

Aus der Kinderklinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Christian P. Speer

Pilot- und Modellprojekt: Studie zur Erfassung der körperlichen Aktivität und Lebensqualität bei Jugendlichen zwischen 13 und 18 Jahren mit chronisch nicht-bakterieller Osteomyelitis (CNO)

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Julia Anna Nentwich

aus Würzburg

Würzburg, November 2019

Referentin: Priv.-Doz. Dr. med. Christine Hofmann

Korreferent: Prof. Dr. med. Peter Raab

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 05.06.2020

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen lieben Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1 Krankheitsbild und Problemstellung	1
<i>1.1 Chronische nicht-bakterielle Osteomyelitis (ICD 10: M86.6)</i>	<i>1</i>
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Verlaufsformen und Differenzialdiagnosen	1
1.1.3 Symptomatik	2
1.1.4 Diagnostik.....	2
1.1.5 Ätiologie und Pathophysiologie	4
1.1.6 Therapie	4
1.1.7 Prognose.....	5
1.2 Die Rolle der Lebensqualität in der Behandlung chronischer Erkrankungen.....	6
1.3 Hypothese	8
2 Material und Methoden.....	9
2.1 Stichprobe	9
2.1.1 Patienten mit CNO	9
2.1.2 Kontrollgruppe	10
2.1.3 Rekrutierung.....	10
2.2 Durchführung	11
2.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	11
2.2.2 Erfassung der körperlichen Aktivität und Lebensqualität mittels Fragebögen	13
2.2.2.1 Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).....	13
2.2.2.2 Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 3.0 und 4.0 für Jugendliche zwischen 13-18 Jahren.....	14
2.2.2.3 Fragebogen zu Depression, Angst und Stress (DASS-G).....	15
2.2.2.4 Aktivitätsfragebogen	16
2.2.3 Erfassung der körperlichen Aktivität mittels Accelerometrie.....	16

2.2.4 Erfassung der aeroben Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie	18
2.3 Statistische Auswertung.....	21
3 Ergebnisse	22
3.1 Studienpopulation.....	22
3.2 Ergebnisse der Fragebögen.....	25
3.2.1 Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)	25
3.2.2 Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 3.0 und 4.0).....	27
3.2.3 Fragebogen zu Depression, Angst und Stress (DASS)	29
3.2.4 Auswertung des Aktivitätsfragebogens	30
3.3 Ergebnisse der Accelerometrie.....	33
3.4 Ergebnisse der Spiroergometrie	36
3.5 Ergebnisse der Patienten in Remission versus Patienten nicht in Remission.....	39
4 Diskussion	42
4.1 Beurteilung der Ergebnisse	42
4.1.1 Beurteilung der Ergebnisse der Fragebögen.....	42
4.1.2 Beurteilung der Ergebnisse der Accelerometrie	44
4.1.3 Beurteilung der Ergebnisse der Spiroergometrie	46
4.1.4 Beurteilung der Zusammenhänge zwischen subjektiven und objektiven Untersuchungsmethoden.....	49
4.2 Fazit.....	51
5 Zusammenfassung.....	52
6 Literaturverzeichnis	54
7 Abbildungsverzeichnis	59
8 Tabellenverzeichnis	60

9 Danksagung

10 Anhang

10.1 Informationsschreiben für die Eltern

10.2 Informationsschreiben für die Patienten

10.3 Informationsschreiben für die Gesundheitskontrollen

10.4 Aufklärungsbogen

10.5 Anamnese-Bogen

10.6 Accelerometrie-Erklärung

10.7 Accelerometrie-Tagebuch

10.8 Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

10.9 PedsQL 3.0 Rheumamodul

10.10 PedsQL 4.0 Generisches Modul

10.11 DASS-G

10.12 Aktivitätsfragebogen

10.13 Visuelle Analogskala

Abkürzungsverzeichnis

7D-PAR	7-day Physical Recall Fragebogen
AC	Acromioklavikular
Ada	Adalimumab
BMI	Body Mass Index
bpm	Schläge pro Minuten (beats per minute)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C	Zervikal
CF	Zystische Fibrose
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CNO	Chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis
cpm	Counts per minute
CRMO	Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis
CRP	C-reaktives Protein
DASS-G	Fragebogen zu Depression, Angst und Stress
DIRA	Deficiency of IL-1-Receptor Antagonist
DMARD	Disease modifying antirheumatic drugs
ETA	Etanercept
FSGS	Fokalsegmentierte Glomerulosklerose
HAQ	Stanford Health Assessment Questionnaire
HC	Healthy Control = Gesundheitskontrolle
HFpeak	Maximale Herzfrequenz
HRQoL	Health related quality of life
IL-10	Interleukin 10
IL-6	Interleukin 6
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KL	Körperlänge

KR	Klinische Remission
L	Lumbal
M	Männlich
MCID	Minimal clinically important difference
MPA	Moderate physical activity
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
MVPA	Moderate and vigorous physical activity
NSAID	s. NSAR
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OA	Oligoarthritis
Pam	Pamidronat
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
RQ	Respiratorischer Quotient
RR	Radiologische Remission
S	Sakral
SAPHO	Akronym: Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis
TIR	Short Tau Inversion Recover Sequence
Sulf	Sulfasalazin
Th	Thorakal
TNF- α	Tumornekrosefaktor Alpha
VAS	Visuelle Analogskala
V _{O2} peak	Maximale Sauerstoffaufnahme
VPA	Vigorous physical activity
W	Weiblich
WHO	World Health Organisation
Wpeak	Maximale Kraft
y	Jahre

1 Krankheitsbild und Problemstellung

1.1 Chronische nicht-bakterielle Osteomyelitis (ICD 10: M86.6)

Die chronische nicht-bakterielle Osteomyelitis (CNO) ist eine seltene entzündliche, nicht infektiöse Erkrankung unklarer Ätiologie, die vor allem Kinder und Jugendliche betrifft. Typisch sind hierbei sich wiederholende Episoden steriler Osteomyelitiden, die neben den Knochen auch Gelenke und perifokale Weichgewebe betreffen können.

1.1.1 Epidemiologie

Hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz sind derzeit keine exakten epidemiologischen Daten bekannt [1, 2]. Die Prävalenz liegt bei 1:160.000 bis 1:2.000.000, die Inzidenz wird auf 1:250.000 bis 1:1.000.000 geschätzt [3, 4]. Obwohl Fälle von CNO weltweit auftreten, gibt es gehäufte Berichte aus Skandinavien, Europa, Australien und Nordamerika. Mehrheitlich ist das weibliche Geschlecht betroffen, während der durchschnittliche Erkrankungsbeginn um das 10. Lebensjahr liegt [5, 6]. Erstmals beschrieben wurde die Erkrankung im Jahre 1972 von Giedion et al. als „unübliche Variante multifokaler Knochenläsionen mit subakuter und chronischer symmetrischer Osteomyelitis“ [7].

1.1.2 Verlaufsformen und Differenzialdiagnosen

Inzwischen ist bekannt, dass die CNO sowohl unifokal, als auch multifokal auftreten und dabei einen uniphasischen oder rekurrenden Verlauf nehmen kann. Die schwerste Verlaufsform wird auch als „chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis“ (CRMO) bezeichnet, während bei Erwachsenen und Jugendlichen hierfür häufiger der Begriff „SAPHO-Syndrom“ verwendet wird. Das namensgebende Akronym steht für Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostosis und Osteitis. Bisher ist jedoch unklar, ob es sich bei SAPHO-Syndrom und CNO/ CRMO um dieselbe Erkrankung in verschiedenen Altersstufen oder unterschiedliche Erkrankungen des gleichen Krankheitsspektrums handelt [1, 2, 8].

Der Übersichtlichkeit halber soll im Folgenden nur der Terminus CNO verwendet werden.

Die Diagnosestellung einer CNO gestaltet sich oftmals schwierig, weshalb die Erkrankung derzeit eine Ausschlussdiagnose darstellt. Als Differentialdiagnosen kommen

bakterielle Osteomyelitiden, Frakturen, Leukämie, Knochentumore und Histiozytose, sowie Osteonekrosen und Osteopetrose durch ihre ähnlichen Erscheinungsbilder in Betracht und sollten vor Diagnosestellung unbedingt ausgeschlossen werden [9].

1.1.3 Symptomatik

Der Beginn der CNO ist meist schleichend. Typischerweise kommt es zu Knochenschmerzen in Ruhe und unter Belastung, die sich in der Nacht verschlechtern - gegebenenfalls mit leichtem Fieber, lokaler Überwärmung, Rötung und Schwellung der betroffenen Stellen, aber oftmals auch ohne klinisches Korrelat in der Untersuchung [2, 5, 10, 11]. Als Spätsymptom kann es zu Hyperostosen und Frakturen kommen [1]. Betroffen sind meistens die Metaphysen der langen Röhrenknochen (vor allem Femur und Tibia), aber auch Wirbelkörper, Becken, Hände, Füße sowie Schultergürtel (besonders die Clavicula) sowie alle weiteren Knochen. Gelenke und umliegende Weichgewebe können ebenfalls betroffen sein [1, 12].

Aktuellen Studien zufolge treten bei etwa 25% der Betroffenen assoziierte inflammatorische Erkrankungen wie beispielsweise palmoplantare Pustulose [13, 14], andere Psoriasis-Formen [15], Acne conglobata/ fulminans [5, 16] und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen [5, 11, 17] auf. Dieselben Erkrankungen können auch bei Angehörigen auftreten: Bei fast 50% der Verwandten ersten und zweiten Grades von Betroffenen treten die oben genannten Krankheitsbilder ebenfalls auf. Besonders häufig sind hierunter die Psoriasis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen [5].

1.1.4 Diagnostik

Labordiagnostisch zeigt sich allenfalls eine moderate Erhöhung der Entzündungsmarker, wie der CRP-Konzentration, Leukozytenzahl oder Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), während die Werte sich bei Krankheitsinaktivität wieder normalisieren. Bei stark erhöhten Werten sollte - insbesondere bei unifokaler Präsentation - eine Biopsie zum Ausschluss einer Infektion bzw. Malignität durchgeführt werden [6, 18].

In der bildgebenden Diagnostik kommen vor allem das konventionelle Röntgen und die sehr sensitive MRT zum Einsatz. Während im Röntgenbild in frühen Phasen der Erkrankung noch keine Auffälligkeiten zu sehen sind, kann die MRT auch zur Identifikation bisher klinisch stummer Läsionen verwendet werden. Hierfür werden vor allem stark T2 gewichtete Sequenzen (z.B. STIR - „Short Tau Inversion Recover Sequence“, TIRM – „Turbo-Inversion Recovery-Magnitude“), eventuell mit Gadolinium-Kontrastmittelgabe, in Ganzkörpertechnik verwendet [1, 18-20]. Charakteristisch sind hierbei multifokale Läsionen mit Knochenmarksödemen (hyperintens in der STIR-/ und TIRM-Sequenz, s. Abb. 1) besonders im Bereich der

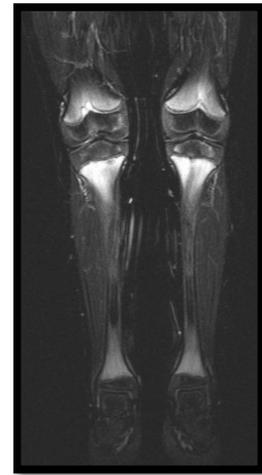


Abb. 1: MRT-Aufnahme (TIRM-Sequenz) der unteren Extremität bei einem Patienten mit CNO

Metaphysen. Ist keine MRT verfügbar, kann gegebenenfalls auch eine Technetium-3-Phasen-Ganzkörperskelettszintigraphie durchgeführt werden [1, 18, 21], wobei inzwischen die MRT als Goldstandard in der Initial- und Verlaufsdagnostik bei CNO angesehen wird.

Sind die Knochenläsionen bereits seit mehr als sechs Monaten bestehend, multifokal und ebenso wie die klinische Vorgeschichte und Untersuchung typisch für die Erkrankung, kann die Diagnose oftmals auch ohne eine Biopsie gestellt werden. Handelt es sich jedoch um eine isolierte Läsion mit osteolytischer Erscheinung in der Bildgebung, die auch das umliegende Gewebe befällt, empfiehlt sich die Biopsie insbesondere zum Ausschluss maligner Ursachen[18, 19, 21].

In der Knochenbiopsie betroffener Stellen zeigen sich unspezifische inflammatorische Veränderungen. Die zelluläre Infiltration ist abhängig vom Krankheitsstadium: In frühen Phasen kommt es vor allem zu Ansammlungen von Neutrophilen im Knochenmark im Sinne einer akuten Entzündung. Im Verlauf finden sich auch Lymphozyten und Plasmazellen sowie in späten Stadien eine prominenter werdende Fibrose mit Osteoblasten zum reaktiven Wiederaufbau des Knochens. Dieses histologische Bild ist zwar typisch für die CNO, jedoch unspezifisch, sodass hierdurch alleine keine Unterscheidung zwischen bakterieller und nicht-bakterieller Osteomyelitis getroffen

werden kann [5, 18, 22]. Differentialdiagnostisch können jedoch maligne Erkrankungen und eine Histiozytose mittels Biopsie ausgeschlossen werden.

1.1.5 Ätiologie und Pathophysiologie

Die CNO zählt zu der Gruppe der autoinflammatorischen Knochenerkrankungen [23]. Anders als bei dem Majeed-Syndrom oder der DIRA (Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist), konnte jedoch bei der CNO bisher keine eindeutige genetische Ursache gefunden werden. Die Ähnlichkeit zu diesen Erkrankungen lässt jedoch eine genetische Disposition erahnen, da bei allen oben genannten Krankheiten ein Ungleichgewicht zwischen proinflammatorischen (z.B. IL-6 und TNF- α) und antiinflammatorischen (z.B. IL-10) Zytokinen herrscht. Hierdurch kommt es zu einer entzündlichen zellulären Infiltration des Knochens, die in einer Aktivierung der Osteoklasten resultiert und im weiteren Verlauf zu Osteolysen und gesteigertem Knochenumbau führt [18, 24].

Auch die hohe Prävalenz von assoziierten Erkrankungen in den Familien der Patienten lässt eine genetische Ursache vermuten. Bisher konnten jedoch weder ein genetisches Korrelat, noch beeinflussende Umweltfaktoren sicher nachgewiesen werden [18, 24].

1.1.6 Therapie

Da es bisher weder Leitlinien noch standardisierte Behandlungsprotokolle gibt, basiert die Therapie der CNO aktuell vor allem auf Kohorten- und Fallkontrollstudien verschiedener internationaler Kontrollstudien [1, 9, 25]. Sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene wird derzeit an Therapieempfehlungen gearbeitet. Vor Kurzem wurde ein Konsensus-Therapieplan zur Behandlung der NSAID-refraktären CNO und/ oder CNO mit aktiven Wirbelsäulenläsionen veröffentlicht [26]. Weiterhin wurden 2018 von der Arbeitsgruppe CNO der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie der CNO publiziert [27].

Es existiert keine ursächliche Therapiemöglichkeit, weshalb symptomatischen Maßnahmen eine große Bedeutung zukommt. Ziel der Behandlung ist einerseits die Bekämpfung der Schmerzen und andererseits ein normales Knochenwachstum (im Kindesalter) zu gewährleisten, um eine normale Funktion umliegender Gelenke sicherzustellen [9, 18].

Die Symptome sowie der klinische Verlauf bei CNO zeigen eine große Bandbreite: Während es bei einigen Patienten zu einer Spontanheilung kommt, haben andere persistierende, starke Beschwerden. Da es sich um eine seltene Erkrankung handelt, wird sie häufig erst verspätet und nur bei bleibenden Schmerzen diagnostiziert. So ist es keine Seltenheit, dass Patienten in der Annahme einer Infektion zunächst mit Antibiotika therapiert werden. Diese sind in der Regel jedoch nicht wirkungsvoll [21].

Als Therapeutika der ersten Wahl gelten derzeit nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), vor allem Naproxen. Bei schweren Verläufen oder Nicht-Ansprechen können DMARDs („disease modifying anti-rheumatic drugs“), besonders Sulfasalazin, in Betracht gezogen werden. Ergänzend oder überbrückend können auch Kortikosteroide gegeben werden. Nach aktuellen Studien scheint besonders das Bisphosphonat Pamidronat eine positive Auswirkung auf die Schmerzreduktion und den Knochenaufbau in der Wirbelsäule bei Patienten zu haben, bei denen NSAR keine oder wenig Besserung brachten [18, 20, 25, 28, 29]. Auch eine Therapie mit Biologicals, wie Infliximab oder Etanercept, ist derzeit Gegenstand der Forschung und konnte in Einzelfällen eine Verbesserung der Symptomatik bewirken [18, 25].

1.1.7 Prognose

Da es sich bei der CNO um eine heterogene Erkrankung handelt, gestaltet sich auch ihr Verlauf sehr variabel. Langzeitstudien haben gezeigt, dass viele Patienten Einschränkungen bis ins Erwachsenenalter haben, während es bei anderen während der Pubertät zur Spontanremission kommt. Knochendeformitäten, bleibende Behinderungen und chronische Schmerzen zählen zu den möglichen Langzeitfolgen [18]. Des Weiteren konnte durch Studien belegt werden, dass über einen längeren Zeitraum bestehende klinische Symptome schlecht mit radiologisch nachweisbaren Läsionen korrelieren, da in der MRT bereits sichtbare Entzündungen sich klinisch häufig noch nicht manifestiert hatten. Eine regelmäßige Kontrolle mittels MRT scheint daher zur Prognoseeinschätzung sinnvoll [30, 31].

In einer prospektiven Follow-up-Studie konnten Beck et al. [9] ein schnelles klinisches Ansprechen auf NSAR mit einer Verringerung der Krankheitsaktivität, des Schmerzes

und einer Verbesserung der physikalischen Funktion nachweisen. Hierzu wurden 37 Patienten mit antiinflammatorischer Therapie im Verlauf eines Jahres beobachtet. Bei 43% konnte innerhalb von sechs Monaten Symptomfreiheit allein durch Naproxengabe erreicht werden, 51% befanden sich nach einem Jahr in klinischer Remission, während 27% nach derselben Zeit auch keine radiologischen Läsionen mehr aufwiesen. Bei Patienten ohne klinisches Ansprechen wurde nach 6 Monaten eine Therapie mit DMARDs und Glucokortikoiden begonnen. Hierunter besserten sich die Patienten klinisch signifikant, eine radiologische Remission konnte nicht erreicht werden. Bei einigen Patienten traten während der Behandlungsphase neue radiologische Läsionen auf.

Bei Patienten in klinischer und radiologischer Remission wurde die Therapie für weitere sechs Wochen fortgeführt und dann kontrolliert ausgeschlichen. Schnabel et al [25] konnten in einer retrospektiven Studie ebenfalls ein gutes Ansprechen auf NSAR innerhalb des ersten Behandlungsjahres feststellen, es zeigte sich jedoch auch eine hohe Rückfallquote bei Langzeitkontrollen (50% nach zwei Jahren), sodass die Therapie auch weiterhin eine auf bisherige Erfahrungswerte und Studien angepasste Einzelfallentscheidung bleiben muss.

1.2 Die Rolle der Lebensqualität in der Behandlung chronischer Erkrankungen

Die Definition des Begriffes „Gesundheit“ durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) lautet wie folgt:

„Gesundheit ist ein Zustand völligen psychischen, physischen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur das Freisein von Krankheit und Gebrechen.“ [32]

Hieraus ergibt sich nicht nur die Wichtigkeit des physischen Aspekts einer Erkrankung, sondern es wird explizit auch die Belastung durch psychische, das alltägliche Leben beeinflussende Komponenten betont. Diese werden, vor allem auch in Bezug auf chronische Erkrankungen, durch den Begriff „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ (HRQoL = health related quality of life) zusammengefasst. Der HRQoL kommt in den letzten Jahrzehnten eine steigende Bedeutung zu: Durch verbesserte Präventions-, Diagnostik- und Therapieverfahren werden Patienten heutzutage deutlich älter,

weshalb immer mehr Menschen an chronischen Erkrankungen leiden [33]. Diese zeichnen sich in der Regel durch ihren langsamen Progress, ihre lange Dauer und die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie aus. Hieraus ergibt sich für Betroffene eine ungeplante Veränderung ihres bisherigen Lebens, welche große Auswirkungen auf das Wohlbefinden und auch die Lebensqualität haben kann [34]. Die HRQoL beschreibt folglich ein multidimensionales Konzept, das neben körperlichen Beschwerden auch psychologische und soziale Faktoren miteinbezieht, die durch die Erkrankung und/ oder deren Therapie verursacht werden [35].

Die unterschiedlichen Einflüsse auf die Lebensqualität bei chronisch Erkrankten wird in Abb. 2 nach Cella et al. [36] dargestellt.

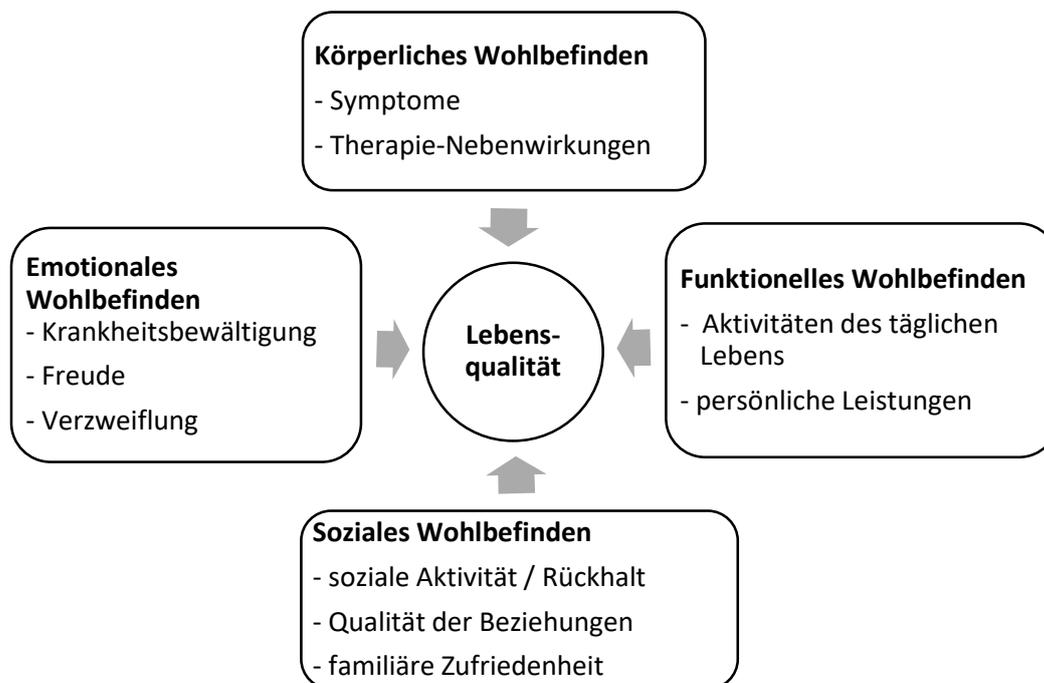


Abb. 2: Multidimensionales Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Jede der genannten Kategorien fließt somit in das subjektive Wohlbefinden der Patienten mit ein. Eine Verbesserung der HRQoL scheint wiederum mit einem verbesserten Outcome und einem besseren therapeutischen Ansprechen assoziiert zu sein [33]. Eine objektivierte Erfassung dieser Lebensqualität ist daher besonders bei Menschen mit langfristiger gesundheitlicher Einschränkung, wie beispielsweise bei

chronisch Erkrankten wie zum Beispiel CNO-Patienten, von immenser Bedeutung, um psychosoziale Kofaktoren frühzeitig zu erkennen.

1.3 Hypothese

Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gilt derzeit als weithin akzeptierte Methode zur Messung der für den Patienten relevanten Krankheitslast und somit als zentrales Zielkriterium aller therapeutischen Maßnahmen, so dass deren Evaluation höchstes Interesse zukommt [33].

Nach bisherigen Erfahrungen im Umgang mit CNO-Patienten scheint es, als führe die mit Schmerzen und entsprechend schlechterer Beweglichkeit und eingeschränkter altersabhängiger Entwicklung einhergehende Symptomatik zu einer signifikant reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie körperlichen Aktivität. Bei der Beobachtung der Patienten ergeben sich Hinweise, dass sich sportliche Aktivitäten und Krankengymnastik durch eine Stabilisierung der Muskulatur zur Stützung des Skeletts gerade in der Wachstumsphase positiv auswirken.

Ziel dieser Studie ist es also, in einem Pilotprojekt erstmals mittels etablierter Methoden die körperliche Aktivität und Fitness, das emotionale Befinden und die Lebensqualität von erkrankten Jugendlichen mit CNO im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen systematisch zu erfassen, um eventuelle Defizite und deren Relevanz im Alltag aufzuzeigen und eine gezielte Förderung dann gegebenenfalls entsprechend zu ermöglichen. Es kann als Modellprojekt für weitere seltene entzündliche Skeletterkrankungen dienen.

Das Hauptziel hierbei ist letztendlich eine bessere Versorgung der CNO-Patienten mit einer Steigerung der Lebensqualität in den betroffenen Familien. Da es sich zunächst um eine reine Beobachtungsstudie handelt, ist eine Intervention in diesem Rahmen noch nicht vorgesehen.

2 Material und Methoden

2.1 Stichprobe

Nach dem positiven Votum der Ethikkommission der Universitätsklinik Würzburg zur Durchführung der Studie (Nummer des Votums: 80/15) wurden insgesamt 30 Jugendliche (22 weiblich, 8 männlich) rekrutiert. 15 Patienten litten an CNO, die anderen 15 Teilnehmer waren alters- und geschlechtszugeordnete Gesundheitskontrollen. Alle Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 13 und 18 Jahre alt.

2.1.1 Patienten mit CNO

Alle 15 an der Studie teilnehmenden Patienten wurden aus der Rheumaambulanz der Universitäts-Kinderklinik Würzburg rekrutiert. Dabei wurde zunächst anhand der vorliegenden Krankenakten eine Vorauswahl getroffen. Diese Patienten bzw. bei unter 18-Jährigen ihre Erziehungsberechtigten wurden per Telefon kontaktiert und zur Teilnahme an der Studie eingeladen (schriftlich und mündlich, s.u.). Als Einschlusskriterium mussten alle Teilnehmer zwischen 13 und 18 Jahre alt sein und einen typischen klinischen Verlauf der Erkrankung zeigen sowie eine durch radiologische Läsionen im MRT oder mittels Biopsie gesicherte CNO haben. Abgesehen von der CNO durften keine weiteren Erkrankungen vorliegen, die sich auf die Psyche oder die körperliche Belastbarkeit der Jugendlichen auswirken könnten bzw. eine medikamentöse Therapie erforderlich machten.

Ausgeschlossen wurden demnach alle Patienten, die nicht der Altersgruppe entsprachen oder die unter nicht-CNO-assoziierten akuten oder chronischen Erkrankungen litten (z.B. Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus, andere rheumatische Erkrankungen wie juvenile idiopathische Arthritis (JIA)).

Alle teilnehmenden Jugendlichen (11 weiblich, 4 männlich) erfüllten diese Kriterien. Das mediane Alter lag bei 16 Jahren (Spannbreite: 14-18 Jahre), eine Patientin war volljährig. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde bei allen teilnehmenden Patienten eine multifokale Verlaufsform diagnostiziert – bei acht erfolgte eine diagnostische Biopsie.

Innerhalb der Gruppe der Erkrankten wurde zwischen Patienten in kompletter Remission und Patienten mit aktiver Erkrankung oder nur radiologischer oder nur klinischer Remission unterschieden. Als komplette Remission galt hierbei, dass bei den Jugendlichen zum Untersuchungszeitraum weder klinische Hinweise (etwa Schmerzen, Rötung, Schwellung, etc.) vorlagen, noch radiologisch entzündliche Läsionen im MRT zu erkennen waren und die Patienten keinerlei Medikamente zur Therapie der CNO mehr einnahmen. War eines oder mehrere dieser Kriterien nicht erfüllt, wurden die Probanden in die zweite Kategorie (aktive Erkrankung/ keine komplette Remission) eingeteilt.

2.1.2 Kontrollgruppe

Jedem Patienten wurde eine Gesundheitskontrolle zugeordnet. Die insgesamt 15 gesunden Kontrollpersonen (Healthy Control, HC) wurden passend zum Geschlecht (100% Matching) und Alter (Mittelwert CNO: 16,0 Jahre, HC: 15,8 Jahre, $p=0,9593$) in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterium für gesunde Kontrollen waren chronische oder akute Erkrankungen, die zur Beeinträchtigung der körperlichen Leistung oder dem psychischen Allgemeinbefinden beitragen. Außerdem wurde Wert darauf gelegt, dass keiner der Probanden überdurchschnittliche sportliche Leistungen erbrachte (anamnestische Erfragung).

2.1.3 Rekrutierung

Die Eltern aller Teilnehmer wurden zunächst telefonisch über die Studie informiert. Bei Interesse an einer Teilnahme wurden ihnen Informations- sowie Aufklärungsbögen (s. Anhang 10.1 Informationsschreiben für die Eltern - 10.4 Aufklärungsbogen) zugesendet und eventuell aufkommende Fragen telefonisch beantwortet. Es gab drei verschiedene Informationsbögen: einen ausführlichen für die Eltern der Teilnehmer (Anhang 10.1), einen sprachlich vereinfachten und leicht gekürzten für die Patienten selbst (Anhang 10.2) sowie einen die Krankheit erklärenden und über die Studie informierenden Bogen für die Gesundheitskontrollen und deren Erziehungsberechtigte (Anhang 10.3). Nach Erhalt der Unterlagen wurden die Probanden erneut angerufen und bei Einverständnis wurde ein etwa 2-3-stündiger Termin vereinbart. Der Untersuchungstag konnte in den meisten Fällen mit einem Routine-Ambulanzbesuch der teilnehmenden Patienten kombiniert

werden, sodass die Kosten und der Zeitaufwand für die Teilnehmer möglichst geringgehalten werden konnte.

Für die gesunde Vergleichsgruppe wurden die Patienten gebeten, jeweils eine(n) Freund(in) des gleichen Alters und Geschlechts mitzubringen.

Alle Teilnehmer, beziehungsweise bei unter 18-Jährigen ihre Erziehungsberechtigten, erklärten sich nach persönlicher Aufklärung schriftlich bereit, an der Studie teilzunehmen (Aufklärungsbogen Anhang 10.4).

Die Untersuchungstermine lagen zwischen Juni 2015 und Juli 2016.

2.2 Durchführung

Allen Teilnehmern wurden die Untersuchungsinhalte und Testapparaturen erklärt, alle aufkommenden Fragen wurden beantwortet. Nach der Aufklärung über Studieninhalte und mögliche Risiken unterzeichneten alle Teilnehmer oder ihre Erziehungsberechtigten die Einverständniserklärung.

Alle Probanden reisten am gleichen Tag an und verblieben ambulant. Sie wurden darauf hingewiesen, weder nüchtern noch nach einer schweren Mahlzeit zu erscheinen, um eine Verfälschung der Testergebnisse zu vermeiden.

Es folgte die körperliche Untersuchung und Anamnese (Anamnesebogen s. Anhang 10.5) mit Blutentnahme. Außerdem wurde den Patienten das richtige Anlegen des Accelerometers und das Ausfüllen des dazugehörigen Verlaufsblattes („Tagebuch“ und Anleitung s. Anhang 10.6 und 10.7) erklärt. Es folgte ausreichend Zeit für die Beantwortung der Fragebögen (PedsQL 3.0 & 4.0, CHAQ, DASS-G, körperliche Aktivität, visuelle Analogskala, s. Anhang 10.13). Zuletzt fand ein Ausdauerleistungstest mittels Spiroergometrie statt.

2.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Zunächst wurden Größe und Gewicht in Unterwäsche sowie Puls, Blutdruck und Temperatur gemessen, das Pubertätsstadium erfasst und der Body Mass Index (BMI in $\text{kg/m}^2 = \text{Körpergewicht}/(\text{Körpergröße})^2$) berechnet. Danach wurden die Patienten nach aktuellen Beschwerden und aktueller Medikation, Begleiterkrankungen, akuten oder

chronischen nicht mit CNO assoziierten Erkrankungen, die sie von der Teilnahme ausschließen würden, und zuletzt erfolgter MRT-Bildgebung befragt. Aus der Krankenakte der jeweiligen Patienten wurden Erkrankungs- und Betreuungsbeginn, Anzahl der durch die Krankheit bedingten Läsionen im MRT bei Diagnosestellung, Lokalisation der Läsionen und bisher erfolgte Diagnostik (Skelettszintigraphie, Histologie) dokumentiert.

Hiernach wurden die Patienten pädiatrisch-internistisch untersucht. Besonderer Wert wurde bei der Untersuchung auf Gelenkbeschwerden (u.a. Schmerzen, Schwellung, Rötung), mit CNO-assoziierte Erkrankungen wie Psoriasis oder Skoliose (s. 1.1.3 Symptomatik) und Anzeichen einer akuten Infektion gelegt.

Bei den gesunden Probanden erfolgte ebenfalls nach unterschriebener Einverständniserklärung zunächst eine genaue Anamnese zum Ausschluss von Vorerkrankungen, die die Probanden von der Teilnahme ausschließen würden. Danach wurde die Kontrollgruppe - analog zu den erkrankten Probanden - vermessen und klinisch untersucht.

Bei allen Teilnehmern wurde die Hautfaltendicke mittels Harpenden Skinfold Caliper (Baty International, RH16, 9LR, England) als Maß für den Körperfettanteil bestimmt. Hierzu wurde bei allen Teilnehmern die Hautfaltendicke auf der rechten Körperseite gemessen. Die Messung erfolgte auf Höhe des Musculus biceps brachii und des M. trizeps brachii bei entspannt hängendem Oberarm mittig zwischen Acromion- und Olecranon-Spitze, mittig unterhalb des Schulterblattes und suprailiacal auf Höhe der mittleren Axillarlinie im Stehen. Es wurde jeweils drei Mal gemessen und der Mittelwert aus den Messungen verwendet. Daraus wurde nach Slaughter et al. [37] das fettfreie Körpergewicht abgeschätzt.

Zum Schluss erfolgte eine Blutentnahme mittels Venenverweilkanüle aus der Vena mediana cubiti. Hierbei wurden das Blutbild, das Differentialblutbild sowie die Entzündungsmarker (CRP und BSG) bestimmt.

2.2.2 Erfassung der körperlichen Aktivität und Lebensqualität mittels Fragebögen

Nach der körperlichen Untersuchung erhielten die Probanden ausreichend Zeit (je nach Teilnehmer zwischen 20-40 Minuten), insgesamt fünf Fragebögen zur subjektiven gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Ruhe im Selbstreport zu beantworten. In Kooperation mit dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum wurden der Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 3.0 und 4.0) und der Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) herausgegeben und um einen Fragebogen zu Depression, Angst und Stress (DASS-G) und einen im Hause etablierten eigens zusammengestellten Aktivitätsfragebogen ergänzt.

2.2.2.1 Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Es wurde eine ins Deutsche übersetzte Version des CHAQ (Anhang 10.8) verwendet. Dieser wurde von Singh et al. [38] aus dem Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) entwickelt und ist ein etablierter Fragebogen zur Bestimmung der körperlichen Funktionsfähigkeit und des psychosozialen Befindens von Kindern (Alter 5-18 Jahre) mit JIA und anderen rheumatischen Erkrankungen [38, 39]. Er wurde bereits von Beck et al. [9] zur Bestimmung der HRQoL bei an CNO erkrankten Patienten verwendet. Er ist unterteilt in acht Kategorien: 1. *Anziehen und Körperpflege*, 2. *Aufstehen*, 3. *Essen und Trinken*, 4. *Gehen*, 5. *Körperpflege*, 6. *Erreichen von Gegenständen*, 7. *Greifen* und 8. *Aktivitäten und häusliche Aufgaben*. Erfasst wird außerdem, ob die Hilfe von Dritten oder Hilfsmittel benötigt werden. In einer VAS können außerdem die Schmerzen der letzten sieben Tage sowie der derzeitige subjektive Gesundheitszustand von eins (keine Schmerzen/ sehr gut) bis zehn (unerträgliche Schmerzen/ sehr schlecht) angegeben werden. Der Fragebogen existiert in zwei Formen: eine Variante zum Ausfüllen für die Eltern bei unter 13-Jährigen und eine zum Selbstauffüllen für Jugendliche. Im Rahmen dieser Studie wurde letzterer verwendet, da alle Teilnehmer mindestens 13 Jahre alt waren.

Zur Auswertung wurden Punkte von 0-3 (0= problemlos, 1= leicht erschwert, 2= stark erschwert, 3= nicht möglich) vergeben. Gewertet wurde jeweils der höchste erzielte Wert der jeweiligen Kategorie. Gab der Patient an, bei einer Kategorie Hilfe zu brauchen, wurde diese mit mindestens 2 Punkten gewertet, außer es wurde in derselben Kategorie

mindestens eine Frage mit 3 Punkte angekreuzt. Die jeweiligen höchsten Punktzahlen der acht Kategorien wurden addiert und ein Mittelwert daraus gebildet. Damit lag das Ergebnis zwischen 0 – 3,0 Punkten. 0 Punkte wurden als „keine Einschränkung“, zwischen 0 und 0,625 Punkte als milde Einschränkung, zwischen 0,625 und 1,25 Punkte als moderate Einschränkung und mehr als 1,25 Punkte als schwere Einschränkung gewertet. Der CHAQ ist sensitiv, zuverlässig und valide für Kinder und Jugendliche mit rheumatischen Erkrankungen [38, 40] und kann in 15-30 Minuten beantwortet werden.

2.2.2.2 Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 3.0 und 4.0 für Jugendliche zwischen 13-18 Jahren

Der PedsQL wurde als multidimensionales generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Varni et al. [41, 42] etabliert und wird hierfür weltweit verwendet, zum Beispiel bei der JIA [43] oder der juvenilen Fibromyalgie [44]. Für diese Studie wurden die deutschen Versionen des PedsQL 3.0 Rheuma-Modul und PedsQL 4.0 Generisches Modul für die Altersstufe 13-18 Jahre verwendet. Der PedsQL 3.0 (Anhang 10.9) besteht aus fünf Unterkategorien: *Schmerzen, Alltagsdinge, Behandlung, Sorgen/Zweifel* und *Sich mitteilen*. Der PedsQL 4.0 (Anhang 11.10) ist unterteilt in *Gesundheit und Aktivität, Stimmung/ Gefühle, Umgang mit anderen* und *Schule*. Bei beiden Fragebögen sollten die Probanden für den Zeitraum des letzten Monats rekapitulieren, wie sehr die jeweiligen Aussagen auf sie zutreffen (0= nie, 1= fast nie, 2= manchmal, 3= häufig, 4= fast immer).

Gab der Proband null Punkte auf eine Aussage, wurde die maximale Zahl von 100 Punkten berechnet. Für jede höhere Zahl wurden je 25 Punkte von 100 abgezogen (0 =100 Punkte, 1= 75 Punkte, 2= 50 Punkte, 3 =25 Punkte, 4 = 0 Punkte). In jeder Kategorie wurde dann die Summe aller Aussagen gebildet und durch die Anzahl der zur Kategorie gehörenden Fragen geteilt.

Beim PedsQL 4.0 wurde zudem noch ein Mittelwert aus der Summe der Werte aller Kategorien gebildet. Beide Fragebögen können in jeweils ca. 5 Minuten beantwortet werden.

2.2.2.3 Fragebogen zu Depression, Angst und Stress (DASS-G)

Der DASS-G (Anhang 10.11) besteht aus 42 Fragen, die den Kategorien *Depression*, *Angst* und *Anspannung/ Stress* zugeordnet sind und von den Probanden selbst ausgefüllt werden. Jede der Kategorien umfasst 14 Unterkategorien, in denen jeweils 2-5 Elemente einen ähnlichen Inhalt abfragen. Die Kategorie *Depression* ist unterteilt in die Einheiten *Dysphorie*, *Hoffnungslosigkeit*, *Abwertung des Lebens*, *Unzufriedenheit mit sich selbst*, *Interessensverlust*, *Anhedonie* und *Trägheit*. Die Angst-Einheit umfasst die Sparten *autonome Erregung*, *Effekte auf die Skelettmuskulatur*, *situative Angst* und *subjektive Erfahrung mit ängstlichen Affekten*. In der Stressskala wurden die Kategorien *Schwierigkeiten beim Entspannen*, *nervöse Erregung*, *leicht zu erregen/ aus der Ruhe zu bringen*, *Wut/ Überreaktion* und *Ungeduld* erfasst. Die Patienten wurden gebeten, die jeweiligen Fragen auf einer Skala von 0 (trifft gar nicht zu) bis 3 (trifft voll zu) zu beantworten. Dabei sollten sie angeben, wie sehr die jeweilige Aussage innerhalb der letzten Woche auf sie zutraf.

Tab. 1: Auswertung des DASS-G

	Depression	Stress	Angst
normal	0-9	0-14	0-7
mild	10-13	15-18	8-9
moderat	14-20	19-25	10-14
schwer	21-27	26-33	15-19
extrem	>28	>34	>20
schwer			

Die Punktzahlen der jeweiligen Kategorien wurden addiert. Entsprechend der jeweiligen Ergebnisse wurden die Patienten in die Gruppen „normal“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „extrem schwer“ betroffen eingeteilt (Auswertung s. Tab. 1) Der DASS-G wurde 2012 von Essau ins Deutsche übersetzt und ist lizenzfrei benutzbar [45].

2.2.2.4 Aktivitätsfragebogen

Die subjektive körperliche Aktivität wurde mittels Aktivitätsfragebogens (Anhang 10.12) erfasst. Dieser kombiniert und übersetzt die Fragebögen 7-day Physical Recall Questionnaire (7D-PAR) und Lipid Research Clinics Questionnaire (LRC) ins Deutsche und wurde in dieser Form bereits von Hebestreit et al. [46, 47] und Ruf et al. [48] zur Erfassung der Aktivität von Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) und Zystischer Fibrose (CF) verwendet. Er wurde um eine visuelle Analogskala (VAS) erweitert.

In dem Teil der Fragen, der dem 7D-PAR-Fragebogen entstammt, wurden die Patienten gebeten anzugeben, wie viele Stunden der vorausgegangenen sieben Tage sie mit Schlafen, moderaten, anstrengenden oder sehr anstrengenden Tätigkeiten verbracht haben. Wochen- und Wochenend-Tage wurden dabei separat bewertet [49]. Zur Erfassung der langfristigen körperlichen Aktivität und des Fitnesszustands eignet sich der LRC [48, 50, 51]. Hier gaben die Teilnehmer an, wie sie die eigene Fitness im Vergleich zu anderen zum Beispiel in der Schule oder in der Freizeit einschätzen. Die Antworten konnten in fünf Stufen (von „deutlich weniger aktiv“ bis „sehr viel aktiver“) angegeben werden. Nach der 4-Punkte-Auswertung nach Ainsworth et al. [52] lassen sich die Probanden unterteilen in „sehr niedrige Aktivität“, „niedrige Aktivität“, „moderate Aktivität“ bis „hohe Aktivität“. Zusätzlich wurde nach Sport innerhalb oder außerhalb eines Vereins und der Teilnahme am Sportunterricht in der Schule gefragt.

Beide Fragebögen haben eine hohe Test-Retest-Reproduzierbarkeit und korrelieren signifikant mit anderen Messverfahren der körperlichen Aktivität [49, 52].

In der VAS (Anhang 10.3) konnten alle Probanden eine Wertung zwischen 0 (trifft nicht zu) und 10 (trifft maximal zu) ankreuzen. Die Fragen bezogen sich hierbei auf Schmerzen in Ruhe/ bei Belastung, körperliche Aktivität im Vergleich zu anderen Jugendlichen und Erschöpfung nach körperlicher Betätigung.

2.2.3 Erfassung der körperlichen Aktivität mittels Accelerometrie

Allen Teilnehmern wurde die Trageweise des Accelerometers (GT3X, Actigraph, Pensacola, FL, USA) erklärt. Sie sollten das Gerät für mindestens sieben

zusammenhängende Tage (fünf Werktage, zwei Wochenendtage) mit einem Gummizug enganliegend auf ihrer rechten Hüfte tragen [53] – zum Schlafen, Duschen und Schwimmen wurde es nicht getragen. Um die Daten in die Studie einschließen zu können, mussten die Probanden das Gerät für mindestens drei Tage (mindestens zwei Wochentage und ein Tag am Wochenende) über mindestens neun Stunden tragen. Erfüllten Probanden diese Kriterien nicht, wurden ihre Aufzeichnungen aus der Studie ausgeschlossen. Tage mit weniger als neun Stunden Aufzeichnung wurden als „nicht getragen“ gewertet. Zeichnete ein Gerät keine Aktivität für mehr als zehn Minuten auf, wurde dieses Intervall aus der Wertung genommen, da sich Jugendliche normalerweise nicht über eine so lange Periode komplett still verhalten und daher davon ausgegangen werden muss, dass das Gerät dann in diesem Intervall nicht getragen wurde [48].

Die Geräte messen die körperliche Aktivität der Probanden mittels piezo-elektrischer Signale bzw. der Summe der Beschleunigung in drei Ebenen in der Einheit Counts per Minute (cpm). Dabei fließen aus allen drei Achsen (sog. triaxiale Auswertung) sowohl die Intensität als auch die Häufigkeit der Bewegungen in die Messungen mit ein. Hierzu wird jeweils aus den Aktivitätscounts, welche über Perioden von 5 Sekunden (sog. Epochen) aufgezeichnet werden, der Mittelwert gebildet. Die Summe dieser Mittelwerte über eine Minute ergibt die Anzahl der Counts pro Minute. Diese lassen sich dann in verschiedene Aktivitätslevel (s.u.) entsprechend der Aktivität der Probanden im Aufzeichnungszeitraum einteilen.

Da es keine definierten Cut-Off-Werte der verschiedenen Aktivitätslevel für Jugendliche mit CNO gibt, wurden die Grenzen, wie von Troiano et al. [54] empfohlen, für das jeweilige Alter der Jugendlichen passend berechnet und verwendet und sind in Tab. 2 abgebildet.

Die verschiedenen Aktivitätslevel werden unterteilt in *sedentary* (= Ruhe), *light* (leichte Aktivität), *moderate* (mittlere Aktivität, MPA) und *vigorous physical activity* (intensive Aktivität, VPA). Moderate und vigorous physical activity werden im Folgenden teilweise auch als MVPA zusammengefasst.

Tab. 2: Grenzwerte der Aktivitätslevels entsprechend des jeweiligen Alters in Counts per Minute (cpm)

	13y	14y	15y	16y	17y	>18y
Sedentary	0-99	0-99	0-99	0-99	0-99	0-99
Light	<2393	<2580	<2781	<3000	<3239	<2020
MPA	<5375	<5679	<6007	<6363	<6751	<5999
VPA	≥5375	≥5679	≥6007	≥6363	≥6751	≥5999

y= Alter in Jahren, sedentary= Ruhe, light= leichte Aktivität MPA = mittlere körperliche Aktivität, VPA = intensive Aktivität

Die Zeit, die in den jeweiligen Aktivitätslevels verbracht wurde, wurde für Wochentage und Wochenendtage separat berechnet. Um die durchschnittliche Zeit in MPA, VPA und MVPA pro Tag zu berechnen, wurde der Durchschnittswert der Wochentage mal fünf und der Durchschnittswert der Wochenendtage mal zwei genommen. Die beiden Werte wurden addiert und durch sieben geteilt.

Zusätzlich wurden die Patienten gebeten, ein Tagebuch (Anhang 10.7) über den Messungs-Zeitraum zu führen und darin insbesondere Sportphasen festzuhalten. Danach sandten die Probanden die Geräte und das Tagebuch via zuvor ausgehändigtem Rücksendeumschlag per Post an die Uniklinik zurück.

2.2.4 Erfassung der aeroben Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie

Um die maximale aerobe Leistungsfähigkeit der Probanden zu testen, erfolgte am Ende des Untersuchungstages ein Ausdauerstest mittels Spiroergometer. Die Teilnehmer wurden mit dem Fahrrad-Ergometer (ergoselect 200, ergoline, Bitz, Deutschland) vertraut gemacht und das Gerät wurde optimal auf die Größe jedes Probanden eingestellt, so dass die Knie beim Treten nicht weniger als 10° und nicht mehr als 90° gebeugt wurden. Dann begannen sie mit dem Belastungstest nach dem Godfrey-Protokoll [55], wie von Hebestreit et al. unter anderem für Mukoviszidose-Patienten empfohlen [56]: Alle Jugendlichen, die größer als 150 cm waren, begannen bei einer Belastung von 20 W und steigerten sich pro Minute um weitere 20 W bis zur subjektiven Erschöpfung. Teilnehmer zwischen 120-149 cm begannen mit 15 W und steigerten sich pro Minute um 15 W. Entsprechend stieg der Widerstand so lange weiter, bis die

Probanden erschöpft waren und die Leistung nicht mehr erbringen konnten. Sie erhielten dabei verbale Unterstützung durch den Untersucher. Während der Belastung wurde kontinuierlich ein 12-Kanal-EKG abgeleitet (custocard m, Ottobrunn, Deutschland), um die Herzfrequenz (HF) abzuleiten. Zudem wurde die Sauerstoffsättigung gemessen (Nonin 7500, Nonin Medical, USA, Nellcor forehead sensor). Diese wurde gemeinsam mit der Herzfrequenz (HF) minütlich notiert.

Ventilation und Parameter des Gasaustausches wie die O_2 -Aufnahme (V_{O_2}) und CO_2 -Abgabe (V_{CO_2}) in der Atemluft sowie der respiratorische Quotient (RQ) wurden zeitgleich mittels Spirometrie-Gerät (CPX/D, MedGraphics, St. Paul, MN, USA) gemessen. Hierzu atmeten die Patienten durch ein schnorchelähnliches Mundstück und einen Luftflussmesser. Die Nasenatmung wurde durch das Aufsetzen einer Nasenklammer verhindert. Proben der Ausatemluft wurden durch kalibrierte Gasanalysatoren kontinuierlich auf Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidkonzentration untersucht. Ein Computer berechnete aus diesen Daten die V_{O_2} , V_{CO_2} und den RQ. Als V_{O_2} peak wurde die höchste Sauerstoffaufnahme über zwei aufeinander folgende 15-Sekunden-Intervalle gewertet [57]. Die höchste Wattzahl, die über eine Minute lang durchgehalten werden konnte, wurde als maximale Arbeit (W_{peak}) definiert. Beide Werte wurden in Prozent der zuvor berechneten zu erwartenden Werte angegeben (Berechnung s. Tab. 3).

Während des Ausdauertests sollten alle Probanden die maximale körperliche Erschöpfung erreichen, da die Vergleichbarkeit der Testergebnisse nur dann gewährleistet ist [56].

Als Zeichen maximaler Belastung wurden folgende Parameter festgelegt:

- Das Erreichen der berechneten maximalen Sauerstoffaufnahme (V_{O_2} peak) und/oder der maximalen Kraft (W_{peak}) [56, 58]
- Erreichen der berechneten maximalen Herzfrequenz (HFpeak) [56, 58]
- Ein respiratorischer Quotient (RQ) von $\geq 1,03$ bei Kindern <18 Jahren, $1,05$ bei Erwachsenen [59]

Die Probanden mussten mindestens eines dieser Kriterien als Nachweis der kompletten körperlichen Belastung erfüllen.

Die Berechnung der jeweils alters-, größen- und geschlechtsspezifisch zu erwartenden Maximalwerte erfolgte nach den etablierten Berechnungsmethoden, die in *Tab. 3* dargestellt sind. Sie wurden bereits zuvor unter anderem von Hebestreit et al [46, 56] und Ruf et al [48] verwendet und für jeden Probanden individuell berechnet.

Tab. 3: Berechnung der maximal zu erwartenden Parameter entsprechend des Godfrey-Protokolls abhängig von Alter, Geschlecht und Größe der Probanden

Variable	Berechnung	Quelle
V_{O2}peak (l/min)	W: V _{O2} peak= 0,0308806 x Körperlänge (cm) - 2,877 M: V _{O2} peak= 0,0449955 x Körperlänge (cm) - 4,64	Orenstein [57], 1993
HFpeak (bpm)	Kinder: HFpeak= 195 bpm Erwachsene: W: HFpeak = 209 - 0,86 x Alter M: HFpeak = 207 - 0,78 x Alter	Rowland [60], 1996 Fairbarn [61], 1994
Wpeak (Watt)	W: Wpeak = 2,38 x Körperlänge (cm) - 238 M: Wpeak = 2,87 x Körperlänge (cm) - 291	Godfrey et al. [55], 1971

V_{O2}peak= maximale Sauerstoffaufnahme in l/min, HFpeak= maximale Herzfrequenz in Schlägen/Minute, Wpeak= maximale Leistung in Watt, W= weiblich, M= männlich

Wurde ein maximales Testergebnis erreicht, konnte als nächstes beurteilt werden, ob ein abnormales Testergebnis vorlag. Abnormal galt ein V_{O2}peak <82% und/oder Wpeak <93% des Solls [62], HFpeak >15 bpm unter dem Soll [58], eine Sauerstoffsättigung <90% [63] oder um >4% [64] sinkende Sauerstoffsättigung, sowie jede Arrhythmie oder andere neu auftretende (klinische) Symptome während der Untersuchung.

Nur die Untersuchungen, die die Kriterien eines maximalen Tests erfüllten, wurden in die Auswertung eingeschlossen.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Excel, Version 2016 (Microsoft), und GraphPad Prism 7.

Zur Beschreibung des Probandenkollektivs wurden die Mediane mit einem jeweiligen Konfidenzintervall (KI) von 95% angegeben. Gelegentlich wurden zusätzliche Mittelwerte und Spannweiten (Range) aufgeführt und dort entsprechend gekennzeichnet.

Bei der Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie (matched pair design). Die an CNO erkrankten Patienten wurden mittels nicht parametrischem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit ihrer zugeordneten Kontrollperson zur Ermittlung signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Probandengruppen verglichen.

Zusätzlich wurden die Patienten in kompletter Remission mit denen, die nicht in kompletter Remission waren, verglichen. Aufgrund der kleinen Fallzahl wurde hierzu der nicht parametrische Mann-Whitney-Test genutzt.

Da die Daten zum Teil aus objektiven (Accelerometer und Spiroergometrie) und zum Teil aus subjektiven Untersuchungen (Fragebögen) hervor gingen, wurde die in den Fragebögen angegebene Aktivität und Leistungsfähigkeit mit den tatsächlich gemessenen Zeiten in MPA, VPA und MVPA und der im Ergometer festgestellten Leistungsfähigkeit verglichen, indem der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman zwischen den Messmethoden berechnet wurde.

Die maximal zu erreichende Wattleistung und Sauerstoffaufnahme wurde in Prozent des Vorhersagewertes (%pred) angegeben. Die genaue Berechnung ist dem entsprechenden Kapitel zu entnehmen (s. 2.2.4 Erfassung der aeroben Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie).

Eine statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Der jeweilige Erkrankungsverlauf der einzelnen Patienten ist in Tab. 4 dargestellt. Im Median erkrankten die Patienten mit 11 Jahren an CNO. Die jüngsten Patienten waren zum Zeitpunkt der Erkrankung sechs Jahre, die ältesten 14 Jahre alt. Die Diagnose wurde im Median 6,5 Monate nach Beginn der Beschwerden gestellt. Bei allen wurden zum Diagnosezeitpunkt multifokale Entzündungsherde in der MRT festgestellt – insgesamt 107, im Median 7 pro Patient (Range 2-10 Läsionen). Die meisten Herde konnten mit 59,4% den Extremitäten zugeordnet werden (obere Extremität 12,9%, untere Extremität 46,5%). Sonst waren vor allem Becken (15,8%), Wirbelsäule (14,9%) und Thorax (7,9%) betroffen. Bei 2% war auch der Kopf mitbeteiligt. In fast allen langen Röhrenknochen waren die Metaphysen nahe der Wachstumsfuge erkrankt – nur eine Läsion lag in der Diaphyse.

Bei acht Patienten wurde initial eine diagnostische Biopsie zur mikrobiologischen und histologischen Diagnostik durchgeführt.

Bei 12 Patienten traten zudem mit CNO assoziierte Erkrankungen auf. Diese sind in Tab. 4 aufgeführt. Nach der Diagnosestellung wurde bei allen Erkrankten mit einer Therapie mit NSAR begonnen. Bei zehn war eine zusätzliche Therapie nötig. Neun davon erhielten Sulfasalazin, zwei Pamidronat und jeweils einer bekam Methotrexat, Etanercept, Adalimumab oder Kortikosteroide.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung im Rahmen der Studie (im Folgenden als „Untersuchungszeitpunkt“ betitelt) waren die Patienten im Durchschnitt 15,9 Jahre alt (elf pubertär, vier postpubertär) und es waren durchschnittlich 5,7 Jahre seit Beginn der Behandlung vergangen. Fünf der 15 Probanden (33%) waren in klinischer und radiologischer Remission (KR/RR) und litten dementsprechend weder unter Beschwerden noch waren radiologisch Läsionen nachweisbar. Weitere 33% waren in klinischer, aber nicht in radiologischer Remission. Ein Jugendlicher hatte keinerlei radiologisch nachweisbare Herde mehr (RR), wies aber noch klinische Symptomatik auf,

während die restlichen vier Patienten weder in klinischer noch in radiologischer Remission waren.

Zum Untersuchungszeitpunkt nahmen 47% (7/15) bereits keine Medikamente mehr ein, 20% (3/15) erhielten nur noch Naproxen, weitere 3 Patienten nahmen zusätzlich Sulfasalazin ein. Ein Patient (6%) bekam Naproxen in Kombination mit Etanercept und einer alleinigen Therapie mit Adalimumab.

Tab. 4: Klinische Eigenschaften der Studienpatienten mit CNO

Patient	Sex	Krankheitsverlauf					Untersuchungszeitpunkt			
		Alter bei Diagnose	Anzahl betroffener Knochen	Betroffene Knochen	Komorbiditäten/ Probleme	Therapie vor der Untersuchung	Alter	Therapie	KR	RR
1	W	12y	6	AC-Gelenk, Tibiae, Femura	Psoriasis	NSAR	14y	NSAR	nein	nein
2	M	14y	7	Wirbelsäule (Th4), Femura, Tibiae, Humeri	Akne	NSAR, Sulf	16y	NSAR, Sulf	ja	nein
3	W	11y	8	Tibia, Femura, Rippe 5-7, Wirbelsäule (Th5-6)	Skoliose	NSAR, Sulf, Pam	14y	NSAR, Sulf	nein	nein
4	W	13y	6	Rippe 1 und 4, Wirbelsäule (Th4, Th6, Th7, Th11)	Skoliose	NSAR, ETA, Sulf, Pam	16y	NSAR, ETA	ja	nein
5	W	9y	2	Talus, Tibia	-	NSAR	16y	keine	ja	ja
6	W	11y	10	Wirbelsäule (L2, S1), Acetabula, Femura, Tibiae, Ossa metatarsalia III	M. Crohn, Asthma	NSAR, Sulf	14y	NSAR, Sulf	ja	nein
7	W	7y	10	Wirbelsäule (Th7), Os sacrum, Os pubis, Acetabulum, Femur, Os metatarsale II, IV, Kalkaneus, Tibiae, Os cuboideum	OA	NSAR	16y	keine	ja	ja
8	W	11y	5	Tibiae, Os sacrum, Ossa ilea	Skoliose, Asthma	NSAR, Sulf	14y	keine	ja	ja
9	W	10y	9	Wirbelsäule (C6, Th2, Th8, L1), Sternum, Os sacrum, Talus, Ossa metatarsalia	FSGS	NSAR, Sulf	18y	keine	ja	nein
10	W	11y	4	Tibia, Ossa frontales, Acetabulum	-	NSAR, Sulf	14y	NSAR, Sulf	nein	nein
11	W	12y	10	Femur, Acetabulum, Rippe 3 und 6, Wirbelsäule (Th4, Th9), Humeri, Kalkaneus, Ossa metatarsale II	Arthritis	NSAR	16y	keine	ja	nein
12	M	12y	10	Femura, Ossa ilia, Ossa ischiadica, Ossa metatarsalia I, Tibia, Fibula	M. Crohn, Asthma, atopische Dermatitis	Ada, NSAR, MTX	15y	Ada	ja	ja
13	M	14y	2	Os ilium, Kalkaneus	-	NSAR	15y	NSAR	nein	nein
14	W	8y	10	Femura, Talus, Kalkaneus, Os naviculare, Os metacarpale I, III, IV, Os capitatum, Os hamatum	Raynaud-Syndrom, Tendovaginitis	NSAR, Sulf	17y	keine	nein	ja
15	M	8y	8	Femura, Os pubis, Ossa metatarsalia, Kalkanei	Adipositas	NSAR, Sulf	17y	keine	ja	ja

Im linken Teil der Tabelle ist die Anamnese der Probanden bei Diagnosestellung bzw. der Krankheitsverlauf dargestellt, die rechte Hälfte (Untersuchungszeitpunkt) zeigt die klinischen Eigenschaften zum Zeitpunkt der Untersuchung. Sex: Geschlecht, W: weiblich, M: männlich, y= Jahre, C: zervikal, Th: thorakal, L: lumbal, S: sakral, AC: acromioclavicular, FSGS: Fokalsegmentierte Glomerulosklerose, OA: Oligoarthritis, Asthma: Asthma bronchiale, NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika, Sulf: Sulfasalazin, Pam: Pamidronat, ETA: Etanercept, Ada: Adalimumab, MTX: Methotrexat, KR: Klinische Remission, RR: radiologische Remission.

Die Gesundkontrollgruppe (HC) hatte zu 100% das gleiche Geschlecht wie das Patientenkollektiv und wich mit einem durchschnittlichen Alter von 15,9 Jahren (Range 13-17 Jahre) nicht signifikant von diesem ab. Auch von den gesunden Jugendlichen befanden sich elf noch in der Pubertät, vier waren bereits postpubertär.

Bezüglich der anthropometrischen Daten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen CNO-Patienten und Gesundkontrollen (s. Tab. 5). Keine der Gesundkontrollen litt an behandlungsbedürftigen Erkrankungen. Bei zwei Probanden war zuvor ein leichtes Asthma diagnostiziert worden, das keiner medikamentösen Therapie bedurfte, ein Teilnehmer litt unter einer Faktor-V-Leiden-Mutation, die sich jedoch ebenfalls nicht negativ auf die Gesundheit des Probanden auswirkte. Die Entzündungsparameter der beiden Gruppen wichen nicht signifikant voneinander ab.

Tab. 5: Beschreibung des Probandenkollektivs

	CNO-Patienten	HC	p-Wert
	Median [95% KI d. Median]	Median [95% KI d. Median]	(Wilcoxon- Test)
Alter (Jahre)	16 [14,7; 16,8]	15.8 [14,8; 17,1]	0,9341
KL Perz.	44 [22; 76]	63 [39; 90]	0,2123
KL Z-Score	-0,16 [-0,79; 0,69]	0,32 [-0,27; 1,27]	0,2524
KG Perz.	47 [34; 73]	43 [29; 73]	0,6287
KG Z-score	-0,07 [-0,40; 0,60]	-0,18 [-0,55; 0,61]	0,5995
BMI (kg/m²)	20,16 [18,61; 22,11]	18.65 [17,85; 65,50]	0,3303
BMI Perz.	57,9 [21; 69]	34,5 [15; 65]	0,6257
BMI Z-Score	0,2 [-0,8; 0,5]	-0,4 [-1,0; 0,4]	0,5416
<u>Laborparameter</u>			
CRP (mg/dl)	0,03 (0,02 0,12]	0,03 [0,00; 0,05]	0,1931
BSG (mm/1h)	9 [4; 14]	5 [4; 10]	0,1660
Leukozyten (x1000/μl)	7,01 [6,73; 9,54]	6,43 [5,00; 8,61]	0,2769

BMI= Body Mass Index, HC= Healthy Control, KG= Körpergewicht, KI= Konfidenzintervall, KL= Körperlänge, Perz. = angegeben in Perzentilen, CRP= C-reaktives Protein, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit

3.2 Ergebnisse der Fragebögen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Fragebögen aufgeführt. In den Kapiteln 3.3 Ergebnisse der Accelerometrie und 3.4 Ergebnisse der Spiroergometrie wird auf die Zusammenhänge zwischen diesen subjektiven Ergebnissen und denen der objektiven Messmethoden jeweils eingegangen.

3.2.1 Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Es konnten die Fragebögen aller 30 Probanden in die Wertung einbezogen werden. Die Auswertung des *CHAQ* ergab die folgenden Ergebnisse: In der Patientengruppe gaben drei Probanden Probleme im Alltag an, die einer milden Einschränkung entsprechen, eine Patientin litt unter moderaten Einschränkungen. Alle anderen Patienten erzielten unauffällige Ergebnisse. In der Kontrollgruppe gab kein Proband Einschränkungen im Alltag an. In der VAS berichteten acht von 15 (53%) Probanden der Patientengruppe von Schmerzen innerhalb der letzten Woche. Das Maximum lag bei sechs Punkten und wurde einmal angekreuzt. Je ein Jugendlicher vergab vier und fünf Punkte, zwei Punkte wurden dreimal ausgewählt, ein Punkt zweimal. Die restlichen sieben Probanden gaben keinerlei Schmerzen an.

In der Kontrollgruppe berichteten drei Jugendliche von Schmerzen: zwei vergaben jeweils einen Punkt, einer fünf Punkte auf der Skala.

Bei der Einschätzung des Gesundheitszustands innerhalb der letzten sieben Tage gaben 80% (12/15) der Patientengruppe Einschränkungen an. Das Maximum waren 4 Punkte auf der Skala und wurde zweimal angegeben. Zwei Probanden vergaben je vier Punkte, ebenfalls zwei drei Punkte. Am häufigsten wurden mit fünf Probanden zwei Punkte angekreuzt und drei vergaben jeweils einen Punkt. Bei den Gesundkontrollen gaben immerhin 33% (5/15) gesundheitliche Einschränkungen an. Das Maximum lag hier bei drei Punkten. Dreimal wurde ein Punkt ausgewählt, einmal zwei. Die oben aufgeführten Ergebnisse sowie die Zuordnung jedes Patienten zu seiner Kontrollperson sind in Abb. 3 dargestellt.

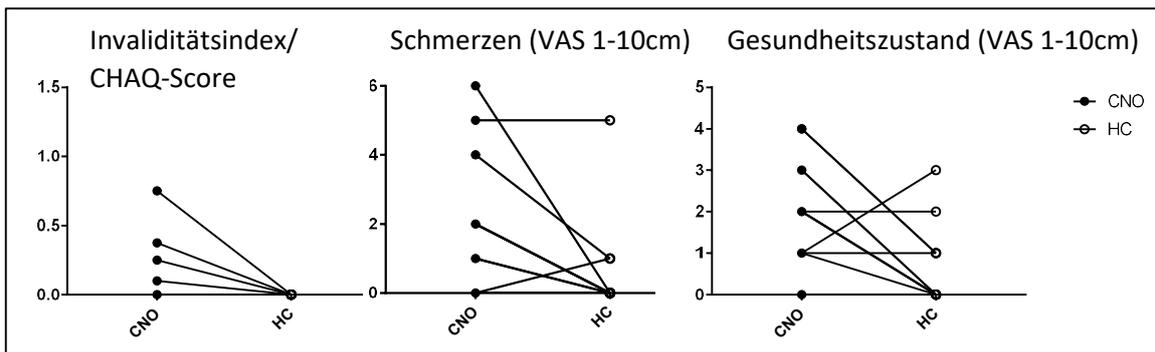


Abb. 3: Darstellung der Ergebnisse des CHAQ im direkten Vergleich zwischen CNO-Patienten und deren Kontrollgruppe. Entlang der y-Achse ist die erzielte Punktzahl, auf der x-Achse CNO- und HC-Probanden im Vergleich dargestellt. Die gematchten Paare sind miteinander verbunden.

Die Mediane der Kategorien *Ergebnis/CHAQ-Score* (Invaliditätsindex), *Schmerzen*, *Gesundheitszustand* sind ergänzend in Tab. 6 aufgeführt. In der Kategorie *Gesundheitszustand* gaben die Patienten einen signifikant höheren Wert, also einen schlechteren Gesundheitszustand an, als die Kontrollgruppe. Außerdem gaben an CNO erkrankte Teilnehmer einen leicht erhöhten Wert bei *Schmerzen* an. Der Wert lag mit einem Punkt auf der VAS allerdings relativ niedrig und wich nicht signifikant von dem der Kontrollgruppe (0 Punkte) ab. Der *Invaliditätsindex* war bei beiden Gruppen gleich hoch.

Tab. 6: Ergebnisse des CHAQ

	CNO n=15	HC n=15	p-Wert
	Median [95% KI d. Median]	Median [95% KI d. Median]	(Wilcoxon-Test)
Ergebnis/CHAQ-Score (Invaliditätsindex)	0 [0;0,1]	0 [0; 0]	0,125
Schmerzen (VAS 0-10 cm)	1 [0; 2]	0 [0; 0]	0,133
Gesundheitszustand (VAS 0-10 cm)	2 [1; 3]	0 [0; 1]	0,011*

3.2.2 Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 3.0 und 4.0)

Bei der Auswertung des PedsQL 3.0 ergaben sich die in Tab. 7 aufgeführten Werte. In der Gruppe der Gesundkontrollen machte ein Proband keine Angaben in den Kategorien *Sorgen* und *Sich mitteilen* des PedsQL 3.0. Entsprechend konnten hier nur 14 Antworten der Kontrollgruppe in die Wertung eingehen. In den anderen Kategorien wurden alle Fragen korrekt ausgefüllt und es konnten alle 30 Antworten berücksichtigt werden. In

den Kategorien *Schmerzen*, *Sorgen/ Zweifel* und *Sich mitteilen* ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen erkrankten und gesunden Jugendlichen: die CNO-Patienten gaben hier

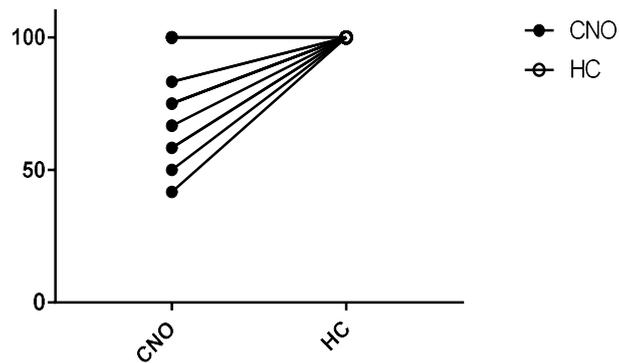


Abb. 4: Kategorie *Sorgen* des PedsQL 3.0, CNO-Patienten und Kontrollgruppe im Vergleich

deutlich mehr Beschwerden an, was zu einer signifikant erniedrigten Gesamtpunktzahl in der Auswertung führte. Der größte Unterschied ($p=0,001$) war in der Kategorie *Sorgen/ Zweifel* festzustellen (siehe auch Abb. 4). Dort lag der Median mit 75 Punkten auch deutlich unter dem der anderen Kategorien. Knapp nicht signifikant unterschieden sich die Ergebnisse der Kategorie *Alltagsdinge*. Unter *Behandlung* gab es nahezu keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tab. 7: Auswertung des PedsQL 3.0

	CNO n=15	HC n=15	p-Wert	
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	(Wilcoxon-Test)	
Schmerzen	81,3 [68,8; 93,8]	93,8 [81,3; 100]	0,046	*
Alltagsdinge	100 [95; 100]	100 [100; 100]	0,063	
Behandlung	92,9 [78,6; 100]	92,9 [82,1; 100]	0,909	
Sorgen	75 [58,3; 100]	100 [100; 100]	0,001	***
Sich mitteilen	91,7 [66,7; 100]	100 [91,7; 100]	0,025	*

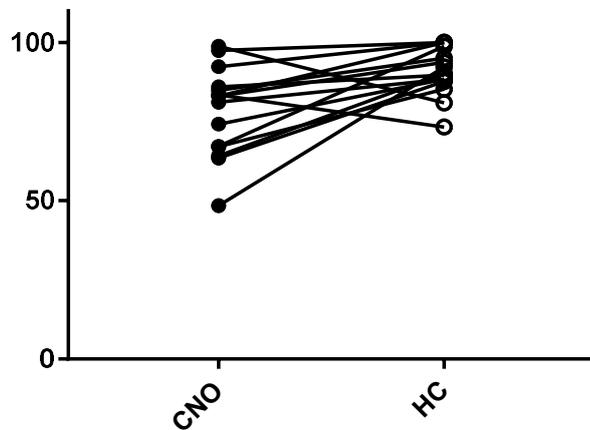
In der Kategorie *Schmerzen* lagen die Werte bei den Erkrankten zwischen 50,0 und 100 Punkten (HC: 75-100 Punkte), zwischen 80 und 100 Punkte wurden in der Kategorie *Alltagsdinge* erreicht (HC: 100 Punkte). In der Kategorie *Behandlung* variierten die Ergebnisse zwischen 64,3 und 100 Punkten (HC: 53,5-100 Punkte). Der niedrigste Wert in der Kategorie *Sorgen* lag bei 41,7 Punkten, die Höchstpunktzahl waren hier 100 Punkte (HC: 100 Punkte). Der niedrigste Wert wurde in der Kategorie *Sich mitteilen* angekreuzt: er lag bei nur 33,3 Punkten. Höchstwert waren auch hier 100 Punkte (HC: 83,3-100 Punkte).

Im PedsQL 4.0 ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der HC- und der Patientengruppe in der Gesamtpunktzahl und den Kategorien *Gesundheit und Aktivitäten* und *Schule* (s. Tab. 8 und Abb. 5). Auch hier erreichten die Patienten deutlich weniger Punkte in der Auswertung, gaben also mehr Probleme an. Den größten Unterschied gab es dabei bei *Gesundheit und Aktivität* (78,13 vs. 93,75 Punkte, $p=0,0084$).

Tab. 8: Auswertung des PedsQL 4.0

	CNO n=15	HC n=15	p-Wert	
	Median	Median	(Wilcoxon-	
	[95% KI d. Median]	[95% KI d. Median]	Test)	
Gesamtwert	82,97 [67; 86]	90,16 [88; 99]	0,0157	*
Gesundheit und Aktivität	78,13 [69; 94]	93,75 [91; 100]	0,0084	**
Stimmung/ Gefühle	75 [55; 95]	85 [75; 95]	0,1074	
Umgang mit anderen	95 [85; 100]	100 [90; 100]	0,1816	
Schule	75 [55; 85]	85 [80; 100]	0,0264	*

Bei dem Patientenkollektiv lag die niedrigste Gesamtpunktzahl bei 48,44 Punkten, das Maximum waren 98,75 Punkte. Der Median lag bei 82,97 und unterschied sich damit signifikant von dem der Gesundheitskontrollen (90,16). Das Minimum lag in dieser Gruppe bei 73,28 Punkten, das Maximum bei 100 Punkten.



Die Mediane und Signifikanzen der einzelnen Unterkategorien sind in Tab. 8 aufgeführt. Die niedrigsten

Abb. 5: Gesamtpunktzahl des PedsQL 4.0 im Vergleich zwischen CNO und HC

Ergebnisse der Patienten (Gesundkontrollen in Klammern) in den jeweiligen Sparten waren folgende Werte: In der Kategorie *Gesundheit und Aktivität* 43,74 Punkte (78,13 Punkte), *Stimmung und Gefühle* 45,00 Punkte (55 Punkte), *Umgang mit anderen* 30,00 Punkte (85 Punkte) und *Schule* 30 Punkte (60 Punkte). Als höchste Punktzahl wurden in jeder Kategorie von beiden Probandengruppen jeweils 100 Punkte erreicht.

3.2.3 Fragebogen zu Depression, Angst und Stress (DASS)

29 Fragebögen wurden korrekt ausgefüllt und konnten in die Studie einbezogen werden. Ein Proband aus der CNO-Gruppe füllte den Bogen nicht aus, weshalb nur 14 Bögen der Erkrankten in die Wertung eingeschlossen werden konnten. Bei der Auswertung des Fragebogens ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der CNO- und der HC-Gruppe, wie in Tab. 9 dargestellt.

Tab. 9: Auswertung des DASS (0= normal 1= leicht, 2= mittelgradig, 3= schwer, 4= extrem auffällig)

	CNO n=14	HC n=15	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	(Wilcoxon- Test)
Depression	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,5313

Stress	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,5313
Angst	0 [0; 2]	0 [0; 0]	0,3438

In der Gruppe der an CNO erkrankten Jugendlichen ergaben sich in der Kategorie *Depression* folgende Ergebnisse: bei einem Probanden (7%) ergaben sich Hinweise auf eine leichte Depression, bei zwei (14%) auf eine mittelmäßige und bei einem (7%) auf eine extrem schwere Depression. Bei den restlichen zehn Probanden (72%) waren die Ergebnisse normal.

In der Kontrollgruppe gab es ebenfalls bei einem Probanden (7%) Hinweise auf eine leichte und bei zwei (13%) auf eine mittelmäßige Depression. Schwere oder sehr schwere Depressionen kamen hier nicht vor. Zwölf Jugendliche (80%) erzielten normale Ergebnisse.

In der Kategorie *Stress* gaben 10 (72%) der kranken und 13 (87%) der gesunden Probanden normale Ergebnisse an. Bei drei Jugendlichen (21%) mit und zwei (13%) ohne CNO ergaben sich Anzeichen für leichtem Stress, während lediglich ein CNO-Patient (7%) angab, unter schwerem Stress zu stehen.

Hinweise auf Angst ergaben sich in der Kontrollgruppe lediglich bei einem Proband (7%). Er gab an, starke Angst zu haben. Die restlichen 14 (93%) erzielten unauffällige Ergebnisse.

Bei der Patienten-Gruppe gab es bei vier (29%) Teilnehmern Hinweise auf mittelmäßige Angst. Einer (7%) gab an, leichte Angst zu haben. Neun Probanden (64%) hatten normale Ergebnisse.

3.2.4 Auswertung des Aktivitätsfragebogens

Alle Teilnehmer füllten den Aktivitätsfragebogen korrekt aus, sodass alle 30 Bögen in die Wertung einbezogen werden konnten. In Tab. 10 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

Tab. 10: Auswertung des Aktivitätsfragebogens

	CNO n=15	HC n=15	p-Wert
	Median [95% KI d. Median]	Median [95% KI d. Median]	(Wilcoxon- Test)
Sport (h/Woche)	3 [0,5; 4,5]	3,5 [2; 1]	0,571
Sport (außerhalb eines Vereins)	1 [0; 1]	1 [0; 1]	0,4531

Sport im Verein	0 [0; 1]	1 [0; 2]	0,1250	
Teilnahme am Sportunterricht	2 [0; 2]	2 [2; 2]	0,0313	*
Probleme bei körperlicher Anstrengung	[0; 1]	0 [0; 1]	0,1094	
Raucher	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,5000	
Selbsteinschätzung körperlicher Fitness	2 [1; 2]	2 [2; 3]	0,0918	
Spaß beim Sport	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,9414	
LRC (4-Punkte-Auswertung)	2 [0; 2]	2 [1; 2]	0,2500	
7D-PAR: Sedentary Wochentag	11 [4,0;16,75]	8,5 [2,8;13,5]	0,2738	
7D-PAR: Sedentary Wochenende	10,75 [2,5;17,75]	10 [6,9;16,10]	0,7040	
7D-PAR: MVPA Wochentag	2,750 [0;7,5]	3 [0,8;6,4]	0,7037	
7D-PAR: MVPA Wochenende	1,25 [0;7,750]	1,5 [0;4,8]	0,6726	
<u>Visuelle Analogskala (0-10 cm)</u>				
Schmerzen in Ruhe: Häufigkeit	0 [0; 5]	0 [0; 1,5]	0,3008	
Schmerzen in Ruhe: Intensität	0 [0; 5]	0 [0; 1,5]	0,6875	
Schmerzen bei Belastung: Häufigkeit	5 [0; 6]	0,5 [0; 4]	0,0105	*
Schmerzen bei Belastung: Intensität	5 [0; 5]	0,5 [0; 4]	0,0508	
Einschränkungen bei körperlicher Aktivität im Vergleich zu anderen	2 [0; 5]	0 [0; 1,5]	0,0498	*
Erschöpfung nach körperlicher Belastung	5 [4; 7]	5 [2; 5,5]	0,1152	

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Probandengruppen ergaben sich bei der Teilnahme am Sportunterricht, bei der Häufigkeit von Schmerzen unter Belastung und bei der subjektiven körperlichen Einschränkung im Vergleich zu anderen.

Bei der Auswertung des LRC mittels 4-Punkte-Methode erreichte keiner der Teilnehmer ein hohes Aktivitätsniveau. Acht der kranken und zehn der gesunden Jugendlichen waren mittelmäßig aktiv. Wenig aktiv waren zwei Probanden mit CNO und drei gesunde Probanden. Ein sehr niedriges Aktivitätsniveau ergab sich bei fünf kranken Teilnehmern und zwei gesunden.

Die CNO-Patienten verbrachten an den Wochentagen zwischen vier und 17,5 Stunden in Ruhe und null bis 7,5 Stunden mit anstrengender bis sehr anstrengender Tätigkeit, am Wochenende waren es zwischen 1,5 und 20 Stunden in Ruhe und null bis 11,5 Stunden in MVPA. Im Vergleich zu Kontrollgruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede dazu. Hier wurden unter der Woche eine bis 13,5 Stunden inaktiv und zwischen 0,5 und sieben Stunden aktiv verbracht, am Wochenende waren es sechs bis 17 Stunden Ruhe und null bis sechs Stunden in MVPA.

Am Schulsport nahmen alle gesunden Jugendlichen und acht Erkrankte uneingeschränkt teil. Ein Patient nahm unter Einschränkungen teil, fünf waren vom Sportunterricht befreit. Die Patientengruppe nahm also signifikant weniger am Schulsport teil. Unter den Probanden machten sieben mit CNO und fünf ohne CNO weniger als drei Stunden Sport pro Woche. Elf der Kontrollgruppen-Probanden und acht Teilnehmer der CNO-Gruppe machten außerhalb eines Vereins regelmäßig Sport, neun Gesunde und vier Kranke waren innerhalb eines Sportvereins aktiv.

Unter den CNO-Patienten befanden sich zwei aktive Raucher, alle anderen Probanden waren Nichtraucher.

Sieben Patienten vergaben Punkte von eins bis sechs (Skala von 1-10) in der Kategorie *Häufigkeit von Schmerzen in Ruhe*. Die Intensität der Schmerzen variierte hierbei von drei bis fünf auf der Skala. Bei den Gesundkontrollen waren es fünf Probanden mit einer Spannweite von 0,5 bis fünf von zehn Punkten (Intensität 0,5-6/10). Die CNO-Patienten berichteten signifikant häufiger von Belastungsschmerzen. Darunter litten neun gesunde Teilnehmer (Häufigkeit 0,5-5/10) mit einer Intensität zwischen 0,5 und 6 von 10 Punkten auf der Skala. Bei den kranken Jugendlichen gaben zwölf an, unter Schmerzen bei Belastung (Häufigkeit 0,5-9/10) mit einer Intensität von 1,5 bis sieben zu leiden.

Elf Patienten fühlten sich bei körperlicher Aktivität im Vergleich zu anderen Jugendlichen eingeschränkt (Range 1-6/10), fünf gesunde Probanden gaben dies auch an (Range 0,5-5/10). Probanden der CNO-Gruppe fühlten sich signifikant stärker eingeschränkt als die

Kontrollgruppe. Nach der körperlichen Belastung gaben alle kranken (Range 0,5-8) und 13 gesunde (Range 2-7,5/10) Teilnehmer an, erschöpft zu sein.

3.3 Ergebnisse der Accelerometrie

Für die Auswertung der Bewegungssensoren standen die Daten von 29 der 30 Probanden zur Verfügung. Ein Proband aus der Kontrollgruppe trug den Bewegungssensor insgesamt weniger als einen Tag und musste daher aus der Wertung ausgeschlossen werden. Im Mittel trugen die Probanden die Sensoren 5,4 Tage unter der Woche und 2,3 Tage am Wochenende bei einer mittleren Gesamttragezeit von 7,5 Tagen mit einer mittleren Tragezeit von 13,5h pro Tag. Die Zeit, die in den jeweiligen Aktivitätsstufen verbracht wurde, ist in Tab. 11 dargestellt.

Tab. 11: Auswertung der Accelerometrie (Angaben in % der Zeit, die während der Tragezeit im jeweiligen Aktivitätslevel verbracht wurde)

	CNO n=15	HC n=14	p-Wert
	Median [95% KI d. Median]	Median [95% KI d. Median]	(Wilcoxon Test)
Ruhe	66 [62; 72]	69 [60; 78]	0,6257
Leichte körperliche Aktivität	25 [21; 27]	23 [18; 29]	0,8077
Mittlere körperliche Aktivität (MPA)	7 [7; 8]	7 [5; 10]	0,9515
Starke körperliche Aktivität (VPA)	1 [0; 2]	1 [1; 2]	0,6587
Mittlere und starke körperliche Aktivität (MVPA)	9 [7; 10]	9 [6;12]	0,8077

Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der körperlichen Aktivität im Alltag zwischen den beiden Probandengruppen festgestellt werden.

Die Probanden, die an CNO erkrankt waren, verbrachten zwischen 58 und 80 Prozent ihrer Zeit in Ruhe. 15 bis 30 Prozent ihrer Zeit nutzten sie für leichte körperliche Aktivität, fünf bis zwölf Prozent für mittlere und null bis zwei Prozent für starke körperliche Aktivität. Fasst man mittlere und starke Aktivität zusammen (MVPA), machte dieser Anteil fünf bis 14% der durchschnittlichen täglichen Aktivität aus.

Bei den gesunden Teilnehmern nahm die Zeit in Ruhe zwischen 56 und 82% ein, während sie acht bis 33% mit leichten und vier bis elf Prozent mit mittlerer körperlicher Aktivität verbrachten. Sehr anstrengende Tätigkeiten betrieben sie in null bis vier Prozent ihrer Zeit. Für den Anteil in MVPA ergeben sich damit vier bis 14 Prozent.

In Tab. 12 wurden die Ergebnisse der Accelerometrie mit denen der Fragebögen korreliert. Ein signifikanter positiver Zusammenhang konnte hierbei zwischen der Kategorie *Schmerzen* des PedsQL 3.0 und der Zeit in starker körperlicher Aktivität (VPA) festgestellt werden. Probanden, die viel Zeit mit anstrengenden Tätigkeiten verbrachten, erreichten also auch eine hohe Punktzahl im PedsQL 3.0. Sie gaben hier dementsprechend wenige Beschwerden an. Außerdem korrelierte das Aktivitätslevel negativ mit der Intensität der Schmerzen in Ruhe und der Häufigkeit und Intensität von Schmerzen bei Belastung. Die Schmerzen in Ruhe korrelieren zudem mit der Zeit in MVPA und zeigten eine Tendenz zu einem Zusammenhang mit der in MPA ($p=0,0914$). Auch die Intensität der Schmerzen bei Belastung und die Zeit in MVPA wiesen einen Zusammenhang auf, der ebenfalls knapp nicht statistisch signifikant war ($p=0,0699$). Hieraus geht hervor, dass Teilnehmer, die über starke und häufige Schmerzen klagten, weniger Zeit mit Aktivitäten verbrachten, die mittelmäßig bis stark anstrengend waren. Auffällig war zudem, dass ein positiver Zusammenhang zwischen der Aktivität im Sportverein sowie ein negativer bei der Erschöpfbarkeit nach sportlicher Aktivität und der in MPA verbrachten Zeit bestand. Dieser war jedoch knapp nicht statistisch signifikant ($p(\text{Sportverein})=0,0895$, $p(\text{Erschöpfbarkeit})=0,0866$). Damit scheinen Probanden, die in einem Sportverein organisiert sind, aktiver zu sein, während solche, die einen höheren Erschöpfungsgrad nach anstrengenden Tätigkeiten angaben, eher weniger aktiv zu sein scheinen. Zwischen allen anderen Ergebnissen der Fragebögen - insbesondere auch dem 7D-PAR- und Ergebnissen der Accelerometer konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Der Übersichtlichkeit halber sind in Tab. 12 nur die Korrelationen in Fragebögen mit relevanten Ergebnissen dargestellt.

Tab. 12: Spearman-Korrelation zwischen Accelerometrie-Ergebnissen und Ergebnissen der Fragebögen

	MPA		VPA		MVPA	
	r	p	r	p	r	p
<u>PedsQL3.0</u>						
Schmerzen	0,4409	0,1000	0,6158	0,0166*	0,4518	0,0922
Alltagsdinge	-0,0831	0,7683	0,2345	0,3977	-0,0533	0,8519
Behandlung	0,2405	0,3879	0,1294	0,6431	0,1093	0,6961
Sorgen	-0,2642	0,3414	-0,1549	0,5787	-0,3243	0,2366
Sich mitteilen	-0,3546	0,1947	-0,0151	0,9594	-0,3640	0,1811
<u>Aktivitätsfragebogen</u>						
Sport (h/Woche)	0,2736	0,3237	0,3240	0,2369	0,2772	0,3143
Sport außerhalb Verein	0,0928	0,7422	0,0928	0,7789	0,0619	0,8665
Sport im Verein	0,4536	0,0895	0,2094	0,4894	0,3838	0,1773
Teilnahme Sportunterricht	-0,1938	0,4888	-0,1485	0,5957	-0,2804	0,3088
Ruhschmerz: Häufigkeit	-0,1629	0,5619	-0,4130	0,1264	-0,2443	0,3763
Ruhschmerz: Intensität	-0,5330	0,0914	-0,7036	0,0212*	-0,7036	0,0212*
Belastungsschmerz: Häufigkeit	-0,1999	0,4749	-0,5961	0,0209*	-0,2407	0,3853
Belastungsschmerz: Intensität	-0,4778	0,1162	-0,7638	0,0046**	-0,5456	0,0699
Einschränkungen im b. körperl. Aktivität im Vergleich zu anderen	-0,0561	0,8427	-0,1302	0,6412	-0,0271	0,9249
Erschöpfung nach Belastung	-0,4573	0,0866	-0,3006	0,2743	-0,4195	0,1204

(r= Spearman-Rangkorrelationskoeffizient, p= Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art, MPA= mittlere körperliche Aktivität, VPA= starke körperliche Aktivität, MVPA= mittlere und starke körperliche Aktivität, VAS= visuelle Analogskala)

3.4 Ergebnisse der Spiroergometrie

Es nahmen alle 30 Probanden an der Spiroergometrie teil. Kein Test musste vorzeitig abgebrochen werden und alle Teilnehmer erzielten nach den unter 2.2.4 *Erfassung der aeroben Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie* definierten Kriterien maximale Testergebnisse bei auch subjektiv empfundener kompletter Erschöpfung.

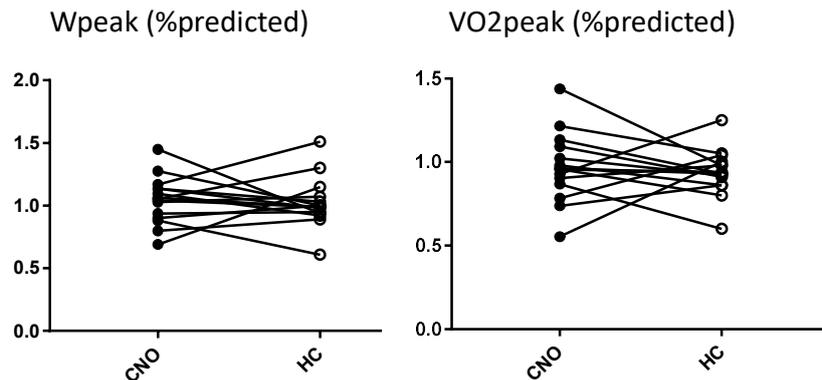


Abb. 6: Maximale erreichte Wattzahl (*Wpeak*, links) und maximale Sauerstoffaufnahme (*VO₂peak*, rechts) in Prozent des berechneten Solls von CNO-Patienten und Kontrollgruppe im Vergleich

Abnormale Werte erreichten vier CNO-Patienten und sieben Gesundkontrollen. In Abb. 6 sind die Ergebnisse der beiden Vergleichsgruppen dargestellt. Abnormal waren folgende Ergebnisse: In der Patientengruppe konnten zwei Probanden weder eine Wattzahl erreichen, die über 93% des vorhergesagten Wertes lag (69% und 79%), noch mehr als 82% des berechneten VO_2 peak erlangen (78% und 73%). Ein Patient erreichte nur 55% des berechneten VO_2 peak und ein weiterer konnte nur 88% der berechneten *Wpeak* leisten.

In der Gesundkontrollgruppe erreichte ein Proband weder die Grenze für eine unauffällige Wattzahl (61% des Solls), noch eine unauffällige maximale Sauerstoffaufnahme (60% des Solls). Zwei Probanden hatten nur eine auffällige erreichte Wattzahl (92 und 89%), bei zwei weiteren lag die maximal erreichte Herzfrequenz mehr als 15 Schläge unter der als maximal berechneten (178 und 173 von 195 bpm) und ein Proband erreichte nur 80% der maximal berechneten Sauerstoffaufnahme.

Alle anderen Teilnehmer erreichten normale Ergebnisse. Bei Erreichen des maximalen Wattzahl, der maximalen Herzfrequenz und der maximalen Sauerstoffaufnahme gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Jugendliche mit CNO brachen den Test jedoch bei einem signifikant niedrigeren respiratorischen Quotienten ab. In Tab. 13 sind die Ergebnisse dargestellt.

Tab. 13: *Ergebnisse der Spiroergometrie*

	CNO n=15	HC n=15	p-Wert
	Median [95% KI d. Median]	Median [95% KI d. Median]	(Wilcoxon-Test)
Wpeak (%)	105,5 [90; 113,6]	99 [94; 107]	0,8040
HFpeak (%)	95,08 [93,33; 100]	98 [93; 101]	0,6387
V_{O2}peak (%)	95,72 [86,77; 109,2]	93 [86; 100]	0,7197
RQpeak	1,14 [1,08; 1.17]	1.17 [1,14; 1,19]	0,0488*

In Tab. 14 werden die Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der Spiroergometrie und denen der Fragebögen mittels Spearman-Korrelation dargestellt. Es zeigten sich signifikante Gemeinsamkeiten zwischen der maximal erreichten Herzfrequenz und der Kategorie *Schmerzen* des PedsQL 3.0 ($r=0,6429$, $p=0,0097$) sowie der Häufigkeit der Schmerzen in Ruhe ($r=-0,5946$, $p=0,0219$) und unter Belastung ($r=-0,5724$, $p=0,0277$). Auffällig, wenn auch nicht statistisch signifikant, war in diesem Zusammenhang auch die Intensität der Schmerzen in Ruhe ($r=-0,5569$, $p=0,0841$) und unter Belastung ($r=-0,5617$, $p=0,0604$).

Daraus geht hervor, dass die Probanden, die eine höhere Herzfrequenz erzielten und sich damit möglicherweise mehr anstregten, weniger über Schmerzen klagten (sowohl im PedsQL, in der VAS, als auch – nicht signifikant- im CHAQ) und weniger unter Stress zu stehen scheinen.

Die maximale Sauerstoffaufnahme korrelierte signifikant positiv mit der der Kategorie *Behandlung* des PedsQL 3.0. Probanden, die Probleme während ihrer Behandlung angaben (z.B. Schmerzen oder Angst), waren also auffällig oft bereits bei niedrigerer

Sauerstoffaufnahme ausbelastet.

Patienten, die im 7D-PAR angaben, sich am Wochenende wenig mit anstrengenden oder sehr anstrengenden Tätigkeiten zu beschäftigen, erzielten zudem einen signifikant höheren RQpeak. Es gab keinen Zusammenhang zwischen den Testergebnissen und dem Alter und Geschlecht, sowie Erkrankungsbeginn und -dauer der Patienten.

Tab. 14: Spearman-Korrelation zwischen den Ergebnissen der Spiroergometrie und den Ergebnissen der Fragebögen

Spearman- korrelation	Wpeak		HFpeak		Vo ₂ peak		RQpeak	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<u>CHAQ</u>								
Ergebnis (Invaliditätsindex)	0,5042	0,0573	-0,4217	0,1175	0,3208	0,2465	-0,2110	0,4490
Schmerz	0,1778	0,5219	-0,4897	0,0639	0,2573	0,3507	-0,0020	0,996
Gesundheitszustand	-0,2496	0,3669	-0,0849	0,7636	-0,1817	0,5141	0,0764	0,7851
<u>PedsQL3.0</u>								
Schmerzen	0,0929	0,7407	0,6429	0,0097**	0,2040	0,4624	-0,1270	0,6487
Alltagsdinge	-0,0533	0,8519	0,4190	0,1201	-0,0981	0,7279	0,0577	0,8383
Behandlung	0,4045	0,1350	0,1841	0,5113	0,5775	0,0267*	-0,0890	0,7484
Sorgen	0,3480	0,2026	-0,1264	0,6535	0,1239	0,6579	-0,0040	0,9908
Sich mitteilen	0,1283	0,6458	0,3280	0,2326	0,1509	0,5879	0,0378	0,8930
<u>Aktivitätsfragebogen</u>								
Spaß beim Sport	0,2031	0,4636	0,1333	0,6358	0,3291	0,2289	-0,5110	0,0537
7D-PAR: Sedentary	-0,4960	0,0601	0,0773	0,7929	0,3234	0,2593	0,3308	0,2481
Wochentag								
7D-PAR: Sedentary	-0,4620	0,0830	-0,3157	0,2716	-0,3586	0,2080	0,5303	0,0511
Wochenende								
7D-PAR: MVPA	0,2691	0,3322	-0,0861	0,7697	-0,0803	0,7850	-0,4310	0,1236
Wochentag								
7D-PAR: MVPA	0,3543	0,1951	0,1455	0,6198	0,4073	0,1483	-0,5580	0,0381*
Wochenende								
Ruheschmerz: Häufigkeit	0,2365	0,3920	-0,5946	0,0219*	0,1609	0,5631	0,1759	0,5255

Ruheschmerz:	0,3838	0,2500	-0,5569	0,0841	0,1706	0,6303	0,0534	0,8848
Intensität								
Belastungsschmerz:	0,0407	0,8866	-0,5724	0,0277*	-0,1148	0,6826	-0,2490	0,3665
Häufigkeit								
Belastungsschmerz:	0,3537	0,2591	-0,5617	0,0604	0,1467	0,6490	-0,4240	0,1699
Intensität								
Erschöpfung nach Belastung	0,0288	0,9200	-0,3747	0,1680	-0,0864	0,7586	0,1616	0,5615

(r= Spearman-Rangkorrelationskoeffizient, p= Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art, Wpeak= maximal erreichte Wattzahl, HFpeak= maximal erreichte Herzfrequenz, VO2-peak= maximal erreichte Sauerstoffaufnahme)

3.5 Ergebnisse der Patienten in Remission versus Patienten nicht in Remission

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse der an CNO erkrankten Probanden, die sich in kompletter Remission befinden, mit denen derer, die nicht in Remission waren, verglichen werden. Die statistisch relevanten Ergebnisse sind in Tab. 15 dargestellt. Nicht aufgelistete Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

Tab. 15: Ergebnisse der Patienten in kompletter Remission vs. Patienten nicht in Remission

	Komplette Remission (n=4)	Keine Remission (n=11)	p-Wert
	Median [95% KI d. Median]	median [95% KI d. Median]	(Mann-Whitney Test)
CHAQ			
Ergebnis (Invaliditätsindex)	0 [0; 0,25]	0 [0; 0,75]	0,8791
Schmerz	0 [0; 2]	3 [0; 6]	0,0454*
Gesundheitszustand	1 [0; 2]	3 [2; 4]	0,0278*
PedsQL3.0			
Schmerzen	81,3 [68,8; 93,8]	71,9 [50,0; 87,5]	0,2659
Alltagsdinge	100 [85; 100]	97,5 [85; 100]	0,7033
Behandlung	92,9 [75; 100]	83,9 [67,9; 100]	0,4205
Sorgen	83,3 [58,3; 100]	62,5 [50,0; 75,0]	0,0601

Sich mitteilen	100 [66,7; 100]	79,15 [33,3; 100]	0,3582
<u>Aktivitätsfragebogen</u>			
Sport (h/Woche)	4,50 [1,5; 6]	0,25 [0; 2]	0,0183*
Sport außerhalb Verein	1 [0; 1]	0 [0; 1]	0,2821
Sport im Verein	0 [0 ;1]	0 [0; 0]	0,2747
Teilnahme am	2 [0; 2]	0 [0; 2]	0,1692
Sportunterricht			
LRC (4-Punkte-	2 [0; 2]	0 [0; 1]	0,0183*
Auswertung)			
Belastungsschmerz:	5 [0; 6]	6 [5; 9]	0,0799
Häufigkeit			
Belastungsschmerz:	5 [0; 5,5]	5 [5; 5]	0,5364
Intensität			

Die Probanden der Patientengruppe, die sich zum Untersuchungszeitpunkt bereits in kompletter Remission befanden, klagten im CHAQ signifikant seltener über Schmerzen (auch in der VAS wurden deutlich weniger Schmerzen bei Belastung angegeben. Das Ergebnis war jedoch knapp nicht signifikant) und schätzten ihren Gesundheitszustand besser ein als die Probanden, die noch unter akuten Beschwerden litten. In der Kategorie *Sorgen* ließ sich ein leichter Unterschied feststellen (wenn auch nicht signifikant), der darauf hindeutete, dass sich Patienten, die noch an der Erkrankung litten, häufiger Sorgen machten, als die in Remission befindlichen.

Beim Vergleich des LRC-Ergebnisses fiel auf, dass sich die in Remission befindliche Gruppe auf einem signifikant höheren Aktivitätsniveau bewegte und außerdem signifikant mehr Sport pro Woche betrieb.

In der objektiven Fitness- und Aktivitätsmessung konnten interessanterweise keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Auffällig war jedoch, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Patienten in kompletter Remission und einem im CHAQ angegebenen schlechten Gesundheitszustand ($r=0,6415$, $p=0,01$, Spearman-Korrelation) gab. Patienten, die also

keinerlei Beschwerden mehr hatten gaben dennoch einen schlechten subjektiven Gesundheitszustand an. Dieselbe Gruppe klagte zudem auch über signifikant mehr Schmerzen ($r=-0,588$, $p=0,0211$, Spearman-Korrelation) und Sorgen ($r=-0,5384$, $p=0,0384$). Auch nahmen die in Remission befindlichen Jugendlichen signifikant wenig am Sportunterricht teil ($r=-0,5704$, $p=0,0264$) und gab an, am Wochenende viel Zeit in Ruhe ($r=0,6088$, $p=0,0208$) und wenig mit anstrengenden bis sehr anstrengenden Tätigkeiten ($r=-0,5558$, $p=0,044$) zu verbringen. Im DASS gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem hohen Stresslevel und kompletter Remission ($r=0,5266$, $p=0,0437$). Da lediglich vier Probanden in kompletter Remission und ohne medikamentöse Therapie waren, sind diese Ergebnisse jedoch mit Vorsicht zu betrachten und sollten an einer größeren Gruppe erneut getestet werden.

4 Diskussion

4.1 Beurteilung der Ergebnisse

Ziel dieser Studie war es, die körperliche Aktivität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von Jugendlichen mit CNO mit der gesunderer Jugendlicher zu vergleichen. Ein Drittel der Patientengruppe war komplett in Remission, ein weiteres hatte zumindest keine klinischen Beschwerden mehr und zeigte einen sehr positiven Verlauf der Erkrankung.

4.1.1 Beurteilung der Ergebnisse der Fragebögen

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beantworteten alle Teilnehmer verschiedene Fragebögen zu ihrer Aktivität, dem alltäglichen Leben und ihrer Stimmung. Die Auswertung der Fragebögen ergab eine signifikant schlechtere HRQoL bei den Jugendlichen mit CNO im Vergleich zu den Gesunden.

Insbesondere die Angaben des PedsQL 3.0 der beiden Gruppen unterschieden sich signifikant: Hier erzielten die CNO-Patienten deutlich niedrigere und damit schlechtere Werte. Nicht nur die Kategorien *Schmerzen*, *Alltagsdinge* und *Kommunikation* waren hier auffällig, sondern vor allem und mit Abstand am deutlichsten auch die Kategorie *Sorgen*. Der PedsQL 4.0 zeigte ebenfalls deutlich schlechtere Werte bei der Patientengruppe bezüglich der Gesamtwertung, *Gesundheit und Aktivität* und in der *Schule*. Auch hier gaben die erkrankten Jugendlichen signifikant mehr Probleme im Alltag an, als ihre gesunden Freunde.

Diese beiden Fragebögen (PedsQL 3.0 Rheuma-Modul und 4.0 Generisches Modul) haben sich als sensitive Messmethode mit hoher Validität und Reliabilität zur Quantifizierung der Schwere einer Erkrankung und deren Verlauf bei JIA bewährt, wurden nach aktuellem Wissenstand aber noch nicht zur Befragung von CNO-Patienten benutzt. Laut Varni et al. [65] liegt der minimale klinisch bedeutsame Unterschied (minimal clinically important difference, MCID) bei 4,4 Punkten. Dies bedeutet, dass eine optimale HRQoL vorliegt, wenn die erreichte Punktzahl nicht mehr als einen MCID unter

der durchschnittlichen Gesamtpunktzahl des PedsQL 4.0 von gesunden Jugendlichen liegt.

In dieser Studie lag dieser Wert bei den Gesundkontrollen im Durchschnitt bei 90 Punkten (bei Varni et al. 83), womit ein Wert unter 85,6 Punkten (bei Varni et al. 78,6) als suboptimal definiert wird. Die Patientengruppe erreichte in dieser Studie durchschnittlich 83 Punkte und lag damit im Bereich einer suboptimalen Lebensqualität. Vergleicht man das Ergebnis jedoch mit anderen Studien dieser Art [65, 66], in denen die Werte der kranken Teilnehmer zum Teil um zwei bis drei MCIDs unter dem Grenzwert lagen, scheint die Abweichung in dieser Studie eher gering.

40% der untersuchten CNO-Patienten (6/15) hatten einen Gesamtwert von unter 75 im PedsQL 4.0 bei bereits fünfjähriger Erkrankungsdauer. Zwei dieser Patienten befanden sich dabei inzwischen in kompletter Remission, jeweils einer in klinischer oder radiologischer Remission und zwei waren weder in klinischer, noch radiologischer Remission. Auffällig war vor allem der Zusammenhang zwischen einem hohen Schmerz- und Sorgenniveau und den Patienten in kompletter Remission.

Verschiedene Studien [65, 66] zur HRQoL bei JIA zeigten ein ähnliches Ergebnis: Patienten, die eine JIA neu diagnostiziert bekamen, gaben zunächst eine schlechtere HRQoL an. Mit der Zeit besserte sich dies und die Ergebnisse des PedsQL näherten sich nach drei Jahren rheumatologischer Betreuung wieder an die der Gesundkontrollen an. Laut Listing et al. [66] gab nach drei Jahren der Behandlung noch ein Viertel der Patienten eine reduzierte Lebensqualität an. Negative Auswirkungen auf die HRQoL im Verlauf der Erkrankungen hatten bei JIA chronische Schmerzen, langfristig hohe Krankheitsaktivitätslevel, familiäre Belastung und funktionelle Einschränkungen [66-68]. Nach aktuellem Kenntnisstand unklar bleibt jedoch, warum auch Patienten mit inaktiver JIA trotzdem weiterhin über eine reduzierte Lebensqualität klagen [67].

Im CHAQ, der zur Messung des funktionellen Status in der pädiatrischen Rheumatologie weit verbreitet ist und als valide, zuverlässig und sensitiv für JIA gilt, lag das Ergebnis für die untersuchten CNO-Patienten bei null (= keine Einschränkungen). Dies entspricht

auch den früheren Ergebnissen von Beck et al. [9] bei CNO-Patienten, die über ein Jahr behandelt wurden.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug in dieser Kohorte mehr als fünf Jahre und jeweils ein Drittel befand sich in kompletter oder klinischer Remission. Es ist jedoch bekannt [9], dass Patienten mit CNO - im Vergleich zur JIA- bei Diagnosestellung deutlich höhere und damit schlechtere CHAQ-Werte erzielen. Die VAS am Ende dieses Fragebogens ergab in der Kategorie *Gesundheitszustand* mit einem Median von zwei zwar ein signifikant schlechteres Ergebnis als bei der Kontrollgruppe, dies gilt aber dennoch als moderat.

Im LRC war vor allem die mangelnde Teilnahme am Sportunterricht bei CNO-Patienten signifikant auffällig. Diese Erkenntnis lässt darauf schließen, dass einige Patienten auch nach Abklingen der knöchernen Inflammation noch weiterhin unter Einschränkungen zu leiden scheinen. Dies ist vermutlich vor allem auf neuropsychologische Einflussfaktoren und weiterhin bestehende Schmerzen zurück zu führen. Die signifikant erhöhten Werte in der Kategorie *Schmerzen* des PedsQL 3.0 scheint dies zu bestätigen, auch wenn sich dies im CHAQ nicht widerspiegelt (Schmerzniveau 1 in der VAS).

Silber et al. [69] veröffentlichten vor kurzem eine Studie, die den negativen Einfluss der CNO auf das tägliche Leben enthüllte. Betroffen waren insbesondere familiäre Beziehungen, Freundschaften und der Einfluss auf das Berufsleben bzw. die Schule. Nahezu alle befragten Probanden wünschten sich mehr Informationen zur Erkrankung (98%) und deren Prognose (91%). 82% wünschten sich mehr praktische Tipps im Umgang mit der Erkrankung. Diese Erkenntnisse machen deutlich, wie dringend sich Patienten eine bessere psychosoziale Unterstützung im Sinne einer speziellen Beratungs- und Betreuungsstelle oder psychologischen Beratung wünschen. Die verwendeten Fragebögen könnten dabei geeignet sein, ebensolche Defizite aufzudecken und durch gezielte Beratung zukünftig zu beheben.

4.1.2 Beurteilung der Ergebnisse der Accelerometrie

Um die körperliche Aktivität im Alltag der Jugendlichen valide objektiv messen zu können, sollten alle Jugendlichen die Accelerometer für sieben Tage tragen [70]. Wichtig

war hierbei, dass sie nicht nur während der Woche, sondern auch mindestens einen Tag am Wochenende getragen wurden. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den kranken und den gesunden Jugendlichen gefunden werden.

Die Teilnehmer trugen die Bewegungssensoren auf ihrer rechten Hüfte. Es ist bekannt [71], dass vor allem Bewegungen, die nur den Oberkörper einschließen, damit unterschätzt werden. Dennoch ist diese Trageweise durch ihre Position in der Körpermitte die am meisten verbreitete und empfohlene [72], weshalb sie auch im Rahmen dieser Studie ausgewählt wurde.

Die Sensoren der Accelerometer messen die Beschleunigung in Counts per Minute in drei Ebenen. Diese wurden dann in verschiedene Aktivitätsniveaus aufgeteilt. Leider gibt es bisher keine Erfahrungswerte für diese Niveaus bei Jugendlichen mit CNO. Es wurden daher die von Troiano für gesunde Jugendliche empfohlenen Grenzwerte [54] verwendet. Da diese Werte individuell für jede Altersstufe angepasst waren und für Patienten und Kontrollen gleichermaßen verwendet wurden, sollte so eine gute Vergleichbarkeit der beiden Gruppen gewährleistet sein. Das Gleiche gilt auch für die Tragezeiträume. Zwar kamen die Probanden über ein gesamtes Jahr verteilt zur Untersuchung, es wurde jedoch darauf geachtet, dass die jeweiligen Studienpaare die Sensoren auch in etwa im selben Zeitraum trugen – also zum Beispiel auch in den Schulferien, in denen das Aktivitätsniveau eventuell anders als im Alltag sein könnte. Obwohl die Probanden gebeten wurden, die Sensoren ab dem ersten Tag nach dem Untersuchungszeitraum zu tragen, legten viele die Geräte erst einige Tage (oder in Einzelfällen sogar Wochen) später an. So konnte ein exakt gleicher Zeitraum der Aufzeichnung nicht gewährleistet werden. Jeaschke et al. [70] untersuchten kürzlich die Vergleichbarkeit der Aktivitätsniveaus an den verschiedenen Wochentagen und kamen zu dem Schluss, dass Probanden durchschnittlich an manchen Tagen aktiver sind als an anderen. Im Rahmen einer größeren Studie könnten homogenere Ergebnisse erzielt werden, wenn alle Probanden zu einem ähnlichen Zeitpunkt untersucht würden und Patienten und Kontrollgruppe die Geräte zeitgleich tragen würden.

Die WHO [73] empfiehlt für Kinder und Jugendliche zwischen fünf und 17 Jahren, täglich eine Zeit von mindestens 60 Minuten mit mäßig bis sehr anstrengenden Tätigkeiten (MVPA) zu verbringen. Alles, was über diese tägliche Stunde hinausgeht, bringe zusätzliche gesundheitliche Vorteile. Sehr anstrengende Tätigkeiten (VPA), die die Kräftigung der Muskeln und Knochen einschließen sollen, sollten mindestens dreimal pro Woche durchgeführt werden. Für Erwachsene ab 18 Jahren wird empfohlen, dass mindestens 150 Minuten pro Woche mit moderater oder 75 Minuten mit anstrengender körperlicher Aktivität (oder einer Kombination aus beiden) verbracht werden sollen. Für einen besonderen gesundheitlichen Vorteil sollten diese Zeiten mindestens verdoppelt werden. Die Muskulatur sollte dabei an mindestens zwei Tagen gezielt gestärkt werden. Jugendliche und Erwachsene mit einem niedrigeren Aktivitätsniveau sollen dieses langsam steigern, bis sie die empfohlenen Zeiten erfüllen. Hiervon versprechen sich die Autoren nicht nur eine verbesserte kardiovaskuläre und metabolische Gesundheit, sondern auch positive Auswirkungen auf den Knochenbau und die Psyche [74, 75].

In der jetzt untersuchten Testgruppe verbrachten die minderjährigen Jugendlichen mit CNO sowie auch die ohne Erkrankung jeweils täglich 9% der Tragezeit in MVPA (dies entspricht bei einer mittleren Tragezeit von 13,5h etwa 72 Minuten pro Tag) und lagen damit über der empfohlenen Mindestzahl. Ein Patient war 18 Jahre alt und verbrachte durchschnittlich etwa 5% (1 Stunde pro Tag bei einer durchschnittlichen Tragedauer von 12 Stunden/ Tag) in MVPA. Auch hier wurde der Empfehlung der WHO deutlich entsprochen. In VPA verbrachten beide Gruppen täglich im Mittel ein Prozent der Tragezeit. Dies entspricht etwa 8 Minuten am Tag und ca. 56 Minuten in der Woche. Der erwachsene Proband verbrachte am Tag durchschnittlich 0,5 Stunden mit sehr anstrengenden Tätigkeiten – also 3,5 Stunden pro Woche. Zumindest in dieser Pilotstudie kann also der Verdacht auf eine mangelnde körperliche Aktivität der CNO-Patienten nicht bestätigt werden. Eine erneute Untersuchung bei Patienten, die unter stärkeren Beschwerden leiden, scheint aber dennoch sinnvoll.

4.1.3 Beurteilung der Ergebnisse der Spiroergometrie

Zur Beurteilung der maximalen Anstrengung in der Spiroergometrie wurden neben der Messung der maximalen Leistung auch die maximale Sauerstoffaufnahme, die maximale

Herzfrequenz und der respiratorische Quotient gemessen. Dies ist die gängigste Untersuchung zur Bestimmung der Ausdauerleistungsfähigkeit bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen [47]. Um die maximale Sauerstoffaufnahme bestimmen zu können, ist es wichtig, dass sich die Patienten bis zur eigenen Leistungsgrenze belasten. Dies erfordert zum einen die Mitarbeit der Patienten und zum anderen ein Krankheitsniveau, in dem die Patienten sich bereits wieder voll belasten dürfen. In dieser Studie durften dies glücklicherweise alle eingeschlossenen CNO-Patienten sowie auch alle Gesundheitskontrollen und alle Teilnehmer waren so motiviert, dass sie sich maximal ausbelasteten. Sollte jedoch eine ähnliche Untersuchung mit Patienten mit höherer Krankheitsaktivität durchgeführt werden, könnte dieses Problem zu Einschränkungen in der Durchführung führen. Hier könnte dann eventuell die Bestimmung der ventilatorischen anaeroben Schwelle Abhilfe leisten, da hier die Ausdauerleistungsfähigkeit auch ohne Ausbelastung bestimmt werden kann. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch deutlich umstrittener [47].

Im direkten Vergleich zwischen den CNO-Patienten und den gesunden Kontrollprobanden fiel auf, dass die kranken Jugendlichen einen signifikant niedrigeren respiratorischen Quotienten erreichten. In Bezug auf die Gesamtleistung, die Sauerstoffaufnahme und die Herzfrequenz während der maximalen Anstrengung konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Hebestreit et al. [46] publizierten eine ähnliche Studie über Patienten mit HLA-B27 positiver juveniler Spondylarthritis, bei denen die Krankheit inaktiv war oder die sich in Remission befanden. Hier konnten die Autoren eine niedrigere aerobe Fitness im Vergleich zu gesunden Jugendlichen mit einem tendenziell niedrigeren W_{peak} und VO_{2peak} während des ansteigenden Belastungstests mit dem Fahrradergometer feststellen. Hierbei handelte es sich vor allem um die über 18-jährigen Patienten sowie solche, die auf einen längeren Krankheitsverlauf zurückblickten. Die Defizite waren hierbei jedoch nicht groß genug, um zu Einschränkungen im alltäglichen Leben zu führen. Dennoch kann reduzierte Ausdauerfähigkeit einen Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter darstellen. Langfristig könnte eine unbegründete Angst vor sportlicher Belastung sich negativ auf den Verlauf der Erkrankung auswirken und

Ursache für eine erneute höhere Krankheitsaktivität sein. Erstmals wurde diese Tatsache von Bergman et al. [76] an Schulkindern untersucht, deren Eltern dachten, sie würden an einer Herzkrankheit leiden. Auch Long et al. [77] kamen zu diesem Ergebnis für Kinder mit JIA. Inaktivität führe langfristig zu einem Verlust von Knochendichte, reduzierter Lebensqualität und einer möglicherweise erhöhten Mortalität im Erwachsenenalter. Die Autoren empfehlen daher ein konsequentes moderates Übungsprogramm zum Aufbau der körperlichen Fitness sowie einen aktiveren Lebensstil.

Dass in der hier beschriebenen Studie lediglich der RQ signifikant verringert war, könnte an der geringen Fallzahl liegen und sollte im Rahmen einer größeren Studie überprüft werden.

Besonders ängstliche Patienten in kompletter oder zumindest radiologischer Remission sollten ermutigt werden, sich soweit medizinisch vertretbar sportlich zu betätigen. Neben dem positiven Effekt auf das Herz-Kreislauf-System wird davon ausgegangen, dass vermehrte körperliche Aktivität einen Verlust der Knochendichte, der mit chronischen inflammatorischen Erkrankungen assoziiert wird, verhindern könnte [46, 78]. Bei der CNO konnte zwar bisher kein Verlust der Knochendichte festgestellt werden, da es sich zumeist um osteoblastische Läsionen handelt [20], der Suche nach möglichen Einflussfaktoren auf eine suboptimale gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Beispiel durch familiäre Belastung, Schmerzen, funktionelle Einschränkungen sowie klinische oder radiologische Krankheitsaktivität im klinischen Alltag kommt jedoch auch hier eine enorme Wichtigkeit zu. Hierzu sollen die Bedürfnisse und Probleme der Patienten (und auch ihrer Angehörigen) frühzeitig durch gezielte Behandlungskonzepte und Supportmaßnahmen erkannt und behandelt werden. In Frage kommen dabei zum Beispiel neben psychologischer Unterstützung auch individuell angepasste Sportempfehlungen sowie Übungsberatung zum Beispiel auch im Rahmen von Physiotherapie.

4.1.4 Beurteilung der Zusammenhänge zwischen subjektiven und objektiven Untersuchungsmethoden

Im Rahmen dieser Studie wurden erstmalig mit objektiven Messmethoden die aerobe Fitness durch einen Belastungstest mittels Spiroergometer und die körperliche Aktivität mittels Accelerometer bei CNO-Patienten aufgezeichnet. Diese beiden Methoden sind jedoch sehr teuer und zeitraubend und benötigen zudem auch spezielles Equipment sowie besonders geschultes Personal. Für die Erfassung der körperlichen Aktivität der Patienten im klinischen Alltag scheinen daher Fragebögen, die schnell, einfach und kostengünstig zugänglich sind, besser geeignet. In dieser Studie wurden daher beide Testmethoden parallel verwendet, um unter anderem auch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu betrachten.

Interessanterweise konnten in dieser Studie kaum signifikante Korrelationen zwischen den objektiven Messmethoden und den subjektiven Fragebögen gefunden werden. Eine Ursache hierfür könnte sein, dass in der Studie nur Fragebögen zur HRQoL verwendet wurden, die von den Probanden selbst ausgefüllt wurden. Werden die Eltern der Probanden befragt, geben diese eine im Durchschnitt niedrigere HRQoL für ihre Kinder an, als diese das selbst tun würden [79, 80], was jedoch insgesamt zu einer Unterschätzung der Lebensqualität führen kann.

Die meisten Patienten reisten zudem direkt in Begleitung ihrer Gesundheitskontrolle an und nicht selten handelte es sich bei dem Probandenpaar um „beste Freunde“. Obwohl die Probanden gebeten wurden, die Fragebögen im Stillen für sich zu beantworten, konnte ein gewisser Vergleich untereinander nicht immer verhindert werden. Es wäre also durchaus denkbar, dass Patienten sich eher zu gut einschätzten, um vor ihren Freunden nicht „krank“ zu erscheinen. Auch die Tatsache, dass die Patientengruppe vor allem in den Kategorien *Sorgen*, *körperliche Aktivität im Vergleich zu Gesunden*, *Gesundheit/Aktivität*, *Schule, sich mitteilen* und *Gesundheitszustand* signifikant mehr Probleme angaben, zeigt, wie sehr sich die Patienten psychisch mit dem Thema Krankheit auseinandersetzen, und scheint diese Theorie zu bestätigen. Auffällig war besonders die Patientengruppe, die sich in kompletter Remission befand. Denn obwohl es weder klinisch noch radiologisch Hinweise auf Krankheitsaktivität gab und auch die

Spiroergometrie und Bewegungsaufzeichnung keine Abweichungen zu den gesunden Probanden zeigten, korrelierte diese Gruppe signifikant mit einem hohen Sorgenniveau und einem schlechten Gesundheitszustand und die Probanden nahmen weniger am Schulsport teil.

Doch auch im Gesamtvergleich fiel auf, dass Patienten, die über stärkere Schmerzen klagten, auch eine niedrigere maximale Herzfrequenz erreichten. Bei der Messung der körperlichen Aktivität fiel zudem auf, dass die aktiveren CNO-Patienten (mehr Zeit in VPA) seltener über Schmerzen im PedsQL 3.0 und in der VAS klagten.

Interessanterweise konnten jedoch keine Korrelationen zwischen dem LRC und 7D-PAR mit der Accelerometrie und Spiroergometrie festgestellt werden, obwohl sich die Fragen dieser Fragebögen ebenfalls rein auf die Zeiten in verschiedenen Aktivitätsniveaus beziehen und Zusammenhänge in anderen Studien bereits belegt werden konnten [49, 81]. Dies könnte einerseits der kleinen Fallzahl geschuldet sein, andererseits aber auch der oben bereits beschriebenen, vermuteten Unsicherheit der Patienten.

Eine weitere Fehlerquelle bei der Messung der Aktivität mittels Accelerometrie könnte zudem die oben beschriebene Trageweise sein. Im Mittel gaben beide Probandengruppen höhere Aktivität im Fragebogen an (bspw. Zeit in MVPA im Fragebogen bei CNO-Patienten: 11,5%, in der Accelerometrie 9%), als tatsächlich per Bewegungssensoren gemessen werden konnte. Da die Accelerometrie über die Messung von Beschleunigungen funktioniert, werden zudem Aktivitäten wie Radfahren kaum abgebildet. Für Aktivitäten im Wasser, bspw. Schwimmen, muss das Gerät komplett abgelegt werden [82]. Zudem wird insbesondere die Aktivität der oberen Körperhälfte bei der Trageweise auf der Hüfte generell unterschätzt [71], weshalb auch dies zu mangelnder Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Fragebögen führen könnte. Ähnliche Ergebnisse berichteten auch Ruf et al. [48] für Patienten mit CF. Auch sie konnten keine Korrelationen zwischen den Fragebögen und den objektiven Messungen feststellen und empfahlen daher, zur Erhebung der körperlichen Aktivität beide Testmethoden durchzuführen, um Patienten suffizient beraten zu können. Für

epidemiologische Studien zur Erhebung der Gesamtaktivität dieser Population seien Aktivitätsfragebögen jedoch ausreichend.

4.2 Fazit

Bei dieser Studie handelt es sich um ein Pilotprojekt, in dem nur eine sehr kleine Anzahl an Patienten untersucht wurde, da die CNO eine seltene autoinflammatorische Knochenkrankheit ist. Die meisten der untersuchten Patienten blickten auf eine Krankheitsgeschichte von mehr als fünf Jahren zurück und befanden sich zumindest klinisch oder radiologisch in Remission. Die Daten wurden einmalig zum Untersuchungszeitpunkt erhoben und es lagen weder Vergleichswerte zur HRQoL, Fitness und Aktivität zum Diagnosezeitpunkt noch zu einem späteren Zeitpunkt im Laufe der Erkrankung vor. Es konnte dennoch gezeigt werden, dass Patienten mit CNO – egal in welchem Krankheitsstadium – zum Teil unter einer reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit schlechteren Ergebnissen in den entsprechenden Fragebögen leiden. Objektiverte Untersuchungsmethoden der Aktivität und Fitness konnten im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen jedoch kein Defizit aufdecken. Dies ist eine entscheidende Erkenntnis für die Beratung von Patienten mit CNO und deren Eltern. Vor allem psychologische Faktoren, wie unbegründete Angst und Sorgen vor körperlicher Belastung, scheinen wichtige Einflussfaktoren auf die körperliche Fitness der untersuchten Patienten zu sein. Dies zeigt, dass Patienten während der Behandlung der Krankheit einen Bedarf an besserer psychosozialer Betreuung haben. Die Erkrankten sollten ermutigt werden, sobald medizinisch vertretbar, mit körperlichem Training wieder anzufangen, idealerweise nach einer individuellen Sport- und Bewegungsberatung.

Zur besseren Messung der HRQoL und Validierung der Fragebögen im Vergleich zu objektiven Messmethoden bei Patienten mit CNO werden weitere Studien mit größeren Patientenzahlen benötigt, die einen höheren Grad an Krankheitsaktivität haben sollten.

Die Beobachtungen, die im Rahmen dieser Studie bei einer kleinen Gruppe an CNO-Patienten gemacht wurden, könnten außerdem als Modellprojekt für andere seltene

pädiatrische Erkrankungen dienen, die mit relevanten Bewegungsstörungen einhergehen.

5 Zusammenfassung

Bei der chronischen nicht-bakteriellen Osteomyelitis (CNO) handelt es sich um eine autoinflammatorische Erkrankung der Knochen mit noch unbekannter Ursache. Die Patienten leiden unter anderem durch lokale Entzündungen an Knochenschmerzen. Außerdem schien es bei den klinischen Untersuchungen der Patienten im Rahmen von Sprechstunden so, als wären die Patienten im Alltag stark funktionell eingeschränkt. Das Ziel dieser Studie war es daher nun, die körperliche Aktivität, Fitness und HRQoL von Jugendlichen mit bestätigter CNO-Diagnose im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu untersuchen.

Dafür wurden 15 Patienten mit CNO und 15 gematchte gesunde Jugendliche des jeweils gleichen Alters und Geschlechts zwischen 13 und 18 Jahren in die Studie eingeschlossen. Sie füllten hierfür Fragebögen bezüglich ihrer Lebensqualität aus, leisteten auf einem Fahrradergometer einen Ausdauerstest zur Messung der aeroben Fitness und trugen für sieben Tage zuhause einen Bewegungssensor, um die körperliche Aktivität im Alltag zu messen.

Zum Untersuchungszeitpunkt waren ein Drittel der Patienten in kompletter Remission, ein weiteres Drittel nur in klinischer und ein Patient nur in radiologischer Remission. Fast die Hälfte (47%) erhielt zu diesem Zeitpunkt keine medikamentöse Therapie mehr. In den objektiven Untersuchungsmethoden (Spiroergometrie und Accelerometrie) konnten keine relevanten Einschränkungen in der körperlichen Fitness und dem durchschnittlichen Aktivitätsniveau festgestellt werden. Dennoch nahmen die CNO-Patienten deutlich weniger am Sportunterricht teil und insbesondere in den PedsQL 3.0 und 4.0 erzielten sie deutlich schlechtere Werte, die auf eine reduzierte Lebensqualität schließen lassen. Vor allem klagten sie deutlich häufiger über Schmerz und gaben deutlich mehr Sorgen an.

Obwohl also bei den meisten Jugendlichen ein sehr positiver Krankheitsverlauf festzustellen war, der keinerlei Unterschiede in den objektiven Messmethoden zu den

gesunden Jugendlichen mehr zeigte, enthüllten die Fragebögen deutliche Defizite, die durchaus die Unsicherheit der Jugendlichen mit ihrer Erkrankung widerspiegeln. Zur besseren Messung der HRQoL und der Validierung der Fragebögen für CNO im Vergleich zu objektiven Untersuchungsmethoden werden weitere Studien benötigt. Interessant wären hierbei vor allem Ergebnisse in einer Patientenpopulation mit höherer Krankheitsaktivität. Langfristig soll hierbei eine bessere Beratung und individuelle Anpassung hinsichtlich eines Trainingsplanes zur Reduzierung der Unsicherheiten und Verbesserung der langfristigen Lebensqualität resultieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Hofmann, C., et al., *Seltene autoinflammatorische Knochenerkrankungen. Von der Genetik zur Inflammation*. Arthritis und Rheuma, 2014. **34**(6): p. 347-355.
2. Ferguson, P.J. and M. Sandu, *Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis*. Curr Rheumatol Rep, 2012. **14**(2): p. 130-41.
3. F, J.A. and G. Veit, *Nonbacterial osteitis in children: data of a German Incidence Surveillance Study*. Acta Paediatrica, 2011. **100**(8): p. 1150-1157.
4. GIRSCHICK, P.H. November 2013 17.06.2018]; Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=21817&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=crmo&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Osteomyelitis--chronische-multifokale-rezidivierende&title=Osteomyelitis--chronische-multifokale-rezidivierende&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=21817&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=crmo&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Osteomyelitis--chronische-multifokale-rezidivierende&title=Osteomyelitis--chronische-multifokale-rezidivierende&search=Disease_Search_Simple).
5. Jansson, A., et al., *Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(1): p. 154-60.
6. Catalano-Pons, C., et al., *Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(9): p. 1397-9.
7. Giedion, A., et al., *[Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis]*. Ann Radiol (Paris), 1972. **15**(3): p. 329-42.
8. Kahn, M.F., *SAPHO syndrome*. Dermatology, 1995. **190**(1): p. 85.
9. Beck, C., et al., *Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment*. Arthritis Res Ther, 2010. **12**(2): p. R74.
10. El-Shanti, H.I. and P.J. Ferguson, *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a concise review and genetic update*. Clin Orthop Relat Res, 2007. **462**: p. 11-9.
11. Huber, A.M., et al., *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow-up*. J Pediatr, 2002. **141**(2): p. 198-203.
12. Girschick, H.J., et al., *Chronic non-bacterial osteomyelitis in children*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(2): p. 279-85.
13. Bjorksten, B., et al., *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and pustulosis palmoplantaris*. J Pediatr, 1978. **93**(2): p. 227-31.
14. Bergdahl, K., et al., *Pustulosis palmoplantaris and its relation to chronic recurrent multifocal osteomyelitis*. Dermatologica, 1979. **159**(1): p. 37-45.
15. Laxer, R.M., et al., *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and psoriasis--a report of a new association and review of related disorders*. Semin Arthritis Rheum, 1988. **17**(4): p. 260-70.
16. Schultz, C., et al., *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children*. Pediatr Infect Dis J, 1999. **18**(11): p. 1008-13.
17. Schilling, F. and E. Marker-Hermann, *[Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in association with chronic inflammatory bowel disease: enteropathic CRMO]*. Z Rheumatol, 2003. **62**(6): p. 527-38.

18. Roderick, M.R., E.S. Sen, and A.V. Ramanan, *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children and adults: current understanding and areas for development*. Rheumatology (Oxford), 2017.
19. Fritz, J., *The Contributions of Whole-body Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis and Management of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis*. J Rheumatol, 2015. **42**(8): p. 1359-60.
20. Girschick, H., et al., *The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry*. Rheumatology (Oxford), 2018.
21. Girschick, H.J., et al., *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated?* Nat Clin Pract Rheumatol, 2007. **3**(12): p. 733-8.
22. Björkstén, B. and L. Boquist, *Histopathological aspects of chronic recurrent multifocal osteomyelitis*. J Bone Joint Surg Br, 1980. **62**(3): p. 376-80.
23. Morbach, H., et al., *Autoinflammatory bone disorders*. Clin Immunol, 2013. **147**(3): p. 185-96.
24. Hofmann, S.R., et al., *Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies*. J Rheumatol, 2016. **43**(11): p. 1956-1964.
25. Schnabel, A., et al., *Treatment Response and Longterm Outcomes in Children with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis*. J Rheumatol, 2017. **44**(7): p. 1058-1065.
26. Zhao, Y., et al., *Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2018. **70**(8): p. 1228-1237.
27. Schwarz, T., et al., *Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderreumatologie (PRO-KIND): Chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis (CNO): Ergebnisse der Arbeitsgruppe Chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis in der GKJR-Kommission PRO-KIND*. Vol. 38. 2018. 282-288.
28. Hospach, T., et al., *Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate*. Eur J Pediatr, 2010. **169**(9): p. 1105-11.
29. Gleeson, H., et al., *Childhood chronic recurrent multifocal osteomyelitis: pamidronate therapy decreases pain and improves vertebral shape*. J Rheumatol, 2008. **35**(4): p. 707-12.
30. Arnoldi, A.P., et al., *Whole-body MRI in patients with Non-bacterial Osteitis: Radiological findings and correlation with clinical data*. Eur Radiol, 2017. **27**(6): p. 2391-2399.
31. Voit, A.M., et al., *Whole-body Magnetic Resonance Imaging in Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: Clinical Longterm Assessment May Underestimate Activity*. J Rheumatol, 2015. **42**(8): p. 1455-62.
32. United States. Public Health Service., *World Health Organization; charter for world health, constitution of the World Health Organization, arrangement establishing Interim Commission*. U S Public Health Service Public health reports Reprint. 1947, Washington,; U.S. Govt. Print. Off. 22 p.

33. Megari, K., *Quality of Life in Chronic Disease Patients*. Health Psychol Res, 2013. **1**(3): p. e27.
34. Devins, G.M., et al., *The emotional impact of end-stage renal disease: importance of patients' perception of intrusiveness and control*. Int J Psychiatry Med, 1983. **13**(4): p. 327-43.
35. Sprangers, M.A., *Quality-of-life assessment in oncology. Achievements and challenges*. Acta Oncol, 2002. **41**(3): p. 229-37.
36. Cella, D. and C.J. Nowinski, *Measuring quality of life in chronic illness: The functional assessment of chronic illness therapy measurement system*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2002. **83**: p. S10-S17.
37. Slaughter, M.H., et al., *Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth*. Hum Biol, 1988. **60**(5): p. 709-23.
38. Singh, G., et al., *Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1994. **37**(12): p. 1761-9.
39. Foeldvari, I., et al., *The German version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ)*. Clin Exp Rheumatol, 2001. **19**(4 Suppl 23): p. S71-5.
40. Ruperto, N., et al., *Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology*. Clin Exp Rheumatol, 2001. **19**(4 Suppl 23): p. S1-9.
41. Varni, J.W., et al., *The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(3): p. 714-25.
42. Varni, J.W., M. Seid, and C.A. Rode, *The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory*. Med Care, 1999. **37**(2): p. 126-39.
43. Klotsche, J., et al., *Improvement in health-related quality of life for children with juvenile idiopathic arthritis after start of treatment with etanercept*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014. **66**(2): p. 253-62.
44. Joffe, N.E., et al., *Utility of the PedsQL rheumatology module as an outcome measure in juvenile fibromyalgia*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(11): p. 1820-7.
45. Nilges, P. and C. Essau, *Die Depressions-Angst-Stress-Skalen*. Der Schmerz, 2015. **29**(6): p. 649-657.
46. Hebestreit, H., J. Muller-Scholden, and H.I. Huppertz, *Aerobic fitness and physical activity in patients with HLA-B27 positive juvenile spondyloarthritis that is inactive or in remission*. J Rheumatol, 1998. **25**(8): p. 1626-33.
47. Hebestreit, H.U., *Ergometrische Untersuchungen im Kindes- und Jugendalter*. Hebestreit, Helge Uwe. 1998. [4], 101, [9] Bl. : graph. Darst.
48. Ruf, K.C., et al., *Validation of activity questionnaires in patients with cystic fibrosis by accelerometry and cycle ergometry*. BMC Med Res Methodol, 2012. **12**: p. 43.
49. SALLIS, J.F., et al., *Seven-day recall and other physical activity self-reports in children and adolescents*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 1993. **25**(1): p. 99-108.

50. Hay, J.A., B. University, and J. Cairney, *Development of the Habitual Activity Estimation Scale for Clinical Research: A Systematic Approach*. Pediatric Exercise Science, 2006. **18**(2): p. 193-202.
51. Wells, G.D., et al., *Reliability and validity of the habitual activity estimation scale (HAES) in patients with cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol, 2008. **43**(4): p. 345-53.
52. Ainsworth, B.E., D.R. Jacobs, Jr., and A.S. Leon, *Validity and reliability of self-reported physical activity status: the Lipid Research Clinics questionnaire*. Med Sci Sports Exerc, 1993. **25**(1): p. 92-8.
53. Trost, S.G., et al., *Using objective physical activity measures with youth: how many days of monitoring are needed?* Med Sci Sports Exerc, 2000. **32**(2): p. 426-31.
54. Troiano, R.P., et al., *Physical activity in the United States measured by accelerometer*. Med Sci Sports Exerc, 2008. **40**(1): p. 181-8.
55. Anderson, S.D. and S. Godfrey, *Cardio-respiratory response to treadmill exercise in normal children*. Clin Sci, 1971. **40**(5): p. 433-42.
56. Hebestreit, H., et al., *Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis*. Respiration, 2015. **90**(4): p. 332-51.
57. Orenstein, D., *Assessment of exercise pulmonary function in Pediatric Laboratory Exercise Testing: Clinical Guidelines*, T.W. Rowland, Editor. 1993, Human Kinetics: Champaign. p. 141-163.
58. Ross, R.M., *ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(10): p. 1451; author reply 1451.
59. Nes, B.M., et al., *Age-predicted maximal heart rate in healthy subjects: The HUNT fitness study*. Scand J Med Sci Sports, 2013. **23**(6): p. 697-704.
60. Rowland, T.W., *Developmental Exercise Physiology*. 1996: Human Kinetics.
61. Fairbairn, M.S., et al., *Prediction of heart rate and oxygen uptake during incremental and maximal exercise in healthy adults*. Chest, 1994. **105**(5): p. 1365-9.
62. Nixon, P.A., et al., *The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis*. N Engl J Med, 1992. **327**(25): p. 1785-8.
63. Ruf, K. and H. Hebestreit, *Exercise-induced hypoxemia and cardiac arrhythmia in cystic fibrosis*. J Cyst Fibros, 2009. **8**(2): p. 83-90.
64. Legrand, R., et al., *O₂ arterial desaturation in endurance athletes increases muscle deoxygenation*. Med Sci Sports Exerc, 2005. **37**(5): p. 782-8.
65. Varni, J.W., et al., *The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity*. Ambul Pediatr, 2003. **3**(6): p. 329-41.
66. Listing, M., et al., *The majority of patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis achieve a health-related quality of life that is similar to that of healthy peers: results of the German multicenter inception cohort (ICON)*. Arthritis Res Ther, 2018. **20**(1): p. 106.
67. Seid, M., et al., *Disease control and health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(3): p. 393-9.
68. Shaw, K.L., et al., *Health-related quality of life in adolescents with juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Rheum, 2006. **55**(2): p. 199-207.

69. Silier, C.C.G., et al., *Chronic non-bacterial osteitis from the patient perspective: a health services research through data collected from patient conferences*. *BMJ Open*, 2017. **7**(12): p. e017599.
70. Jaeschke, L., et al., *Variability and reliability study of overall physical activity and activity intensity levels using 24 h-accelerometry-assessed data*. *BMC Public Health*, 2018. **18**(1): p. 530.
71. Welk, G.J., *Principles of design and analyses for the calibration of accelerometry-based activity monitors*. *Med Sci Sports Exerc*, 2005. **37**(11 Suppl): p. S501-11.
72. Troiano, R.P., *Translating accelerometer counts into energy expenditure: advancing the quest*. *Journal of Applied Physiology*, 2006. **100**(4): p. 1107-1108.
73. Health Organization, W., *Global Recommendations on Physical Activity for Health WHO, Geneva 2010*. Vol. 60. 2010. 1-58.
74. *Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary*. *Nutr Rev*, 2009. **67**(2): p. 114-20.
75. Tremblay, M.S., et al., *New Canadian physical activity guidelines*. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2011. **36**(1): p. 36-46; 47-58.
76. Bergman, A.B. and S.J. Stamm, *The morbidity of cardiac nondisease in schoolchildren*. *N Engl J Med*, 1967. **276**(18): p. 1008-13.
77. Long, A.R. and K.A. Rouster-Stevens, *The role of exercise therapy in the management of juvenile idiopathic arthritis*. *Curr Opin Rheumatol*, 2010. **22**(2): p. 213-7.
78. Pepmueller, P.H., et al., *Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 1996. **39**(5): p. 746-57.
79. Upton, P., J. Lawford, and C. Eiser, *Parent-child agreement across child health-related quality of life instruments: a review of the literature*. *Qual Life Res*, 2008. **17**(6): p. 895-913.
80. Sprangers, M.A. and N.K. Aaronson, *The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease: a review*. *J Clin Epidemiol*, 1992. **45**(7): p. 743-60.
81. Jacobs, D.R., Jr., et al., *A simultaneous evaluation of 10 commonly used physical activity questionnaires*. *Med Sci Sports Exerc*, 1993. **25**(1): p. 81-91.
82. Skender, S., et al., *Accelerometry and physical activity questionnaires - a systematic review*. *BMC Public Health*, 2016. **16**: p. 515.

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	MRT-Aufnahme (TIRM-Sequenz) der unteren Extremität bei einem Patienten mit CNO.....	3
Abb. 2:	Multidimensionales Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	7
Abb. 3:	Darstellung der Ergebnisse des CHAQ im direkten Vergleich zwischen CNO-Patienten und deren Kontrollgruppe. Entlang der y-Achse ist die erzielte Punktzahl, auf der x-Achse CNO- und HC-Probanden im Vergleich dargestellt. Die gematchten Paare sind miteinander verbunden.....	26
Abb. 4:	Kategorie Schmerzen des PedsQL 3.0, CNO-Patienten und Kontrollgruppe im Vergleich	27
Abb. 5:	Gesamtpunktzahl des PedsQL 4.0 im Vergleich zwischen CNO und HC.....	29
Abb. 6:	Maximale erreichte Wattzahl (Wpeak, links) und maximale Sauerstoffaufnahme (V _{O2} peak, rechts) in Prozent des berechneten Solls von CNO-Patienten und Kontrollgruppe im Vergleich.....	36

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Auswertung des DASS-G	15
Tab. 2:	Grenzwerte der Aktivitätslevels entsprechend des jeweiligen Alters in Counts per Minute (cpm)	18
Tab. 3:	<i>Berechnung der maximal zu erwartenden Parameter entsprechend des Godfrey-Protokolls abhängig von Alter, Geschlecht und Größe der Probanden</i>	20
Tab. 4:	Klinische Eigenschaften der Studienpatienten mit CNO.....	23
Tab. 5:	Beschreibung des Probandenkollektivs	24
Tab. 6:	Ergebnisse des CHAQ	26
Tab. 7:	Auswertung des PedsQL 3.0	27
Tab. 8:	Auswertung des PedsQL 4.0	28
Tab. 9:	Auswertung des DASS (0= normal 1= leicht, 2= mittelgradig, 3= schwer, 4= extrem auffällig).....	29
Tab. 10:	Auswertung des Aktivitätsfragebogens	30
Tab. 11:	Auswertung der Accelerometrie (Angaben in % der Zeit, die während der Tragezeit im jeweiligen Aktivitätslevel verbracht wurde)	33
Tab. 12:	Spearman-Korrelation zwischen Accelerometrie-Ergebnissen und Ergebnissen der Fragebögen	35
Tab. 13:	Ergebnisse der Spiroergometrie	37
Tab. 14:	Spearman-Korrelation zwischen den Ergebnissen der Spiroergometrie und den Ergebnissen der Fragebögen	38
Tab. 15:	Ergebnisse der Patienten in kompletter Remission vs. Patienten nicht in Remission	39

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Priv.-Doz. Dr. med. Christine Hofmann für die ausgezeichnete Betreuung der gesamten Arbeit, die ständige Erreichbarkeit sowie die Geduld, mir bei allen Fragen und Problemen weiterzuhelfen. Ohne ihre uneingeschränkte Unterstützung und die Einführung in die verschiedenen Testmethoden, die anschließende Auswertung und die Korrektur des Manuskriptes wäre die Arbeit in diesem Rahmen nicht möglich gewesen.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. med. Helge Hebestreit für die fachkundige Beratung sowie ständige Hilfe im Rahmen dieser Arbeit – sei es bei der Einführung in die Geräte, der Durchführung der Spiroergometrie oder auch der Auswertung der Ergebnisse.

Ebenfalls danken möchte ich Dr. med. Katharina Ruf für die Einarbeitung in die Untersuchungsmethoden und die Bereitschaft, viele der Spiroergometrie-Termine zu übernehmen, selbst wenn es zeitlich oft eng war. Auch den Schwestern der pädiatrischen Poliklinik, die mich an den Untersuchungstagen immer freundlich und geduldig unterstützten, sowie Herrn Professor Dr. med. Peter Raab für die Übernahme des Posten als Korreferent gilt mein Dank.

Ein großes Dankeschön geht auch an alle Patienten und die Jugendlichen, die sich als Gesundheitskontrolle zur Verfügung gestellt haben, sowie deren Eltern, die dafür zum Teil auch längere Anfahrten in Kauf genommen haben.

Ich danke auch K. Minden und M. Niewerth des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums in Berlin für die freundliche Bereitstellung der Fragebögen PedsQL 3.0 und 4.0 und CHAQ.

An letzter Stelle möchte ich meiner Familie von ganzem Herzen für den großen Rückhalt, die liebevolle Unterstützung sowie das beständige Vertrauen danken.

10 Anhang

10.1 Informationsschreiben für die Eltern

Pilot- und Modellprojekt: Studie zur Erfassung der körperlichen Aktivität und Lebensqualität bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 18 Jahren mit chronisch nicht bakterieller Osteomyelitis (CNO)

- Beschreibung der Studie für Eltern –

Liebe Eltern!

Bei der chronisch nicht bakteriellen Osteomyelitis handelt es sich um eine seltene entzündliche Knochenerkrankung, die bei betroffenen Kindern und Jugendlichen zu muskuloskelettalen Schmerzen und einer relevanten Bewegungseinschränkung führen kann. Diese Erkrankung der Knochen, Gelenke, des umgebenden Gewebes und eventuell weiterer Organe führt nach bisheriger Erkenntnis zu einer nachweislichen Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Dabei bestehen Hinweise, dass sportliche Betätigungen sowie Physiotherapie vor allem im Kindesalter durch gezielte Stärkung der Muskulatur (und damit einer Stützung des Skeletts) sinnvoll zur Behandlung der Erkrankung sind.

Ziel dieser Untersuchung soll sein, bei einer kleinen Zahl von Jugendlichen mit CNO im Vergleich zu Gesunden erstmals eine Reihe von Merkmalen zu untersuchen, die wichtig für die Gesundheit sind, um eventuelle Unterschiede zwischen Erkrankten und Gesunden systematisch herauszuarbeiten. Zu diesen gehören neben der körperlichen Leistungsfähigkeit auch die Lebensqualität, sowie das emotionale Befinden.

Voraussetzung zur Teilnahme:

An dieser Untersuchung können Betroffene mit CNO bzw. gesunde Jugendliche teilnehmen, die wenigstens 13 Jahre und höchstens 18 Jahre alt sind. Ausschlusskriterium sind außerdem akute oder weitere chronische, nicht mit CNO in Verbindung gebrachte Erkrankungen, die das Gesamtbefinden oder die körperliche Aktivität beeinträchtigen und somit eine Gefährdung bei Belastung bedeuten (zum Beispiel Diabetes mellitus, Asthma bronchiale, etc.)

Ablauf des Untersuchungstermins im Rahmen der Studie:

Die Teilnahme an der Studie beinhaltet einen Untersuchungstermin in der Universitäts-Kinderklinik von ca. 120-150 Minuten Dauer, der mit dem Rheumaambulanz-Termin kombiniert werden kann. In dieser Zeit werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Medizinischen Vorgeschichte: Zur medizinischen Vorgeschichte wird der Arzt Fragen zur bisherigen Krankengeschichte insgesamt, sowie zur gesundheitlichen Situation, besonders mit Blick auf mögliche Einschränkungen bei sportlicher Belastung, stellen und die aktuelle Therapie erfragen.

Körperliche Untersuchung mit Messung von Größe, Gewicht, Hautfaltendicke, Kopfumfang, Blutdruck und Pubertätsstadium: Die Untersuchung entspricht der eines normalen Ambulanzbesuches. Größe und Gewicht werden bei leichter Kleidung und ohne Schuhe und Strümpfe gemessen. Der Kopfumfang wird mittels Maßband auf Stirnhöhe ausgemessen. Die Hautfaltendicke ist ein übliches Untersuchungsverfahren zur Bestimmung des Körperfettanteils. Die Messung erfolgt an vier Körperstellen: zwei am Oberarm, eine unter dem Schulterblatt am Rücken und eine über der Hüfte. Dabei wird mit einem Gerät, das man mit einer ungewöhnlich geformten Zange vergleichen kann, die Dicke der Hautfalten zusammen mit dem Unterhautfettgewebe gemessen. Die Untersuchung ist nicht schmerzhaft, es tritt lediglich ein leichtes Drücken durch den Federzug des Instruments auf. Die Messung des Blutdruckes erfolgt am Oberarm. Das Pubertätsstadium spielt eine Rolle für die Auswertung der Hautfaltendicke und die Beurteilung der Leistungsfähigkeit beim

Belastungstest. Die Pubertätsentwicklung wird anhand von Selbsteinschätzung ermittelt.

Blutentnahme: Die Blutentnahme erfolgt im Zuge der normalen Untersuchung bei einem Ambulanztermin. In diesem Fall ist keine zusätzliche Entnahme nötig, da die für die Studie entscheidenden Werte bei der routinemäßigen Untersuchung mitbestimmt werden können. Fällt der Termin im Rahmen der Studie nicht mit einem Ambulanztermin zusammen, bzw. bei gesunden Jugendlichen ist eine studienbezogene venöse Blutentnahme von maximal 5 ml nötig. Diese dient v.a. der Bestimmung des Blutbilds und der Entzündungszeichen, Reste werden verworfen. Ggf. kann eine vorherige Lokalanästhesie mittels EMLA-Pflaster auf Wunsch des Patienten erfolgen.

Eine seltene Nebenwirkung hierbei kann eine Entzündung an der Einstichstelle darstellen.

Fragebögen und ergänzende Befragung: Während des Ambulanztermins werden Ihrem Kind sechs Fragebögen vorgelegt, deren Beantwortung ca. 30-60 Minuten dauern wird. Darin sind Fragen zur körperlichen/sportlichen Aktivität, der Lebensqualität, dem Ablauf des alltäglichen Lebens und dem derzeitigen emotionalen Befinden (u.a. in Bezug auf Schmerzen) enthalten. Die Angaben werden nach dem Ausfüllen noch einmal mit Ihrem Kind durchgesprochen.

Belastungstest: Bei dieser Untersuchung wird Ihr Kind auf einem Fahrradergometer gegen einen immer höheren Widerstand fahren. Gegen Ende der Belastung ist eine maximale Anstrengung erforderlich. Während des Fahrradtests ist interessant, wie viel Luft geatmet wird. Dazu atmet Ihr Kind während der Fahrt durch ein Schnorchel-ähnliches Mundstück, das mit einem Computer verbunden ist, und trägt eine Nasenklammer. Zusätzlich wird währenddessen die Sauerstoffsättigung im Blut mit einem Pulsoximeter, das an einem Stirnband befestigt wird, gemessen und die Herzrhythmus mittels EKG überwacht.

Erfassung der körperlichen Aktivität zuhause: Nach dem Ambulanztermin bekommt Ihr Kind einen Bewegungssensor mit nach Hause, der für insgesamt 8 Tage (6 Tage unter der Woche, 2 Tage am Wochenende) jeweils mindestens 10 Stunden pro Tag in den Wachphasen getragen werden soll. Der Sensor ist ein kleiner Apparat, etwa so groß wie eine Streichholzschachtel, der mit einem elastischen Gurt um die Hüfte getragen wird und bestens unter der Kleidung versteckt werden kann. Mit Hilfe des Sensors wird die körperliche Aktivität innerhalb der Tragezeit gemessen. Zusätzlich soll ein Tagebuch darüber geführt werden, wann das Gerät getragen wurde und welche Aktivitäten in dieser Zeit stattgefunden haben. Nach Ablauf der Aufzeichnungswoche bitten wir Sie, das Gerät in dem beigelegten frankierten Umschlag per Post zurück an das Universitätsklinikum zu schicken, damit es dort ausgewertet werden kann. Die Rücksendung wird somit vom Universitätsklinikum finanziert.

Gibt es Risiken durch die Teilnahme an der Studie?

Im Rahmen der geplanten Untersuchungen sind keine Risiken zu erwarten. In sehr seltenen Fällen kann es durch die Blutentnahme zu Entzündungen an der Einstichstelle, Thrombosierung oder Verletzung von benachbartem Gewebe und Nerven durch die Blutentnahmenadel kommen. Beim Einstich der Nadel kann es gelegentlich zu einer leichten Einblutung mit nachfolgendem Bluterguss („blauer Fleck“) kommen, der innerhalb weniger Tage verschwindet. Die durchgeführte Belastungsprüfung hat ebenfalls nur ein minimales Risiko, kann aber zu Müdigkeit und Muskelkater führen.

Wird mein Kind von der Teilnahme an der Studie profitieren?

Diese Studie dient nur zur Erhebung von Daten, die zum besseren Verständnis der Erkrankung führen sollen, ihr Kind profitiert deshalb nicht persönlich davon. Die Bereitschaft, an dieser Studie teilzunehmen, könnte jedoch anderen Patienten in Zukunft helfen.

Ist die Teilnahme an der Studie mit zusätzlichen Kosten verbunden?

Die in der Teilnehmerinformation erwähnten studienspezifischen Untersuchungen, die nicht im Rahmen der regulären ambulanten Kontrolle getätigt werden, sind für Sie kostenlos. Weder Ihnen noch Ihrer Krankenkasse entstehen im Zusammenhang mit der Teilnahme zusätzliche Kosten.

Kann ich die Teilnahme an der Studie jederzeit beenden?

Wir möchten betonen, dass die Teilnahme an dieser Untersuchung völlig freiwillig ist und dass Sie jederzeit ohne Nachteile und ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zur Teilnahme Ihres Kindes an der Untersuchung widerrufen und die Mitarbeit beenden können. Der Widerruf Ihres Einverständnisses hat keine Nachteile für die ärztliche Versorgung. Die ggf. bis zum Ausscheiden aus der Studie erhobenen studienbezogenen Daten werden dann anonymisiert in die Datenauswertung einbezogen.

Kann mein Kind aus der Studie auch gegen meinen Willen ausgeschlossen werden?

In seltenen Fällen kann es sein, dass Ihr Kind von der weiteren Teilnahme an der Studie auch gegen Ihren Willen ausgeschlossen wird. Dies ist dann der Fall, wenn das Studienteam in Würzburg dies für das Beste im Interesse Ihres Kindes annimmt oder wenn Ihr Kind den Studienanweisungen zuwiderhandelt. Ein Ausschluss von der Studie kann in den folgenden Situationen notwendig werden, wobei es auch andere Gründe geben könnte:

- Medizinische Gründe (z.B. durch erhöhte Gefährdung bei weiterer Studienteilnahme)
- Nichterscheinen zum Studientermin
- Notwendigkeit zusätzlicher Medikation, die die Ergebnisse der Studie verändern könnten

Welche Daten werden im Rahmen der Studie erhoben?

Neben den Angaben, die Sie in Fragebögen, Tagebüchern und der direkten Befragungen machen, werden die Ergebnisse der oben beschriebenen

Untersuchungen – soweit sie nicht Teil der Krankenakte sind – für 15 Jahre gespeichert. Zusätzlich werden bei Patienten mit CNO aus der vorliegenden Krankenakte die zur Diagnose „chronisch nicht bakterielle Osteomyelitis“ wichtigen Informationen wie Symptome und Ergebnisse der bisherigen bildgebenden Verfahren sowie wichtige Vorerkrankungen und die Therapie entnommen und in die Studienunterlagen übertragen. Dies gilt nicht für gesunde Jugendliche.

Was passiert mit den erhobenen Daten?

Wir versichern Ihnen, dass alle Angaben, die Sie und Ihr Kind machen sowie alle Testergebnisse streng vertraulich behandelt werden. Alle diese Daten werden pseudonymisiert (verschlüsselt), d.h. sie werden mit einer Ihrem Kind zugeordneten Pseudo-ID (Code) versehen, so dass außerhalb des Studienteams niemand die Daten einer bestimmten Person zuordnen kann. Diese Pseudo-ID-Liste wird beim Studienarzt in Würzburg aufbewahrt. Zur wissenschaftlichen Auswertung stehen nur die pseudonymisierten Daten zur Verfügung.

Im Rahmen von Qualitätskontrollen oder bei Inspektionen durch die zuständigen Behörden können Fachleute über den Studienarzt Einsicht in die nicht pseudonymisierten Daten Ihres Kindes haben.

Die einzelne Versuchsperson wird in evtl. Veröffentlichungen nicht identifizierbar sein, die Erfassung, Speicherung, Auswertung und Veröffentlichung der Daten erfolgt gemäß den geltenden Datenschutzbestimmungen. Sollte Ihr Kind aus der Studie ausscheiden, werden die bis dahin erhobenen Daten in anonymisierter Form zur Analyse verwendet.

Die Studienunterlagen werden nach 15 Jahren vernichtet, die pseudonymisierten gespeicherten Daten nach 15 Jahren gelöscht.

Wir hoffen, Ihnen mit diesen Ausführungen einen Überblick über die Untersuchung gegeben zu haben. Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur

Verfügung. Wir würden uns freuen, wenn Sie Interesse an der Studie haben und Ihre Einverständnis zur Teilnahme an der Studie durch unterschreiben der Einverständniserklärung dokumentieren.

Wir bedanken uns im Voraus für Ihre Zeit!

Mit freundlichem Gruß

Kinderklinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Pädiatrische Rheumatologie und Osteologie

Josef-Schneider-Str. 2

D-97080 Würzburg

10.2 Informationsschreiben für die Patienten

Pilot- und Modellprojekt: Studie zur Erfassung der körperlichen Aktivität und Lebensqualität bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 18 Jahren mit chronisch nicht bakterieller Osteomyelitis (CNO)

- Beschreibung der Studie für betroffene Jugendliche –

Liebe/ Lieber

Bei Dir wurde vor einiger Zeit eine langwierige, nicht durch Bakterien verursachte Knochenentzündung festgestellt. Nach unseren Erfahrungen sind Patienten mit solch einer chronischen nicht-bakterieller Osteomyelitis (abgekürzt CNO) häufig weniger körperlich aktiv und haben eine eingeschränkte Lebensqualität. Sport und/oder Krankengymnastik (Physiotherapie) sind jedoch gerade im Wachstumsalter sinnvoll zur Behandlung der Erkrankung.

Ziel unserer Untersuchung soll sein, bei einer kleinen Zahl von Jugendlichen mit CNO im Alter von 13 bis 18 Jahren im Vergleich zu Gesunden Merkmale herauszuarbeiten, die wichtig für die Gesundheit sind, z.B. körperlichen Leistungsfähigkeit, Lebensqualität, seelisches Befinden.

An dieser Untersuchung können nur Betroffene mit CNO bzw. gesunde Jugendliche teilnehmen, die keine andere chronischen Erkrankungen haben.

Die Teilnahme an der Studie beinhaltet einen Untersuchungstermin in der Universitäts-Kinderklinik von ca. zwei Stunden, der mit dem Rheumaambulanz-Termin kombiniert werden kann. In dieser Zeit werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Es wird die bisherige Krankengeschichte erfragt. Weiterhin erfolgt eine körperliche Untersuchung, wie sie bei jedem Ambulanzbesuch durchgeführt wird, mit Messung von Größe, Gewicht und Kopfumfang sowie eine

Bestimmung der Hautfaltendicke und des Pubertätsstadiums. Die Messung der Hautfaltendicke erfolgt mit einem Gerät an vier Körperstellen: zwei am Oberarm, eine unter dem Schulterblatt am Rücken und eine über der Hüfte. Die Untersuchung ist nicht schmerzhaft, es tritt lediglich ein leichtes Drücken auf. Außerdem erfolgt eine Blutentnahme von maximal 5 ml (1 Teelöffel), auf Wunsch kann eine vorherige örtliche Betäubung mit EMLA-Pflaster erfolgen. Sie wird mit der routinemäßigen Blutentnahme verbunden und dient v.a. dazu, mögliche Entzündungszeichen im Blut festzustellen. Evtl. Reste werden verworfen.

Während des Ambulanztermins werden Dir sechs Fragebögen zur körperlichen bzw. sportlichen Aktivität, Lebensqualität, dem Ablauf Deines alltäglichen Lebens und Deines derzeitigen Befindens (u.a. in Bezug auf Schmerzen) vorgelegt. Das wird etwa 30-60 Minuten in Anspruch nehmen.

Anschließend erfolgt ein Belastungstest auf einem Fahrradergometer gegen einen immer höheren Widerstand. Hierbei atmest Du durch ein Schnorchel-ähnliches Mundstück und trägst eine Nasenklammer. Während dieser Untersuchung wirst Du gut überwacht.

Diese Untersuchung nennt sich „Spiroergometrie“ und dient dazu, Deinen Kreislauf und Deine Atmung während sportlicher Belastung zu untersuchen.

Nach dem Ambulanztermin bekommst Du einen Bewegungssensor mit nach Hause, der für insgesamt 8 Tage (6 Tage unter der Woche, 2 Tage am Wochenende) jeweils mindestens 10 Stunden pro Tag während Du wach bist getragen werden soll. Der Sensor ist ein kleiner Apparat, etwa so groß wie eine Streichholzschachtel, der um die Hüfte getragen wird und unter der Kleidung versteckt werden kann. Dieser misst Deine körperliche Aktivität. Wir bitten Dich ein Tagebuch darüber zu führen, wann das Gerät getragen wurde und was Du in dieser Zeit gemacht hast. Anschließend bitten wir Dich, das Gerät per Post zur Auswertung zurück an die Universitäts-Kinderklinik zu schicken.

Die Teilnahme an dieser Untersuchung ist völlig freiwillig und kann jederzeit auch ohne Angabe von Gründen beendet werden. Das hat keine Nachteile für die ärztliche Versorgung. In seltenen Fällen kann es sein, dass Du von der weiteren Teilnahme an der Studie auch gegen Deinen Willen ausgeschlossen wirst. Dies ist u.a. dann der Fall, wenn das Studienteam in Würzburg eine weitere Teilnahme als medizinisch zu gefährlich einschätzt oder bei Nichterscheinen zum Studientermin.

Alle erhobenen Daten werden für 15 Jahre gespeichert und streng vertraulich behandelt und dann vernichtet. Alle Daten werden verschlüsselt, so dass außerhalb des Studienteams niemand Deine Daten Dir zuordnen kann. Dafür bekommt jeder Teilnehmer einen Code, der für die Studie weiterverwendet wird. Welcher Patient hinter welcher Zahlenkombination steckt, weiß nur das Studienteam. Bei einer Veröffentlichung lassen sich keine Rückschlüsse auf Einzelpersonen ziehen.

Wir hoffen, Dir einen Überblick über die Untersuchung gegeben zu haben. Für Rückfragen stehen wir Dir und Deinen Eltern gerne zur Verfügung. Wir würden uns freuen, wenn Du Interesse an der Studie hast.

Wir bedanken uns im Voraus für Deine Zeit!

Mit freundlichem Gruß

Kinderklinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Pädiatrische Rheumatologie und Osteologie

Josef-Schneider-Str. 2

D-97080 Würzburg

10.3 Informationsschreiben für die Gesundheitskontrollen

Pilot- und Modellprojekt: Studie zur Erfassung der körperlichen Aktivität und Lebensqualität bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 18 Jahren mit chronisch nicht bakterieller Osteomyelitis (CNO)

- Beschreibung der Studie für gesunde Jugendliche –

Liebe/ Lieber

Bei manchen Kindern und Jugendlichen wird eine langwierige, nicht durch Bakterien verursachte Knochenentzündung festgestellt. Nach unseren Erfahrungen sind Patienten mit dieser sogenannten chronischen nicht-bakterieller Osteomyelitis (abgekürzt CNO) häufig weniger körperlich aktiv und haben eine eingeschränkte Lebensqualität.

Sport und/oder Krankengymnastik (Physiotherapie) sind jedoch gerade im Wachstumsalter sinnvoll zur Behandlung der Erkrankung.

Ziel unserer Untersuchung soll sein, bei einer kleinen Zahl von Jugendlichen mit CNO im Alter von 13 bis 18 Jahren im Vergleich zu Gesunden Merkmale zu untersuchen, die wichtig für die Gesundheit sind, z.B. körperlichen Leistungsfähigkeit, Lebensqualität, seelisches Befinden.

An dieser Untersuchung können nur Betroffene mit CNO bzw. gesunde Jugendliche teilnehmen, die keine andere chronischen Erkrankungen haben.

Die Teilnahme an der Studie beinhaltet einen Untersuchungstermin in der Universitäts-Kinderklinik von ca. zwei Stunden, der mit dem Rheumaambulanz-Termin kombiniert werden kann. In dieser Zeit werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Es wird die bisherige Krankengeschichte erfragt. Weiterhin erfolgt eine körperliche Untersuchung, wie sie bei jedem Ambulanzbesuch durchgeführt

wird, mit Messung von Größe, Gewicht und Kopfumfang sowie eine Bestimmung der Hautfaltendicke und des Pubertätsstadiums. Die Messung der Hautfaltendicke erfolgt mit einem Gerät an vier Körperstellen: zwei am Oberarm, eine unter dem Schulterblatt am Rücken und eine über der Hüfte. Die Untersuchung ist nicht schmerzhaft, es tritt lediglich ein leichtes Drücken auf. Außerdem erfolgt eine Blutentnahme von maximal 5 ml (1 Teelöffel), auf Wunsch kann eine vorherige örtliche Betäubung mit EMLA-Pflaster erfolgen. Das Blut wird benötigt, um die Blutwerte, die eine Entzündung angeben würden, zwischen Gesunden und Erkrankten zu vergleichen.

Während des Ambulanztermins werden Dir sechs Fragebögen zur körperlichen bzw. sportlichen Aktivität, Lebensqualität, dem Ablauf Deines alltäglichen Lebens und Deines derzeitigen Befindens (u.a. in Bezug auf Schmerzen) vorgelegt. Das wird etwa 30-60 Minuten in Anspruch nehmen.

Anschließend erfolgt ein Belastungstest auf einem Fahrradergometer gegen einen immer höheren Widerstand. Hierbei atmest Du durch ein Schnorchel-ähnliches Mundstück und trägst eine Nasenklammer. Während dieser Untersuchung wirst Du gut überwacht. Diese Untersuchung nennt sich „Spiroergometrie“ und dient dazu, Deinen Kreislauf und Deine Atmung während sportlicher Belastung zu untersuchen.

Nach dem Ambulanztermin bekommst Du einen Bewegungssensor mit nach Hause, der für insgesamt 8 Tage (6 Tage unter der Woche, 2 Tage am Wochenende) jeweils mindestens 10 Stunden pro Tag während Du wach bist getragen werden soll. Der Sensor ist ein kleiner Apparat, etwa so groß wie eine Streichholzschachtel, der um die Hüfte getragen wird und unter der Kleidung versteckt werden kann. Dieser misst Deine körperliche Aktivität. Wir bitten Dich ein Tagebuch darüber zu führen, wann das Gerät getragen wurde und was Du in dieser Zeit gemacht hast. Anschließend bitten wir Dich, das Gerät per Post zur Auswertung zurück an die Universitäts-Kinderklinik zu schicken.

Die Teilnahme an dieser Untersuchung ist völlig freiwillig und kann jederzeit auch ohne Angabe von Gründen beendet werden. Das hat keine Nachteile für die ärztliche Versorgung. In seltenen Fällen kann es sein, dass Du von der weiteren Teilnahme an der Studie auch gegen Deinen Willen ausgeschlossen wirst. Dies ist u.a. dann der Fall, wenn das Studienteam in Würzburg eine weitere Teilnahme als medizinisch zu gefährlich einschätzt oder bei Nichterscheinen zum Studientermin.

Alle erhobenen Daten werden für 15 Jahre gespeichert und streng vertraulich behandelt. Alle Daten werden verschlüsselt, so dass außerhalb des Studienteams niemand Deine Daten Dir zuordnen kann. Dafür bekommt jeder Teilnehmer einen Code, der für die Studie weiterverwendet wird. Welcher Patient hinter welcher Zahlenkombination steckt, weiß nur das Studienteam. Bei einer Veröffentlichung lassen sich keine Rückschlüsse auf Einzelpersonen ziehen.

Wir hoffen, Dir einen Überblick über die Untersuchung gegeben zu haben. Für Rückfragen stehen wir Dir und Deinen Eltern gerne zur Verfügung. Wir würden uns freuen, wenn Du Interesse an der Studie hast.

Wir bedanken uns im Voraus für Deine Zeit!

Mit freundlichem Gruß

Kinderklinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Pädiatrische Rheumatologie und Osteologie

Josef-Schneider-Str. 2

D-97080 Würzburg

10.4 Aufklärungsbogen

Pilot- und Modellprojekt: Studie zur Erfassung der körperlichen Aktivität und Lebensqualität bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 18 Jahren mit chronisch nicht bakterieller Osteomyelitis (CNO)

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Ich, bin einverstanden, dass meine Tochter/mein Sohn
....., geboren am an der im Informationsblatt beschriebene Studie zur Erfassung von Sport und körperlicher Aktivität bei CNO teilnimmt. Ich habe verstanden, dass die Teilnahme einen Untersuchungstermin mit einer Dauer von ca. 120-150 Minuten in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg vorsieht, der bei den Patienten mit chronisch nicht-bakterieller Osteomyelitis ggf. an einen geplanten Besuch der Rheumaambulanz gekoppelt wird. Ich weiß, dass die Untersuchung eine körperliche Belastung mit z.T. hoher Intensität verlangt. Eine stärkere Müdigkeit nach der Untersuchung kann daher auftreten. Weiterhin ist mir bekannt, dass die Untersuchungen das Tragen eines Bewegungssensors über insgesamt 8 Tage vorsieht.

Ich weiß, dass meine Tochter/mein Sohn durch die Teilnahme an der Untersuchung keine unmittelbaren Vorteile haben wird. Auffällige Untersuchungsergebnisse werden mir jedoch sofort mitgeteilt und die weiteren Schritte mit mir besprochen.

Ich bin mir darüber im Klaren, dass ich auch nach Unterschreiben dieser Erklärung jederzeit mein Einverständnis ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die Betreuung meines Kindes zurückziehen kann und die Teilnahme vollkommen freiwillig ist.

Alle persönlichen Daten werden vertraulich behandelt. Die einzelne Versuchsperson wird in evtl. Veröffentlichungen nicht identifizierbar sein, alle Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

Alle meine Fragen wurden von vollständig beantwortet.

.....

(Ort und Datum)

(Unterschrift Studienteilnehmer)

(Unterschrift Sorgeberechtigte)

.....

(Unterschrift Arzt)

10.5 Anamnese-Bogen

Statusblatt

Patient: _____, _____, geb. _____ ID: _____

Vorstellungsdatum: _____

Erkrankungsbeginn: (Mon/Jahr)
Betreuungsbeginn: (Mon/Jahr)
Erstmaliger radiologischer Nachweis
knöcherner Veränderungen: (Mon/Jahr)
Diagnosestellung: (Mon/Jahr)

Geschlecht: männlich weiblich
Alter: _____ Jahre

Klinisches Bild und Diagnostik:

Konventionelles Röntgen gemacht? ja -> Anzahl Läsionen: _____
 nein

MRT gemacht? ja -> Anzahl Läsionen: _____
 nein

Skelettszintigraphie gemacht? ja -> Anzahl Läsionen: _____
 nein

Gesamtzahl radiologisch gesicherter Knochenläsionen: _____

Lokalisation (Anzahl): Wirbelkörper _____ Metaphyse obere Extremität _____

Clavicula _____ Metaphyse untere Extremität _____
Sternum _____ Mandibula _____ Sonstige _____

Histologie: ja (Datum: _____) nein,

wenn ja: Befund: eitrig granulozytär
 lymphozytär Fibrose Sklerose
 anderes

Erregersuche: Ja -> Blutkultur: pos./neg. Knochenbiopsat: pos./neg.
 Nein

Assoziiert auftretende Symptome/Erkrankungen:

Fieber: ja nein
Gewichtsverlust: ja nein
Morgensteife: ja nein
Müdigkeit/Fatigue ja nein
Verminderter Appetit: ja nein
Lokale Schwellung: ja nein
Lokale Rötung: ja nein
Lokale Schmerzen: ja nein
Eingeschränkte Beweglichkeit: ja nein
Palmoplantare Pustulose: ja nein
Akne: ja nein
Aphthen: ja nein
Psoriasis: ja nein
M.Crohn/Colitis ulcerosa: ja nein

Komplikationen:

Läsions-assoziierte Arthritis: ja nein
 Hyperostose: ja nein
 Wirbelkörperfrakturen/Vertebrae planaе: ja nein
 Pathologische Frakturen: ja nein

Sonstige:

Sonstige Erkrankungen:

Allergien: ja nein
 Sonstiges:

Therapie:

	Präparat/Dosis	seit wann	Nebenwirkungen	Wirkung
NSAR	<input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> weniger <input type="checkbox"/> nein			
Sulfasalazin	<input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> weniger <input type="checkbox"/> nein			
Pamidronat	<input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> weniger <input type="checkbox"/> nein			
Etanercept	<input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> weniger <input type="checkbox"/> nein			
Sonstiges:	<input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> weniger <input type="checkbox"/> nein			

Familienanamnese (Grad I/II-Verwandte):

<input type="checkbox"/> Palmoplantare Pustulose	<input type="checkbox"/> SLE
<input type="checkbox"/> Schwere Akne	<input type="checkbox"/> Fibromyalgie
<input type="checkbox"/> Psoriasis	<input type="checkbox"/> Hypermobilität
<input type="checkbox"/> Chronisch entzündliche Darmerkrankung	<input type="checkbox"/> Spondylarthropathie
<input type="checkbox"/> Arthritis	<input type="checkbox"/> Andere

Bindegewebserkrankung

Aktuelle Anamnese:**Aktuelle körperliche Untersuchung:**

KG: ____ kg (____. Perz.), KL: ____ cm (____. Perz.), KU: ____ cm (____. Perz.)

RR: ____ Puls: ____ Temperatur: ____ Hautfaldendicke: ____
 Pubertätsstadium: ____

Eindruck: akut krank chronisch krank guter AZ/EZ

Kopf/Halsbereich: o.B Alopezie Exanthem
 Pseudoporphyrie Nasenulcera
 Lymphadenopathie sonstiges:

Mund: o.B. Ulcera/Aphten
 Mundöffnung eingeschränkt
 sonstiges:

Thorax: o.B Pectus excavatum/carinatum
 Clavículaschwellung
 Hyperostosis sonstiges

Herz: o.B Herzgeräusch Tachykardie
 sonstiges:

Lunge: o.B Atemschmerzen sonstiges:
 Abdomen/Genitorektal: o.B Ulcera anorektale Fisteln
 sonstiges:

Augen: o.B Konjunktivitis sonstiges:

Haut: o.B. Psoriasis Palmoplantare
Pustulose subkutane Knötchen
 Tüpfelnägel Akne Sonstiges:

Sonstiges:

Extremitäten: klinisch o.B. Gangbild auffällig
 Schonhaltung, welche Extremität: _____
 Weichteilschwellung, wo: _____
 Weichgewebtsdruckschmerz, wo: _____
 Knochenschwellung, wo: _____
 Knochendruckschmerz, wo: _____
 Arthritis: wo: _____

Enthesiopathie: Patellainsertionen Tuberositas tibiae
 Achillessehne Calcaneus-Plantaraponeurose
 andere

Wirbelsäule: o.B. Skoliose
 Bewegungseinschränkung

Aktuelle Diagnostik:

Blutbild/Differentialblutbild: normal auffällig: Anämie
 Leukozytose
 Linksverschiebung anderes: _____

Blutsenkungsgeschwindigkeit: _____ mm/1.Stunde CRP: _____ mg/dl

Auffälligkeiten in sonstiger Labordiagnostik: _____

Fragebögen: Aktivität CHAQ PEDSQL 3.0 und 4.0 DASS

Ergometrie

Accelerometrie: von _____ bis _____

10.6 Accelerometrie-Erklärung

Anleitung zum Bewegungssensor

- befristete Erfassung der Aktivität bei allen Studienteilnehmern -

ID: _____

Datum: _____

Lieber Studienteilnehmer,

wir möchten Dich bitten, den Bewegungssensor über acht Tage zuverlässig zu tragen und für diese Zeit ein Bewegungs-Tagebuch zu führen.

Das Gerät sollen über 8 aufeinanderfolgende Tage lückenlos getragen werden (sechs Tage unter der Woche, zwei am Wochenende). Ein Ablegen ist zum Schlafen in der Nacht möglich, er sollte aber zuverlässig direkt nach dem Aufstehen wieder angelegt werden, damit er mindestens 10 Stunden pro Tag getragen wird. Der Sensor sollte möglichst auf dem rechten Hüftknochen getragen werden, entsprechend der Abbildung. Wichtig ist, dass der Gurt und der Sensor fest am Körper anliegen.



Mit dem Bewegungssensor erhältst Du auch ein „Tagebuch“. Bitte trage dort ein, wenn Du den Sensor für besondere Aktivitäten wie Schwimmen und Duschen ablegst (das Gerät ist nicht wasserdicht und muss zum Schwimmen/Baden/ Duschen kurzzeitig abgenommen werden). Hier kannst Du auch vermerken, wenn es zu Fehlzeiten beim Tragen (z.B. Erkrankung und dadurch bedingte längere Ruhephasen) gekommen ist. Trage hier bitte auch ein, von wann bis wann Du jeweils nachts geschlafen hast.

Bei Rückfragen stehen wir zur Verfügung unter:

Ansprechpartner:

Email:

10.8 Childhood health assessment questionnaire (CHAQ)

Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, Tortorelli A, Landgraf JM, Singh G, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. Clin Exp Rheumatol. 2001 Jul-Aug;19(4 Suppl 23):S1-9.

Mit Hilfe der nachfolgenden Fragen möchten wir erfahren, wie stark du im Alltag durch deine rheumatische Erkrankung beeinträchtigt bist. Kreuze bitte jeweils nur die Antwort an, die am besten deine Möglichkeiten in der vergangenen Woche beschreibt.

	problem- los	leicht erschwert	stark erschwert	nicht möglich
1. Anziehen und Körperpflege				
Kannst du:				
• dich allein anziehen, die Schnürsenkel binden, Knöpfe schließen oder öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dir allein die Haare waschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dir allein die Socken an- und ausziehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dir allein die Fingernägel schneiden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Aufstehen				
Kannst du:				
• von einem niedrigen Stuhl oder vom Boden aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dich ins Bett legen oder aus dem Bett aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Essen und Trinken				
Kannst Du:				
• bei Tisch ein Messer zum Schneiden benutzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• eine Tasse oder ein Glas zum Mund führen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• eine neue Packung Cornflakes oder Müsli öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Gehen				
Kannst du:				
• draußen auf ebenem Boden gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• fünf Stufen hinaufgehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Körperpflege				
Kannst du:				
• dich allein am ganzen Körper waschen und abtrocknen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dich allein baden (in die Wanne ein- und aussteigen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• die Toilette benutzen und wieder aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dir die Zähne putzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dir die Haare kämmen oder bürsten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Erreichen von Gegenständen				
Kannst du:				
• einen schweren Gegenstand, z.B. ein großes Spiel oder Bücher, über Kopfhöhe erreichen und herunterholen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dich bücken, um ein Kleidungsstück oder ein Blatt Papier vom Boden aufzuheben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- einen Pullover über den Kopf anziehen?
- den Kopf drehen, um über die Schulter zurückzuschauen?

7. Greifen

Kannst du:

- mit Kugelschreiber oder Bleistift schreiben?
- Autotüren öffnen?
- Schraubverschlüsse aufmachen, die schon einmal geöffnet waren?
- Wasserhähne auf- und zudrehen?
- eine Tür mit einem Türknauf öffnen?

8. Aktivitäten und häusliche Aufgaben

Kannst du:

- allein einkaufen und Kleinigkeiten erledigen?
- in Auto, Bus oder Straßenbahn ein- und aussteigen?
- Fahrrad fahren?
- im Haushalt helfen (z.B. abwaschen, Müll wegbringen, Staub saugen, bei der Gartenarbeit helfen, Dein Bett machen, Dein Zimmer aufräumen)?
- rennen und spielen?

Bitte kreuze alle Hilfsmittel an, die du gewöhnlich für eine der folgenden Tätigkeiten benutzt:

- Ich benötige keine Hilfsmittel

Ich benötige für die angegebenen Tätigkeiten folgende Hilfsmittel:

- 1. Ankleiden und Körperpflege: Hilfsmittel zum Anziehen, z.B. Knöpfhaken, Reißverschlusszieher, verlängerten Schuhlöffel
- 2. Aufstehen: Spezialstuhl oder erhöhten Stuhl
- 3. Essen und Trinken: besondere Hilfsmittel beim Essen u. Trinken, z.B. besonderes Besteck
- 4. Gehen: Gehstützen
 Therapiefahrrad
 Rollstuhl
- 5. Körperpflege: erhöhten Toilettensitz
 Badewannensitz
 Haltegriff an der Badewannenstange
- 6. Erreichen von Gegenständen: Geräte mit langen Stielen zum Erreichen bestimmter Gegenstände
- 7. Greifen: Geräte mit langen Stielen im Badezimmer
 Schraubverschluss-Öffner für Gläser (die schon vorher geöffnet waren)
 Bleistiftverdickung oder spezielle Schere oder Schreibgeräte

- andere Hilfsmittel für die genannten Tätigkeiten: _____

Bitte kreuze die Bereiche an, in denen du aufgrund deiner Erkrankung normalerweise Hilfe von anderen benötigst:

- Ich brauche keine fremde Hilfe

Ich benötige Hilfe in folgenden Bereichen:

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Ankleiden, Körperpflege | <input type="checkbox"/> Gehen | <input type="checkbox"/> Greifen |
| <input type="checkbox"/> Aufstehen | <input type="checkbox"/> Körperpflege | <input type="checkbox"/> Aktivitäten und häusliche Aufgaben |
| <input type="checkbox"/> Essen und Trinken | <input type="checkbox"/> Erreichen von Gegenständen | |

Die nachfolgenden Skalen gehen von „0“ bis „10“. Wenn Du z.B. Deine alltäglichen Tätigkeiten ohne Schwierigkeiten ausführen konntest, kreuze bitte das Kästchen [0] an. Wenn Du diese Tätigkeiten gar nicht oder nur mit fremder Hilfe ausführen konntest, kreuze [10] an. Sonst kreuze eine Zahl dazwischen an. Bitte entscheide Dich für eine Zahl.

Wie würdest Du die Stärke Deiner Schmerzen in den vergangenen 7 Tagen einschätzen?

Ich hatte in den vergangenen 7 Tagen

0	1									9	10
---	---	--	--	--	--	--	--	--	--	---	----

Keine Schmerzen unerträgliche Schmerzen

Wie beurteilst Du im Großen und Ganzen Deinen derzeitigen Gesundheitszustand?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

sehr gut sehr schlecht

Vielen Dank für deine Mitarbeit!

Datum:

ID-Nr.:

Version 3.0

FRAGEBOGEN für JUGENDLICHE (Altersgruppe 13-18)

ANLEITUNG

Jugendliche mit rheumatischen Erkrankungen haben manchmal spezielle Probleme. Auf der folgenden Seite findest Du eine Liste von Dingen, die möglicherweise für **Dich** ein Problem sein können. Bitte sage uns, wie **häufig** jedes einzelne Problem **im vergangenen Monat** auftrat, indem Du die zutreffende Zahl ankreuzt:

- 0** es ist **nie** ein Problem
- 1** es ist **fast nie** ein Problem
- 2** es ist **manchmal** ein Problem
- 3** es ist **häufig** ein Problem
- 4** es ist **fast immer** ein Problem

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Wenn Du eine Frage nicht verstehst, bitte um Hilfe.

Wie oft hattest Du im vergangenen Monat folgende Probleme, Schwierigkeiten oder Sorgen?

Schmerzen	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Ich hatte Schmerzen in meinen Gelenken oder Muskeln.	0	1	2	3	4
Ich hatte starke Schmerzen.	0	1	2	3	4
Ich habe wegen Gelenk- oder Muskelschmerzen schlecht geschlafen.	0	1	2	3	4
Ich fühlte mich morgens oder nach zu langem Sitzen steif.	0	1	2	3	4
Alltagsdinge	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Es fiel mir schwer Wasserhähne aufzudrehen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer Türklinken herunter zu drücken.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer mit Messer und Gabel zu essen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer mit Füller oder Stift zu schreiben oder zu zeichnen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer meine Schulbücher zu tragen.	0	1	2	3	4
Behandlung	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Ich fühlte mich schlecht wegen meiner Medikamente.	0	1	2	3	4
Ich hatte Schmerzen bei der Krankengymnastik oder den täglichen Übungen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer mich selbst für Medikamente oder krankengymnastische Übungen verantwortlich zu fühlen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer mit der Krankheit umzugehen.	0	1	2	3	4
Ich hatte Angst vor Blutabnahmen.	0	1	2	3	4
Ich hatte Angst vor Spritzen.	0	1	2	3	4
Ich hatte Angst vor Arztbesuchen.	0	1	2	3	4
Sorgen/Zweifel	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Ich war besorgt wegen Nebenwirkungen der Medikamente.	0	1	2	3	4
Ich hatte Zweifel an der Wirksamkeit der Medikamente.	0	1	2	3	4
Ich machte mir Sorgen wegen der Krankheit.	0	1	2	3	4
Sich mitteilen	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Es fiel mir schwer den Ärzten und Schwestern zu sagen, wie ich mich fühle.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer den Ärzten und Schwestern Fragen zu stellen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer anderen Menschen meine Krankheit zu erklären.	0	1	2	3	4

Datum:

ID-Nr.:

Version 4.0

FRAGEBOGEN für JUGENDLICHE (13-18 Jahre)

ANLEITUNG

Auf der folgenden Seite findest Du eine Liste von Dingen, die möglicherweise für **Dich** ein Problem sein können. Bitte sage uns, wie **häufig** jedes einzelne Problem **im vergangenen Monat** auftrat, indem Du die zutreffende Zahl ankreuzt:

- 0** es ist **nie** ein Problem
- 1** es ist **fast nie** ein Problem
- 2** es ist **manchmal** ein Problem
- 3** es ist **häufig** ein Problem
- 4** es ist **fast immer** ein Problem

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Wenn Du eine Frage nicht verstehst, bitte um Hilfe.

Wie oft hattest Du im vergangenen Monat folgende Probleme, Schwierigkeiten oder Sorgen?

Gesundheit und Aktivitäten	nie	fast nie	manch-mal	häufig	fast immer
Es fiel mir schwer mindestens 300 Meter im Freien zu gehen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer zu rennen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer an sportlichen Aktivitäten teilzunehmen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer etwas Schweres aufzuheben.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer alleine zu duschen oder zu baden.	0	1	2	3	4
Es war schwer für mich kleinere Pflichten im Haushalt zu erledigen.	0	1	2	3	4
Ich hatte Schmerzen.	0	1	2	3	4
Ich hatte wenig Energie Dinge zu tun.	0	1	2	3	4
Stimmung/Gefühle	nie	fast nie	manch-mal	häufig	fast immer
Ich fürchtete mich oder fühlte mich ängstlich.	0	1	2	3	4
Ich fühlte mich traurig oder niedergeschlagen.	0	1	2	3	4
Ich fühlte mich verärgert.	0	1	2	3	4
Ich hatte Probleme beim Schlafen.	0	1	2	3	4
Ich machte mir Sorgen, was mit mir passieren wird.	0	1	2	3	4
Umgang mit anderen	nie	fast nie	manch-mal	häufig	fast immer
Ich hatte Probleme mit anderen Jugendlichen gut auszukommen.	0	1	2	3	4
Andere Jugendliche wollten nicht mit mir befreundet sein.	0	1	2	3	4
Andere Jugendliche hänselten mich.	0	1	2	3	4
Ich konnte nicht das tun, was andere Gleichaltrige tun.	0	1	2	3	4
Es war schwer für mich mit anderen Jugendlichen mitzuhalten zu können.	0	1	2	3	4
Schule	nie	fast nie	manch-mal	häufig	fast immer
Es fiel mir schwer in der Schule aufzupassen.	0	1	2	3	4
Ich vergaß Dinge.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer die Aufgaben für die Schule zu erledigen.	0	1	2	3	4
Ich fehlte in der Schule, weil ich mich nicht wohl fühlte.	0	1	2	3	4
Ich fehlte in der Schule, weil ich zum Arzt oder ins Krankenhaus musste.	0	1	2	3	4

10.11 DASS-G

Fragebogen zu Depression, Angst und Stress

Patienten-ID: _____

Datum: _____

DASS-G	Patienten-ID:	Datum:
<p>Bitte lies jede Aussage und kreise die Zahl 0, 1, 2 oder 3 ein, die angeben soll, wie sehr die Aussage <i>während der letzten Woche</i> auf Dich zutraf. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Versuche, dich spontan für eine Antwort zu entscheiden.</p> <p><i>Die Rating-Skala ist wie folgt:</i></p> <p>0 Traf gar nicht auf mich zu</p> <p>1 Traf manchmal auf mich zu, oder zu einem gewissen Grad</p> <p>2 Traf in beträchtlichem Maße auf mich zu, oder ziemlich oft</p> <p>3 Traf sehr stark auf mich zu, oder die meiste Zeit</p>		
1	Ich bemerkte, daß ich mich über Kleinigkeiten aufregte	0 1 2 3
2	Ich spürte, daß mein Mund trocken war	0 1 2 3
3	Ich konnte überhaupt keine positiven Gefühle erleben	0 1 2 3
4	Ich hatte Atemprobleme (z.B. übermäßig schnelles Atmen, Atemlosigkeit ohne körperliche Anstrengung)	0 1 2 3
5	Ich konnte einfach nicht in Gang kommen	0 1 2 3
6	Ich tendierte dazu, auf Situationen überzureagieren	0 1 2 3
7	Ich fühlte mich zittrig (z.B. schwach in den Beinen)	0 1 2 3
8	Ich fand es schwierig, mich zu entspannen	0 1 2 3
9	Ich fand mich in Situationen wieder, die mich so ängstlich machten, daß ich sehr froh war, wenn sie vorbei waren	0 1 2 3
10	Ich hatte das Gefühl, nichts zu haben, auf das ich mich freuen konnte	0 1 2 3
11	Ich bemerkte, daß ich mich ziemlich schnell aufregte	0 1 2 3
12	Ich fühlte, daß ich eine Menge Nervenkraft verbrauchte	0 1 2 3
13	Ich fühlte mich traurig und niedergedrückt	0 1 2 3
14	Ich bemerkte, daß ich ungeduldig wurde, wenn ich irgendwie aufgehalten wurde (z.B. im Fahrstuhl, an Ampeln, wenn man mich warten ließ)	0 1 2 3
15	Ich hatte das Gefühl, ohnmächtig zu werden	0 1 2 3
16	Ich fühlte, daß ich das Interesse an allem verloren hatte	0 1 2 3

17	Ich fühlte mich als Person nicht viel wert	0	1	2	3
18	Ich fand mich ziemlich empfindlich	0	1	2	3
19	Ich schwitzte spürbar (z.B. feuchte Hände), ohne daß hohe Temperaturen herrschten oder daß ich mich körperlich anstrengte	0	1	2	3
20	Ich fühlte mich grundlos ängstlich	0	1	2	3
21	Ich hatte das Gefühl, daß das Leben sich nicht lohnt	0	1	2	3
22	Ich fand es schwer, mich zu beruhigen	0	1	2	3
23	Ich hatte Schluckbeschwerden	0	1	2	3
24	Es schien, als könnte ich die Dinge, die ich tat, überhaupt nicht genießen	0	1	2	3
25	Ich war mir über meinen Herzschlag bewußt, ohne daß ich mich körperlich angestrengt hatte (z.B. das Gefühl beschleunigten Herzschlags, das Gefühl, daß der Herzschlag aussetzt)	0	1	2	3
26	Ich fühlte mich niedergeschlagen und traurig	0	1	2	3
27	Ich stellte fest, daß ich sehr reizbar war	0	1	2	3
28	Ich fühlte mich einer Panik nahe	0	1	2	3
29	Ich fand es schwer, mich zu beruhigen, wenn mich etwas geärgert hatte	0	1	2	3
30	Ich befürchtete, daß mich eine einfache, aber ungewohnte Aufgabe aus der Bahn werfen würde	0	1	2	3
31	Ich war nicht in der Lage, mich für irgendetwas zu begeistern	0	1	2	3
32	Ich fand es schwierig zu tolerieren, wenn ich bei einer Tätigkeit unterbrochen wurde	0	1	2	3
33	Ich war in einem Zustand nervöser Anspannung	0	1	2	3
34	Ich fühlte mich ziemlich wertlos	0	1	2	3
35	Ich konnte nichts ertragen, das mich davon abhielt, in meiner Tätigkeit fortzufahren	0	1	2	3
36	Ich fühlte mich erschrocken	0	1	2	3
37	Ich konnte nicht hoffnungsvoll in die Zukunft blicken	0	1	2	3
38	Ich empfand das Leben als sinnlos	0	1	2	3
39	Ich bemerkte, daß ich unruhig wurde	0	1	2	3
40	Ich machte mir Sorgen über Situationen, in denen ich in Panik geraten und mich zum Trottel machen könnte	0	1	2	3
41	Ich zitterte (z.B. an den Händen)	0	1	2	3
42	Es fiel mir schwer, die Initiative aufzubringen, Dinge zu tun	0	1	2	3

Verfasser: Dr. Peter F. Lovibond, University of New South Wales, Australia; Deutsche Bearbeitung: Dr. Cecilia A. Essau, Universität Münster

10.12 Aktivitätsfragebogen

Fragebogen zur sportlichen Aktivität

Patienten-ID: _____

Datum: _____

Vielen Dank, dass du Dir Zeit nimmst, diesen Fragebogen auszufüllen. In vielen nachfolgenden Fragen wirst Du nach der Zeit gefragt, die Du mit körperlicher Aktivität und Sport verbringst. Denke zur Beantwortung der Fragen an eine typische Woche während der letzten 3 Monate.

Wichtig: Du solltest zur Beantwortung der nachfolgenden Fragen nur intensive körperliche Aktivitäten/anstrengenden Sport werten, bei denen Du eine raschere Atmung (=sprechen ist nur in kurzen Sätzen möglich) und einen schnellen Herzschlag hast, ins Schwitzen kommst und die jeweils mindestens 20 Minuten dauern.

PA1 Wie viele Stunden pro Woche bist Du im Durchschnitt intensiv körperlich aktiv? Bitte gib die Zeit auf eine halbe Stunde genau an.

_____ Stunden/Woche

PA2 Wenn Du weniger als 3 Stunden pro Woche intensiv körperlich aktiv bist, markiere bitte den Grund / die Gründe (es können mehrere Antworten angekreuzt werden)

- gesundheitliche Gründe
- keine Zeit
- ich mache nicht gerne Sport

keine Möglichkeiten

anderes: _____

PA3 Hast Du während den letzten 3 Monaten Sport getrieben, der nicht in einem Sportverein organisiert ist (zum Beispiel Fußballspielen, Radfahren, Rollschuhlaufen, Schlittschuhlaufen)

ja nein

PA4 Wenn Du die Frage mit "JA" beantwortet hast, in welcher Sportart warst Du über die letzten 3 Monate aktiv, und wie viele Stunden übst Du diesen Sport pro Woche aus? Bitte gib die Zeit auf eine halbe Stunde genau an.

Sportart Anzahl der Stunden pro Woche

PA5 Warst Du während den letzten 3 Monaten in einem Sportverein aktiv?

ja nein

PA6 Wenn Du die Frage mit "JA" beantwortet hast, in welcher Sportart warst Du über die letzten 3 Monate aktiv und wie viele Stunden übst Du diesen Sport pro Woche aus? Bitte gib die Zeit auf eine halbe Stunde genau an.

Sportart Anzahl der Stunden pro Woche

PA7 Besuchst Du eine Schule?

- Ja : Klasse/Stufe: _____
- Nein, ich studiere das folgende Fach: _____
- Nein, ich mache eine Lehre als: _____
- Nein, ich übe einen Beruf aus als: _____
- Nein, ich gehe momentan keiner regelmäßigen Arbeit nach
 - aus gesundheitlichen Gründen
 - aus anderen Gründen

PA8 Falls Du in Beruf/Studium/Lehre tätig bist, wie viel arbeitest Du? Ich arbeite

- in Teilzeit, nämlich 0-10 Stunden/Woche
- in Teilzeit, nämlich 11-20 Stunden/Woche
- in Teilzeit, nämlich 21-30 Stunden/Woche
- Vollzeit oder mehr als 30 Stunden pro Woche

PA9 Falls Du zur Schule gehst/eine Lehre machst, nimmst Du am Schulsport teil?

- immer ohne Einschränkungen
- mit Einschränkungen
- vom Schulsport gänzlich befreit
- Ich besuche keine Schule mehr (nächste Frage auslassen)

PA10 Wie viele Stunden pro Woche nimmst Du am Sportunterricht in der Schule/Lehre teil?

_____ Stunden pro Woche

Ich nehme nicht am Sportunterricht teil

Grund: _____

PA11 Hast Du Probleme bei körperlicher Anstrengung?

- Nein
- Ja : Kurzatmigkeit Schmerzen Schwindel
- andere Symptome, nämlich _____

PA12 Wie fit fühlst Du dich körperlich?

- sehr
- einigermaßen
- wenig
- gar nicht

PA13 Rauchst Du?

- Nein
- Ja: _____ Zigaretten / Tag seit ca. _____ Jahren

PA14 Hast Du früher geraucht?

- Nein
- Ja: von _____ (Jahr) bis _____ (Jahr), zirka _____ Zigaretten pro Tag

PA15 Magst Du Sport und Spiele, die mit körperlicher Anstrengung verbunden sind?

- sehr gern
- gern
- manchmal
- eigentlich nicht
- überhaupt nicht

PA16 Wie aktiv bist Du körperlich im Vergleich mit anderen gesunden Jugendlichen oder Erwachsenen gleichen Alters und Geschlechts?

- viel aktiver
- aktiver
- genau so aktiv
- weniger aktiv
- viel weniger aktiv

PA17 Wenn Du an die Dinge denkst, die Du im Rahmen der Schule oder Arbeit tust, wie würdest Du dich selbst verglichen mit anderen, gesunden Leuten desselben Alters und Geschlechts in Bezug auf Deine körperliche Aktivität einschätzen?

- sehr viel aktiver
- etwas aktiver
- etwa genau so aktiv
- etwas weniger aktiv

deutlich weniger aktiv

ich gehe nicht in die Schule/zur Arbeit

PA18 Wenn Du an die Dinge denkst, die Du im Rahmen Deiner Freizeit tust, wie würdest Du dich selbst verglichen mit anderen, gesunden Leuten desselben Alters und Geschlechts in Bezug auf Deiner körperliche Aktivität einschätzen?

sehr viel aktiver

etwas aktiver

etwa genau so aktiv

etwas weniger aktiv

deutlich weniger aktiv

PA19 Wie oft siehst Du pro Woche fern?

gar nicht/ selten (bis zu 1x/Woche)

mehrmals pro Woche

täglich bis zu 1 Stunde

täglich zwischen 1 – 3 Stunden

täglich mehr als 3 - 5 Stunden

täglich mehr als 5 Stunden

PA20 Wie oft sitzt Du pro Woche außerhalb der Arbeit oder Schule am Schreibtisch/Computer oder benutzt Handys oder Tablets?

gar nicht/ selten

mehrmals pro Woche

- täglich bis zu 1 Stunde
- täglich zwischen 1 – 3 Stunden
- täglich mehr als 3 - 5 Stunden
- täglich mehr als 5 Stunden

PA21 Wie viel Zeit außerhalb von Arbeit und Schule verbringst Du körperlich inaktiv? (z.B. beim Lesen, Spielen eines Musikinstruments, Hören von Musik, Plaudern mit Freunden)

- gar nicht/ selten
- mehrmals pro Woche
- täglich bis zu 1 Stunde
- täglich zwischen 1 – 3 Stunden
- täglich mehr als 3 - 5 Stunden
- täglich mehr als 5 Stunden

PA22 Wie oft legst Du dich pro Woche tagsüber hin oder schläfst?

- gar nicht / selten
- mehrmals pro Woche
- täglich weniger als 1Stunde
- täglich mehr als 1-2 Stunden
- täglich mehr als 2 Stunden

*Jetzt kommen noch einige Fragen zu Deiner Aktivität während der letzten **7 Tage**, dh. über die letzten 5 Wochentage und das letzte Wochenende:*

Gib zunächst bitte an, wie viele Stunden Du pro Tag geschlafen hast.

Um Dir die Erinnerung zu erleichtern, schreib bitte Deine Angaben getrennt für Wochentage und Wochenenden auf:

LR1 An den Wochentagen (Sonntagnacht bis Donnerstagnacht) habe ich im Durchschnitt etwa _____ Stunden geschlafen.

LR2 Freitag- und Samstagnacht habe ich im Schnitt _____ Stunden geschlafen.

*Mach nun bitte möglichst genaue Angaben über Deine körperliche Aktivität während der letzten **7 Tage**, also der 5 Wochentage und des Wochenendes. Aktivitäten mit leichter körperlicher Anstrengung, wie zum Beispiel langsames Spaziergehen oder leichte Hausarbeit, sollen dabei ausgespart bleiben. Bitte schau 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: Spaziergehen (schnell), Post austragen, Streichen, leichte Gegenstände heben und herumtragen. Rasenmähen (Motor), Putzen. Volleyball spielen, Tischtennis spielen.

Anstrengende körperliche Tätigkeiten: Schreinerei, Bauarbeiten, Böden auf den Knien schrubben. Tennisspielen (Doppel), Tanzen (in der Diskothek).

Sehr anstrengende körperliche Tätigkeiten: Schwere Lasten tragen, Graben. Joggen, Schwimmen, Tennisspielen (Einzel), Fußballspielen.

*Wenden wir uns zunächst den **mäßig anstrengenden** Tätigkeiten zu.*

LR3 Wie viele Stunden hast Du während der vergangenen **5 Wochentage** insgesamt die oben aufgeführten oder ähnliche Tätigkeiten ausgeübt? Bitte gib die Zeit auf eine halbe Stunde genau an. _____ Stunden.

LR4 Wie viele Stunden hast Du am letzten Samstag und Sonntag insgesamt mit mäßig anstrengenden Tätigkeiten zugebracht? Bitte gib die Zeit auf eine halbe Stunde genau an. _____ Stunden.

*Nun kommen die **anstrengenden** körperlichen Tätigkeiten.*

LR5 Wie viele Stunden hast Du während der vergangenen 5 Wochentage insgesamt die oben als anstrengend aufgeführten oder ähnliche Tätigkeiten ausgeübt? Bitte gib die Zeit auf eine halbe Stunde genau an. _____ Stunden.

LR6 Wie viele Stunden haben Sie am letzten Samstag und Sonntag insgesamt mit anstrengenden Tätigkeiten zugebracht? Bitte geben Sie die Zeit auf eine halbe Stunde genau an. _____ Stunden

*Und nun noch die **sehr anstrengenden** Tätigkeiten.*

LR7 Wie viele Stunden hast Du während der vergangenen 5 Wochentage insgesamt die oben als sehr anstrengend aufgeführten oder ähnliche Tätigkeiten ausgeübt? Bitte gib die Zeit auf eine halbe Stunde genau an. _____ Stunden.

LR8 Wie viele Stunden hast Du am letzten Samstag und Sonntag insgesamt mit sehr anstrengenden Tätigkeiten zugebracht? Bitte gib die Zeit auf eine halbe Stunde genau an. _____ Stunden

*Jetzt kommen noch einige Fragen zu Deiner Inaktivität während der vergangenen **7 Tage**.*

LR9 Bitte gib an, wie viele Stunden Du pro Tag ferngesehen hast.

An den Wochentagen (Montag bis Freitag) habe ich im Durchschnitt etwa _____ Stunden ferngesehen.

LR10 Samstag und Sonntag habe ich im Schnitt _____ Stunden ferngesehen.

LR11 Bitte gib an, wie viele Stunden Du pro Tag am Schreibtisch/ Computer gesessen oder Dein Handy/Tablet benutzt hast.

An den Wochentagen (Montag bis Freitag) habe ich im Durchschnitt etwa _____ Stunden am Schreibtisch/Computer gesessen oder habe ein Handy/Tablet benutzt.

LR12 Samstag und Sonntag habe ich im Schnitt ____ Stunden am Schreibtisch/Computer gesessen oder habe ein Handy/Tablet benutzt.

Zuletzt möchten wir Dir noch einige Fragen zu Deiner sportlichen Aktivität in der längeren Vergangenheit stellen:

LR13 Wie war Deine sportliche Aktivität über die letzten 6 Monate verglichen mit den letzten 2 Jahren

- höher
- geringer
- etwa gleich

Danke, dass Du dir Zeit genommen hast, diesen Fragebogen auszufüllen!

