung des digitalen hochauflösenden EKG-Rekorder erklärt und einmal zur Probe und zur Kontrolle der Differenzierbarkeit der P- und T-Wellen gestartet. Die Eltern bzw. Probanden bekamen die Anweisung, das Gerät in liegender Position unmittelbar vor dem Einschlafen einzuschalten. Die Speicherung der Daten auf einer 48 bzw. 64 Megabyte Flashkarte erlaubte bei einer Abtastrate von 500 Hz und einer Auflösung von 2,5 μV eine Aufzeichnung des Schlaf-EKGs über 210 bzw. 280 Minuten.

2.3 Datenanalyse

2.3.1 Auswertung der Ruhe-Elektrokardiogramme

Die mit dem EKG-System (*CustocardM, Customed, München, Deutschland*) aufgezeichneten Ruhe-EKGs wurden im Querformat und 50mm/sec-Vorschub ausgedruckt und von immer demselben Untersucher analysiert. Für die manuelle Messung der PQ- und QT-Zeiten wurde die II. Extremitätenableitung genutzt.

Die QT-Zeiten (QT) wurden zunächst mit folgenden Formeln herzfrequenz (HR)-korrigiert. RR steht für das RR-Intervall in ms:

- nach Bazett [28]: $QT_{\text{Bazett}} = QT/RR^{0.5}$
- nach Fridericia [36]: $QT_{\text{Frid.}} = QT/RR^{0.333}$
- nach der Framingham-Studie [37]: $QT_{\text{Fram.}} = QT + 0.154 \times (1-RR)$
- nach Karjalainen et al. [38]: $QT_{\text{Karja.}} = QT + \Phi (HR)$
 bei $HR < 60 \text{ min}^{-1}$: $\Phi = 0.116$; $60 \text{ min}^{-1} \leq HR \leq 100 \text{ min}^{-1}$: $\Phi = 0.156$;
 $HR > 100 \text{ min}^{-1}$: $\Phi = 0.384$

In der Literatur gibt es keine eindeutige Empfehlung, welches Verfahren sich am besten für die Korrektur der QT-Zeiten bei Kindern eignet. Daher erstellten wir mit unseren Werten für jede Korrekturformel einen Graphen, um eine Herzfrequenzabhängigkeit der korrigierten QT-Werte auszuschließen und so die am ehesten geeignete Formel zu ermitteln.

Laut Gutheil wird die herzfrequenzkorrigierte QT-Zeit bei Kindern ab einem Wert von 0,43 Sekunden als pathologisch angesehen [39].

2.3.2 Auswertung der Elektrokardiogramme während des Wingate Tests

Zur Analyse der Herzfrequenz während des eigentlichen Wingate Tests wurden die RR-Abstände von drei aufeinanderfolgenden R-Zacken im 2-Sekunden-Abstand gemessen und die jeweilige Herzfrequenz errechnet. Diese 16 Herzfrequenz-Werte spiegeln den Verlauf der Herzfrequenz vom Beginn (0s) bis zum Ende (30s) des Wingate Tests wider. Abbildung 1 demonstriert eine typische Verlaufskurve der Herzfrequenz. War eine eindeutige Identifizierung der R-Zacken aufgrund von Artefakten nicht möglich,

wurden die entsprechenden EKG-Ausdrucke von der Auswertung ausgeschlossen. Dies war bei sechs der 61 EKGs während des Wingate Tests der Fall.

Folgende Parameter zum Vergleich der Kinetik der Herzfrequenz interessierten uns:

- Herzfrequenz zu Beginn des WAnT (Start-HR)
- Maximal erreichte Herzfrequenz (Max-HR)
- Lineare Steigung der Herzfrequenz in den ersten 10 Sekunden ($\Delta\text{HR/s}$)
- Half Response Time (HRT), abgelesen aus einer graphischen Darstellung der Herzfrequenz über der Zeit. Die HRT ist der Zeitpunkt, an dem die Summe aus Startwert und der Hälfte der Differenz zwischen Maximalwert und Startwert erreicht wurde (Abbildung 1).

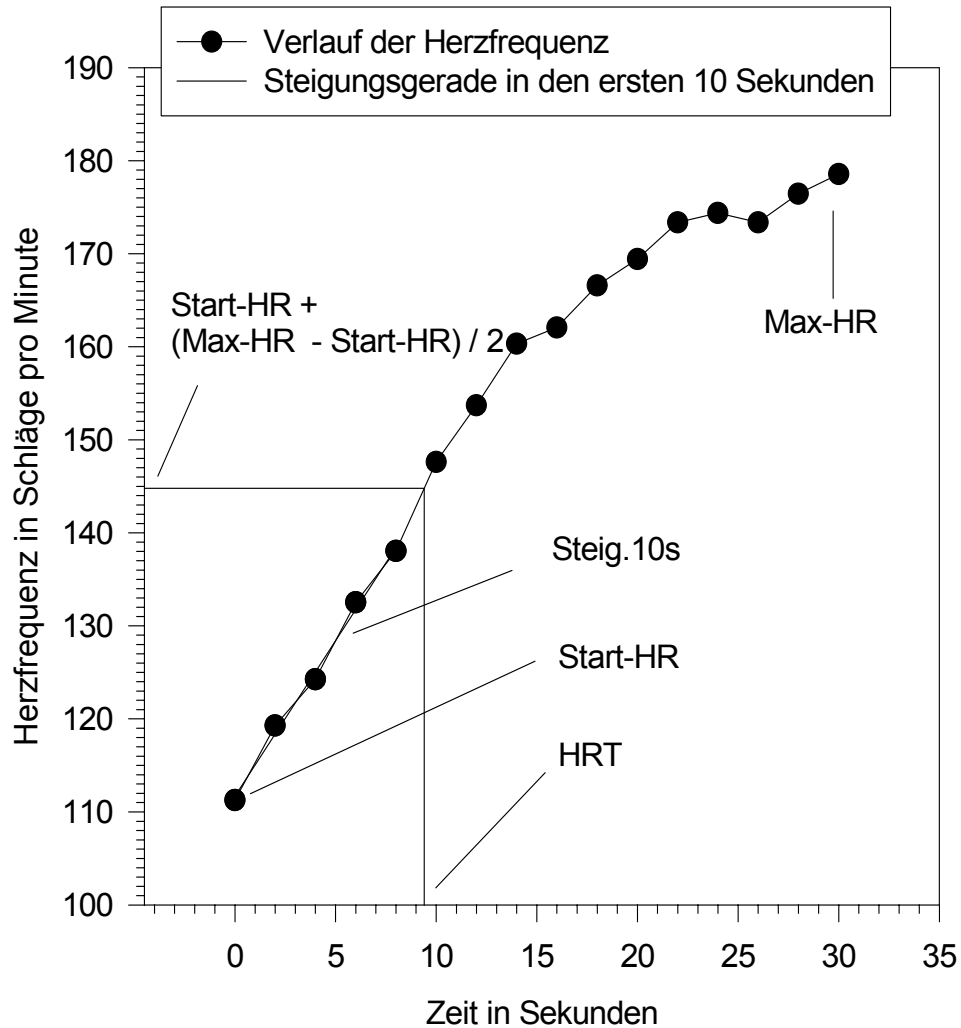


Abbildung 1: Darstellung des Herzfrequenzverlaufes eines Probanden während des WAnTs und den ermittelten Parametern: Start-HR (min^{-1}), Max-HR (min^{-1}), Steig.10s = $\Delta\text{Hf}/\text{s}$ (min^{-1}/s), HRT (s). Die graphische Ermittlung der HRT ist eingezeichnet.

2.3.3 Auswertung der hochauflösenden Elektrokardiogramme

Zur Erstellung der Rohdaten wurden die Aufzeichnungen von den Flashkarten über ein *ela*-Auswertesystem für Langzeit-EKGs eingelesen und in das d02-Format konvertiert, welches die Integration der als Differenzen abgespeicherten Sampling-Punkte darstellt. Bevor die Elektrokardiogramme mittels der von Meesmann et al. (*Würzburg, Deutschland*) entwickelten Software *Recognize 2* ausgewertet werden konnten, wurden die Signale durch ein „Detrending“ in den 16-bit-Bereich transformiert.

Die d02-Files wurden nun halbautomatisch mit Hilfe der Software *Recognize 2* Schlag-zu-Schlag analysiert und gegebenenfalls manuell korrigiert.

Für jeden Probanden wurde ein Return Map erstellt. Dabei wird jedes RR-Intervall (x-Achse) in Abhängigkeit von seinem nachfolgenden RR-Intervall (y-Achse) aufgetragen. Der Return Map eines gesunden Jugendlichen wird in Abbildung 2 gezeigt. Da keine Mittelung stattfindet und somit alle gemessenen Intervalle dargestellt werden, kann man deutliche RR-Intervallsprünge, die eine genaue Herzfrequenzvariabilitäts (HRV)-Analyse beeinflussen würden, anhand des „Return Map“ erkennen. Je nach Ursache wurden sie gegebenenfalls von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

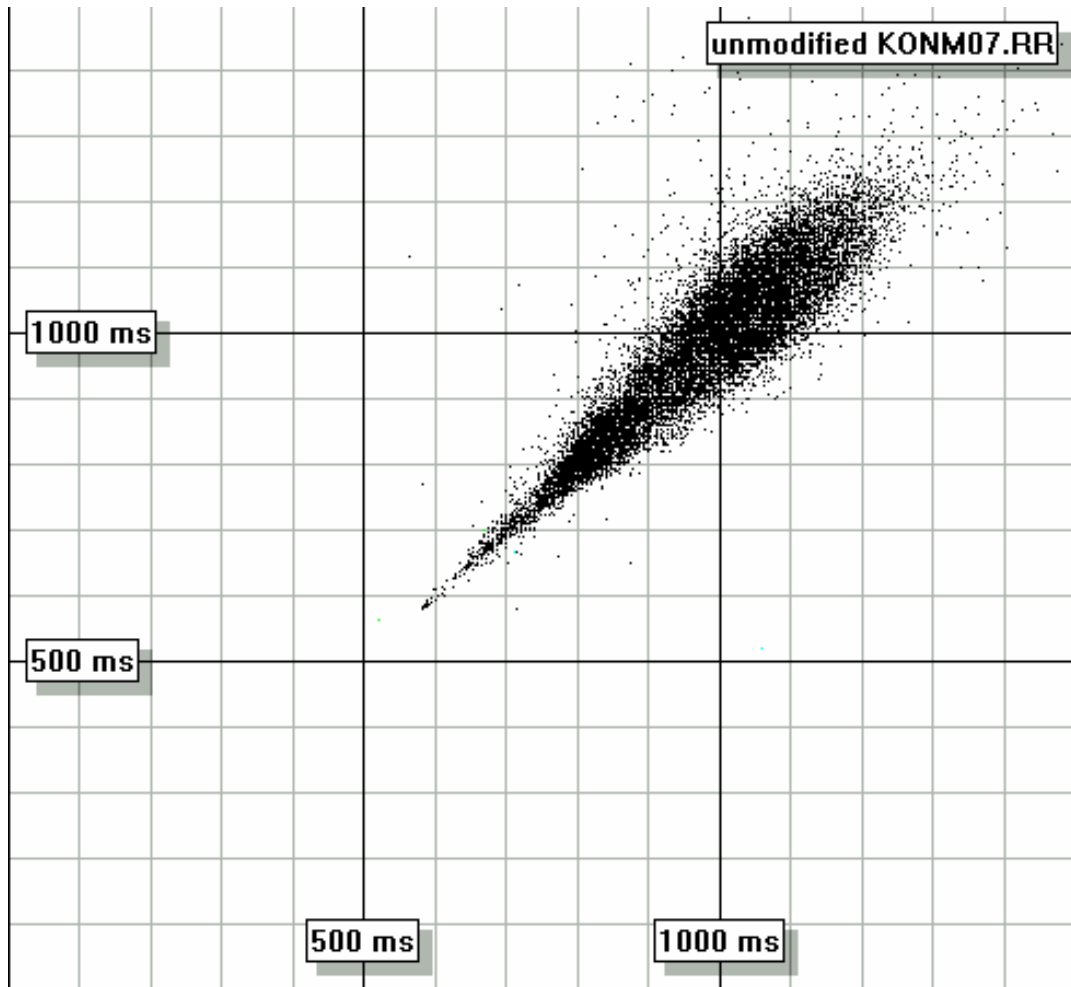


Abbildung 2: Unauffälliger Return Map eines 17-jährigen gesunden Probanden, zur Darstellung jedes RR-Intervalles (x -Achse, in ms) in Abhängigkeit von seinem nachfolgenden Intervall (y -Achse, in ms).

Der Return Map einer Patientin mit intermittierenden ventrikulären Extrasystolen ist in Abbildung 3 dargestellt. Die vorzeitig einfallenden Extrasystolen gehen als kurzes Intervall einem längeren Intervall (kompensatorische Pause) voraus. Die Schlagwolke direkt unter der „Keule“ der Normalschläge sind die RR-Intervalle, die einer Extrasystole vorausgehen. Diese Patientin wurde von der HRV-Analyse ausgeschlossen.

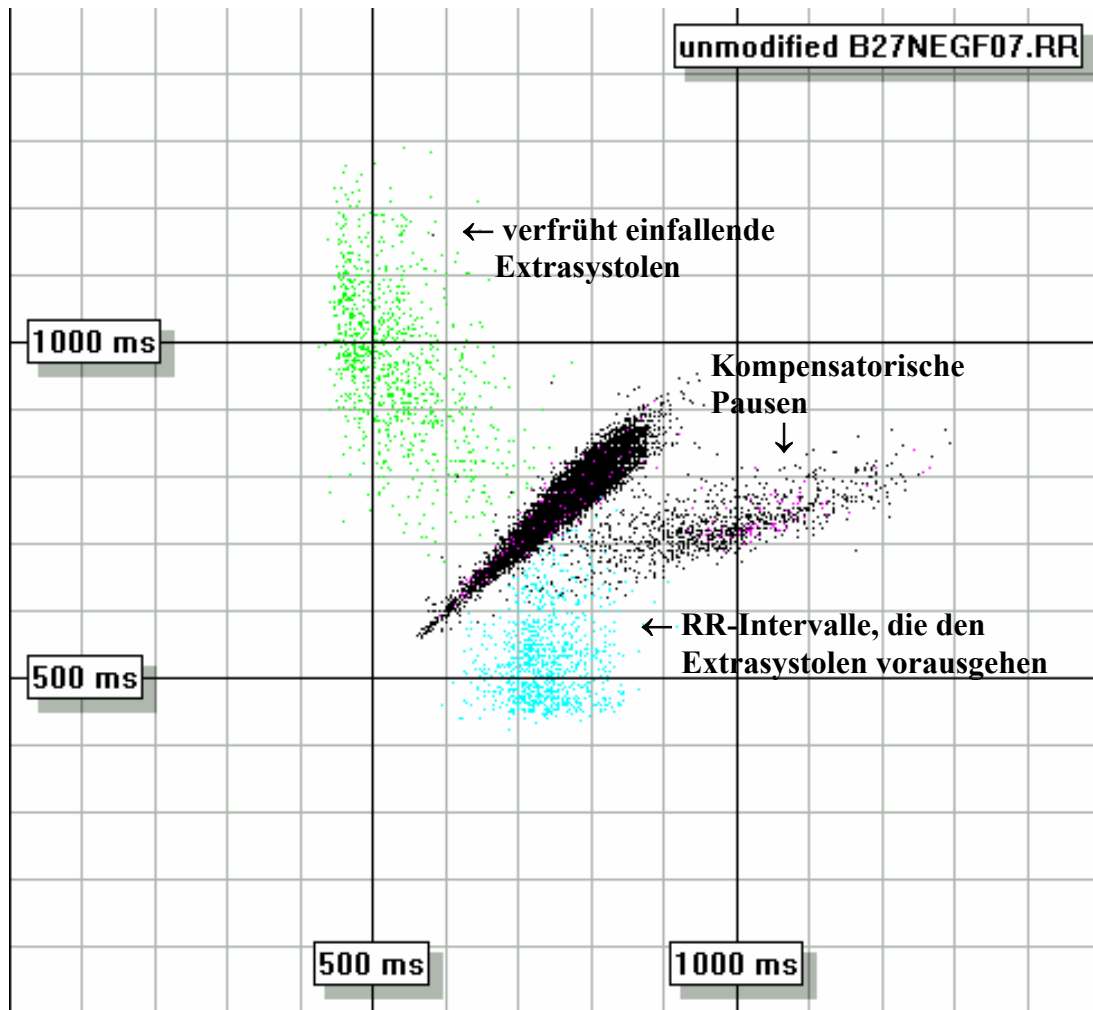


Abbildung 3: Return Map einer 14-jährigen Patientin mit intermittierenden ventrikulären Extrasystolen. In Keulenform dargestellt ist die Länge der normalen RR-Intervalle (x-Achse in ms) in Abhängigkeit von der Länge des folgenden RR-Intervalls (y-Achse in ms). Oberhalb davon liegen die verfrüht einfallenden Extrasystolen, seitlich die verlängerten RR-Intervallen (Kompensatorische Pausen). Die RR-Intervalle, die den Extrasystolen vorausgehen, liegen unterhalb der keulenförmigen Schlagwolke der Normalschläge.

Auch die zwei Probanden mit einer Wenckebach-Periodik konnten so erkannt werden und wurden ebenfalls von der HRV-Analyse ausgeschlossen (Abbildung 4).

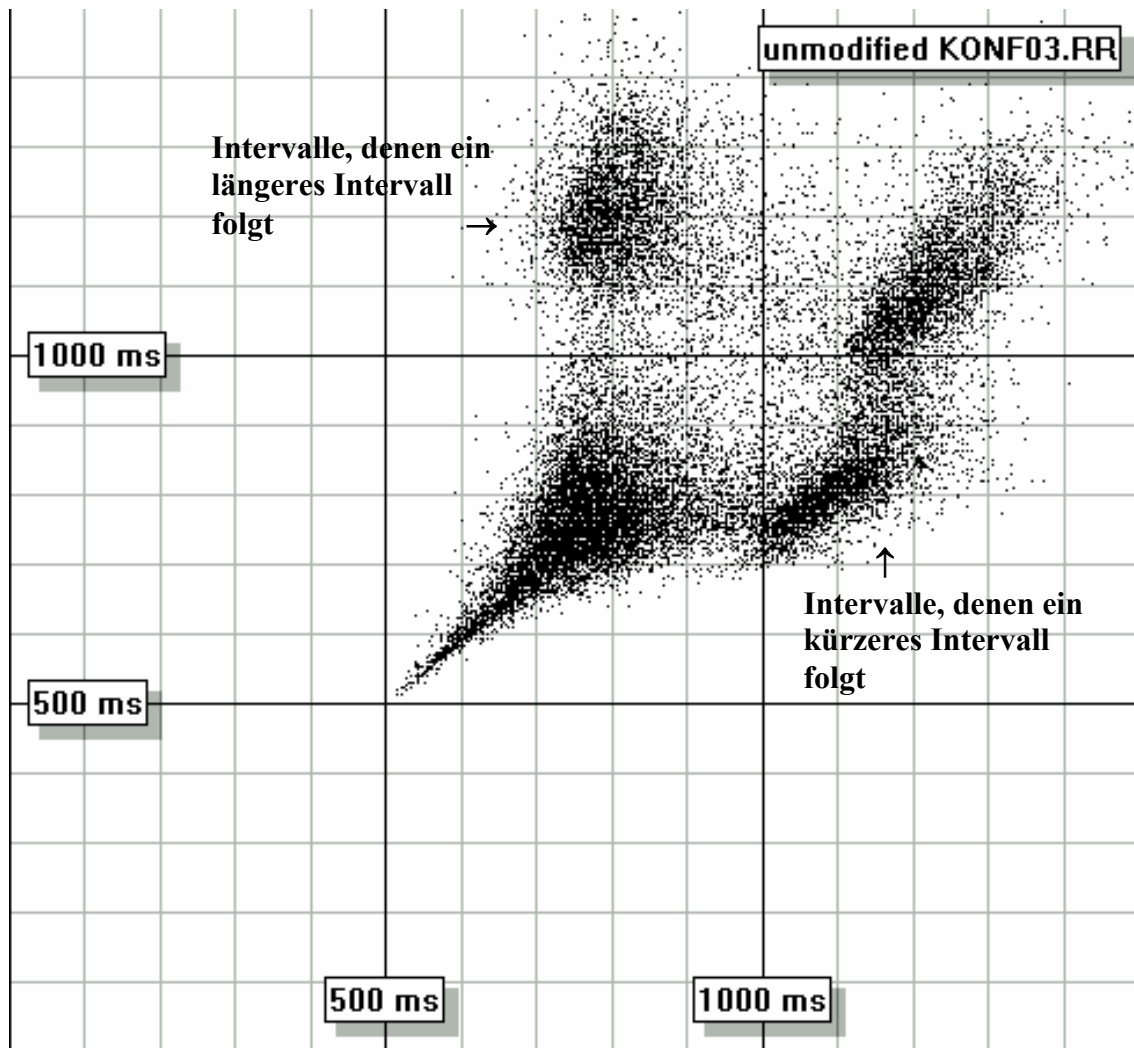


Abbildung 4: Darstellung des Return Maps einer 16-jährigen Probandin mit Wenckebach Periodik. Auf der x-Achse wurden die RR-Intervalle (in ms) in Abhängigkeit der nachfolgenden RR-Intervalle (y-Achse, in ms) dargestellt. Man erkennt die für den AV-Block 2. Grades, Typ I, typischen immer kürzer werdenden Intervalle an den Intervall-Wolken ober- und unterhalb der Winkelhalbierenden. Unterhalb liegen diejenigen, denen ein kürzeres Intervall folgt, oberhalb diejenigen, denen ein längeres Intervall folgt.

Ebenso konnten anhand des Return Maps drei Probanden mit nicht einheitlichen Schlafphasen identifiziert werden. Da diese bimodulare Verteilung der RR-Intervalle unsere Ergebnisse verfälschen könnte, gingen sie nicht in die Auswertung mit ein. Abbildung 5 zeigt einen solchen Return Map.

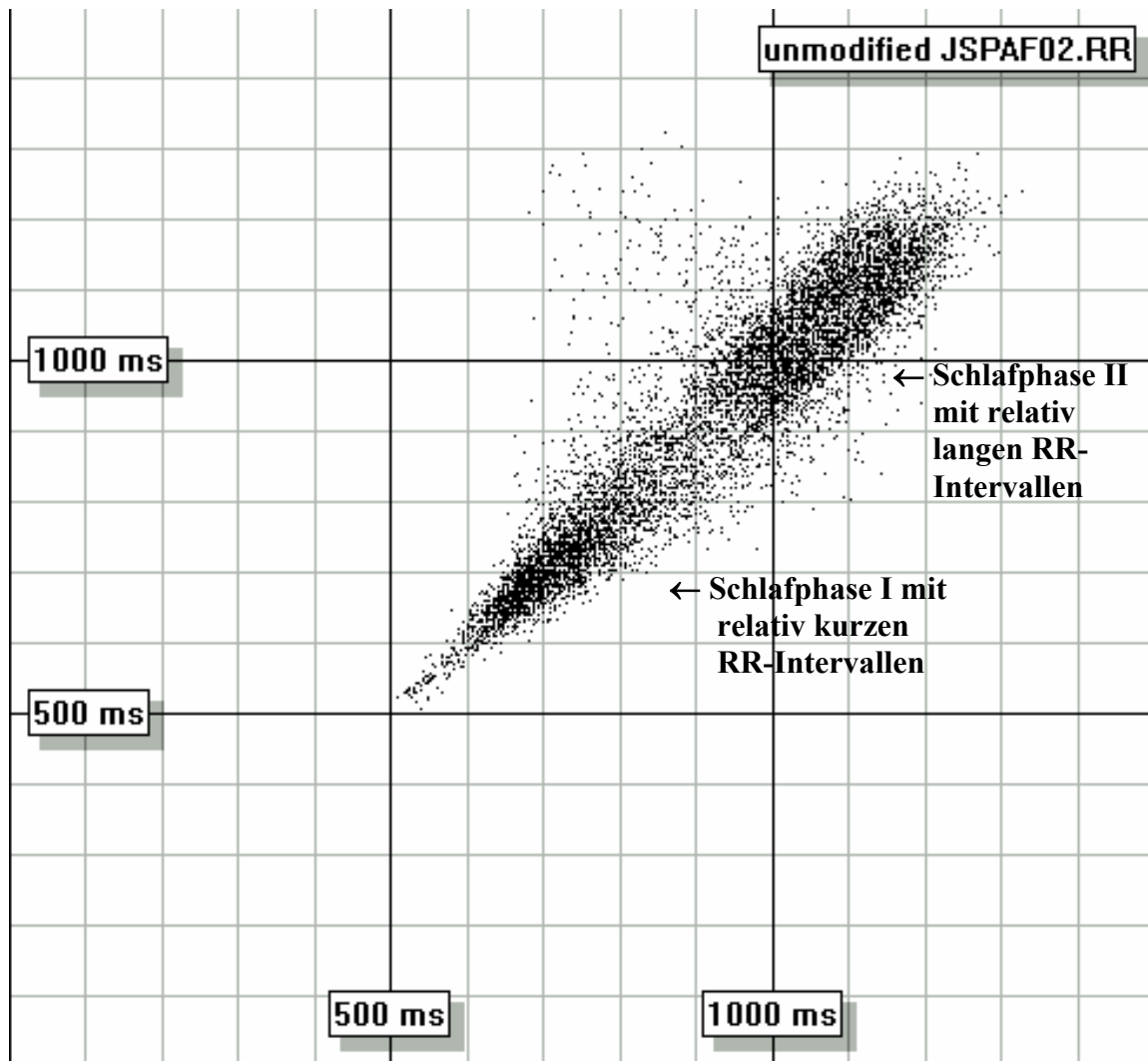


Abbildung 5: Darstellung des Return Maps einer 16-jährigen Probandin, die sich in einer uneinheitlichen Schlafphase befand. Man erkennt die zwei Punktwolken, die durch die unterschiedlich langen Schlagintervalle entstanden sind. Auf der x-Achse (in ms) sind die RR-Intervalle in Abhängigkeit der folgenden RR-Intervalle (y-Achse, in ms) dargestellt.

Daher konnten nur die Aufzeichnungen von 58 statt 64 Probanden im Hinblick auf die Herzfrequenzvariabilität analysiert werden. Bei den Langzeit-EKGs dieser 58 Probanden wurden Artefakte und einzelne vorzeitig einfallende Schläge in die Klassen *Noise*, *ventrikuläre Extrasystolen* und *supraventrikuläre Extrasystolen* eingeteilt, die wegen ihren eventuellen Auswirkungen auf den Sinusrhythmus nicht in die nun folgende Datenanalyse eingingen. Die entstandenen Lücken wurden linear interpoliert. So geschaffene RR-Zeitreihen waren im Mittel 240 ± 47 Minuten lang und konnten nun durch das Programm *HRVView* (Meesmann et al., Würzburg, Deutschland, 1998) im Zeit- bzw. Frequenzbereich analysiert werden. Aufgrund der guten Qualität der RR-Erkennung verzichteten wir auf einen korrigierenden Filter (No correction) und setzten für auszuwertende RR-Intervalle als untere Grenze 300 ms und als obere 1800 ms fest.

Die Variabilitäten der PP-, PQ- und QT-Zeiten konnte anhand der Langzeit-EKG-Daten nicht bestimmt werden, da die Erkennung von P- und T-Wellen nicht einwandfrei möglich war.

Die Zeitbereichsparameter folgten aus statistischen Berechnungen der einzelnen RR-Intervalle (MeanNN, SDNN und SDANN) bzw. ihrer Differenzen (rMSSD und pNN50). Sie sind in Tabelle 6 zusammengefasst und erläutert.

VARIABLE	EINHEIT	DEFINITION
MeanNN	ms	Mittelwert aller RR-Intervalle
SDNN	ms	Standardabweichung aller RR-Intervalle
SDANN	ms	Standardabweichung der RR-Intervall-Mittelwerte aller 5-Minuten-Segmente der ganzen Aufnahmendauer
rMSSD	ms	Quadratwurzel des Mittelwertes aus den quadrierten Differenzen sukzessiver RR-Intervalle pro Stunde
pNN50	%	Prozentsatz der RR-Intervalle mit mindestens 50 msec Abweichung vom vorangehenden Intervall

Tabelle 6: Herzfrequenzvariabilitäts-Parameter aus dem Zeitbereich: MeanNN, SDNN, SDANN, rMSSD und pNN50

Für die Berechnung der Frequenzparameter ist eine Spektralanalyse nötig. Dazu bedarf es der Fourier-Transformation, deren Vorgang quasi dem Zerlegen eines Symphonieklanges in einzelne Noten entspricht [40]. Durch Bilden des Quadrats der Absolutbeträge der Fourier-Transformation erhält man das Leistungsdichtespektrum. Die Leistungsdichte, auch Power genannt, wird über der Frequenz aufgetragen und nach Bigger et al. in vier Frequenzbereiche eingeteilt [41]. Diese sind der high-frequency- (HF-; 0,1-0,4 Hz), low-frequency- (LF-; 0,04 – 0,1 Hz), very-low-frequency- (VLF-; 0,0033-0,04 Hz) und ultra-low-frequency- (ULF-; <0,0033 Hz) Bereich.

Als Frequenzparameter interessierten uns allerdings nur der HF-Bereich, der LF-Bereich und deren Verhältnis (LF/HF). Der HF-Bereich wird vornehmlich durch den Parasympathikus beeinflusst und spiegelt die Beeinflussung der Herzzykluslänge durch die Atmung wieder [42]. Der LF-Bereich wird durch Sympathikus und Parasympathikus beeinflusst und repräsentiert den Einfluss der Baroreflexaktivität [42]. Das Verhältnis LF- zu HF-Power ist ein Index des sympathovagalen Gleichgewichtes [42]. Da die Höhe der gesamten Power individuell stark schwanken kann, haben wir neben den Power-Absolutbeträgen (in Millisekunden) für den LF- und HF-Bereich auch deren prozentualen Anteil an der gesamten Power analysiert [43].

2.4 Statistische Auswertung

Nur in Bezug auf die LF-Werte bei Analyse der Herzfrequenzvariabilität zeigte sich eine Geschlechtsabhängigkeit. Daher wurden für die übrigen Analysen Jungen und Mädchen zu einer Gruppe zusammengefasst und gemeinsam analysiert.

Im ungepaarten Ansatz wurden die drei Gruppen (*HLA B27+*, *HLA B27-*, *CON*) in Bezug auf kontinuierlich verteilte Variablen wie Alter, Länge, Gewicht, etc. mittels

ANOVA verglichen (Programm V2, BMDP Statistical Software, Cork, Ireland). Da einige der Endpunkte der Untersuchung eine Abhängigkeit von Alter, Größe oder Gewicht zeigten, wurde die betreffende Variable ggf. als Covariate in die Analyse eingeführt. Als post hoc Test wurde bei einem signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) jede Gruppe mit den beiden übrigen mittels ANOVA, ggf. unter Korrektur für den Einfluß einer Covariate, verglichen.

Im gepaarten Ansatz wurden die Gruppen bezüglich kontinuierlich verteilter Größen mittels ANOVA für Messwertwiederholungen verglichen (Programm V2, BMDP Statistical Software, Cork, Ireland). Da sich im gepaarten Ansatz Unterschiede in Bezug auf Alter, Größe und Gewicht zwischen den Gruppen zeigten, wurden diese Größen jeweils als Covariaten in den ANOVA für Messwertwiederholungen aufgenommen, wenn sie signifikant mit der Kriteriumsvariable korrelierten. Bei signifikantem Gruppenunterschied wurde jeweils der ANOVA als post hoc Test mit nur je zwei Gruppen durchgeführt.

Unterschiede zwischen den Gruppen bei diskret verteilten Variablen (z.B. Teilnahme am Schulsport) wurden mittels Mehrfeldertest analysiert.

Ein signifikanter Unterschied wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Ordnung von kleiner als 5% ($p < 0,05$) angenommen. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit eines Fehlers 2. Ordnung (β -Fehler) von 20 % (entspricht einer statistischen Power von 80 %) konnten im ungepaarten Ansatz bei den genannten Probandenzahlen Unterschiede zwischen den Gruppen von 0,8 Standardabweichungen erkannt werden (Effektgröße 0,8). Beim gepaarten Ansatz ergibt sich unter Annahme eines Korrelationskoeffizienten innerhalb der Triplets von 0,25 eine Effektgröße derselben Größenordnung [44]. Ein Gruppenunterschied von weniger als 0,8 Standardabweichungen ist klinisch nicht relevant.

3 Ergebnisse

3.1 Ruhe-EKG

In den EKG-Aufzeichnungen unter Ruhebedingungen zeigte keiner der Patienten oder Probanden Brady- bzw. Tachyarrhythmien oder AV-Überleitungsstörungen. Allerdings ließen sich bei einer HLA B27-negativen Patientin intermittierende, monomorphe ventrikuläre Extrasystolen mit dem Bild eines Linksschenkelblockes nachweisen.

Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzfrequenz, PQ-Zeit, QT-Zeit und der nach Fridericia und Framingham herzfrequenzkorrigierten QT-Zeiten sind für den ungepaarten Ansatz in Tabelle 7 und für den gepaarten Ansatz in Tabelle 8 angegeben. Alle PQ-Zeiten lagen im Bereich der Normalwerte. Da sich ein signifikanter Einfluss von Größe ($p = 0,0073$) und Gewicht ($p = 0,0192$) auf die PQ-Zeiten im gepaarten Ansatz der Varianzanalyse für wiederholte Messungen nachweisen ließ, sind in Tabelle 8 auch die entsprechend korrigierten Werte angegeben. Ein signifikanter Gruppenunterschied bzgl. der PQ-Zeiten konnte in beiden Ansätzen nicht gefunden werden.

Die QT-Zeiten zeigten in beiden statistischen Ansätzen eine Abhängigkeit von der Herzfrequenz ($p = 0,0000$). Selbst nach der Herzfrequenzkorrektur mit den Formeln von Bazett und Karjalainen zeigte sich noch ein signifikanter Einfluss von der Herzfrequenz auf die korrigierte QT-Zeit (jeweils $p < 0,0001$). Abbildung 6 soll diese Korrelationen verdeutlichen.

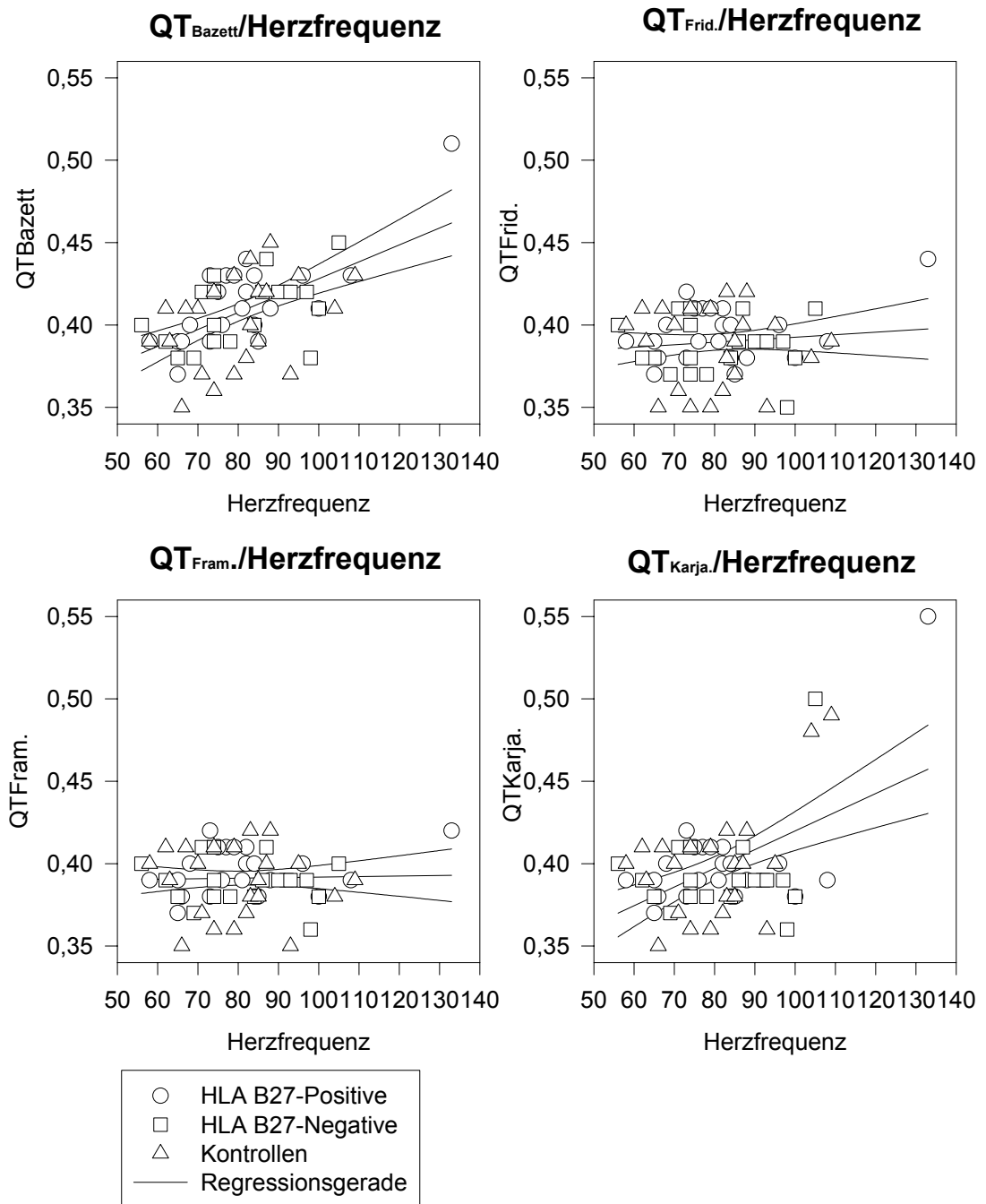


Abbildung 6: Graphische Gegenüberstellung der herzfrequenzkorrigierten QT-Zeiten mit der Herzfrequenz für die vier verschiedenen Formeln. Es sind die jeweiligen Regressionsgeraden mit Vertrauensintervall angegeben. Bei den nach Bazett (QT_{Bazett}) und nach Karjalainen ($QT_{Karja.}$) korrigierten QT-Zeiten erkennt man die bestehende

Herzfrequenzabhängigkeit im Gegensatz zu den nach Fridericia ($QT_{Frid.}$) und Framingham ($QT_{Fram.}$) korrigierten QT-Zeiten.

Daher sind in Tabelle 7 und 8 nur die Mittelwerte und Standardabweichungen der nach Fridericia und Framingham korrigierten QT-Zeiten angegeben und gegebenenfalls als pathologisch gewertet worden. Eine Patientin der *HLA B27+* fiel mit einer $QT_{Frid.}$ von 0,44 Sekunden auf.

	HLA B27+	HLA B27-	CON	VERGLEICH DER DREI GRUPPEN MIT ANOVA
Anzahl	22	20	22	
Herzfrequenz (min^{-1})	82 ± 17	81 ± 14	80 ± 13	p = n.s.
PQ-Zeit (s)	$0,13 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,02$	p = n.s.
PQ-Zeit (s) (größenkorrigiert)	$0,13 \pm 0,00$	$0,13 \pm 0,00$	$0,13 \pm 0,00$	p = n.s.
PQ-Zeit (s) (gewichtskorrigiert)	$0,13 \pm 0,00$	$0,13 \pm 0,00$	$0,13 \pm 0,00$	p = n.s.
QT-Zeit (s)	$0,36 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,03$	p = n.s.
QT-Zeit (s) (herzfrequenzkorrigiert)	$0,36 \pm 0,00$	$0,35 \pm 0,00$	$0,35 \pm 0,00$	p = n.s.
$QT_{Frid.}$ (s)	$0,39 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02$	p = n.s.
$QT_{Fram.}$ (s)	$0,40 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,02$	p = n.s.

Tabelle 7: Auswertung der 64 Ruhe-EKGs. Angegeben sind Mittelwerte und einfache Standardabweichung der Herzfrequenz, PQ-Zeit, QT-Zeit, der nach Fridericia ($QT_{Frid.}$) und Framingham ($QT_{Fram.}$) korrigierten QT-Zeiten. p steht für den Fehler 1. Ordnung bei der Annahme eines Gruppenunterschieds, n.s. für nicht signifikant. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Größe ($p = 0,0073$) und Gewicht ($p = 0,0192$) auf die PQ-Zeit und von der Herzfrequenz ($p = 0,0000$) auf die QT-Zeit.

	HLA B27+	HLA B27-	CON	VERGLEICH DER DREI GRUPPEN MIT ANOVA
Anzahl	16	16	16	
Herzfrequenz (min^{-1})	81 ± 17	83 ± 12	79 ± 13	p = n.s.
PQ-Zeit (s)	$0,13 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,02$	p = n.s.
QT-Zeit (s)	$0,36 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,03$	p = n.s.
QT-Zeit (s) (herzfrequenzkorrigiert)	$0,36 \pm 0,00$	$0,35 \pm 0,00$	$0,35 \pm 0,00$	p = n.s.
QT _{Frid.} (s)	$0,40 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02$	p = n.s.
QT _{Fram.} (s)	$0,40 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,02$	p = n.s.

Tabelle 8: Auswertung der 16 Triplets. Angegeben sind Mittelwerte und einfache Standardabweichung der Herzfrequenz, PQ-Zeit, QT-Zeit, der nach Fridericia (QT_{Frid.}) und Framingham (QT_{Fram.}) korrigierten QT-Zeiten. p steht für den Fehler 1.Ordnung bei der Annahme eines Gruppenunterschieds, n.s. für nicht signifikant. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss von der Herzfrequenz auf die unkorrigierte QT-Zeit (p = 0,0000).

3.2 EKG während des Wingate Tests

Bei der statistischen Analyse der Ergebnisse der WAnT-EKGs, konnte bei der Herzfrequenz zu Beginn des WAnT, der maximalen Herzfrequenz, der linearen Steigung in den ersten zehn Sekunden und der Half Response Time zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied gefunden werden (Tabelle 9 und 10).

Von den möglichen Einflussgrößen auf die Herzfrequenzparameter wie Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht zeigte nur das Alter im ungepaarten Vergleich einen signifikanten Einfluss (p = 0,0367) auf die Half Response Time (HRT). Daher sind in Tabelle 9 auch korrigierte HRT-Werte angegeben.

	HLA B27+	HLA B27-	CON	VERGLEICH DER DREI GRUPPEN MIT ANOVA
Anzahl	20(10w;10 m)	16(9w;7m)	19(12w;7m)	
Start-HR (min ⁻¹)	137 ± 14	143 ± 12	142 ± 12	p = n.s.
Max-HR (min ⁻¹)	188 ± 9	188 ± 14	192 ± 9	p = n.s.
ΔHR/s (min ⁻¹ /s)	2,88 ± 0,75	2,83 ± 0,68	3,05 ± 0,56	p = n.s.
HRT (s)	8,59 ± 1,67	7,89 ± 2,18	7,71 ± 1,58	p = n.s.
HRT (s) (alterskorrigiert)	8,56 ± 0,39	7,83 ± 0,44	7,79 ± 0,40	p = n.s.

Tabelle 9: Ergebnisse der WAnT-EKGs der 55 Probanden. Angegeben sind Mittelwert und einfache Standardabweichung der Herzfrequenz während des Startes (Start-HR), der maximalen Herzfrequenz (Max-HR), der linearen Steigung während der ersten 10 Sekunden (ΔHR/s) und der Half Response Time (HRT). Zusätzlich ist die Geschlechtsverteilung angegeben (w = weiblich, m = männlich), die jedoch keinen signifikanten Einfluß auf die berichteten Parameter zeigte. p steht für den Fehler 1. Ordnung bei der Annahme eines Gruppenunterschieds, n.s. für nicht signifikant. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Alter auf die HRT (p = 0,0367).

	HLA B27+	HLA B27-	CON	VERGLEICH DER DREI GRUPPEN MIT ANOVA
Anzahl	16	16	16	
Start-HR (min ⁻¹)	137 ± 14	143 ± 12	143 ± 13	p = n.s.
Max-HR (min ⁻¹)	190 ± 10	188 ± 14	191 ± 9	p = n.s.
ΔHR/s (min ⁻¹ /s)	3,00 ± 0,71	2,80 ± 0,70	2,92 ± 0,45	p = n.s.
HRT (s)	8,65 ± 1,69	7,97 ± 2,14	7,80 ± 1,66	p = n.s.

Tabelle 10: Ergebnisse der WAnt-EKGs der Triplets. Angegeben sind Mittelwert und einfache Standardabweichung der Herzfrequenz während des Startes (Start-HR), der maximalen Herzfrequenz (Max-HR), der linearen Steigung während der ersten 10 Sekunden ($\Delta HR/s$) und der Half Response Time (HRT). p steht für den Fehler 1. Ordnung bei der Annahme eines Gruppenunterschieds, n.s. für nicht signifikant.

3.3 Analyse der Herzfrequenzvariabilität

Als Einflussgröße auf den Gruppenvergleich der HRV-Parameter wurde neben Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht noch die Aufzeichnungslänge untersucht. Diese reichte von 97 bis 283 Minuten. Statistisch konnte jedoch eine Beeinflussung von seiten der Aufzeichnungslänge ausgeschlossen werden. Daher wurde keine Korrektur durchgeführt. Das Alter erwies sich in beiden statistischen Ansätzen ($p = 0,0004$ im ungepaarten, $p = 0,0279$ im gepaarten Ansatz), die Größe ($p = 0,0015$) nur im ungepaarten Ansatz als Einflussgröße auf die Durchschnittslänge der RR-Intervalle (MeanNN). Abbildung 7 soll die Altersabhängigkeit verdeutlichen. Bei den Parametern des Frequenzbereiches zeigte sich eine Geschlechtsbeeinflussung ($p = 0,0217$) im LF-Bereich.

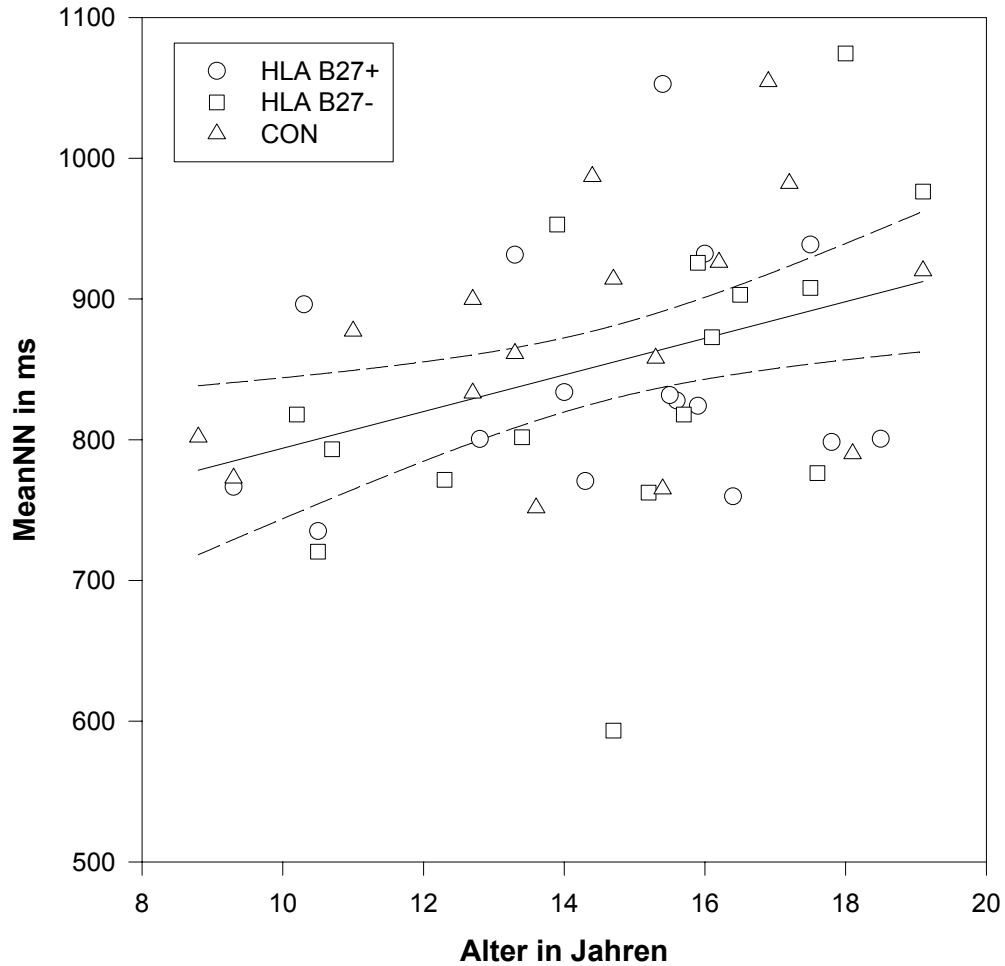


Abbildung 7: Darstellung der Abhängigkeit des mittleren Schlagintervalls vom Alter. Die durchgezogene Linie entspricht der Regressionsgeraden ($r = 0,38$; $p = 0,0083$). Die unterbrochenen Linien umgrenzen den 95%-Vertrauensbereich der Regressionsgeraden.

Bei den Zeitparametern und den Frequenzparametern zeigte sich in beiden statistischen Ansätzen kein signifikanter Unterschied zwischen der *HLA B27+* und der *HLA B27-*.

Im Vergleich der Patientengruppen (*HLA B27+* und *HLA B27-*) jeweils mit der *CON* ließen sich folgende statistische Unterschiede feststellen. Die SDNN der *HLA B27-* war sowohl im ungepaarten als auch im gepaarten Ansatz signifikant niedriger als die der gesunden Kontrollen und die SDNN der *HLA B27+* war im gepaarten Ansatz signifikant niedriger als die der *CON*. Dies ist in Abbildung 8 graphisch dargestellt.

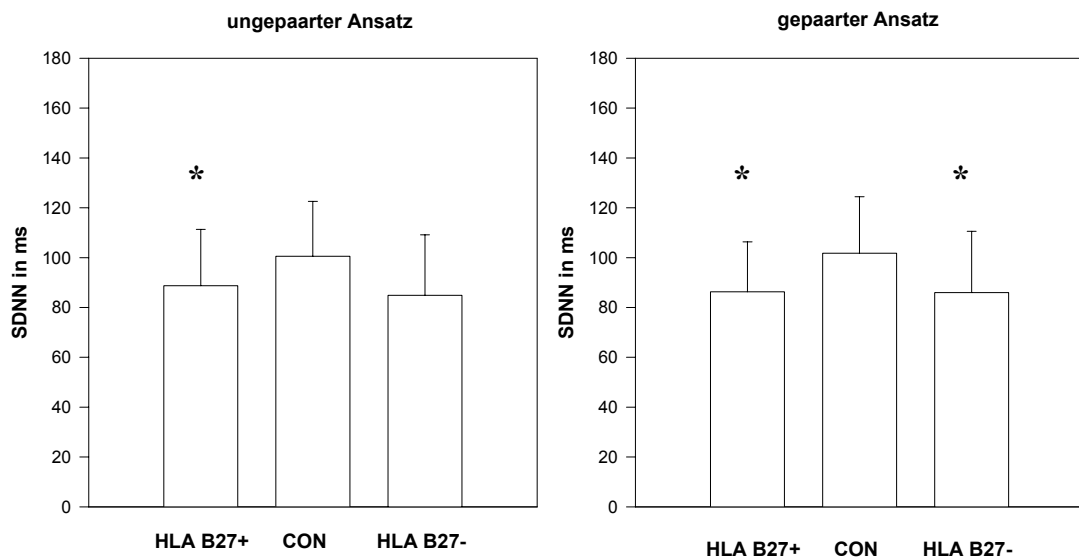


Abbildung 8: Balkendiagramm der SDNN im ungepaarten und gepaarten Ansatz. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung. * steht für einen signifikanten Unterschied zu *CON* mit $p < 0,05$.

Die SDANN der *HLA B27+* und der *HLA B27-* war im ungepaarten, wie auch im gepaarten Ansatz signifikant niedriger als die der *CON*. Die Werte pNN50 und rMSSD der *HLA B27-* unterschieden sich signifikant von denen der *CON*. Die Frequenzparameter LF, HF, und LF/HF zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Alle Ergebnisse sind in der Tabelle 11 für den ungepaarten Ansatz und in Tabelle 12 für den gepaarten Ansatz zusammengefasst.

	HLA B27+	HLA B27-	CON	VERGLEICH DER DREI GRUPPEN MIT ANOVA
Anzahl	11 w ; 9 m	9 w ; 8 m	12 w ; 9 m	
MeanNN (ms)	847 ± 101	843 ± 111	877 ± 96	p = n.s.
MeanNN (ms) (alterskorrigiert)	851 ± 21	837 ± 22	878 ± 20	p = n.s.
MeanNN (ms) (größenkorrigiert)	846 ± 21	835 ± 23	884 ± 21	p = n.s.
SDNN (ms)	88,7 ± 22,6	84,9 ± 24,3 *	100,5 ± 22,0	p = 0,0923
SDANN (ms)	53,6 ± 17,9 *	51,4 ± 16,2 *	66,3 ± 19,9	p = 0,0264
rMSSD (ms)	44,3 ± 17,3	41,5 ± 16,5	51,1 ± 14,6	p = n.s.
pNN50 (%)	0,24 ± 0,16	0,20 ± 0,15 *	0,29 ± 0,13	p = 0,1462
LF (ms ²)	1264 ± 868	1525 ± 1539	1579,7 ± 872	p = n.s.
LF (%)	52,3 ± 14,3	53,3 ± 15,6	45,9 ± 14,3	p = n.s.
LF (ms ²) (geschlechtskorrigiert)	1263 ± 238	1510 ± 258	1593 ± 232	p = n.s.
HF (ms ²)	1371 ± 1296	1545 ± 1828	2055 ± 1634	p = n.s.
HF (%)	47,71 ± 14,3	46,7 ± 15,6	54,2 ± 14,3	p = n.s.
LF/HF	1,36 ± 0,98	1,48 ± 1,16	0,99 ± 0,59	p = n.s.

*Tabelle 11: Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse der 58 Probanden aus dem Zeit- und Frequenzbereich. Angegeben sind für den Zeitbereich Mittelwert und einfache Standardabweichung von SDNN, SDANN, rMSSD und pNN50. Für den Frequenzbereich sind Mittelwert und Standardabweichung der Power im LF- und HF-Bereich sowohl als Absolutwert in Millisekunden zum Quadrat und als normalisierter Wert in Prozent, als auch das Verhältnis LF zu HF angegeben. p steht für Fehler 1. Ordnung bei der Annahme eines Gruppenunterschieds, n.s. für nicht signifikant, * für den Unterschied zu den gesunden Kontrollen mit $p < 0,05$. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Alter ($p = 0,0004$) und Größe ($p = 0,0015$) auf die MeanNN und von Geschlecht ($p = 0,0217$) auf die LF-Absolutwerte.*

	HLA B27+	HLA B27-	CON	VERGLEICH DER DREI GRUPPEN MIT ANOVA
Anzahl	9 w ; 7 m	9 w ; 7 m	9 w ; 7 m	
MeanNN (ms)	844 ± 85	828 ± 97	875 ± 88	p = n.s.
MeanNN (ms) (alterskorrigiert)	844 ± 17	824 ± 19	878 ± 18	p = n.s.
SDNN (ms)	86,3 ± 20,1 *	82,0 ± 21,9 **	101,8 ± 22,7	p = 0,0164
SDANN (ms)	51,3 ± 17,8 **	50,7 ± 16,4 *	67,7 ± 20,6	p = 0,0086
rMSSD (ms)	43,6 ± 15,3	39,6 ± 14,8 *	50,3 ± 13,3	p = 0,1544
pNN50 (%)	0,23 ± 0,14	0,18 ± 0,13 *	0,29 ± 0,12	p = 0,1339
LF (ms ²)	1256 ± 821	1204 ± 810	1571 ± 787	p = n.s.
LF (%)	53,5 ± 14,7	53,1 ± 16,1	46,5 ± 15,0	p = n.s.
HF (ms ²)	1323 ± 1229	1320 ± 1626	2133 ± 1802	p = n.s.
HF (%)	46,5 ± 14,7	46,9 ± 16,1	53,5 ± 15,0	p = n.s.
LF/HF	1,45 ± 1,05	1,49 ± 1,19	1,03 ± 0,63	p = n.s.

*Tabelle 12: Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse der 16 Triplets aus dem Zeit- und Frequenzbereich. Angegeben sind für den Zeitbereich Mittelwert und einfache Standardabweichung von SDNN, SDANN, rMSSD und pNN50. Für den Frequenzbereich sind Mittelwert und Standardabweichung der Power im LF- und HF-Bereich sowohl als Absolutwert in Millisekunden zum Quadrat und als normalisierter Wert in Prozent, als auch das Verhältnis LF zu HF angegeben. p steht für Fehler 1. Ordnung bei der Annahme eines Gruppenunterschieds, n.s. für nicht signifikant, * für den Unterschied zu den gesunden Kontrollen mit $p < 0,05$, ** für $p < 0,01$. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Alter auf die MeanNN ($p = 0,0279$).*

4 Diskussion

4.1 Ruhe-EKG

In Ruhe bestanden bei den Kindern und Jugendlichen mit HLA B27-assoziiertes Arthritis keine Hinweise auf AV-Blockierungen, Arrhythmien oder Bradykardien (Tabelle 7 und 8). Wir konnten damit das Ergebnis der kanadischen Forschungsgruppe bestätigen, die ebenfalls keine Auffälligkeiten in EKG-Aufnahmen von jugendlichen Patienten mit HLA B27-assoziiertes Arthritis fand [26]. Auch die von Huppertz et al. untersuchten 40 Patienten zeigten keine pathologischen PQ-Zeiten oder Rhythmusstörungen [27]. Im Gegensatz zu den untersuchten Kindern und Jugendlichen wurden bei Erwachsenen mit HLA B27-assoziiertes Arthritis mehrere Erregungsbildungs- und Erregungsausbreitungsstörungen beobachtet [45]. Die Prävalenz bei diesen Patienten gibt Bergfeldt mit 5-23% an [19]. Die Schwankungen in den Häufigkeitsangaben werden mit dem unterschiedlichen Alter der Patienten und der unterschiedlichen Dauer der Erkrankung erklärt. So wird z.B. ein Unterschied zwischen Patienten mit Spondylitis ankylosans in frühem Stadium (definiert als Krankheitsdauer bis zu 15 Jahren) und Spondylitis ankylosans in spätem Stadium (definiert als Krankheitsdauer über 30 Jahre) gemacht [45]. Die Prävalenz von AV-Blockierungen bei Patienten mit früher Spondylitis ankylosans wird hier mit 3% angegeben. Da der Altersdurchschnitt unserer Patienten mit HLA B27-assoziiertes Arthritis bei 14,7 Jahren und die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei 4,5 Jahren lag, erscheinen Auffälligkeiten der PQ-Zeit bei unserem relativ kleinen Kollektiv sehr unwahrscheinlich. Bei der Annahme einer Prävalenz auffälliger PQ-Zeiten von 3% wären mindestens 100 HLA B27 positive Patienten zu untersuchen gewesen, um bei einer Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. und 2. Art von je 5%, die Prävalenz von 3% gegenüber einer Prävalenz von 0% abgrenzen zu können (Statistics calculator, University of California in Los Angeles, USA. <http://www.stat.ucla.edu/>). Sollte die tatsächliche Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen noch niedriger liegen, wären noch mehr Untersuchungen erforderlich.

Beim Gruppenvergleich der herzfrequenzkorrigierten QT-Zeiten konnten wir keinen signifikanten Unterschied feststellen. Im Gegensatz dazu wurde bei den von Huppertz et al. untersuchten HLA B27-positiven Probanden eine signifikante Verlängerung der herzfrequenzkorrigierten QT-Zeit festgestellt [31]. Es bleibt zu diskutieren, welche Ursachen dafür in Frage kommen. Betrachtet man den Durchschnitt der dort ermittelten Herzfrequenz der Patienten mit HLA B27-assoziiertes, juveniler Arthritis, liegt dieser mit 91 ± 15 Schlägen pro Minute höher als der der Kontrollgruppe mit 85 ± 13 Schlägen pro Minute. Dieser Unterschied war zwar nicht signifikant, könnte aber der Grund für den signifikanten Unterschied der herzfrequenzkorrigierten QT-Zeiten sein. Nun kommt es auf die angewendete Korrekturformel an, ob die korrigierten QT-Zeiten tatsächlich Herzfrequenz unabhängig werden. Für die von Voigt verwendete Formel von Bazett [28] konnten wir bei unseren Daten die nach Korrektur bestehende Frequenzabhängigkeit ($p=0,0000$) beweisen (siehe Abbildung 6). Betrachtet man dort im Diagramm für die Korrektur nach Bazett die oben erwähnten Herzfrequenzen von 85 und 91, erkennt man deutlich den Unterschied in den auf der Y-Achse aufgetragenen, herzfrequenzkorrigierten QT-Zeiten. In Fachkreisen wird die Korrektur nach Bazett sowohl für das Erwachsenenalter [29], als auch für das Kindesalter [30] abgelehnt, weshalb wir für unsere Ergebnisse die Korrekturformeln von Fridericia und Framingham verwendeten. Hätten wir in unserer Studie für die Herzfrequenzkorrektur der QT-Zeiten die Formel nach Bazett verwendet, wären acht Probanden (2 der *HLA B27+*, 2 der *HLA B27-*, 4 der *CON*) statt nur einer Patientin (*HLA B27+*; *QT-Fridericia* 0,44 s) mit pathologisch verlängerten QT-Zeiten aufgefallen. Den Grund für die von Voigt et al. berichteten verlängerten QT-Zeiten bei Patienten mit HLA-B27 positiver Arthritis basiert also wahrscheinlich zu einem großen Teil auf methodischen Problemen und spiegelt keine Erregungsrückbildungsstörung bei HLA B27 positiven Patienten wider. Unsere Ergebnisse zusammen mit denen von Stamato und die Tatsache, dass bisher bei erwachsenen Patienten mit HLA B27-assoziiertes Arthritis keine QT-Verlängerungen beschrieben wurden, machen eine erhöhte Prävalenz des Long-QT-Syndroms bei Kindern und Jugendlichen mit dieser Erkrankung unwahrscheinlich.

4.2 EKG während des Wingate-Tests

Die Anpassung der Herzfrequenz ist bei einer plötzlich einsetzenden dynamischen Belastung sehr komplex. Es gibt nur zwei Studien, die den Herzfrequenzverlauf während eines WAnTs untersuchten. In der einen Studie wurde die Anpassung der Herzfrequenz während dieses 30 Sekunden dauernden Sprinttests von Jungen im Alter von acht bis elf Jahren und die von jungen Männern im Alter von 18 bis 23 Jahren evaluiert [46]. Es konnten Unterschiede in der Kinetik der Herzfrequenz zwischen den jüngeren und älteren Probanden gefunden werden. Den von Hebestreit und Bar-Or [46] beschriebenen Alterseinfluss auf die HRT (Tabelle 9) konnten wir ebenfalls erkennen. Braden & Strong erklären die altersabhängige kardiovaskuläre Antwort bei dynamischer Arbeit mit den unterschiedlichen Herzvolumina [47]. Die zweite Studie beschäftigte sich mit dem Einfluss der aktiven Muskelmasse auf die Herzfrequenzkinetik während des WAnT [48]. Es zeigten sich höhere Herzfrequenzen bei beginnender und maximaler Belastung, sowie auch eine größere Amplitude der Herzfrequenz, wenn mehr Muskelmasse beansprucht wurde. Daher versuchten wir mit unserer gezielten Probandenauswahl derartige Einflüsse gering zu halten.

Anhand des Herzfrequenzverlaufes wollten wir die Anpassungsfähigkeit des Schrittmachers des Reizbildungssystems untersuchen. Beim Wingate Test wird die Herzaktion sowohl durch nervale Einflüsse als auch durch den Blutrückstrom zum Herzen maximal stimuliert. Obwohl sich die erbrachte Gesamtarbeit (Tabelle 4 und 5) zwischen den Gruppen unterschied, können wir bei allen Teilnehmern die relative Leistung als maximal und damit vergleichbar annehmen. Dass bei jedem Probanden ein maximaler Stimulus für die Beschleunigung der Herzfrequenz bestand, bestätigen auch die einheitlichen Mittelwerte der maximal erreichten Herzfrequenzen der *HLA B27+*, *HLA B27-* und *CON* (Tabelle 9 und 10). Die Werte der Herzfrequenzen zu Beginn des WAnT, der maximalen Herzfrequenzen, der linearen Steigungen in den ersten zehn Sekunden wie auch die der HRT (Tabelle 9 und 10) waren unauffällig [46] [48]. Es bestanden keine Gruppenunterschiede zwischen der *HLA B27+*, *HLA B27-* und *CON* und damit kein Anhalt für eine gestörte Schrittmacherfunktion und Reagibilität.

4.3 Analyse der Herzfrequenzvariabilität

Kritisch betrachtet liegt die Schwäche unserer HRV-Analyse in den unterschiedlich langen EKG-Aufzeichnungen. Dies beruht darauf, dass die verwendeten digitalen Speicherkarten nur Kapazitäten von 48 bzw. 64 Megabytes aufwiesen und daher die Wahl zwischen einem 24-Stunden-EKG mit einer Samplingrate von 125 Hz und einem circa 4-stündigen EKG während des Schlafes mit einer Samplingrate von 500 Hz zu treffen war. Da einerseits nach Massin die Parameter der hochaufgelösten Kurzzeitaufnahmen während des Schlafes stark mit denen der 24-Stunden-Aufnahmen korrelieren [49] und andererseits der Einfluss der unterschiedlichen Tagesaktivitäten auf die Herzfrequenzvariabilität-Parameter gerade im Kindesalter nicht unerheblich ist [50], entschieden wir uns für die kürzeren Aufnahmelängen. Aus technischen Gründen schwankten unsere Aufnahmelängen zwischen 97 und 283 Minuten. Eine Kürzung aller EKG-Aufnahmen auf 97 Minuten hätte einen sehr großen Datenverlust bedeutet. Statistisch konnten wir für unsere Daten eine Korrelation zwischen allen Zeit- und Frequenzparametern und den Aufnahmelängen ausschließen, sodass wir keine Beeinträchtigung unserer Ergebnisse befürchten müssen. Da sich aber unsere Aufnahmelängen und der Aufnahmezeitpunkt von denen der anderen Studien unterscheiden [51], ist ein Vergleich von unseren Zeitparametern mit denen anderer Studien nur bedingt zulässig. Weiterhin spielt der Aufnahmezeitpunkt des EKG eine Rolle, da die HRV auch von den verschiedenen Schlafzyklen abhängt [52] [53]. Ein Vergleich mit den publizierten Normwerten der Frequenzparameter ist nicht möglich, da die Power-Dichte-Messungen bei uns mit einer Samplingrate von 500 Hz statt 125 Hz durchgeführt wurden [49] [50] [51].

Die Zeitparameter unserer Patienten (*HLA B27+* und *HLA B27-*) lagen im Bereich der für das Kindes- und Jugendalter publizierten Normwerte [49] [50]. Dies spricht für den guten Gesundheitszustand, in dem die *HLA B27+* und *HLA B27-* sich zum Zeitpunkt der Studienteilnahme befanden und gegen in diesem Alter bereits vorliegende Veränderungen am Reizbildungs- und Reizleitungssystem.

Sowohl bei den Zeit- als auch Frequenzparametern der HRV-Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der *HLA B27+* und der *HLA B27-*. Dieser fehlende Unterschied bekräftigt die aufgrund unserer bisherigen Ergebnisse gestützte Annahme, dass die Beteiligung des Reizleitungssystems zu den Spätmanifestationen der *HLA B27*-assoziierten Arthritis gehört. So konnte bei erwachsenen Patienten mit Spondylitis ankylosans (83,3% der untersuchten Patienten waren *HLA B27*-positiv) eine verminderte parasymphatische Aktivität festgestellt werden [54]. Eine Analyse der Herzfrequenzvariabilität bei Kindern und Jugendlichen mit *HLA B27*-positiver Arthritis wurde bisher nicht durchgeführt, sodass wir unsere gewonnenen Ergebnisse keiner anderen Studie gegenüberstellen können.

Die *HLA B27*-Eigenschaft zeigte in unserer Studie keinen Einfluß auf die Herzfrequenzvariabilität. Allerdings konnten im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe bei beiden Arthritis-Gruppen signifikant erniedrigte Zeitparameter (rMSSD, pNN50, SDNN, SDANN) gefunden werden (siehe Tabelle 11 und 12). Das Vorhandensein einer rheumatischen Erkrankung könnte daher einen Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität haben, der im Folgenden diskutiert werden soll:

Generell korrelieren die Zeitparameter mit bestimmten Frequenzparametern [55] und geben uns Aufschluss über Teilbereiche der Gesamtvariabilität, hinter denen die physiologischen Aspekte des Sympathikus und Parasympathikus stehen [42]. Dass die Werte rMSSD und pNN50 der *HLA B27-* signifikant niedriger waren als bei der *CON* spricht für eine Veränderung im Bereich der Kurzzeit-Variabilität der Herzfrequenz. Diese resultiert aus vagalen Elementen der Herzregulierung [55]. Die entsprechenden HF-Werte aus dem Frequenzbereich zeigten ebenfalls diesen Trend, unterschieden sich aber statistisch nicht signifikant von dem der gesunden Kontrollen.

SDNN als Zeitparameter, der die Gesamtvariabilität zum Ausdruck bringt, und SDANN als Zeitparameter, der Aussagen über die Langzeitkomponente der HRV zuläßt, waren bei der *HLA B27+* und der *HLA B27-* im Vergleich zu den *CON* signifikant erniedrigt. Diese beiden Werte und der LF-Wert des Frequenzbereiches spiegeln das cholinerge und adrenerge System wieder [55]. Die LF-Werte aus dem Frequenzbereich

unterschieden sich statistisch nicht signifikant von dem der gesunden Kontrollen, deuteten aber diesen Unterschied an.

Die Aktivität des Parasympathikus scheint also bei den Arthritis-Patienten im Vergleich zu dem der *CON* vermindert zu sein. Die im Normbereich liegenden Parameter sprechen gegen eine ernst zu nehmende Herzerkrankung als Ursache für die im Vergleich verminderte HRV gegenüber der *CON*. Das Verhältnis zwischen Sympathikus und Parasympathikus der Arthritis-Patienten scheint allerdings in Richtung Sympathikus verschoben zu sein. Dies wurde auch bei den oben erwähnten erwachsenen Patienten mit Spondylitis ankylosans beobachtet und eine Korrelation vor allem mit klinischer Aktivität der Entzündung, aber auch mit erhöhten Entzündungsparametern, wie BSG und CRP, gefunden [54]. Klinisch konnten wir eine Entzündungsaktivität bei den meisten Patienten ausschließen. Bei einem Patienten lag zum Testzeitpunkt eine aktive Gelenkentzündung vor und die Parameter der Herzfrequenzvariabilität waren im Vergleich zu denen anderen deutlich erniedrigt. BSG und CRP wurden nicht bestimmt.

Eine andere Ursache für die verminderte HRV der Arthritis-Gruppen im Vergleich zu der Kontrollgruppe wäre eine geringere körperliche Aktivität oder Leistungsfähigkeit der Arthritis-Patienten. Mandigout et al. wiesen sowohl eine signifikante Erhöhung der Zeitparameter SDNN und SDANN, als auch der absoluten LF- und HF-Werte des Frequenzbereiches durch ein 12-wöchiges Ausdauertraining bei Kindern nach [56]. Allerdings ergab sich aufgrund der Ergebnisse des „Seven Day Recall“-Fragebogens kein Anhalt für eine verminderte körperliche Aktivität der Arthritis-Patienten. Die Aussagekraft von Fragebögen über die tatsächliche körperliche Aktivität bleibt jedoch umstritten [32] [57].

5 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Bei Erwachsenen mit HLA B27-assoziiierter Arthritis ist die Beteiligung des Reizbildungs- und Reizleitungssystems eine bekannte Komplikation. Zu dieser Beteiligung bei Kindern und Jugendlichen mit HLA B27-assoziiierter Arthritis war wenig bekannt. Mit unserer Studie versuchten wir eine mögliche Herzbeteiligung bei Kindern und Jugendlichen zu identifizieren:

Im Ruhe-EKG der *HLA B27+* konnten wir keine Auffälligkeiten finden. Die in der Vorläuferstudie im Gruppenvergleich längeren QT-Zeiten der *HLA B27+* konnten wir nicht bestätigen.

Auch unter maximaler kardialer Belastung beim WAnT konnten wir keine Gruppenunterschiede im Herzfrequenzverhalten feststellen.

Die in der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse gefundenen Unterschiede zwischen den Arthritis-Gruppen auf der einen Seite und der Kontrollgruppe auf der anderen Seite zeigten keinen Einfluss des Histokompatibilitätskomplexes HLA B27.

Zusammenfassend konnten wir bei den Patienten mit HLA B27-assoziiierter Arthritis keine Hinweise auf Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen finden. Daher ist die bei Erwachsenen beschriebene Beteiligung des Reizleitungssystem wohl eine Spätmanifestation.

Trotzdem empfehlen wir eine regelmäßige kardiologische Betreuung von HLA B27-positiven Arthritispatienten mit dem Hauptaugenmerk auf Aorteninsuffizienzen, die ohne Zweifel bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten können [26] [27]. Dies konnten wir auch in unserer Studie bestätigen. Bei zwei der 22 Patienten mit HLA B27 positiver Arthritis, die echokardiographisch nicht voruntersucht waren, zeigte sich in der Echokardiographie eine Aorteninsuffizienz ersten Grades. Dies entspricht den publizierten Prävalenzen von 8% bzw. von 10%. Im Rahmen dieser kardiologischen Betreuung sollte aber auch eine Elektrokardiographie erfolgen, um gegebenenfalls

vereinzelte Patienten mit einer frühen Beteiligung des Reizbildungs- und Reizleitungssystems zu erkennen.

6 Literaturverzeichnis

1. Braun, J., et al., *Prevalence of Spondylarthropathies in HLA B27 positive and negative blood donors*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**: p. 58-67.
2. Prieur, A.M. and F. Hallé, *Spondylarthritiden im Kindesalter*, in *Pädiatrische Allergologie und Immunologie in Klinik und Praxis*, U.Wahn, R. Seger, and V.Wahn, Editors. 1994, Springer Verlag. p. 486-489.
3. Burmester, G.-R., *Autoimmunität, HLA-Assoziationen*, in *Pädiatrische Allergologie und Immunologie in Klinik und Praxis*, U.Wahn, R. Seger, and V.Wahn, Editors. 1994, Springer Verlag. p. 82-94.
4. Taurog, J.D., *Arthritis in HLA-B27 Transgenic Animals*. *Am J Med Sci*, 1998. **316**(4): p. 250-6.
5. Reveille, J.D., *HLA-B27 and the Seronegative Spondyloarthropathies*. *Am J Med Sci*, 1998. **316**(4): p. 239-49.
6. Benjamin, R. and P. Parham, *Guilt by association: HLA B27 and ankylosing spondylitis*. *Immunology Today*, 1990. **11**: p. 137-42.
7. Sieper, J. and J. Braun, *Pathogenesis of Spondylarthropathies*. *Arthritis Rheum*, 1995. **38**: p. 1547-54.
8. Poole, A.R., *The Histopathology of Ankylosing Spondylitis: Are There Unifying Hypotheses?* *Am J Med Sci*, 1998. **316**(4): p. 228-33.
9. Southwood, T.R., *Classifying childhood arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 1997. **56**(2): p. 79-81.
10. Merino, R., J. De Inocencio, and J. Garcia-Consuegra, *Evaluation of ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children*. *J Rheumatol*, 2001. **28**(12): p. 2731-6.
11. Burgos-Vargas, R., M. Rudwaleit, and J. Sieper, *The place of juvenile onset spondyloarthropathies in the Durban 1997 ILAR classification criteria of juvenile idiopathic arthritis*. *International League of Associations for Rheumatology*. *J Rheumatol*, 2002. **29**(5): p. 869-74.
12. Bernstein, L. and O.J. Broch, *Cardiac complications in spondyloarthritis ankylopoietica*. *Acta Med Scand*, 1949. **135**: p. 185-94.

13. Bergfeldt, L. and E. Moller, *Complete heart block - another HLA B27-associated disease manifestation*. Tissue Antigens, 1983. **21**(5): p. 385-90.
14. Bergfeldt, L., et al., *HLA B27: An important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities*. Am J Med, 1988. **85**(1): p. 12-8.
15. Bergfeldt, L., et al., *Ankylosing Spondylitis: An Important Cause of Severe Disturbances of the Cardiac Conduction System*. The American Journal of Medicine, 1982. **73**: p. 187-91.
16. Bergfeldt, L., O. Edhag, and J. Rajs, *HLA B27-associated heart disease. Clinicopathologic study of three cases*. Am J Med, 1984. **77**(5): p. 961-7.
17. Bergfeldt, L., *HLA B27-associated cardiac disease*. Ann Intern Med, 1997. **127**(8 Pt 1): p. 621-9.
18. O'Neill, T.W. and B. Bresnihan, *The heart in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 1992. **51**(6): p. 705-6.
19. Bergfeldt, L., O. Edhag, and H. Vallin, *Cardiac Conduction Disturbances, an Underestimated Manifestation in Ankylosing Spondylitis*. Acta Med Scand, 1982. **212**: p. 217-23.
20. Möller, P., *Atrioventricular Conduction Time in Ankylosing Spondylitis*. Acta Med Scand, 1985. **217**: p. 85-8.
21. Graham, D.C. and H.A. Smythe, *The carditis and aortitis of ankylosing spondylitis*. Bull. Rheum. Dis., 1958. **9**: p. 171-74.
22. Roberts, W.C., et al., *Combined mitral and aortic regurgitation in ankylosing spondylitis: angiographic and anatomic features*. Am J Med, 1974. **56**: p. 237-43.
23. Huppertz, H. and K. Sandhage, *Reactive arthritis due to Salmonella enteritidis complicated by carditis*. Acta Paediatr, 1994. **83**: p. 1230-1.
24. Stewart, S.R., D.L. Robbins, and J.J. Castles, *Acute fulminant aortic and mitral insufficiency in ankylosing spondylitis*. N Engl J Med, 1978. **26**: p. 1448-1449.
25. Kean, W.F., T.P. Anastassiades, and P.M. Ford, *Aortic incompetence in HLA B27-positive juvenile arthritis: case report*. Ann Rheum Dis, 1980. **39**: p. 294-5.
26. Stamato, T., et al., *Prevalence of cardiac manifestations of juvenile ankylosing spondylitis*. Am J Cardiol, 1995. **75**(10): p. 744-6.

27. Huppertz, H., et al., *Cardiac manifestations in patients with HLA B27-associated juvenile arthritis*. *Pediatr Cardiol*, 2000. **21**(2): p. 141-7.
28. Bazett, H., *An analysis of the time-relations of electrocardiograms*. *Heart*, 1920. **7**: p. 353-70.
29. Funck-Brentano, C. and P. Jaillon, *Rate-corrected QT interval: techniques and limitations*. *Am J Cardiol.*, 1993. **72**(6): p. 17B-22B.
30. Pearl, W., *Effects of Gender, Age, and Heart Rate on QT Intervals in Children*. *Pediatr Cardiol*, 1996. **17**: p. 135-6.
31. Voigt, I., *Herzbeteiligung bei HLA B27-assoziiierter juveniler Arthritis, eine elektro- und echokardiographische Studie vor und nach Belastung*. 1998: Würzburg.
32. Sallis, J.F., et al., *Seven-day recall and other physical activity self-reports in children and adolescents*. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1993. **25**: p. 99-108.
33. Ainsworth, B.E., D.R.J. Jacobs, and A.S. Leon, *Validity and reliability of self-reported physical activity status: the Lipid Research Clinics questionnaire*. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1993. **25**: p. 92-8.
34. Bar-Or, O., *The Wingate anaerobic test. An update on methodology, reliability and validity*. *Sports Med.*, 1987. **4**: p. 381-94.
35. Inbar, O., O. Bar-Or, and J.S. Skinner, *The Wingate Anaerobic Test*. Champaign: Human Kinetics. 1996.
36. Fridericia, L.S., *Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und Herzkranken*. *Acta Med Scand*, 1920. **53**: p. 469-86.
37. Sagie, A., et al., *An Improved Method for Adjusting the QT Interval for Heart Rate*. *Am J Cardiol*, 1992. **70**: p. 797-801.
38. Karjalainen, J., et al., *Relation Between QT Intervals and Heart Rates From 40 to 120 beats/min in Rest Electrocardiograms of Men and a Simple Method to Adjust QT Interval Values*. *J Am Coll Cardiol*, 1994. **23**: p. 1547-53.
39. Gutheil, H., *EKG im Kindes- und Jugendalter*. 1998: Georg Thieme Verlag. p. 15-25.
40. Stein, P.K., et al., *Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone*. *Am Heart J*, 1994. **127**(5): p. 1376-81.

41. Bigger, J.T., Jr., et al., *Comparison of time- and frequency domain-based measures of cardiac parasympathetic activity in Holter recordings after myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1989. **64**(8): p. 536-8.
42. Berger, R., et al., *An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability*. IEEE Trans Biomed Eng, 1986. **33**: p. 900-4.
43. Malliani, A., F. Lombardi, and M. Pagani, *Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms*. Br Heart J, 1994. **71**(1): p. 1-2.
44. Twisk, J., *Applied longitudinal data analysis for epidemiology*. 2003, Cambridge: Cambridge University Press. p.280-85.
45. Lautermann, D. and J. Braun, *Ankylosing Spondylitis*. Clin Exp Rheumatology, 2002. **20**(Suppl.28): p. S11-S15.
46. Hebestreit, H. and O. Bar-Or, *Heart rate kinetics during 30-s high-intensity exercise in boys and men*. Med Sci Sports Exerc, 1996. **28**: p. S147.
47. Braden, D.S. and J.F. Carroll, *Normative Cardiovascular Responses to Exercise in Children*. Pediatr Cardiol, 1999. **20**: p. 4-10.
48. Dunstheimer, D.P.A., *Unilateraler Wingate Anaerobic Test - Eine methodenkritische Untersuchung*. 2001: Augsburg.
49. Massin, M. and G. von Bernuth, *Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood*. Pediatr Cardiol, 1997. **18**(4): p. 297-302.
50. Goto, M., et al., *Analysis of heart rate variability demonstrates effects of development on vagal modulation of heart rate in healthy children*. J Pediatr, 1997. **130**(5): p. 725-9.
51. Malik, M., et al., *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 1043-65.
52. Ako, M., et al., *Correlation between electroencephalography and heart rate variability during sleep*. Psychiatry Clin Neurosci, 2003. **57**(1): p. 59-65.
53. Ferri, R., et al., *Cyclic alternating pattern and spectral analysis of heart rate variability during normal sleep*. J Sleep Res, 2000. **9**(1): p. 13-8.

54. Toussiro, E., et al., *Abnormal autonomic cardiovascular control in ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 1999. **58**(8): p. 481-7.
55. Bigger, J.T., Jr., et al., *Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol*, 1992. **69**(9): p. 891-8.
56. Mandigout, S., et al., *Physical training increases heart rate variability in healthy prepubertal children*. *Eur J Clin Invest*, 2002. **32**(7): p. 479-87.
57. Hebestreit, H., J. Müller-Scholden, and H. Huppertz, *Aerobic fitness and physical activity in patients with HLA B27-positive juvenile spondylopathy inactive or in remission*. *J Rheumatol*, 1998. **25**: p. 1626-33.

7 Abkürzungen

CON	Gruppe der Kontroll-Probanden
EAA	Enthesitis assoziierte Arthritis
HF	high-frequency – Frequenzbereich von 0,1 Hz bis 0,4 Hz
HLA	human leucocyte antigen
HLA B27+	Gruppe der HLA B27-positiven Patienten
HLA B27-	Gruppe der HLA B27-negativen Patienten
HR	Herzfrequenz
HRT	Half Response Time – Zeitdauer, in der die Hälfte der Differenz zwischen Maximal- und Startwert erreicht wird
HRV	Herzfrequenzvariabilität
LF	low-frequency - Frequenzbereich von 0,04 Hz bis 0,1 Hz
LF/HF	Verhältnis des low-frequency-Bereiches zum high-frequency-Bereich
m	männlich
Max-HR	Maximal erreichte Herzfrequenz
MeanNN	Durchschnitt aller RR-Intervalle
pNN50	Prozentsatz der RR-Intervalle mit mindestens 50 msec Abweichung vom vorangehenden Intervall
PP	Peak Power – Spitzenleistung im Wingate Test
QT _{Bazett}	Herzfrequenzkorrigierte QT-Zeit nach Bazett
QT _{Fram.}	Herzfrequenzkorrigierte QT-Zeit nach Framingham
QT _{Frid.}	Herzfrequenzkorrigierte QT-Zeit nach Fridericia
QT _{Karja.}	Herzfrequenzkorrigierte QT-Zeit nach Karjalainen
rMSSD	Quadratwurzel des Mittelwertes aus den quadrierten Differenzen sukzessiver Normalschlag-Intervalle pro Stunde
SDNN	Standardabweichung aller RR-Intervall-Mittelwerte
SDANN	Standardabweichung der RR-Intervall-Mittelwerte aller 5-Minuten-Segmente der gesamten Aufzeichnungslänge
Steig.10s	lineare Steigung der Herzfrequenz in den ersten 10 Sekunden (Δ HR/s)
Start-HR	Herzfrequenz zu Beginn des WAnT

TMW	Total Mechanical Work – Gesamtleistung im Wingate Test
ULF	ultra-low-frequency – Frequenzbereich unter 0,0033 Hz
VLf	very-low-frequency – Frequenzbereich von 0,0033 Hz bis 0,04 Hz
w	weiblich
WAnT	Wingate Anaerobic Test

8 Anhang**I.**

I.D.	ALTER (IN JAHREN)	DIAGNOSE	GELENKERKRANKUNG BEKANNT SEIT: (JAHRE)	MEDIKAMENTE (ZUM TESTZEITPUNKT)	BETROFFENE GELENKE	EINSCHRÄNKUNG DER SPORTL. AKTIVITÄT DURCH DIE GELENKERKRANKUNG (%)	EINSCHRÄNKUNG DER SPORTL. LEISTUNGSFÄHIGKEIT DURCH DIE GELENKERKRANKUNG (%)	TEILNAHME AM SCHULSPORT	AKTIVES MITGLIED IM SPORTVEREIN
+w1	15,6	EAA	2		Finger bds.	46,6	63,1	befreit	nein
+w2	16	EAA	2		Knie bds.	26,2	38,8	befreit	nein
+w3	15,9	Lyme- A.	5		Knie li.	89,3	68,9	befreit	nein
+w5	17,5	Poly-A., rf-	4,5		Finger bds.	0	0	nicht mehr in der Schule	nein
+w6	18,1	Psoriasi s-A.	10	Naprox- en	Fußge- lenke bds.	0	10,7	befreit	nein
+w7	15,9	EAA	6		Knie bds.	16,5	18,4	immer	ja
+w8	10,5	EAA	1		Knie li., Handgel enk re., Fuß- gelenke li.	74,8	2,9	befreit	nein
+w9	10,5	Frühkin dl. Oligo- A.	7		Handgel enke bds., Knie re.	0	0	einge- schränkt	ja

+w10	16,4	EAA	7	MTX, Naproxen	Knie bds., Finger bds., Sprunggelenke bds.	51,5	48,5	befreit	ja
+w11	15,5	EAA	2		Knie bds., Finger li., LWS	31,1	15,5	eingeschränkt	nein
+w12	9,3	EAA	1		Sprunggelenke bds.	44,7	44,7	befreit	ja
+w13	18,5	EAA	2,5	Naproxen, Sulfasalazin	Knie bds., Sprunggelenke bds.	35,0	84,5	eingeschränkt	nein
+m1	12,8	Psoriasis-A.	2		Fußgelenk, Zehenre.	39,8	29,1	eingeschränkt	ja
+m3	13,3	EAA	5		Handgelenk li., Knie re., Fußgelenke bds.	83,5	74,8	befreit	ja
+m4	17,8	Undiff. A.	8		Knie bds., Schulter li.	33,0	32,0	immer	ja
+m5	10,3	Frühkindl. Oligo-A.	7	Sulfasalazin	Knie bds., Sprunggelenk li.	4,9	15,5	immer	ja
+m6	16	Psoriasis-A.	5	Naproxen, Sulfasalazin	Finger re., Knie bds.,	34,0	38,8	befreit	nein
+m7	14,0	EAA	3		Fußgelenke bds.	32,0	50,5	befreit	ja
+m8	18,5	EAA	10		LWS	0	2,9	immer	nein

+m9	9,1	EAA	3		Knie li., Finger li.	0	0	immer	nein
+m10	14,3	EAA	2		Handge- lenke bds., Sprung- gelenke bds., Finger bds.	0	0	immer	ja
+m11	16,5	EAA	5		Knie bds., Finger	0	0	nicht mehr in der Schule	nein
-w1	10,5	Poly-A., rf-	5	Napro- xen, Ciclo- sporin, MTX	Handgel- enk re., Knie bds.	100	100	befreit	nein
-w2	17,5	Undiff. A.	8		Knie re.	0	0	immer	nein
-w3	17,6	Frühkin- dl. Oligo- A.	11		Hüfte li., Knie li.	1,0	24,3	nicht mehr in der Schule	nein
-w4	12,3	Frühkin- dl. Oligo- A.	10		Handge- lenk re., Finger re.	0	0	immer	nein
-w5	19,1	Undiff. A.	7		Knie re.	100	70,9	immer	nein
-w6	15,9	Frühkin- dl. Oligo- A.	7		Sprung- elenk li., Knie li., Schul- ter bds, Ellenbo- gen re.	3,9	3,9	immer	nein
-w7	14,7	EAA	2,5	Sulfa- salazin	Knie bds.	21,4	21,4	einge- schränkt	ja

-w8	10,7	EAA	3	Chloro-quin, Diclofenac	Knie li., Handgelenk re., Finger re., Schulter re.	17,5	21,4	eingeschränkt	ja
-w9	16,1	EAA	7		Knie bds., Hüfte li.	52,4	44,7	eingeschränkt	ja
-w10	15,5	Lyme-A.	3		Knie re.	100	70,9	immer	nein
-w11	16,5	Poly-A., rf+	6		Knie bds., Sprunggelenk re.	23,3	42,7	eingeschränkt	nein
-m1	14,7	Lyme-A.	4		Knie li.	0	0	immer	ja
-m2	15,7	Undiff. A.	6		Sprunggelenke bds.	2,9	16,5	immer	ja
-m3	10,2	Lyme-A.	7		Knie li.	0	0	immer	nein
-m4	18	Lyme-A.	7		Knie re.	0	0	immer	ja
-m5	19,7	Undiff. A.	14		Knie bds., Sprunggelenk re., Handgelenk re.	9,7	21,4	immer	nein
-m6	17,3	Lyme-A.	4		Knie li.	0	0	immer	ja
-m7	15,2	EAA	2		Knie bds., Schulter re.	17,5	11,7	immer	ja
-m8	13,4	EAA	2		Sprunggelenk li., Hüfte li.	45,6	69,9	eingeschränkt	ja
-m9	13,9	Undiff. Arthritis	12		Sprunggelenk li., Knie re.	0	0	immer	ja

Anhang I: Detaillierte Beschreibung der Patienten der HLA B27+ und der HLA B27-. Angegeben sind die Identifikationsnummer(I.D.), wobei + für HLA B27+, - für HLA B27-, w für weiblich und m für männlich steht. Ferner ist das Alter zum Testzeitpunkt in Jahren angegeben, die Diagnose, wobei A. hier für Arthritis steht, und die beteiligten Gelenke, hier steht bds. für beidseits, li. für links, re. für rechts, rf für Rheumafaktor. Aus der Auswertung der Fragebögen ist die Einschränkung der sportlichen Aktivität bzw. Leistungsfähigkeit innerhalb des letzten Jahres durch die Gelenkerkrankung in Prozent angegeben. Zusätzlich sind noch die Teilnahme am Schulsport und die aktive Mitgliedschaft im Sportverein aufgeführt.

II.**Aerobe Leistungsfähigkeit von Patienten mit Arthritis**

-Fragebogen-

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Beruf: _____

Schulabschluß (Hauptschule, Realschule, Gymnasium, Berufsschule):

Waren Sie bereits einmal stationär im Krankenhaus (Bitte ankreuzen)?

 Nein Ja

Wenn Sie die Frage mit Ja beantwortet haben, geben Sie bitte an, wann, warum, wie lange Sie im Krankenhaus waren:

Wann	Warum	Wie lange
1) _____	_____	_____
2) _____	_____	_____
3) _____	_____	_____
4) _____	_____	_____
5) _____	_____	_____
6) _____	_____	_____
7) _____	_____	_____
8) _____	_____	_____

Leiden Sie an einer der folgenden Erkrankungen:

- | | | |
|--------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Herzfehler | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
| Lungenerkrankungen | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
| Diabetes | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |

Haben Sie Probleme bei körperlicher Anstrengung wie z.B. Kurzatmigkeit, Schmerzen, Schwindel? Wenn ja, geben Sie bitte an, welche:

Seit wann ist bei Ihnen die Gelenkerkrankung bekannt?

Seit _____.

Wie oft hatten Sie im vergangenen Jahr Beschwerden von Seiten Ihrer Gelenkerkrankung?

- Jeden Tag
- Mehrmals pro Woche
- Etwa einmal pro Woche
- Etwa einmal im Monat
- Seltener als einmal im Monat
- Nie

Bitte geben Sie an, in welchen Gelenken Sie Schmerzen oder Bewegungseinschränkungen hatten und inwieweit sich die Gelenkprobleme auf Ihre körperliche Aktivität auswirkten. Bitte geben Sie die Stärke der Schmerzen, der

Bewegungseinschränkung und der Auswirkung auf die körperliche Aktivität jeweils mit einer Zahl zwischen 0-3 an (0 = gar nicht, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = stark).

	Gelenk	Schmerz	Bewegungseinschr.	Auswirk.
1)	_____	_____	_____	_____
2)	_____	_____	_____	_____
3)	_____	_____	_____	_____
4)	_____	_____	_____	_____
5)	_____	_____	_____	_____
6)	_____	_____	_____	_____

Jetzt kommen noch einige Fragen zu Ihrer Aktivität während der vergangenen 7 Tage.

Zunächst geben Sie bitte an, wie viele Stunden Sie etwa pro Tag geschlafen haben. Um Ihnen die Erinnerung zu erleichtern, schreiben Sie bitte Ihre Angaben getrennt für Wochentage und Wochenenden auf:

An den Wochentagen (Sonntagnacht bis Donnerstagnacht) habe ich im Durchschnitt etwa _____ Stunden geschlafen.

Freitag- und Samstagnacht habe ich im Schnitt _____ Stunden geschlafen.

Nun machen Sie bitte möglichst genaue Angaben über Ihre körperliche Aktivität während der vergangenen 7 Tage, also die letzten 5 Wochentage und das Wochenende. Aktivitäten mit leichter körperlicher Anstrengung, wie z.B. langsames Spaziergehen oder leichte Hausarbeit sollen dabei ausgespart bleiben. Bitte schauen Sie sich die folgende Liste mit den Beispielen an, um zu verstehen, was wir unter mäßig anstrengenden, harten und sehr harten körperlichen Anstrengungen verstehen.

Mäßig anstrengende Tätigkeiten: schnelle Spaziergänge, Postaustragen, Streichen, leichte Gegenstände heben und herumtragen, Rasenmähen (Motor), Fensterputzen, Böden putzen, Volleyball, Tischtennis.

Anstrengende körperliche Tätigkeiten: Schreinerei, Bauarbeiten, Böden auf den Knien schrubben, Tennisspielen (Doppel), Diskotänzen.

Sehr anstrengende körperliche Tätigkeiten: Schwere Lasten tragen, graben, joggen, Schwimmen, Tennis (Einzel), Fußball.

Wenden wir uns zunächst den mäßig anstrengenden Tätigkeiten zu. Wie viele Stunden haben Sie während der vergangenen 5 Wochentage insgesamt die oben aufgeführten oder ähnliche Tätigkeiten ausgeübt? Bitte geben Sie Ihre Antwort auf eine halbe Stunde genau an. _____ Stunden.

Wie viele Stunden haben Sie während dem vergangenen Samstag und Sonntag insgesamt mit mäßig anstrengenden Tätigkeiten zugebracht? Bitte geben Sie Ihre Antwort auf eine halbe Stunde genau an. _____ Stunden.

Nun kommen die anstrengenden körperlichen Tätigkeiten. Wie viele Stunden haben Sie während der vergangenen 5 Wochentage insgesamt die oben als anstrengend aufgeführten Tätigkeiten (oder ähnliche) ausgeübt? Bitte geben Sie Ihre Antwort auf eine halbe Stunde genau an. _____ Stunden.

Wie viele Stunden haben Sie während dem vergangenen Samstag und Sonntag insgesamt mit anstrengenden Tätigkeiten zugebracht? Bitte geben Sie Ihre Antwort auf eine halbe Stunde genau an. _____ Stunden.

Jetzt geben Sie bitte an, wie viele Stunden Sie während der vergangenen 5 Wochentage insgesamt mit sehr anstrengenden Tätigkeiten zugebracht haben. Bitte geben Sie Ihre Antwort auf eine halbe Stunde genau an. _____ Stunden.

Wie viele Stunden haben Sie während dem vergangenen Samstag und Sonntag insgesamt mit sehr anstrengenden Tätigkeiten zugebracht? Bitte geben Sie Ihre Antwort auf eine halbe Stunde genau an. _____ Stunden.

War Ihre körperliche Aktivität während der vergangenen Woche höher, geringer oder etwa gleich verglichen mit Ihrer körperlichen Aktivität im Verlauf der vergangenen 3 Monate

- Höher
- Geringer
- etwa gleich

Wenn Sie noch etwas anmerken wollen:

Wie oft war im vergangenen Jahr Ihre sportliche Aktivität aufgrund Ihrer Gelenkerkrankung eingeschränkt? Bitte setzen Sie Ihr Kreuz an die passende Stelle des Balkens.

nie ————— immer

Wie stark ist nach Ihrer Ansicht Ihre sportliche Leistungsfähigkeit aufgrund Ihrer Gelenkerkrankung eingeschränkt? Bitte setzen Sie Ihr Kreuz an die passende Stelle des Balkens.

gar nicht ————— absolut

Haben Sie im vergangenen Jahr am Schulsport teilgenommen?

- Immer und ohne Einschränkungen
- Mit Einschränkungen
- War vom Schulsport befreit
- War nicht mehr in der Schule

Wie schätzen Sie die Haltung Ihrer Eltern zum Sport ein? Bitte geben Sie Ihre Einschätzung jeweils für Ihre Mutter und Ihren Vater an.

	Mutter	Vater
Macht täglich Sport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Macht mehrfach pro Woche Sport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Macht einmal pro Woche Sport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Macht gelegentlich Sport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Macht keinen Sport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vermeidet körperliche Anstrengung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sind Sie in einem Sportverein aktiv?

- Nein
- Ja

Wenn Sie die Frage mit Ja beantworten, in welcher Sportart sind Sie aktiv und wie viele Stunden üben Sie diesen Sport pro Woche aus?

Sportart	Anzahl der Stunden pro Woche
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Treiben Sie Sport, der nicht in einem Sportverein organisiert ist (z.B. Fußballspielen, Radfahren, Rollschuhfahren, Schlittschuhlaufen)

- Nein Ja

Wenn Sie die Frage mit Ja beantworten, in welcher Sportart sind Sie aktiv und wie viele Stunden üben Sie diesen Sport pro Woche aus?

Sportart	Anzahl der Stunden pro Woche
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Mögen Sie Sport und Spiele, die mit körperlicher Anstrengung verbunden sind?

- Sehr gern
 Gern
 Manchmal
 Eigentlich nicht
 Überhaupt nicht

Wenn Sie an die Dinge denken, die Sie im Rahmen Ihrer Schule / Arbeit tun, wie würden Sie sich selbst verglichen mit anderen Leuten desselben Alters und Geschlechts einschätzen was Ihre körperliche Aktivität anbetrifft?

- Sehr viel aktiver
 Etwas aktiver
 Etwa genau so aktiv
 Etwas weniger aktiv

- Deutlich weniger aktiv
- Frage ist nicht anwendbar

Wenn Sie an die Dinge denken, die Sie im Rahmen Ihrer Freizeit tun, wie würden Sie sich selbst verglichen mit anderen Leuten desselben Alters und Geschlechts einschätzen was Ihre körperliche Aktivität anbetrifft?

- Sehr viel aktiver
- Etwas aktiver
- Etwa genau so aktiv
- Etwas weniger aktiv
- Deutlich weniger aktiv

Treiben Sie regelmäßig anstrengenden Sport oder arbeiten Sie regelmäßig körperlich schwer?

- Ja (Bitte beantworten Sie die nächste Frage)
- Nein (nächste Frage überspringen)

Findet dieser Sport bzw. diese Arbeit mindestens dreimal pro Woche statt?

- Ja
- Nein

Wie oft fahren Sie pro Woche mit dem Fahrrad?

- Täglich mehr als 30 Minuten
- Fast täglich oder täglich weniger als 30 Minuten
- Mehrmals pro Woche
- Gelegentlich
- Ich kann nicht Fahrrad fahren

Welche der folgenden Aktivitäten haben Sie regelmäßig während der letzten 3 Monate ausgeführt oder treffen normalerweise auf Sie zu?

- mindestens 16 km pro Woche joggen / laufen
- mindestens 5 Stunden pro Woche anstrengend Tennis / Squash / Tischtennis spielen
- mindestens 5 Stunden pro Woche andere anstrengende Sportarten (Basketball, Fußball) ausüben
- mindestens 80 km pro Woche Fahrradfahren
- mindestens 3 km pro Woche schwimmen

Wie viele Minuten schwitzen Sie aufgrund körperlicher Anstrengung pro Woche?

Etwa _____ Minuten.

Danksagung

Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. Hebestreit danke ich sehr herzlich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für seine außergewöhnliche Hilfsbereitschaft, seine fachliche Unterstützung und Förderung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. B. Allolio danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Meesmann danke ich die Bereitstellung der erforderlichen Gerätschaften für die Auswertung der Langzeitelektrokardiogramme und seine Geduld und Mühen bei der kardiologischen Betreuung.

Herrn Dr. C. Braun danke ich herzlich für die äußerst geduldige und engagierte Unterstützung bei allen den Computer betreffenden Fragen.

Frau Dr. med. Ilka Milsch und Michael Fischer danke ich für die tolle Zusammenarbeit, ihre Hilfe und nicht zuletzt die Freude an dieser Studie.

Persönliche Daten:

Name: Anke Sachs
 Geburtstag: 22. Mai 1977 in Freiburg
 Familienstand: ledig
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Eltern: Irene Helene Sachs, geb. Goebels, Lehrerin
 Prof. Dr. Ing. Peter Wilhelm Sachs, Professor für Elektrotechnik

Schulausbildung:

1987-1996 Carl-von-Linde-Gymnasium, Kempten

Studium der Humanmedizin:

1996-1998 Universität Leipzig, Vorklinischer Abschnitt
 Ärztliche Vorprüfung in Leipzig (Aug. 1998)
 1998-2002 Julius-Maximilian-Universität, Würzburg
 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Würzburg (Aug. 1999)
 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Würzburg (Aug. 2001)
 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Würzburg (Nov. 2002)

Ärztin im Praktikum:

seit Juli 2003 Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg

Regensburg, den 12.02.04