

**Aus der Kinderklinik und Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. Ch. P. Speer**

**Langzeitbetreuung von Kindern und Jugendlichen
mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**Vorgelegt von
Anne Eva Wörner
aus Steinheim an der Murr**

Würzburg, November 2012

Referent: Prof. Dr. med. Hermann Girschick

Korreferent: Prof. Dr. med Ralf C. Bargou

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 31.10.2013

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Definitionen der wichtigsten, in unserer Datenbank enthaltenen Krankheitsbilder und Diagnosen.....	2
1.1.1.	Arthralgien.....	3
1.1.2.	Schmerzverstärkungssyndrom (SVS) / Fibromyalgiesyndrom (F).....	3
1.1.3.	Hypermobilitätssyndrom (HMS)	4
1.1.4.	Borreliose.....	5
1.1.5.	Lyme-Arthritis (LA)	6
1.1.6.	Chronische nichtbakterielle Osteomyelitis/ Chronisch rekurrierende multifokale Osteomyelitis	7
1.1.7.	Raynaud- Syndrom	7
1.1.8.	Hypophosphatasie	8
1.1.9.	Enthesitis assoziierte Arthritis (EAA)	8
1.1.10.	Early-onset Pauciarticular Arthritis (frühkindliche Oligoarthritis/ EOPA-JIA)	9
1.1.11.	Oligoarthritis (OA)	10
1.1.12.	Polyarthritis (PA)	11
1.1.13.	Psoriasisarthritis.....	12
1.1.14.	Morbus Still	12
1.1.15.	Reaktive Arthritis	13
1.1.16.	Systemischer Lupus erythematoses (SLE).....	13
1.1.17.	Vaskulitis	14
1.1.18.	Dermatomyositis	15
1.1.19.	Uveitis und andere Symptome am Auge	15
2.	Fragestellung der Untersuchung.....	16
3.	Material und Methoden	17
3.1.	Erfassung der Patientendaten	17
3.1.1.	Allgemeines	17
3.1.2.	Erfassung der verordneten Medikamente.....	20
3.1.3.	Angewandte Remissionskriterien.....	20
3.2.	Normwerte	21
3.3.	Ausschnitt der Excel© Datenbank mit Beispielen aller aufgeführten Inhalte	27
3.4.	Statistisches Vorgehen.....	28
3.4.1.	Vorgehen im Falle von fehlenden Daten.....	28
3.4.2.	Statistische Methoden.....	28
4.	Ergebnisse.....	32
4.1.	Patientendemographie	32
4.2.	Diagnose	35
4.2.1.	Demographie und Diagnose	35
4.3.	ANA, Rheumafaktor und HLA-B27	37
4.3.1.	Demographie und ANA, Rheumafaktor, HLA-B27	39
4.3.2.	Diagnose und ANA, Rheumafaktor, HLA-B27	41
4.4.	Blutparameter	43
4.4.1.	Demographie und Blutparameter	48
4.4.2.	ANA, Rheumafaktor, HLA-B27 und Blutparameter	49

4.5. Immunglobuline	51
4.5.1. Demographie und Immunglobuline	54
4.5.2. ANA, Rheumafaktor, HLA-B27 und Immunglobuline	55
4.5.3. Blutparameter und Immunglobuline	56
4.6. Therapien	57
4.6.1. Demographie und Therapie	60
4.6.2. Diagnose und Therapie.....	63
4.6.3. ANA, Rheumafaktor, HLA-B27 und Therapien	67
4.6.4. Blutparameter und Therapie	68
4.6.5. Immunglobuline und Therapie	71
4.7. Remission.....	73
4.7.1. Demographie und Diagnose in Bezug auf das Eintreten einer Remission	73
4.7.2. Diagnose und Remission	79
4.7.3. ANA, Rheumafaktor, HLA-B27 und Remission.....	84
4.7.4. Blutparameter und Remission.....	86
4.7.5. Immunglobuline und Remission.....	89
4.7.6. Therapie und Remission	91
5. Diskussion	93
5.1. Diskussion der Fragestellung und Methodik der vorliegenden Arbeit ..	93
5.2. Diskussion der gewonnenen Ergebnisse im Vergleich zu bekannten Studien	94
5.2.1. Zur Demographie und Diagnoseverteilung	94
5.2.2. Zu ANA, RF und HLA-B27; Zusammenhang mit den anderen ausgewerteten Laborwerten	98
5.2.3. Zu Therapien und Remission.....	102
6. Zusammenfassung und Ausblick.....	110
7. Literaturverzeichnis.....	112
8. Anhang	116
8.1. Kurze Erläuterung von im Text erwähnten Scores bzw. Krankheitsbildern.....	116
8.1.1. Beighton-Score	116
8.1.2. Mixed connective tissue disease	116
8.1.3. Erklärung zum ANA- Muster aus dem Excel®-Tabellen- ausschnitt.....	116
8.2. Abkürzungsverzeichnis.....	118

1. Einleitung

Als junges Mädchen hatte ich einen Nachbarn, dem häufig wenn wir miteinander spielten, der Rücken wehtat. Er sagte dann immer zu mir, er habe Rheuma. Ich nahm ihn im Nachhinein betrachtet nie ernst, weil ich als Kind der festen Überzeugung war, das sei eine Krankheit, unter der meine Großmutter leiden könnte, aber doch kein kleines Kind. So in etwa dürfte der größte Teil der Bevölkerung wohl auch denken, bevor er sich genauer mit dem Thema befasst hat.

Heute weiß ich es besser, weiß, dass die große Gruppe der „juvenilen idiopathischen Arthritiden“ derzeit geschätzt bei 1.500 Kindern unter 18 Jahren pro Jahr ausbricht, was insgesamt 10.000 bis 14.000 erkrankte Kinder in Deutschland bedeutet, und somit keineswegs selten sind [1]. Eine Studie von 2001 ergab eine Inzidenz von 6,6/100.000/ Jahr sowie eine Prävalenz von 14,8/100.000/ Jahr bei den unter 16 jährigen Kindern in Süddeutschland [2].

Ich sehe meinen Freund von damals auch jetzt noch von Zeit zu Zeit und höre wie es um seine Gesundheit steht. Seine Augen sind zurzeit wohl sein größtes Problem. Unter anderem seinetwegen hat mich das Thema dieser Doktorarbeit angesprochen.

Seit dem Jahr 1998 werden in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg Patienten der Rheumatologie in einer elektronischen Datenbank erfasst. Hierzu verwendet wurde das Programm Excel®. Die bereits existierende Excel®- Datentabelle konnten wir von etwa 600 auf insgesamt 1462 Datensätze insgesamt erweitern und für unsere Zwecke verändern, so dass wir als Ergebnisse Statistiken über die Zahl der betroffenen Kinder, deren Geschlecht, die Krankheitsdauer, Blutwerte zu Beginn der Erkrankung bzw. bei Erstvorstellung und auch Medikamentenanamnesen erhielten.

Bevor jedoch genauer auf die Erstellung, bzw. Erweiterung der Datenbank und deren Dokumentationseinzelheiten eingegangen wird, sollen im Folgenden die von uns erfassten Krankheitsbilder kurz erläutert bzw. beleuchtet werden.

1.1. Definitionen der wichtigsten, in unserer Datenbank enthaltenen Krankheitsbilder und Diagnosen

Bevor genauer auf die verschiedenen Krankheitsbilder eingegangen wird, soll zunächst eine kurze Grafik zeigen, an welche Differentialdiagnosen im Falle von Schmerzen oder Schwellungen am Bewegungsapparat generell gedacht werden muss:

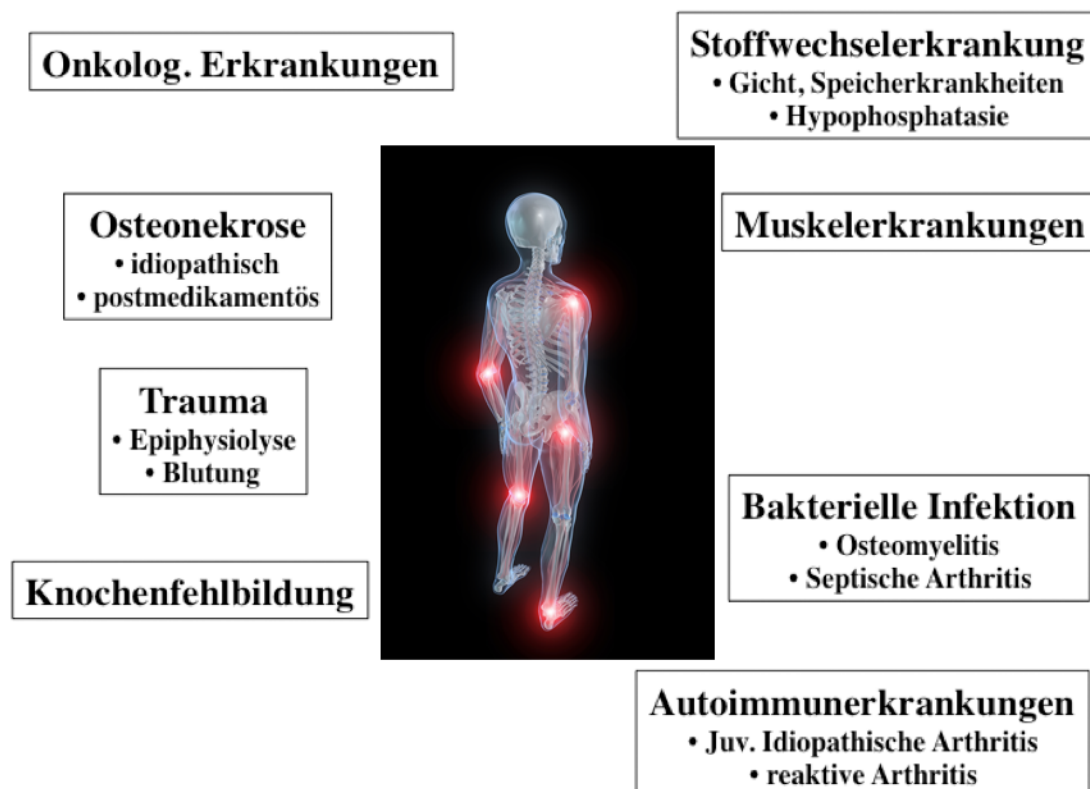


Abbildung 1: Differentialdiagnosen bei Beschwerden am Bewegungsapparat
Grafikquelle: Anne Wörner, 2012 / Foto: © Sebastian Kaulitzki – Fotolia.com

Wie anhand der Grafik vorstellbar, kann bei erstmals auftretenden Symptomen oder Beschwerden wie etwa Schwellungen im Gelenkbereich eine baldige Diagnosestellung zunächst durch die Vielfalt der möglichen Ursachen erschwert werden. Oft kann eine korrekte Diagnose erst im Verlauf, d. h. in der Zusammenschau von Anamnese, Laborwerten, Krankheitsverlauf oder etwa Besse-

rung der Symptomatik aufgrund einer bestimmten medikamentösen Therapie gestellt werden.

1.1.1. Arthralgien

Gelenkschmerzen unterschiedlicher Genese, z. B. bei Hypermobilität, Trauma oder als sog. Wachstumsschmerzen ohne Hinweis auf Arthritis. Diese Diagnose wurde als Ausschlussdiagnose geführt, sofern die später aufgeführten Entitäten ausgeschlossen waren und Gelenkschmerzen bestanden

1.1.2. Schmerzverstärkungssyndrom (SVS) / Fibromyalgiesyndrom (F)

Primäres F: Vermutlich nicht entzündlich bedingtes Schmerzsyndrom mit chronischen Weichteil- und Gelenksbeschwerden seit mindestens drei Monaten in beiden Körperhälften ober- und unterhalb der Hüfte. 12 von 24 beschriebenen Punkten am Körper müssen laut Klassifikation im Erwachsenenalter druckschmerzhaft sein, z. B. der Trochanter major oder der Oberrand des Musculus trapezius [3].

Kontrolldruckpunkte wie etwa der Daumenballen dürfen nicht druckschmerzhaft sein. Der Nachweis von mindestens drei vegetativen bzw. funktionellen Symptomen wie Dermographismus, kalte Akren an den Händen, Schlafstörungen oder z. B. Diarrhö muss gegeben sein. Psychopathologische Befunde wie Depressionen oder Neurosen gelten ebenfalls als Diagnosekriterien, im Kindesalter ist diese Ausprägung jedoch sehr variabel.

Im Labor (Entzündungswerte, Rheumafaktor (RF)...) und Röntgen finden sich keinerlei Auffälligkeiten.

Schmerzverstärkung zeigt sich bei Kälte, Stress, körperlicher Überlastung und auch in Ruhe; Eine Besserung der Symptomatik ist durch Wärme und leichte Aktivität zu erwarten. Morgensteifigkeit, periphere Parästhesien und nicht objektivierbare Schwellungsgefühle der Hände können vorkommen, so auch Spannungskopfschmerzen und ein Reizkolon. Eine Muskelatrophie oder (passive) Beweglichkeitseinschränkungen werden anfänglich nicht gesehen. Im Verlauf

kann sich eine Atrophie betroffener Körperregionen, z. B. eine Sudeck'sche Atrophie entwickeln.

Sekundäres F: generalisiertes oder auch regionales, psychogenes Schmerzsyndrom bei anderen, entzündlichen Erkrankungen wie SLE oder rheumatoider Arthritis, bzw. als unerwünschte Arzneimittelwirkung.

Im Vorkommen ist das sekundäre F dreimal häufiger als die primäre Form [4].

Hier sind die oben erwähnten Körperregionen druckschmerzhaft.

Es sind diverse Differentialdiagnosen bis hin zu paraneoplastischen Schmerzsyndromen zu bedenken.

1.1.3. Hypermobilitätssyndrom (HMS)

Genetisch prädisponierte, familiär vorkommende „Hypo- und Aplasie von Gelenkkapselanteilen, Bändern und Sehnen mit entsprechender Überbeweglichkeit einzelner bis systemisch verbundener Gelenkgruppen einschließlich der Wirbelsäule. Sie führt zur Möglichkeit höchst unphysiologischer Bewegungsabläufe [5].

Zur Diagnosestellung modifizierte Kriterien nach Grahame [6]

Hauptkriterien:

- Bei Kindern, die zehn Jahre oder älter sind, wird eine Punktezahl von mindestens 4, bei Kindern zwischen vier und neun Jahren werden mindestens 5 Punkte nach dem sog. Beighton-Score* benötigt
- Arthralgien sollen in mindestens 4 Gelenken für mindestens 3 Monate bestanden haben

Nebenkriterien:

- Beighton-Score* von bis zu 4

* siehe Anhang

- Arthralgien in weniger als 4 Gelenken für mindestens 3 Monate oder Rückenschmerzen für mindestens 3 Monate oder Spondylose, Spondylolyse/Spondylolisthesis
- Dislokationen/ Subluxationen von mehr als einem Gelenk oder wiederholt eines Gelenkes
- Drei oder mehr entzündliche Weichteilveränderungen, wie z.B. Epicondylitis, Tenosynovitis, Bursitis
- Marfanoider Habitus (gross, schlank, Armspanne/Körperlänge $>1,03$, Verhältnis Ober-/Unterkörper $<0,89$, Arachnodaktylie)
- Haut: Striae, Überdehnbarkeit der Haut, dünne Haut oder abnorme Narbenbildung
- Auge: herabhängende Augenlider, Myopie oder antimongoloide Lidachse
- Varikosis, Hernien oder Uterus-/Rektumprolaps
- Mitralklappenprolaps (echokardiografisch nachgewiesen)

Eine korrekte Diagnosestellung kann bei Vorhandensein von zwei Haupt-, oder einem Haupt- und zwei Nebenkriterien oder aber bei vier vorhandenen Nebenkriterien erfolgen, respektive die Diagnose erscheint wahrscheinlich.

Wenn bei einem erstgradigen Verwandten die Erkrankung bereits eindeutig nachgewiesen ist, so sind zwei beim Patienten vorhandene Nebenkriterien zur Diagnosestellung ausreichend, wobei ein etwaiges Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom ausgeschlossen sein sollte, zu letzterem ist die Überlappung fließend.

1.1.4. Borreliose

Auch „Lyme-Borreliose“ genannt. Durch *Ixodes ricinus* übertragene Spirochäten-bedingte Krankheit, welche in mehreren Phasen verlaufen kann. Zunächst treten allgemeine Symptome wie Kopfschmerz, Myalgie, Arthralgie, gastrointestinale Beschwerden, möglicherweise Fieber und das sog. Erythema migrans (EM) um die Zeckeneinstichstelle auf. Hierbei handelt es sich um eine erythematöse, makulopapulöse Effloreszenz, die sich zentrifugal ausbreitet und zent-

ral nach und nach abblasst. Via Lymphe oder Kapillaren disseminiert gelangen die Erreger in andere Organsysteme.

Im zweiten Stadium, das bis zu Monaten nach erfolgtem Zeckenstich auftreten kann, finden sich möglicherweise ein Borrelia-Lymphozytom (auch Lymphadenosis cutis benigna genannt) welches meist das Ohrläppchen oder die Mamille betrifft, eine Karditis oder eine Neuroborreliose, welche mit Meningitis, Meningoencephalitis oder nichteitriger, lymphozytärer Meningoradikulitis mit Beteiligung des peripheren NS einhergehen kann (Bannwarth-Syndrom). Oft kommt es zu Hirnnervenbeteiligungen, v. a. akute periphere Facialislähmungen werden beobachtet. Im Kindesalter ist das Stadium 2 zeitlich oft nicht vom Stadium 1 zu trennen.

Im dritten Stadium, meist mehrere Monate bis Jahre nach erfolgter Infektion, können – auch ohne vorausgegangene frühe Symptome wie o. g. – folgende Symptome auftreten:

- Mono- oder Oligoarthritis (siehe Lyme- Arthritis)
- Akrodermatitis chronica atrophicans
- Chronische Enzephalomyelitis
- isolierte Hirnnervenausfälle
- akute Ataxie / Hemiplegie
- Myelitis uvm., selten chronisch- rezidivierende, irreversible Verläufe

Die Diagnosestellung erfolgt per Serologie mittels ELISA und Westernblot bzw. klinisch bei EM.

Cave: Eine Seronarbe ausgehend von einer alten, durchaus ausgeheilten Infektion, kann die Diagnose einer neu erworbenen akuten Borreliose erschweren.

1.1.5. Lyme-Arthritis (LA)

Diese entspricht einer Arthritis im Stadium III der Lyme-Borreliose mit mono- oder oligoartikulärem Verlauf. Die LA kann große und kleine Gelenke betreffen, zumeist jedoch die Kniegelenke. Es kommen schmerzhaft, meist asymmetrische Arthritiden mit Gelenkerguss und –Rötung vor. Ein intermittierender oder

aber chronischer Verlauf ist möglich (Vgl. Borreliose). Es wurden also die Diagnosen „allgemeine Borreliose“ ohne Gelenksbeteiligung und die LA getrennt aufgeführt.

1.1.6. Chronische nichtbakterielle Osteomyelitis/

Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis

Chronische, nichtbakterielle Osteomyelitis (CNO), welche bei multifokalem Befallsmuster auch chron. rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO) genannt wird. Die Erkrankung ist in verschiedenen Kohorten häufiger bei Mädchen als bei Jungen zu beobachten [7].

Es findet sich eine Entzündung der Knochen (des Markraumes und des Periostes), oft in den Metaphysenanteilen. Die betroffene Extremität und auch angrenzende Gelenke können schmerzhaft geschwollen sein, oft weist jedoch nur ein lokaler Druckschmerz auf die Erkrankung hin. Fieber und Schüttelfrost treten selten auf. Die betroffenen Gliedmaßen werden häufig geschont, so dass z. B. ein Hinken oder auch eine funktionelle Fehlstellung auffallen kann.

1.1.7. Raynaud- Syndrom

Blässe bzw. Zyanose einzelner Finger mit Schmerzen, primär-idiopathisch oder als Symptom bei verschiedenen Grunderkrankungen wie etwa Vaskulitiden, Kollagenosen, rheumatoider Arthritis, multipler Sklerose oder bei „Mixed connective tissue disease“ .

· siehe Anhang

1.1.8. Hypophosphatasie

Wegen verminderter Aktivität der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase, welche in Leber, Knochen und Knorpel gebildet wird, ist die Mineralisierung des Knochengewebes der Patienten gestört. Es resultieren gestörtes Wachstum und Skelettbefunde, welche der Rachitis ähneln. V. a. erweiterte Metaphysen fallen auf. In der Regel ist der Vererbungsmodus autosomal rezessiv, jedoch kommt auch ein dominanter Erbgang vor. Symptome einer Hypophosphatasie können schon bei Geburt bestehen (perinatale Form), dann finden sich bereits zu diesem Zeitpunkt z. B. Frakturen oder sie entwickeln sich noch während des ersten Lebensjahres. Die Prognose dieser Kinder ist durch Komplikationen wie Krampfanfälle, Atemschwäche, Rachitis und Rippenfrakturen eher schlecht. Für die kindliche (juvenile) Form der Hypophosphatasie ist der vorzeitige Verlust der Milchzähne im Kleinkindesalter, Rachitiszeichen, Myopathie sowie Kleinwuchs typisch [8][9]. Als Erstmanifestation im Erwachsenenalter kann eine milde Verlaufsform mit Knochenschmerzen, Zahnproblemen und Gelenkschmerzen auftreten.

1.1.9. Enthesitis assoziierte Arthritis (EAA)

Entweder Arthritis und gleichzeitig bestehende Enthesitis, d. h. Entzündung der Sehnen, oder aber eines von beiden genannten und mindestens zwei der im Folgenden aufgeführten Symptome/ Kriterien, welche 1997 von der ILAR in Durban erarbeitet wurden [10] :

- Sakroiliakgelenksbeteiligung
- Entzündlicher Wirbelsäulenschmerz (→ Rückenschmerz)
- HLA-B27 Positivität, auch bei erstgradigen Verwandten des Kindes
- Akute anteriore Uveitis
- Betroffenes Kind ist männlich und über acht Jahre alt

Ausschluss der Diagnose erfolgt bei Auftreten einer Psoriasis in der Familie.

Ein Rheumafaktor oder antinukleärer Antikörper wird in der Regel nicht gefunden, jedoch findet sich HLA-B27 oft assoziiert.

Ein Übergang in die Spondylitis ankylosans des Erwachsenen, die dem Krankheitsbild der EAA des Kindes ähnelt, kann beobachtet werden [11]. Zumeist sind anfangs lediglich Knie, Sprunggelenke oder Handgelenke – bei asymmetrischem Befallsmuster - betroffen, andere Gelenke wie z. B. das Hüftgelenk sind weniger häufig beteiligt. Auch periartikuläre Entzündungen der Sehnen, Sehenscheiden, Bänder, Knochenhäute und Bursen kommen vor. Einige der Patienten erkranken während des akuten Schubes an Peri- oder Myokarditis, was z. B. mit einer Insuffizienz der Aortenklappe einhergehen kann [12][13], dies wird allerdings im Erwachsenenalter eher beschrieben. Die EAA tritt bei asiatischer Abstammung häufiger auf [14].

1.1.10. Early-onset Pauciarticular Arthritis (frühkindliche Oligoarthritis/ EOPA-JIA)

Frühkindliche, idiopathische Oligoarthritis. Diese Diagnose wurde gezielt von Professor Girschick in unserer Diagnoseliste belassen. Sie entstammt der ACR-Klassifikation und wurde in der früheren europäischen Klassifikation als Oligoarthritis I geführt. Die heute meist angewandte ILAR-Klassifikation sieht die Entität EOPA-JIA nicht mehr vor, sondern zählt sie zur Gruppe der „persistierenden“ oder „extended Oligoarthritis“.

Weniger als fünf Gelenke sind in den ersten sechs Monaten betroffen, danach kann auch die sogenannte „extended oligoarthritis“ mit Befall von mehr als fünf Gelenken im Vgl. zur „persistent Oligoarthritis“ auftreten. Die zumeist betroffenen, unter fünfjährigen Mädchen (Krankheitsgipfel bei Ein- bis Dreijährigen) leiden zum Großteil unter asymmetrischem Gelenksbefall der Knie-, Hand- und Sprunggelenke, wohingegen Hüfte und Schultergelenke seltener beteiligt sind. Rasch entwickeln sich typische Kontrakturen und Fehlstellungen [15].

Eine Reihe von *Ausschlusskriterien* zur korrekten Diagnosestellung sind zu beachten, bzw. sind Ausschlussdiagnosen:

- HLA-B27 Positivität oder assoziierte Krankheit (KH) in der Familie
- Psoriasis in der Familie
- Rheumafaktor Positivität
- Hinweis auf systemische Manifestation (vgl. M. Still) beim Kind

Bei 70-80%, also der Mehrheit der Kinder zeigt sich laborchemisch ein positiver Titer für antinukleäre Antikörper (ANA), was mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer ohnehin in bis zu 50% vorkommenden chronisch rezidivierenden Iridozyklitis einhergeht. Assoziiert finden sich gehäuft HLA-A2, -DR5, -DR8, -DR11, -DRB1*1104 und -DR12 [16][17][18][19][20].

Risikofaktoren für einen sekundär polyarthritischen Verlauf mit Gelenkdestruktionen sind stark erhöhte Entzündungswerte wie die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, mehr als ein betroffenes Gelenk oder Beteiligung von Gelenken der oberen Extremität zu Beginn der Erkrankung [21].

1.1.11. Oligoarthritis (OA)

Der Begriff der Oligoarthritis wird bei einer Entzündung von weniger als fünf Gelenken verwendet. In der derzeitigen ILAR-Klassifikation werden ein „non extended“ oder „extended“ (\geq fünf Gelenke betroffen) –Verlauf unterschieden. Die frühere EULAR-Klassifikation benannte die Oligoarthritis I (entspricht im Wesentlichen der EOPA) und Oligoarthritis II (entspricht im Wesentlichen der Spondylarthropathie oder Enthesitis assoziierten Arthritis). Die in Klammern stehenden Diagnosen sind Entitäten der früheren ACR-Klassifikation, die heute noch in den USA verwendet wird.

Verschiedene Erkrankungen können als Oligoarthritis ablaufen, z. B. reaktive Arthritiden, Psoriasisarthritis oder die Arthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen uvm. Zum Teil sind diese jedoch durch Ausschlusskriterien wie etwa einer Psoriasis aus der Gruppe „Oligoarthritis“ ausgeschlossen.

Es handelt sich hierbei also um eine Art Sammeltopf verschiedener Diagnosen von Erkrankungen mit einer bestimmten Anzahl an betroffenen Gelenken.

1.1.12. Polyarthritis (PA)

Mindestens fünf Gelenke sind innerhalb der ersten sechs Krankheitsmonate von der Arthritis betroffen. Der zu bestimmende Rheumafaktor kann **negativ (Seronegative PA, PA neg, PA-)**, oder aber - vergleichbar mit der adulten Form – definitionsgemäß in drei zeitlich getrennten Untersuchungen **positiv (Seropositive PA, PA pos, PA+)** sein. In beiden Fällen sind Mädchen häufiger betroffen als Jungen. Die Patienten mit **PA+** erkranken zumeist im Pubertätsalter und es finden sich in 50-75% zusätzlich ANAs, während der Erkrankungsbeginn bei **PA-** Patienten im gesamten Kindesalter gefunden werden kann. Die **PA+** tritt häufiger bei schwarzen und nordamerikanischen Bevölkerungsanteilen auf [14].

Insgesamt ist die RF-negative Form bei Kindern wesentlich häufiger anzutreffen.

Bei beiden Formen zeigt sich ein symmetrischer Befall der großen und kleinen, auch besonders der Metacarpophalangeal- und proximalen Interphalangealgelenke.

Ätiologisch scheint die **PA-** nahe der EOPA-JIA angesiedelt, sie wird bei einigen Betroffenen als schwere Verlaufsform einer EOPA-JIA angenommen.

Die RF-positive Form der Polyarthritis kann als Frühmanifestation der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen betrachtet werden.

Sobald systemische Anzeichen wie etwa Beteiligung von inneren Organen oder auch Fieber vorkommen, gelten diese als Diagnoseausschlusskriterien.

Anmerkung:

In unserem Patientengut finden sich 11 Patienten mit der Diagnose Polyarthritis, bei denen der Rheumafaktor nicht bestimmt oder dokumentiert wurde, diese werden im Folgenden unter der Diagnose „**PA0**“ geführt.

1.1.13. Psoriasisarthritis

Psoriasis und Arthritis liegen hier gleichzeitig vor; andernfalls tritt die Arthritis mit zusätzlich Daktylitis, so genannten Tüpfelnägeln und Onycholysen auf, ohne dass der betroffene Patient selbst bereits an einer Psoriasis erkrankt ist- oder es findet sich ein an Psoriasis Erkrankter in der Verwandtschaft ersten Grades. Oft liegt lediglich ein oligoartikulärer Befall der kleinen Finger- und Zehengelenke vor. Als Diagnosebeweis gelten gesicherte Psoriasisherde der Haut (i. d. R. streckseitige Extremitäten, aber auch Abweichungen hiervon), wobei die Arthritis oft auch schon viel früher auftritt als die Hautsymptome und so die eindeutige Diagnose zunächst erschwert. Auch ein polyarthritischer Verlauf kommt vor. Sakroileitis und chronische Iridozyklitis, insbesondere wenn antinukleäre Antikörper (ANA) gefunden werden, sind weitere Befunde, welche auftreten können. Eine HLA-B27-Assoziation konnte nachgewiesen werden, weitere HLA-Gene, wie etwa HLA-A2 und HLA-B17 sind im Kindesalter gehäuft assoziiert [22][23][24][25].

Ausschluss der Diagnose wieder bei systemischen Anzeichen bzw. bei Nachweis eines positiven Rheumafaktors.

1.1.14. Morbus Still

Systemische und schwerste Form der rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter mit schweren Allgemeinsymptomen, septischem Fieber (Spitzen im Tagesverlauf) über Wochen und Monate sowie Organbeteiligung. Typisch sind Hepato-Splenomegalie, generalisierte Lymphadenopathie, Pleuritis, Perikarditis und Myokarditis bis hin zur Herzinsuffizienz sowie starke Erhöhung der Entzündungswerte (BSG, CRP, Leukozytose und Linksverschiebung) im Blut.

Die Erkrankung beginnt mit extraartikulären Symptomen; ein stammbetontes, flüchtiges, feinfleckiges und konfluierendes leicht rosa Exanthem kann während der Fieberphasen beobachtet werden. Zunächst wird die Erkrankung oft als „Fieber unbekannter Ursache“ klassifiziert. Erst nach Auftreten einer chronischen Arthritis, wobei in über 90% die Handgelenke der Kinder zu Beginn der

Gelenksymptomatik betroffen sind - die Hüftgelenke folgen nach - darf die Diagnose Still Syndrom, also Arthritis mit systemischem Beginn, gestellt werden. Bei frühem Krankheitsbeginn ist das Wachstum gefährdet, was durch Kortikoidtherapie gegebenenfalls verstärkt wird [15]. Im Erwachsenenalter ist das Still Syndrom selten.

1.1.15. Reaktive Arthritis

Akute postinfektiöse Gelenkentzündung oft nach Diarrhö, ausgelöst durch verschiedene Erreger. Besonders häufig auftretend nach bakterieller Infektion mit Yersinien, Salmonellen, Shigellen und Campylobacter (dann gehäuft assoziiert mit HLA-B27, so auch bei Chlamydien- und Clostridium difficile- Befall) aber auch nach Infektionen mit Mumps-, Röteln-, Epstein Barr-, Varizella Zoster-, Echo-, Coxsackie B-Virus und Parvovirus B 19. Auch das durch β -hämolisierende Streptokokken verursachte rheumatische Fieber zählt zu den reaktiven Arthritiden. Zeitlich sollte eine akute reaktive Arthritis auf etwa zwei Monate begrenzt sein und in der Regel keine anhaltenden Gelenksbeschwerden hinterlassen. Wie im genauen sich das Krankheitsbild äußert, ist unter anderem vom verursachenden Erreger und weiteren Wirtseigenschaften abhängig.

1.1.16. Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Hierbei handelt es sich um eine zu den Kollagenosen gehörige Erkrankung mit in Schüben auftretenden Entzündungsreaktionen in verschiedenen Organsystemen. Zunächst fallen oft Symptome wie Gewichtsverlust, Fieber, Abgeschlagenheit, Arthralgien oder Arthritis, Hepatosplenomegalie, generalisierte Lymphadenopathie und Hautausschläge – z. B. ein Schmetterlingserythem – auf. Die Bildung von Autoantikörpern (ANA, Anti-Doppelstrang-DNA, Anti-sm-AK) charakterisiert die Erkrankung, deren Titer kennzeichnen die Krankheitsaktivität. Entstehende Immunkomplexe werden z. B. in den Glomerula der Nieren abge-

lagert. In der Folge kann es zu einem deutlichen Komplementverbrauch (C_3 , C_4) kommen.

Entzündungszeichen wie erhöhte BSG und Immunglobuline sowie eine Zytopenie verschiedener Zellreihen (s. u.) fallen auf.

ACR- Klassifikationskriterien des SLE [26][27], mindestens vier müssen zutreffen:

1. Schmetterlingserythem
2. Diskoide Hautveränderungen
3. Fotosensitivität
4. (meist) schmerzlose orale/ nasopharyngeale Ulzera
5. nicht erosive Arthritis mind. zweier peripherer Gelenke mit Steifigkeit, Schwellung, Erguß
6. Pleuritis oder Perikarditis (Serositis)
7. Nephritis mit anhaltender Proteinurie ($>0,5$ g/Tag bzw. $>3+$ falls keine Quantifizierung durchgeführt wird) oder zelluläre Zylinder
8. ZNS- Beteiligung: Krampfanfälle, Psychosen ohne andere Ursachen
9. hämolyt. Anämie oder Leukopenie $<4000/\mu\text{l}$ oder Lymphopenie $<1500/\mu\text{l}$ oder Thrombopenie $<100\ 000/\mu\text{l}$ wenn Medikamenteneinnahme als Ursache ausgeschlossen ist
10. erhöhte ANA-Titer, ebenfalls bei Ausschluss von SLE- induzierenden Medikamenten (Antiepileptika, Antihypertonika...)
11. erhöhte Titer von Antikörpern gegen ds-DNA, Anti-Sm-Antikörpern oder Anti-Phospholipid- Antikörpern

1.1.17. Vaskulitis

Entzündung der Wand oder Umgebung von Blutgefäßen, die entweder als Symptom bei manchen rheumatischen Erkrankungen auftreten kann, oder als eigenständige Entität. Im Kindesalter kommen die Purpura Schönlein-Henoch und die Kawasaki-Erkrankung (mukokutanes Lymphknotensyndrom) häufig vor.

Eine Panarteritis nodosa oder mikroskopische Polyangiitis und weitere seltene Formen können mit Myalgien, Arthralgien, therapieresistentem Fieber, Hauterscheinungen, abdominellen Schmerzen, Nephritis, Hypertonie, neurologischen Erscheinungen, Lungeninfiltraten, Auffälligkeiten des Herzens oder nasalen Symptomen einhergehen.

1.1.18. Dermatomyositis

Entzündliche Erkrankung, deren Ursache bisher unbekannt ist, jedoch werden genetische Faktoren angenommen. Betroffen sind Haut und Muskeln, seltener zusätzliche Organe. Typischerweise finden sich eine Schwäche der proximalen Muskulatur und schuppende, erythematöse Hautveränderungen vor allem der proximalen Interphalangealgelenke und der Metakarpophalangealgelenke. Zwischen Muskeln und auch subkutan können Verkalkungen auftreten, welche zu Immobilisierung führen. Hier können Nekrosen entstehen; auch Kalk absondernde, schmerzhafte Ulzera sind möglich. Im Labor zeigen sich die muskelspezifischen Enzyme erhöht. Im Erwachsenenalter kann die Dermatomyositis als Paraneoplasie auf eine Tumorerkrankung hinweisen.

1.1.19. Uveitis und andere Symptome am Auge

Entzündung verschiedener Augenanteile/ -abschnitte.

Die Uveitis anterior kommt bei einer juvenilen Arthritis häufig vor, z. B. bei der EOPA-JIA zu über 50 %. Sie kann einen chronischen Verlauf nehmen.

Bei unterschiedlichen Grunderkrankungen wie etwa Psoriasisarthritis, Lyme-Borreliose oder SLE sind Uveitiden möglich.

2. Fragestellung der Untersuchung

Das Ziel dieser Studie sollte es sein, deskriptiv Krankheitsverläufe mittels retrospektiver Datenanalyse darzulegen, indem z. B. die zu Krankheitsbeginn erhobenen Blutwerte, sowie das Alter der Patienten bei Krankheitsbeginn und diesbezügliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern der Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg betrachtet wurden. Da bereits aus anderen Studien mögliche Marker eines ungünstigen Verlaufes (etwa erhöhte Entzündungsparameter zu Beginn der Erkrankung, viele betroffene Gelenke, symmetrischer Befall, weibliches Geschlecht und positiver RF [28]) bekannt sind, sollte im Rahmen dieser Untersuchung retrospektiv deren Korrektheit überprüft und mögliche neue prognostische Parameter gefunden werden.

Ausgewertet wurden die Krankheitsbilder EOPA, OA, EAA, PsA, PA+, PA- (und „PA0“) sowie der Morbus Still im Vergleich.

Die zugrunde liegenden Hypothesen der vorliegenden Arbeit lauteten wie folgt: Die Prognosemarker (Entzündungswerte, Alter bei Erkrankungsbeginn usw.) stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein. Die Krankheitsverläufe bei Jungen und Mädchen sind signifikant unterschiedlich. Die Geschlechterverteilung bei den verschiedenen Krankheitsbildern ist in Würzburg so, wie laut Literatur zu erwarten. Bestimmte Parameter lassen sich mit der Remissionswahrscheinlichkeit in signifikante Verbindung bringen.

Prognostische Verlaufparameter sollten definiert bzw. überprüft werden, um herauszufinden ob diese bereits zu Beginn der Erkrankung eine Vorhersage des Krankheitsverlaufs ermöglichen.

3. Material und Methoden

3.1. Erfassung der Patientendaten

3.1.1. Allgemeines

Um alle gewünschten Fakten zu erfassen, wurden systematisch die Daten aller Kinder der Rheumasprechstunde der Universitäts-Kinderklinik Würzburg, die in der bereits für den Zeitraum ab Oktober 1988 bestehenden Excel®-Datenbank dokumentiert waren, aktualisiert, sowie die seit 2001 bis Frühsommer 2007 hinzugekommenen Patienten neu aufgenommen. Anhand der vorliegenden Akten wurden

- Name,
- Vorname,
- Geschlecht,
- Geburtsdatum,
- Datum der Erstvorstellung,
- Alter bei Erstvorstellung,
- Alter bei Krankheitsbeginn soweit zu eruieren,
- die Hauptdiagnose nach ICD-10 Klassifikation,
- zumeist *Laborwerte bei Erstvorstellung bzw. maximal ein Jahr um diesen Zeitpunkt herum* (Blutbild mit Differenzierung, BSG, LDH, GPT, GOT, gGT, AP, Immunglobuline, ANA-, RF-Titer und HLA-B27-Präsenz) und
- Medikamentenanamnese

im Verlauf der Erkrankung dokumentiert.

Wenn nun nicht explizit „vollendete Lebensjahre“ mit angegeben wird, dann ist im Folgenden das genaue Alter in Jahren und Jahresbruchteilen gemeint.

Auf diesem Wege wurden insgesamt 1462 Kinder erfasst, welche in genanntem Zeitraum die Rheumasprechstunde der Würzburger Kinderpoliklinik besucht hatten. Auch waren so 496 von den zu untersuchenden JIA-Krankheitsbildern betroffene Patienten, d. h. diejenigen Kinder aus 1462 insgesamt, welche unter

einer EOPA-JIA, OA, EAA, PsA, PA+, PA-, „PA0“ (Polyarthritis, ohne RF Bestimmung) oder einem Morbus Still erkrankt waren, erfasst worden.

Durch zum Teil fehlende Diagnosen, unzureichend dokumentierte oder nicht zu eruiierende Labor- oder andere Krankheitsdaten konnten die Angaben von einigen wenigen Kindern, welche an den von uns hauptsächlich untersuchten Krankheitsbildern erkrankt waren, nicht verwendet werden.

Im untenstehenden Diagramm findet sich ein Überblick über die Prozentuale Krankheitsverteilung unserer Patienten insgesamt:

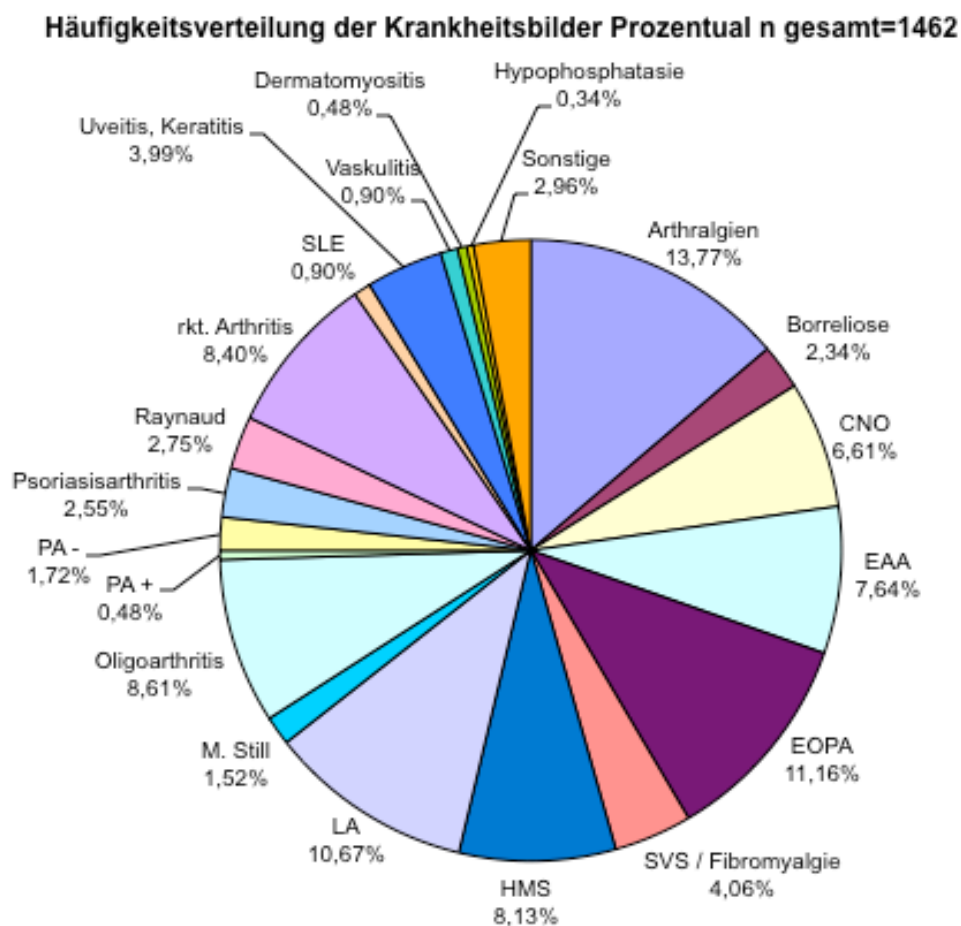


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Krankheitsbilder in der Kinderklinik und Poliklinik der Universität Würzburg; n = 1462

Unter „Sonstige“ finden sich Patienten der Rheumasprechstunde mit Krankheitsbildern, die nicht von den hier vor allem untersuchten Krankheiten betroffen sind, so das familiäre Mittelmeerfieber oder Rückenschmerzen ohne rheumatologischen Hintergrund.

Die Häufigkeitsverteilung der an EOPA, Oligoarthritis (nicht-differenziert), EAA, Psoriasisarthritis, PA+, PA-, „PA0“ sowie dem Morbus Still erkrankten Kinder, welche sich auf insgesamt 496 Patienten beläuft, zeigte sich folgendermaßen:

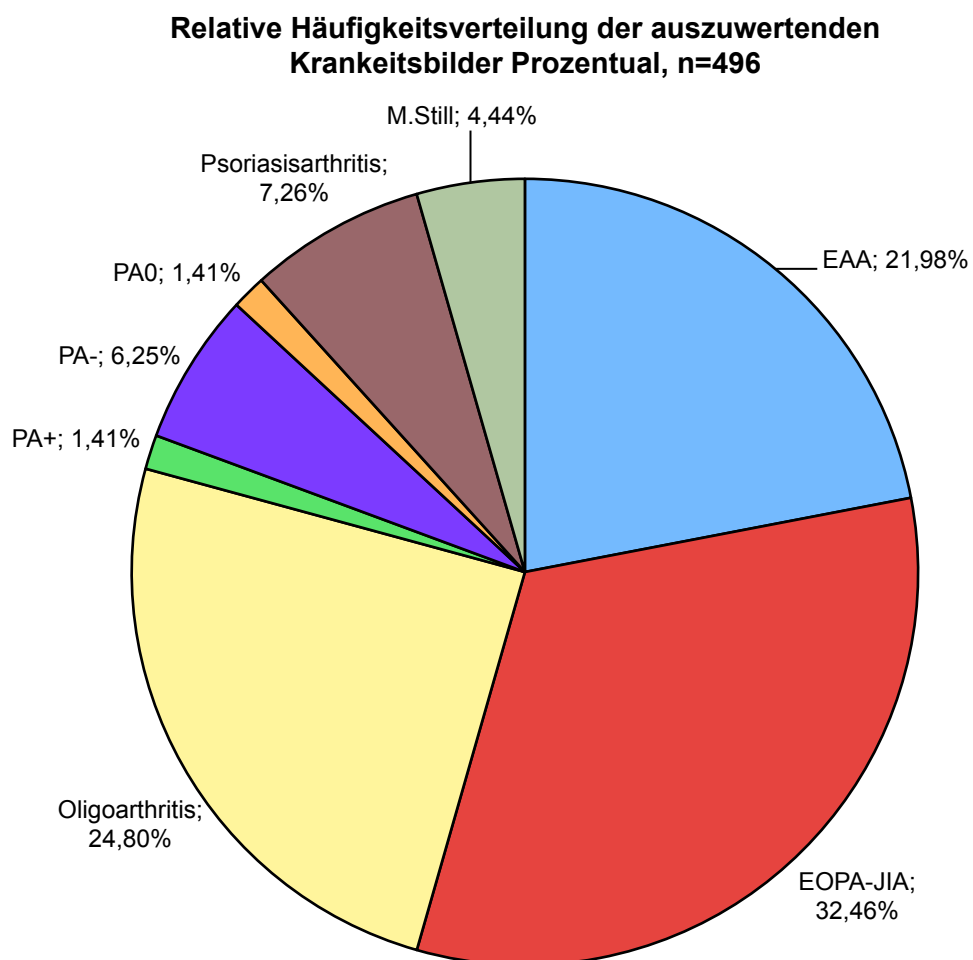


Abbildung 3: Relative Häufigkeitsverteilung der von uns ausgewerteten Krankheitsbilder Prozentual; n= 496

3.1.2. Erfassung der verordneten Medikamente

Zur Vereinfachung der Erfassung der Medikamentenanamnesen der Patienten wurden verschiedene Wirkstoffe wie ASS, Ibuprofen, Naproxen, Paracetamol, sowie (Hydroxy-)Chloroquin zu den sog. NSAR gerechnet. Die zu den Basistherapeutika gehörigen Medikamente Methotrexat (MTX) und Azulfidine® (Sulfasalazin) hingegen wurden einzeln aufgeführt. In den seltenen Fällen, in denen CellCept® (Mycophenolatmofetil) oder Imurek® (Azathioprin) verordnet wurde, floss dies in die Spalte MTX mit ein.

Als „Biologika“ wurden folgende Medikamente eingeschlossen: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Anakinra; es handelt sich bei diesen Medikamenten um TNF-, respektive Interleukin1- (IL1) spezifische Immunsuppressiva. Weiterhin wurde in zwei Spalten unserer Tabelle die Medikation mit Steroiden als systemische Gabe sowie in Form von intraartikulären Injektionen erfasst.

In einigen Fällen wurden sog. Steroidpulse eingesetzt. Da ein solcher „Puls“ immer über drei Tage verabreicht wird und sich die Dauer dieser Medikamentenwirkung bei dieser Therapieform auf etwa vier Wochen beläuft, wurde die Therapiedauer zur Vereinfachung wie folgt angenommen: Einmaliger Puls bedeutet vier Wochen systemische Therapie, fünfmalige Gabe – wobei das Intervall i. d. R. vier Wochen betrug – entsprechend fünf Monate Therapiedauer.

3.1.3. Angewandte Remissionskriterien

Als in Remission befindlich gewertet wurden Patienten, bei denen zum Vorstellungszeitpunkt keine aktive Arthritis bestand. D. h. es bestand keine Rötung, Schwellung, Überwärmung, Steife und auch kein objektivierbarer Gelenkserguss zu diesem Zeitpunkt. I. d. R. sollte dieser Zustand dann mindestens drei Monate erhalten bleiben um entweder eine Remission unter Medikation oder auch ohne Medikamente bescheinigen zu können.

Wenn dann zu einem beliebigen Zeitpunkt ein Rezidiv auftrat, so wurde der Zeitraum der vermeintlichen Remission nicht als solcher gewertet, sondern statt dessen nur eine vorübergehende Besserung der Erkrankung angenommen und

folglich die bis zum endgültigen Eintreten der Remission dauernde Zeitspanne als eigentliche Krankheitsdauer herangezogen.

3.2. Normwerte

Zur Gewinnung von Normwerten stand eine Kontrollgruppe mit nicht-rheumatischen Diagnosen zur Verfügung. Aus dieser Kontrollgruppe wurden 330 Patienten ohne pathologischen Befund ausgewählt und zur Gewinnung von alters- und geschlechtsbezogenen Normwerten herangezogen.

Bei Blutsenkungsgeschwindigkeit und IgM war bei beiden Geschlechtern keine Altersabhängigkeit zu erkennen. Eine Alterskorrektur war daher für diese beiden Parameter weder nötig noch sinnvoll.

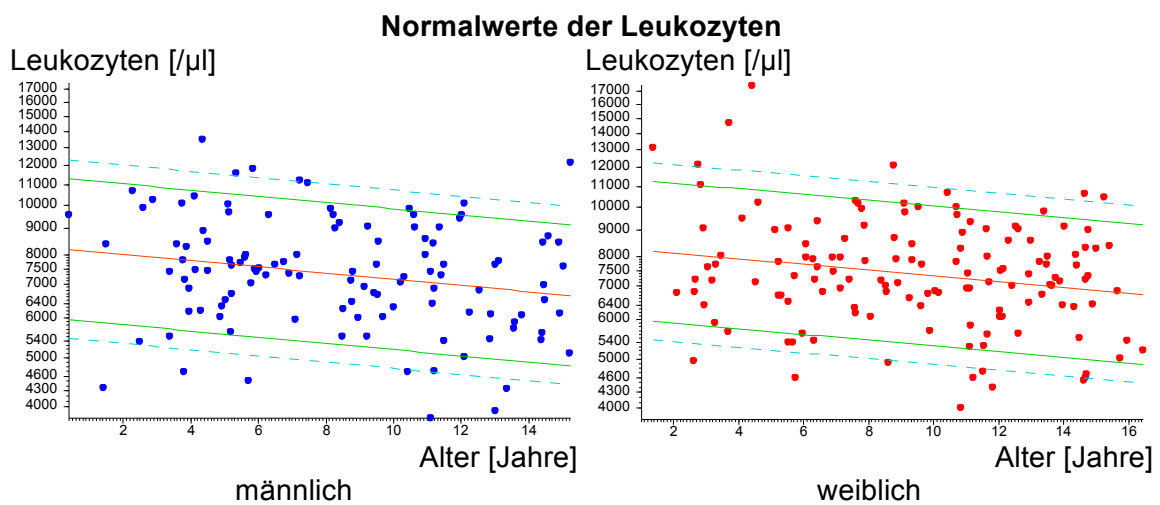


Abbildung 4: Verlauf der Leukozytenwerte mit dem Alter, getrennt nach Geschlecht. Die mittlere rote Linie stellt den Mittelwert dar, die grüne Linie den 90%-Streubereich und das äußere Linienpaar den 95%-Bereich. Die Achse der Leukozyten ist logarithmiert.

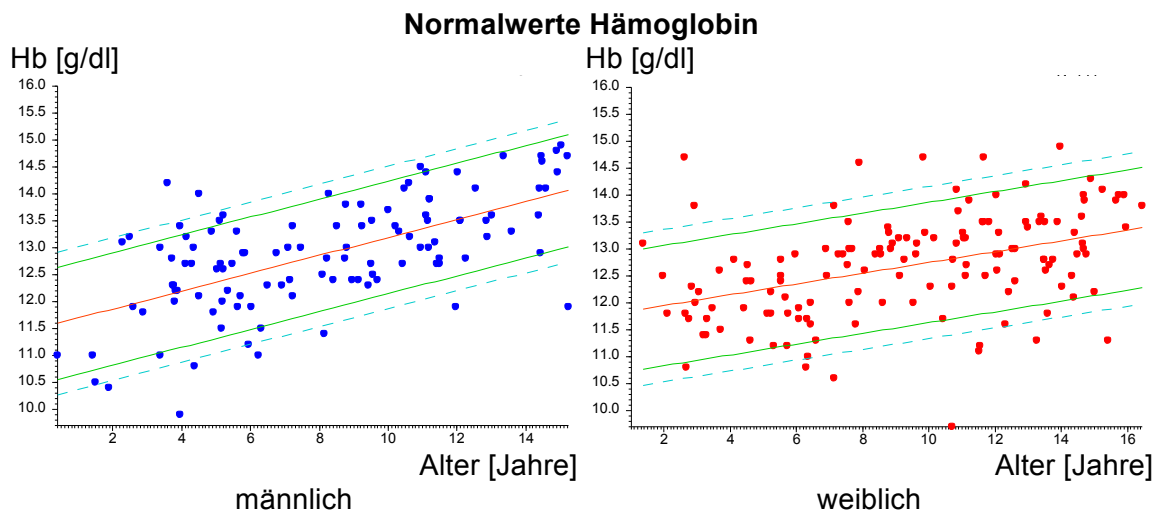


Abbildung 5: Verlauf der Hämoglobinwerte mit dem Alter, getrennt nach Geschlecht. Die mittlere rote Linie stellt den Mittelwert dar, die grüne Linie den 90%-Streubereich und das äußere Linienpaar den 95%-Bereich.

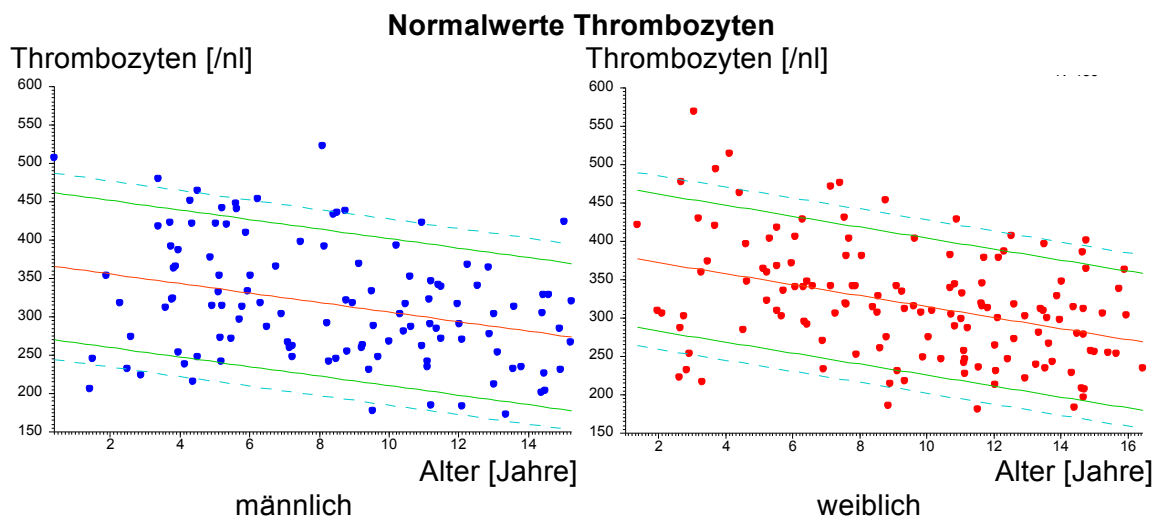


Abbildung 6: Verlauf der Thrombozytenwerte mit dem Alter, getrennt nach Geschlecht. Die mittlere rote Linie stellt den Mittelwert dar, die grüne Linie den 90%-Streubereich und das äußere Linienpaar den 95%-Bereich.

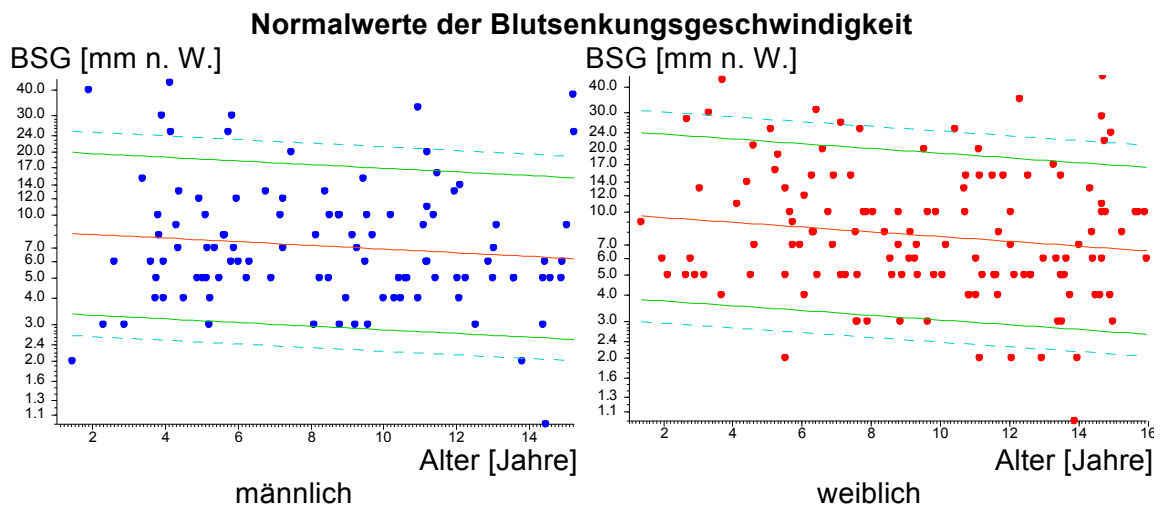


Abbildung 7: Verlauf der Blutsenkungsgeschwindigkeit mit dem Alter, getrennt nach Geschlecht. Die mittlere rote Linie stellt den Mittelwert dar, die grüne Linie den 90%-Streubereich und das äußere Linienpaar den 95%-Bereich. Die Achse der BSG ist logarithmiert.

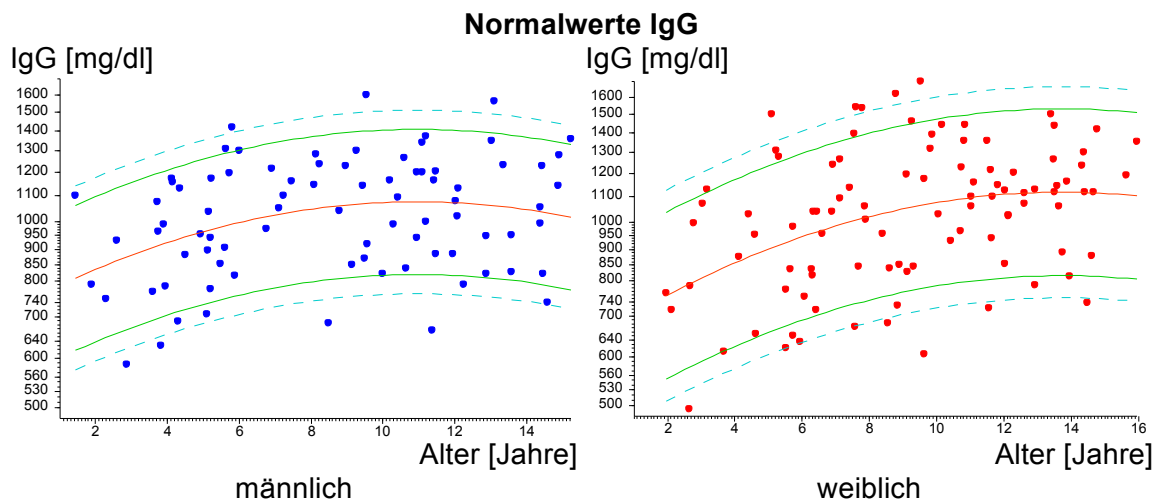


Abbildung 8: Verlauf von IgG mit dem Alter, getrennt nach Geschlecht. Die mittlere rote Linie stellt den Mittelwert dar, die grüne Linie den 90%-Streubereich und das äußere Linienpaar den 95%-Bereich. Die Achse IgG ist logarithmiert.

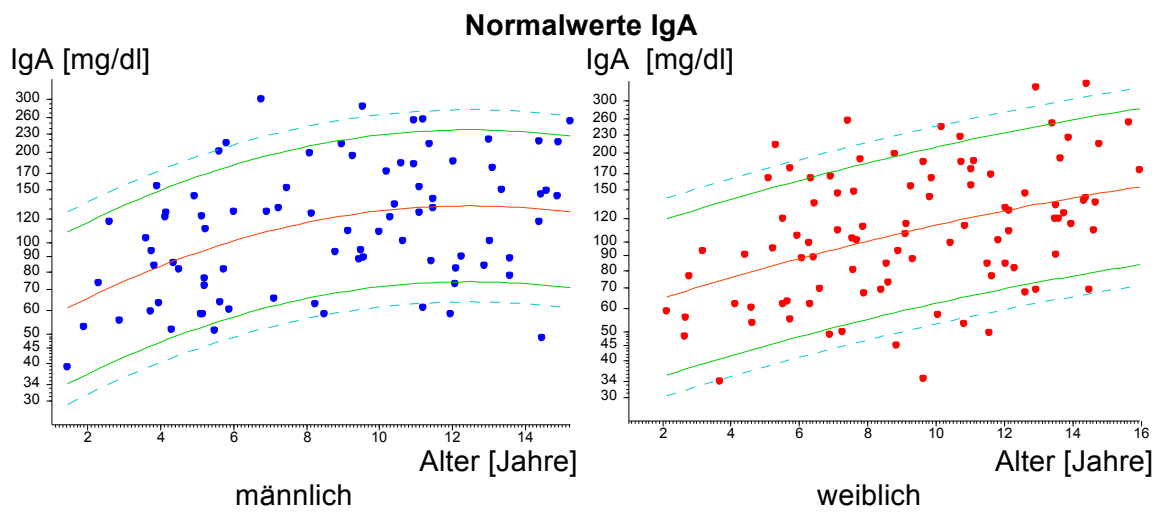


Abbildung 9: Verlauf von IgA mit dem Alter, getrennt nach Geschlecht. Die mittlere rote Linie stellt den Mittelwert dar, die grüne Linie den 90%-Streubereich und das äußere Linienpaar den 95%-Bereich. Die Achse IgA ist logarithmiert.

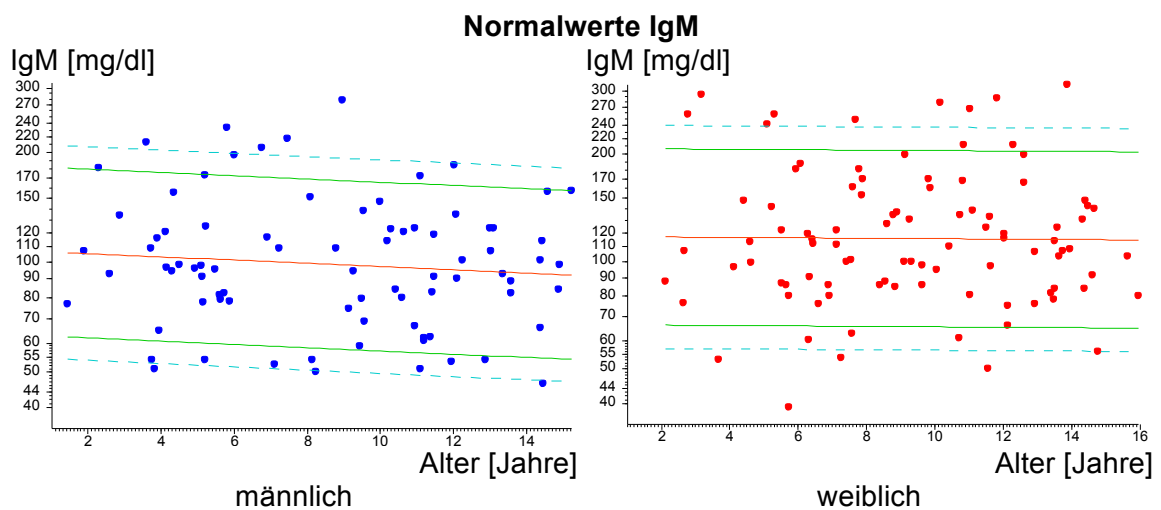


Abbildung 10: Verlauf von IgM mit dem Alter, getrennt nach Geschlecht. Die mittlere rote Linie stellt den Mittelwert dar, die grüne Linie den 90%-Streubereich und das äußere Linienpaar den 95%-Bereich. Die Achse der IgM ist logarithmiert.

G Approximationspolynom 2. Grades		
m	$\log(\text{Leukos}) = 3,8643035 - 0,023681 \times z$	$z = (\text{Alter}-8,405)/3,844$
w	$\log(\text{Leukos}) = 3,8671417 - 0,022259 \times z$	$z = (\text{Alter}-9,488)/3,9096$
m	$\text{Hb} = 12,882301 + 0,6373653 \times z$	$z = (\text{Alter}-8,149)/3,8393$
w	$\text{Hb} = 12,685816 + 0,3976047 \times z$	$z = (\text{Alter}-9,369)/3,9794$
m	$\text{Thrombozyten} = 316,19658 - 24,02939 \times z$	$z = (\text{Alter}-8,365)/3,8715$
w	$\text{Thrombozyten} = 318,36691 - 28,37713 \times z$	$z = (\text{Alter}-9,508)/3,9622$
m	$\log(\text{BSG}) = 0,8519733 - 0,032751 \times z$	$z = (\text{Alter}-8,484)/3,739$
w	$\log(\text{BSG}) = 0,8881651 - 0,043914 \times z$	$z = (\text{Alter}-9,611)/3,8554$
m	$\log(\text{IgG}) = 3,0240899 + 0,0237671 \times z - 0,01961 \times z^2$	$z = (\text{Alter}-8,653)/3,8063$
w	$\log(\text{IgG}) = 3,0239164 + 0,0396753 \times z - 0,015945 \times z^2$	$z = (\text{Alter}-9,235)/3,6044$
m	$\log(\text{IgA}) = 2,0834333 + 0,0809304 \times z - 0,040361 \times z^2$	$z = (\text{Alter}-8,654)/3,8083$
w	$\log(\text{IgA}) = 2,0405122 + 0,0931457 \times z - 0,007979 \times z^2$	$z = (\text{Alter}-9,328)/3,5219$
m	$\log(\text{IgM}) = 1,9937655 - 0,017042 \times z$	$z = (\text{Alter}-8,657)/3,8317$
w	$\log(\text{IgM}) = 2,0637083 - 0,002154 \times z$	$z = (\text{Alter}-9,328)/3,5219$

Tabelle 1: Approximationspolynome 2. Grades in Abhängigkeit vom Alter für die normalen Patienten, getrennt nach Geschlecht (G). z = Rechenschritt, Umrechnung des Alters für die Formel auf der linken Seite, da bei Multiplikation mit Potenzen des Alters-Rohwertes zu große Zahlen entstehen würden.

Um vergleichbare Werte zu erhalten musste auf ein „korrigiertes“ Alter zurückgegriffen werden, da viele der untersuchten Laborwerte alters- und geschlechtsabhängig sind. Das „optimale Alter“ wurde als acht Jahre angenommen und die vorliegenden Werte mit oben angegebenen Formeln so umgerechnet, dass man alters- und geschlechtskorrigierte Werte für Achtjährige Kinder erhielt. Der Anteil der Messung der jeweils durch das Alter und Geschlecht bedingt ist fällt dann heraus.

Als Standardwert wurde ein Alter von 8 Jahren gewählt, da es sich um eine runde Zahl handelt, die dem Median nahe liegt. Zu dem Standard-Alter liest man in den Abbildungen den Wert auf der roten Linie ab oder berechnet diesen Wert mit der Formel in Tabelle 1. Dieser Wert ist der Soll-Wert für Achtjährige. Für jedes einzelne Kind wird – pro Parameter – der Messwert in ein Alterssoll und die Abweichung von diesem Alterssoll zerlegt. Das Alterssoll ist jeweils auf der roten Linie der Abbildungen 4 bis 10 über dem Alter des jeweiligen Patienten abzulesen oder wird mit der Formel in Tabelle 1 berechnet. Der Unterschied zwischen dem Alterssoll des jeweiligen Kindes und dem Alterssoll für 8 Jahre wird als Alterseffekt gewertet und von dem eigentlichen Messwert abgezogen.

Beispiel: Alterskorrektur des Hämoglobins eines 12-jährigen männlichen Kindes mit $Hb = 11,5$. Der Alters-Sollwert ist ca. 13,5, der Sollwert für 8 Jahre ist ca. 12,8, die Differenz also 0,7. Dieses wird von 11,5 abgezogen, was für dieses Kind einen alterskorrigierten Hb von 10,8 ergibt.

Der Sinn der Berechnung dieser alters- und geschlechtsabhängigen Werte liegt darin, dass jedes Kind, das in unsere Untersuchung mit einfließt, ein eigenes, z. T. nur einmal vorkommendes Alter hat. Der Vergleich zwischen einem z. B. 3,2 Jahre alten Mädchen und einem 8,9 Jahre alten Jungen rein durch den vorliegenden Laborwert ist nur durch diese Alters- und Geschlechtskorrektur möglich geworden, da auf diesem Wege der jeweils anzunehmende Wert für ein Alter von acht Jahren berechnet werden konnte.

3.3. Ausschnitt der Excel© Datenbank mit Beispielen aller aufgeführten Inhalte

Name	Vorname	Geb.-Datum	Geschlecht	Alter bei Erstvorstellung	Alter Erkrankungsbeginn	Datum d. Erstvorstellung	zuletzt gesehen	Remission ja/nein	Krankheitsdauer in Monaten	Diagnose	ICD-10
A			m	3,58	3,50	08.03.04	26.04.04	ja	1	Oligoarthritis	M13.1
B			w	7,83	7,58	17.05.06	17.05.06			rk. Arthritis	M13.9
C			m	9,67	9,67	10.06.99	22.06.99			Arthralgien	M25.5

NSAID/ ja/nein	NSAID Monaten	Methotrexat Ja/Nein (u.a. wie Cellsept)	MTX Monaten	MTX sc. Wie oft	Steroide Ja/nein	Steroide Monate	Steroidpulse Zahl	Biologikum Ja/Nein	Biologikum Monate	Azufildine Ja/Nein	Azufildine Monate
ja	1	nein	0	nein	nein	0	0	nein	0	nein	0
ja	2	nein	0	nein	nein	0	0	nein	0	nein	0
nein	0	nein	0	nein	nein	0	0	nein	0	nein	0

IAS wie oft	ANA Titer	ANA Muster	RF	HLA B27	Datum Laborwerte	Leukozyten/µl	Granulozyten %	Lymphozyten %	Monozyten %	Hb g/dl	Thrombozyten /ml
	-		-	-	10.03.04	6460					11,7
	+1:160	S	-		18.02.06	7500	26	69	5	10,4	590
					10.06.99	6020	38,6	42,7	6,3	12,4	248

BSG n.W.	LDH mm	U/l	GPT U/l	GOT U/l	Gamma-U/l	AP U/l	IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgM mg/dl
8		11	30	9			634	61	56
8		13	28						

Anmerkung:

In Fällen, in denen das Datum der Laborwertabnahme zeitlich vor dem Datum der Erstvorstellung liegt, handelt es sich um Werte von auswärts. Erklärung zu ANA- Muster siehe Anhang.

3.4. Statistisches Vorgehen

3.4.1. Vorgehen im Falle von fehlenden Daten

Im Falle von fehlenden genauen Datumsangaben, etwa in Bezug auf die Erstvorstellung oder auch den Erkrankungsbeginn, wurde aus Gründen der statistisch korrekten Darstellung der Zahlen der jeweils mittig gelegene Tag des Monats oder auch Jahres als am ehesten zutreffend angenommen. Anhand eines Beispiels wäre dies z. B. der 15.06.1995 wenn nur das Jahr 1995 bekannt ist. Somit war es uns möglich, auch diese Kinder in die Auswertung mit einzubeziehen. Da es sich um nur wenige Fälle im gesamten Kollektiv handelt, ergibt sich statistisch keine relevante Veränderung der Daten.

Bei den reaktiven Arthritiden wurden rezidivierende Episoden jeweils als insgesamt eine Dauer zusammengefasst. Das bedeutet beispielsweise bei viermal aufgetretener reaktiver Arthritis von jeweils vier Wochen Dauer eine Gesamtdauer von 16 Wochen.

In Fällen, in denen nur eine kurze Krankheitsdauer von weniger als einem Monat angegeben wurde, wurde zur Vereinfachung auf einen Monat aufgerundet.

In Fällen, in denen die Patienten zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung in Remission waren, jedoch keine genauen Angaben über die Dauer der Medikation zu eruieren waren, wurde die Krankheitsdauer als am ehesten zutreffend für die Medikationsdauer angenommen. Diese Vorgehensweise war jedoch nur in sehr wenigen Fällen nötig.

Die Laborwerte wurden, wie weiter oben bereits genannt, zumeist innerhalb eines Jahres um den Erstvorstellungstermin abgenommen.

3.4.2. Statistische Methoden

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser retrospektiven, deskriptiv projizierten Studie wurden folgende Tests verwendet [29]:

- Zur Beschreibung der Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen wurde im Allgemeinen der **Chi-Quadrat-Test** nach der Maximum-Likelihood-Methode berechnet. Bei zu geringer Feldbesetzung, genauer gesagt bei zu geringen Erwartungswerten (was nur bei größeren als bei 4-Felder-Tafeln vorkam), wurde der **exakte Test nach Mehta und Patel** berechnet.
- Mit dem **U-Test nach Mann und Whitney** wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen, weil keine Gaußsche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden konnte.
- Die einfaktorielle **Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis** ersetzt den U-Test, wenn drei oder mehr Gruppen zu vergleichen waren.
- Die **Kendallsche Rangkorrelation** beschreibt die Abhängigkeit zweier Messungen. Die Werte müssen mindestens eine Rangreihenfolge haben, wie beispielsweise Schweregrade. Werte ohne vorgegebene Reihenfolge wie z. B. Diagnosen kann man nicht korrelieren. Die Kendallsche Rangkorrelation setzt keine Gaußsche Normalverteilung voraus und erlaubt Rangbindungen. Korrelationen haben als Ergebnis zwei Zahlen, einmal den Korrelationskoeffizienten τ , eine Zahl zwischen -1 und $+1$. $\tau = +1$ bedeutet eine ideale Korrelation, $\tau = -1$ ist eine ideale gegensinnige Korrelation. Je näher der Korrelationskoeffizient an 1 oder -1 ist, desto enger ist die Abhängigkeit der beiden Messungen, $\tau = 0$ besagt, dass keinerlei Abhängigkeit besteht. Wenn der Korrelationskoeffizient negativ ist, dann handelt es sich um eine gegensinnige Abhängigkeit. Zu einer Korrelation gibt man als zweites einen p-Wert an, der besagt, ob überhaupt eine Beziehung vorhanden ist, ob sich der Koeffizient also signifikant von Null unterscheidet. Je mehr Patienten im Test sind, desto kleiner „darf“ der Koeffizient sein, um noch signifikant zu sein.
- Die **Spearmanische Rangkorrelation** wird anstelle der Kendallschen Rangkorrelation benutzt, wenn die Werte zwar keine Gaußverteilung haben aber keine oder nur wenige Rangbindungen, wenn die Werte also kontinuierlich sind.

- **Überlebensstatistik nach Kaplan und Meier.** Aus der Beobachtungszeit der überlebenden und der Überlebenszeit der verstorbenen Patienten ab einem bestimmten Zeitpunkt, hier ab Krankheitsbeginn, wird für alle Zeitpunkte vom Beginn der Beobachtungszeit bis zum Ausscheiden des letzten Patienten der Anteil derjenigen Patienten geschätzt, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben, bzw. hier in Remission sind. Diese geschätzte Überlebensrate umfasst auch solche Patienten, die bereits vorher lebend ausgeschieden sind. Dieses Verfahren erlaubt auch den Vergleich der Überlebensraten zwischen Gruppen. Zum Vergleich von je zwei Gruppen wird der log-rank Test berechnet. Falls mehr als zwei Gruppen vorgegeben sind, die eine Rangreihenfolge haben, dann gilt zusätzlich der Test auf Trend nach Tarone.
- Ein **Konfidenzintervall** wird berechnet, um die Güte eines Schätzwertes zu beurteilen. Der aus der vorhandenen Stichprobe ermittelte Schätzwert repräsentiert vermutlich nicht den tatsächlichen Wert der Grundgesamtheit, und es ist kaum zu erwarten, dass er damit exakt übereinstimmt. Man darf aber vermuten, dass der wahre Wert in der näheren Umgebung des Schätzwertes liegt. Durch ein **Konfidenzintervall** (CI oder Vertrauensbereich) wird dieser unscharfe Ausdruck „nähere Umgebung“ präzisiert, da er einen Hinweis auf die Genauigkeit des errechneten Ergebnisses liefert und macht. Ein **95%-Konfidenzintervall** gibt den Bereich an, der mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit den ermittelten Parameter überdeckt.

Zur Überprüfung auf eine Gaußsche Normalverteilung wurde die Probitdarstellung mit den Grenzen nach Lilliefors verwendet.

Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, wurden p-Werte berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wird als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wird als wesentlich interpretiert. Die p-Werte werden wie gewohnt mit Stern-Symbolen gekennzeichnet:

$$p < 0,05 \text{ mit } *, p < 0,01 \text{ mit } ** \text{ und } p < 0,001 \text{ mit } *** .$$

Die p-Werte in deskriptiven Arbeiten stellen *keine* Irrtumswahrscheinlichkeiten dar, da es sich dann nicht um eine geplante prospektive Studie mit einer zu beweisenden Hypothese handelt, sondern sie dienen zur Beurteilung und zum Vergleich der verschiedenen Testergebnisse.

Die Bezeichnung „signifikant“ wird im statistischen Kontext reserviert, um Testergebnisse mit p-Werten unter 0,05 zu beschreiben, und nicht im weiteren bürgerlichen Sinn gebraucht.

4. Ergebnisse

Die vorliegende Studie beschreibt 496 Patienten mit Hauptdiagnosen des rheumatischen Formenkreises. Weitere 966 Patienten aus der Vollerhebung (1462 Patienten) mit anderen oder selteneren Diagnosen des rheumatischen Formenkreises werden zum Vergleich einiger Punkte herangezogen.

Zunächst soll durch verschiedene Diagramme bzw. Grafiken die in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg aufgetretene Verteilung der Patienten auf die jeweiligen Krankheitsbilder und die individuell erhobenen Parameter eingegangen werden.

4.1. Patientendemographie

Von 496 Patienten mit den Hauptdiagnosen des rheumatischen Formenkreises waren 194 (39%) männlich und 302 (61%) weiblich.

Die Gruppe umfasste signifikant mehr weibliche als männliche Patienten, der Vertrauensbereich des männlichen Geschlechtes lag außerhalb von 50% (95%-CI = 34,8% – 43,6%).

Bei der Erstvorstellung waren die Patienten 0 bis 18 vollendete Lebensjahre alt. Das mittlere Alter der Patienten betrug bei der Erstvorstellung $9,25 \pm 4,6$ Jahre.

Geschlecht	n	MW	ST	Median	68%- CI	Min	Max	p
bei Erkrankungsbeginn [Jahre]								
männlich	194	8,113	4,199	7,750	3,920 12,895	0	16,67	0,042*
weiblich	302	7,333	4,592	7,000	1,980 12,542	0	17,5	
gesamt	496	7,639	4,455	7,330	2,330 12,750	0	17,5	
bei Erstvorstellung [Jahre]								
männlich	194	9,255	4,331	9,512	4,627 14,025	0,7863	18,759	0,021*
weiblich	302	8,291	4,750	8,090	2,405 13,731	1,1732	21,292	
gesamt	496	8,668	4,611	8,909	3,133 13,804	0,7863	21,292	
bei Entnahme der Laborwerte [Jahre]								
männlich	186	9,084	4,319	9,427	4,461 14,019	0,7863	18,874	0,060
weiblich	295	8,289	4,793	8,126	2,449 13,734	0,3781	21,292	
gesamt	481	8,596	4,627	8,909	3,039 13,768	0,3781	21,292	
Latenz Erkrankung bis 1.Untersuchung [Jahre]								
männlich	194	1,141	1,795	0,350	0,095 2,269	0	10,996	0,52
weiblich	302	0,958	1,630	0,313	0,087 1,774	0	14,207	
gesamt	496	1,030	1,697	0,324	0,087 2,003	0	14,207	

Tabelle 2: Alter und Geschlecht der 496 Patienten. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Insgesamt gab es in Würzburg deutlich mehr weibliche als männliche Patienten. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung waren die Mädchen jünger. Sie wurden nach Erkrankungsbeginn auch zügiger in der Klinik vorgestellt als die Jungen.

Das Alter bei Erkrankungsbeginn war bei den unterschiedlichen Diagnosen verschieden, so auch der Anteil an Jungen und Mädchen. Hierzu folgen noch genauere Ergebnisse.

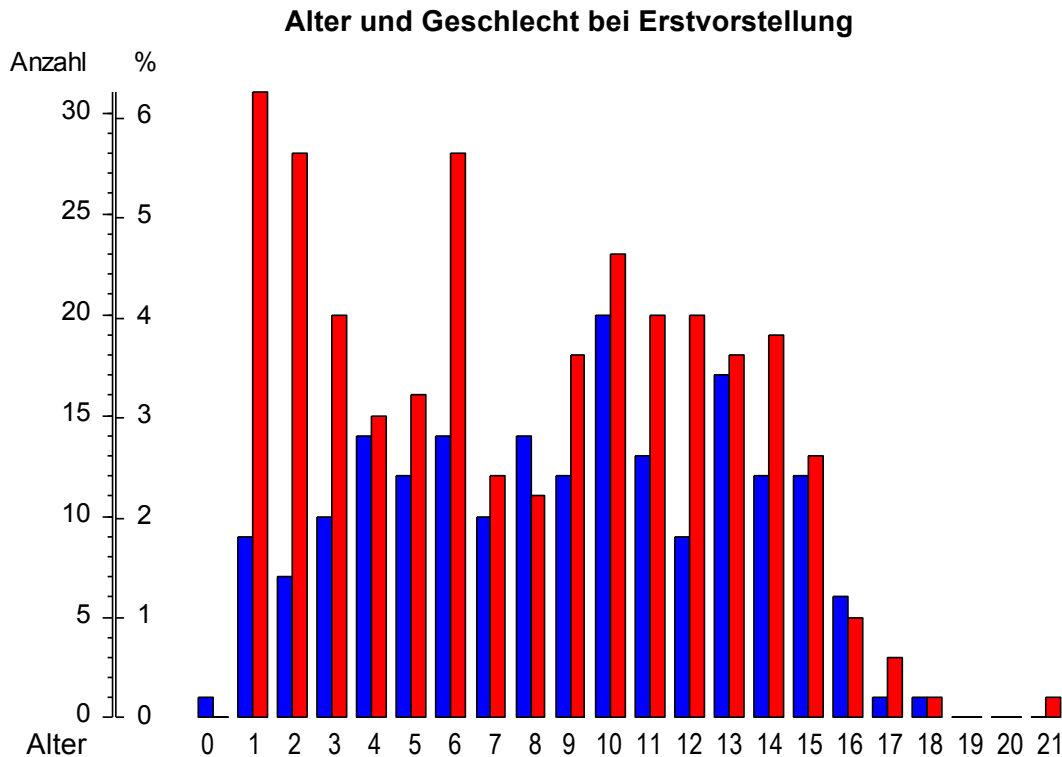


Abbildung 11: Alter nach vollendeten Lebensjahren und Geschlecht der Patienten. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der 496 Patienten dar, getrennt nach Geschlecht, ■ = männlich, ■ = weiblich.

Besonders in den ersten drei Lebensjahren und dann wieder bei Schulbeginn überwog die Erstvorstellung der Mädchen.

Die Patienten der untersuchten Gruppe waren bei der Erstvorstellung geringfügig aber signifikant jünger, im Mittel $8,67 \pm 4,61$ Jahre gegenüber $9,49 \pm 4,48$ Jahren bei der Kontrollgruppe ($p = 0,0015^{**}$ im U-Test nach Mann und Whitney). Gemeint mit „Kontrollgruppe“ sind hier und im Folgenden diejenigen Kinder, welche nicht an einer der von uns untersuchten Erkrankungen leiden (1.462 Patienten im gesamten, 496 Patienten die unter einer der hauptsächlich untersuchten Erkrankungen litten und 966 Kinder mit anderen, z. T. nicht-rheumatischen Erkrankungen).

Auch war der Anteil der männlichen Kinder in der untersuchten Gruppe etwas niedriger, $194/496$ (39,1 %) gegenüber $450/966$ (46,6 %) bei der Kontrollgruppe ($p = 0,0063^{**}$ im Chi-Quadrat-Test).

4.2. Diagnose

Bei zwei männlichen und fünf weiblichen Patienten wurde der Rheumafaktor nicht bestimmt, diese Kinder werden im Folgenden als „PA0“ aufgeführt

Unten stehend sind die von uns untersuchten Erkrankungen in ihrer prozentualen Häufigkeit und Anzahl der betroffenen Kinder aufgelistet.

		Anzahl	%
Diagnose	EAA	109	21,98
	EOPA-JIA	161	32,46
	OA	123	24,80
	PA-	31	6,25
	PA0	7	1,41
	PA+	7	1,41
	M. Still	22	4,44
	PsA	36	7,26

Tabelle 3: Diagnose. Anzahl und Prozentsatz der 496 Patienten.

Am häufigsten wurde mit 32,46 % eine EOPA-JIA diagnostiziert, dann folgten die Diagnosen Oligoarthritis in 24,80 % und EAA mit 21,98 %. Am seltensten war die seropositive Polyarthritis, gleichauf mit den Kindern bei denen der Rheumafaktor nicht bestimmt wurde mit jeweils 1,41 %.

4.2.1. Demographie und Diagnose

Diagnose	Geschlecht				p
	männlich		weiblich		
	n	%	n	%	
EAA	57	29,38%	52	17,22%	0,0000095***
EOPA-JIA	41	21,13%	120	39,74%	
OA	63	32,47%	60	19,87%	
PA-	9	4,64%	22	7,28%	
PA0	2	1,03%	5	1,66%	
PA+	1	0,52%	6	1,99%	
M. Still	5	2,58%	17	5,63%	
PsA	16	8,25%	20	6,62%	

Tabelle 4: Geschlecht und Diagnose. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozentwerte beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf das Geschlecht. n = 496, p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Bei den männlichen Patienten waren die Diagnosen EAA, OA und PsA häufiger. Bei den Mädchen wurden öfter EOPA-JIA, die Polyarthritiden und der M. Still diagnostiziert.

Diagnose	n	MWST	p
Alter bei Erkrankungsbeginn [Jahre]			
EAA	109	10,7715	3,48947
EOPA-JIA	161	4,1921	3,24671
OA	123	8,9366	3,94624
PA-	31	7,6855	4,08151
PA0	7	6,7743	5,50882
PA+	7	10,0829	2,23249
M. Still	22	5,5464	3,53390
PsA	36	10,0610	3,39352
Alter bei Erstuntersuchung [Jahre]			
EAA	109	12,3378	3,07220
EOPA-JIA	161	4,9529	3,58667
OA	123	9,6410	3,93969
PA-	31	9,0880	4,04876
PA0	7	8,8284	4,92159
PA+	7	12,1478	1,96348
M. Still	22	6,5799	3,55893
PsA	36	11,0568	3,49258
Latenz [Jahre]			
EAA	109	1,56633	2,013933
EOPA-JIA	161	0,76071	1,569097
OA	123	0,70434	1,041729
PA-	31	1,40251	1,754041
PA0	7	2,05410	2,648278
PA+	7	2,06498	1,641600
M. Still	22	1,03354	2,634599
PsA	36	0,99586	1,602745
Alter bei Entnahme der Laborwerte [Jahre]			
EAA	103	12,2982	3,13711
EOPA-JIA	158	4,9089	3,51525
OA	122	9,6631	3,95695
PA-	31	8,9844	3,94885
PA0	7	8,2557	5,48034
PA+	6	12,1161	2,17806
M. Still	20	6,0563	3,31915
PsA	34	11,2743	3,50874

Tabelle 5: Alter und Diagnose. Latenz ist die Zeit zwischen Erkrankungsbeginn und Erstuntersuchung. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Am jüngsten bei Erstvorstellung und Erkrankungsbeginn waren die Kinder mit EOPA-JIA, am ältesten diejenigen mit EAA. So auch bei Erstuntersuchung in der Klinik. Am schnellsten in der Klinik vorgestellt wurden Kinder mit OA und EOPA-JIA.

Die größte Latenz zwischen Erkrankungsbeginn und Erstvorstellung in der Kinderklinik fand sich bei der Diagnose PA+.

Die Dauer von Symptombeginn bis zur Erstuntersuchung in der ambulanten Kinderrheumatologie war bei Patienten mit M. Still länger als z. B. für EOPA, OA oder PsA.

4.3. ANA, Rheumafaktor und HLA-B27

		Anzahl	%
ANA	negativ	250	57,87
	positiv	182	42,13
	<i>fehlende Angabe</i>	64	–
Rheumafaktor (RF)	negativ	222	93,28
	positiv	16	6,72
	<i>fehlende Angabe</i>	258	–
HLA-B27	negativ	135	69,23
	positiv	60	30,77
	<i>fehlende Angabe</i>	301	–

Tabelle 6: Titer und Rheumafaktor. Anzahl und Prozentsatz der 496 Patienten mit Hauptdiagnosen des rheumatischen Formenkreises.

Von den Kindern denen ein ANA-Titer abgenommen wurde, war ein positiver Titer in 42 % gefunden worden. In den restlichen knapp 58 % ergab sich ein unauffälliges, also negatives Ergebnis.

Der Rheumafaktor war in den meisten Fällen, nämlich in 93 %, negativ. In nur knapp 7 % der Laborwertabnahmen fand sich ein positiver Rheumafaktor.

Das HLA-B27 wurde in 69 % negativ getestet, in knapp 31 % fand sich ein positives HLA-B27. Nicht in allen Fällen wurde jeder Laborwert getestet, was sich jeweils in der Zeile „fehlende Angabe“ ausdrückt.

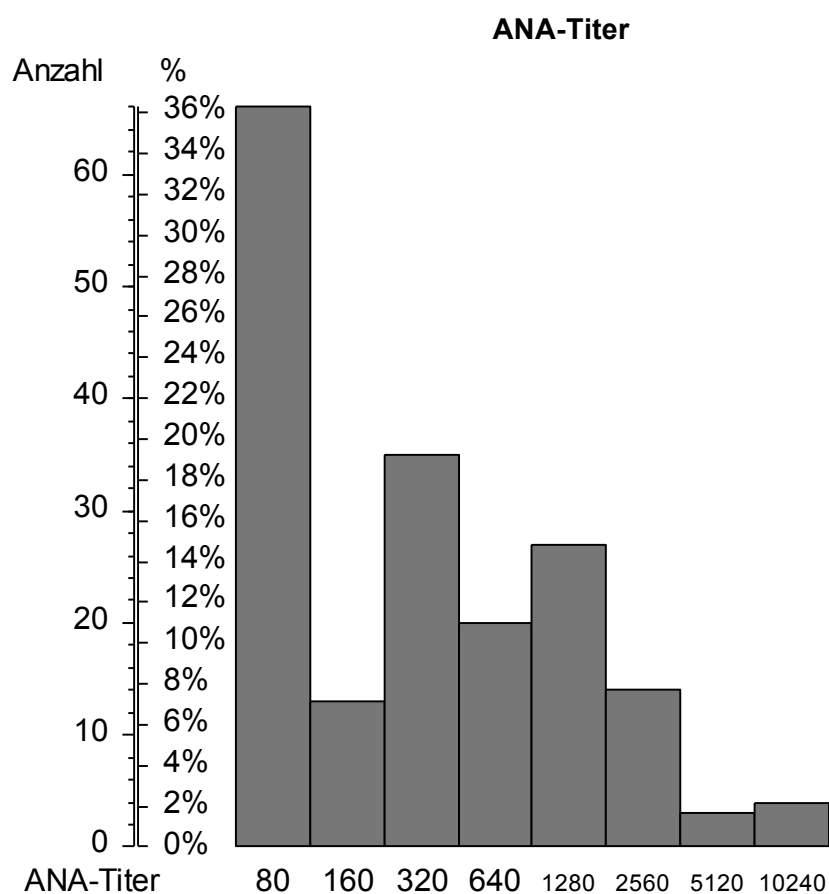


Abbildung 12: Positive ANA-Titer bei 182 der 496 Patienten mit Hauptdiagnosen des rheumatischen Formenkreises.

Häufig liegt der ANA-Titer an der in Würzburg geltenden Positivgrenze von 1:80. Unterhalb dieser Positivgrenze lagen 8 Patienten mit Titern von 1:20 bzw. 1:40. Die meisten, die oberhalb des Titers 1:80 lagen, hatten einen Wert von 1:320.

		Hauptdiagnose				
		rheumatisch		andere		
		n	%	n	%	p
ANA	+	182	42,13%	122	21,18%	$<0,00000005^{***}$
	-	250	57,87%	454	78,82%	
RF	+	16	6,72%	10	3,91%	0,16
	-	222	93,28%	246	96,09%	
HLA-B27	+	60	30,77%	38	23,17%	0,11
	-	135	69,23%	126	76,83%	

Tabelle 7: Titer und Rheumafaktor im Vergleich der Patienten mit einer unserer Hauptdiagnosen des rheumatischen Formenkreises mit anderen Patienten. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Diagnosegruppe. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Im Vergleich zwischen Kindern mit einer unserer untersuchten Hauptdiagnosen und Kindern mit anderen Hauptdiagnosen fand sich signifikant häufiger ein positives ANA beim untersuchten Kollektiv. Auch der RF und das HLA-B27 wurden häufiger im untersuchten Kollektiv gefunden, dies war jedoch nicht signifikant.

Auffällig war der mit 23,17 % häufige positive Nachweis des HLA-B27 (im Vergleich zur zu erwartenden Häufigkeit in der „Normalbevölkerung“) außerhalb des von uns untersuchten Kollektivs. Hierzu folgt im Rahmen der Diskussion eine mögliche Erklärung.

4.3.1. Demographie und ANA, Rheumafaktor, HLA-B27

Bei 51 von 161 männlichen Patienten (32%) war ANA positiv, dagegen bei 131 der 271 Patientinnen (48%, $p = 0,000634^{***}$ im Chi-Quadrat-Test).

Beim RF und HLA-B27 zeigte sich kein Unterschied in der Geschlechtsverteilung.

		n	MW	ST	p(U)
Alter bei Erkrankungsbeginn					
ANA	+	182	6,112	4,321	<0,000005***
	-	250	8,438	4,229	
RF	+	16	9,865	4,055	0,021*
	-	222	7,312	4,348	
HLA-B27	+	60	10,270	3,937	0,0026**
	-	135	8,191	4,396	
Alter bei Erstuntersuchung					
ANA	+	182	6,924	4,552	<0,000005***
	-	250	9,560	4,294	
RF	+	16	11,668	4,030	0,0031**
	-	222	8,310	4,517	
HLA-B27	+	60	11,724	3,687	0,00080***
	-	135	9,455	4,416	
Alter bei Entnahme der Laborwerte					
ANA	+	182	6,904	4,566	<0,000005***
	-	250	9,563	4,270	
RF	+	15	11,580	4,138	0,0053**
	-	219	8,290	4,508	
HLA-B27	+	58	11,665	3,734	0,0015**
	-	132	9,423	4,510	
Latenz Erkrankung bis Erstvorstellung					
ANA	+	182	0,812	1,620	0,0054**
	-	250	1,122	1,622	
RF	+	16	1,803	1,891	0,013*
	-	222	0,998	1,638	
HLA-B27	+	60	1,454	2,079	1,00
	-	135	1,264	1,703	

Tabelle 8: Alter und Titer, Rheumafaktor. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Bei Erstuntersuchung, Erkrankungsbeginn und Laborwertabnahme jüngere Kinder hatten signifikant häufiger einen positiven ANA-Titer. Diese Kinder wurden auch signifikant früher, d. h. schneller nach Symptombeginn, in der Klinik vorgestellt.

Kinder mit positivem HLA-B27 oder RF waren hingegen signifikant älter bei Erstuntersuchung, Erkrankungsbeginn und Laborabnahme im Vergleich zu denjenigen mit nicht nachgewiesenem HLA-B27 oder RF.

4.3.2. Diagnose und ANA, Rheumafaktor, HLA-B27

Diagnose	ANA				p
	+		-		
	n	%	n	%	
EAA	16	17,78%	74	82,22%	
EOPA-JIA	110	70,97%	45	29,03%	
OA	23	23,00%	77	77,00%	
PA-	9	31,03%	20	68,97%	<0,00000005***
PA0	3	60,00%	2	40,00%	
PA+	2	33,33%	4	66,67%	
M. Still	4	23,53%	13	76,47%	
PsA	15	50,00%	15	50,00%	

Tabelle 9: Diagnose und ANA. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Diagnose. p aus dem Chi-Quadrat-Test. n = 432 von 475 Patienten.

Ein positiver ANA-Titer kam v. a. bei der EOPA-JIA vor. In wenigen Fällen fand sich ein positiver ANA-Titer bei der EAA, gefolgt von der OA und dem M. Still.

Diagnose	RF				p
	+		-		
	n	%	n	%	
EAA	4	7,55%	49	92,45%	
EOPA-JIA	1	1,27%	78	98,73%	
OA	1	2,50%	39	97,50%	0,070
M. Still	2	16,67%	10	83,33%	
PsA	1	4,76%	20	95,24%	

Tabelle 10: Diagnose und Rheumafaktor (RF). Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Diagnose. p aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel. n = 205 von 475 Patienten.

Am häufigsten – von den nach dem Ausfallen des RF abhängig klassifizierten Polyarthritiden abgesehen – fand sich ein RF beim M. Still. Am seltensten bei der EOPA-JIA gefolgt von der Oligoarthritis.

Diagnose	HLA-B27				p
	+		-		
	n	%	n	%	
EAA	41	52,56%	37	47,44%	0,0000013 ***
EOPA-JIA	3	7,32%	38	92,68%	
OA	5	16,67%	25	83,33%	
PA-	1	8,33%	11	91,67%	
PA0	0	0,00%	2	100,00%	
PA+	0	0,00%	2	100,00%	
M. Still	1	20,00%	4	80,00%	
PsA	9	36,00%	16	64,00%	

Tabelle 11: Diagnose und HLA-B27. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Diagnose. p aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel. n = 195 von 475 Patienten.

Das HLA-B27 war am häufigsten positiv bei EAA und PsA, negativ bei den Polyarthritiden und im Rahmen der generellen Erwartung bei der EOPA-JIA.

4.4. Blutparameter

Diagnose	n	MW	ST	p
Leukozyten [/μl]				
EAA	100	8454,4	2100	0,00063 ***
EOPA-JIA	155	8940,1	2600	
OA	117	7971,4	2400	
PA-	29	8168,3	2400	
PA0	7	8019,6	900	
PA+	6	7844,0	3300	
M. Still	20	14198,6	8900	
PsA	33	8281,3	2200	
Hb [g/dl]				
EAA	100	12,2422	1,209349	<0,000005***
EOPA-JIA	154	12,2747	0,931425	
OA	118	12,6986	1,025215	
PA-	29	12,4800	0,919772	
PA0	7	12,1997	1,198146	
PA+	6	12,2426	1,201381	
M. Still	20	10,9961	1,479502	
PsA	33	12,6103	0,737132	
Thrombozyten [/nl]				
EAA	99	354,937	100,56	0,00060 ***
EOPA-JIA	155	363,800	103,80	
OA	118	340,803	90,13	
PA-	29	349,622	113,69	
PA0	7	470,957	110,57	
PA+	6	427,708	101,37	
M. Still	19	471,514	161,48	
PsA	33	359,682	105,65	
BSG [mm n. W.]				
EAA	92	19,2892	22,285	<0,000005***
EOPA-JIA	141	21,6559	16,818	
OA	110	14,7774	14,963	
PA-	27	17,6470	15,035	
PA0	6	37,5163	40,004	
PA+	6	28,7537	22,026	
M. Still	17	54,3294	34,887	
PsA	32	13,6686	12,816	

Tabelle 12: Rheumadiagnose und Blutbild. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung der alters- und geschlechtskorrigierten Werte. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Die höchsten (alters- und geschlechtskorrigierten) Leukozyten-, Thrombozyten- und BSG-Werte sowie die niedrigsten Hämoglobinwerte hatten die Kinder mit M. Still.

Kinder mit PA+ zeigten die niedrigsten Leukozytenwerte. Die niedrigsten Thrombozytenwerte fanden sich bei Kindern mit OA. Deren Hb-Werte waren am höchsten im Vergleich zu den anderen untersuchten Diagnosen. Die BSG war bei den Kindern mit PsA am geringsten.

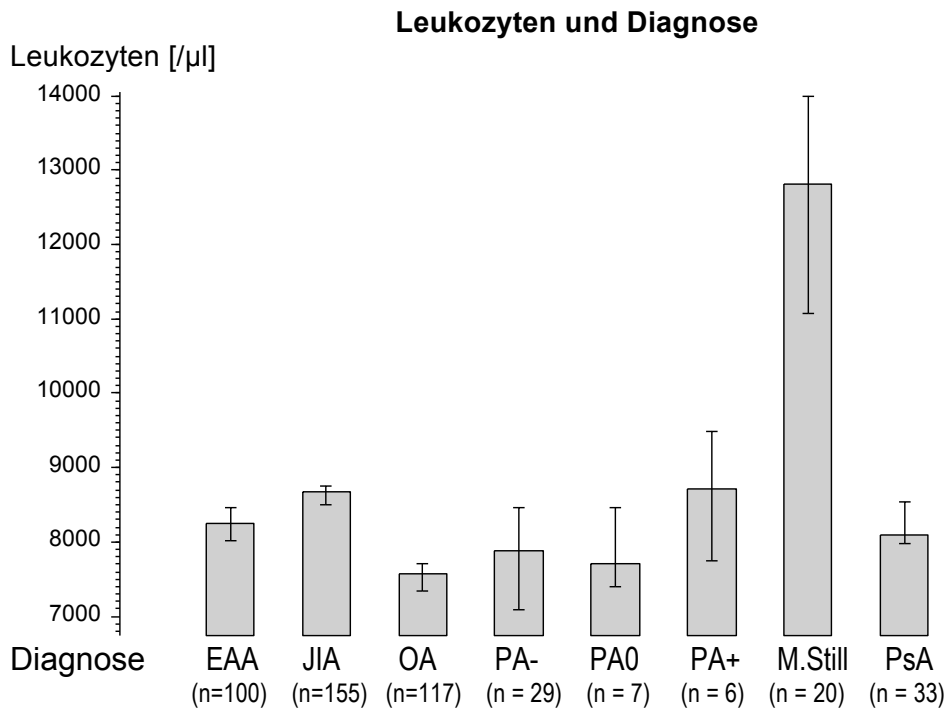


Abbildung 13: Leukozytenwerte und Diagnosegruppe. Dargestellt ist der Median der alters- und geschlechtskorrigierten Werte mit dem 68%-CI des Medians.

Die Kinder mit OA hatten signifikant niedrigere Leukozytenwerte im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen, die mit M. Still signifikant höhere. Die anderen 6 Diagnosegruppen ließen keine unterschiedlichen Leukozytenwerte erkennen ($p = 0,52$).

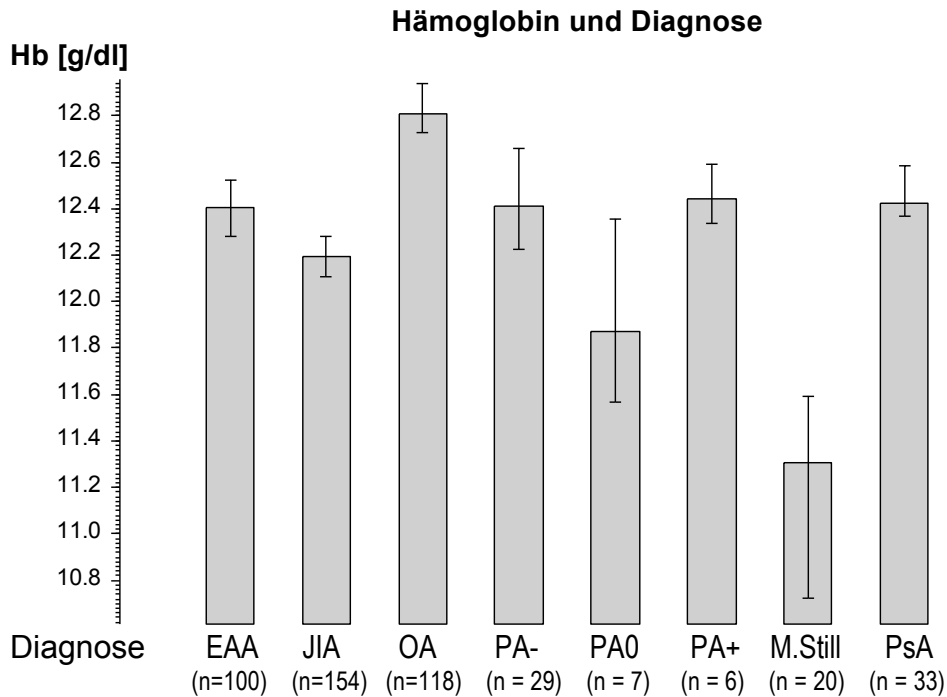


Abbildung 14: Hämoglobingehalt und Diagnosegruppe. Dargestellt ist der Median der alters- und geschlechtskorrigierten Werte mit dem 68%-CI des Medians.

Der Hämoglobinwert der Kinder mit OA war im Vergleich zu denen der Kinder mit einer anderen der von uns untersuchten Diagnosen höher, der jener Kinder mit M. Still und PA0 besonders niedrig, die übrigen Gruppen waren nicht signifikant verschieden ($p = 0,30$)

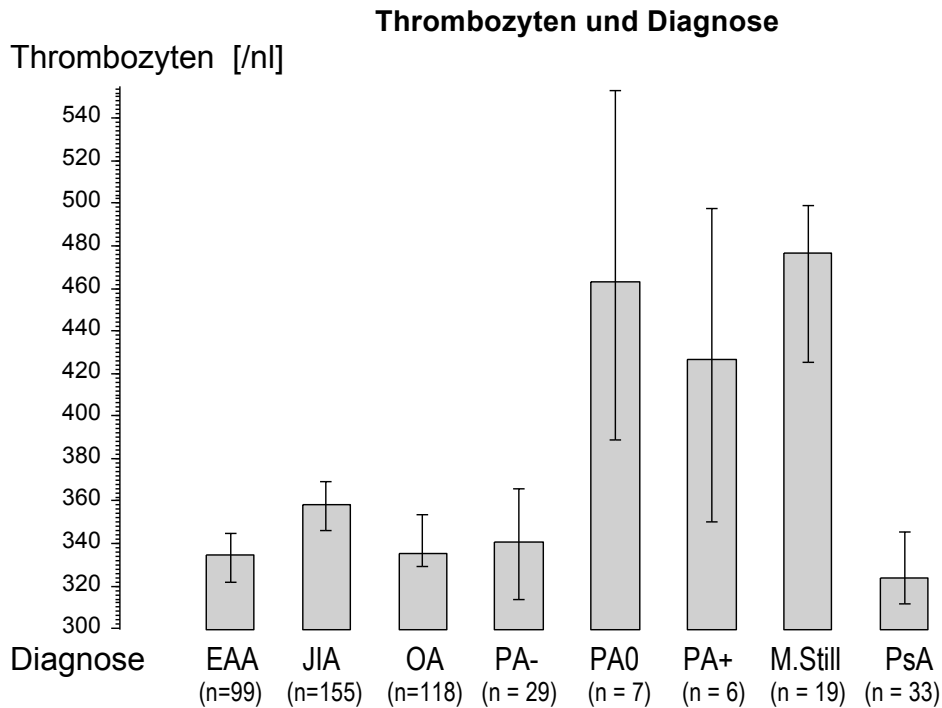


Abbildung 15: Thrombozytenwerte und Diagnosegruppe. Dargestellt ist der Median der alters- und geschlechtskorrigierten Werte mit dem 68%-CI des Medians.

Im Vergleich zwischen den untersuchten Erkrankungen fanden sich bei den Gruppen M. Still, PA0 und PA+ höhere Thrombozytenwerte, die übrigen 5 Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,41$). Die zwei o. g. Polyarthritiden-Gruppen waren auch nicht untereinander verschieden ($p = 0,79$).

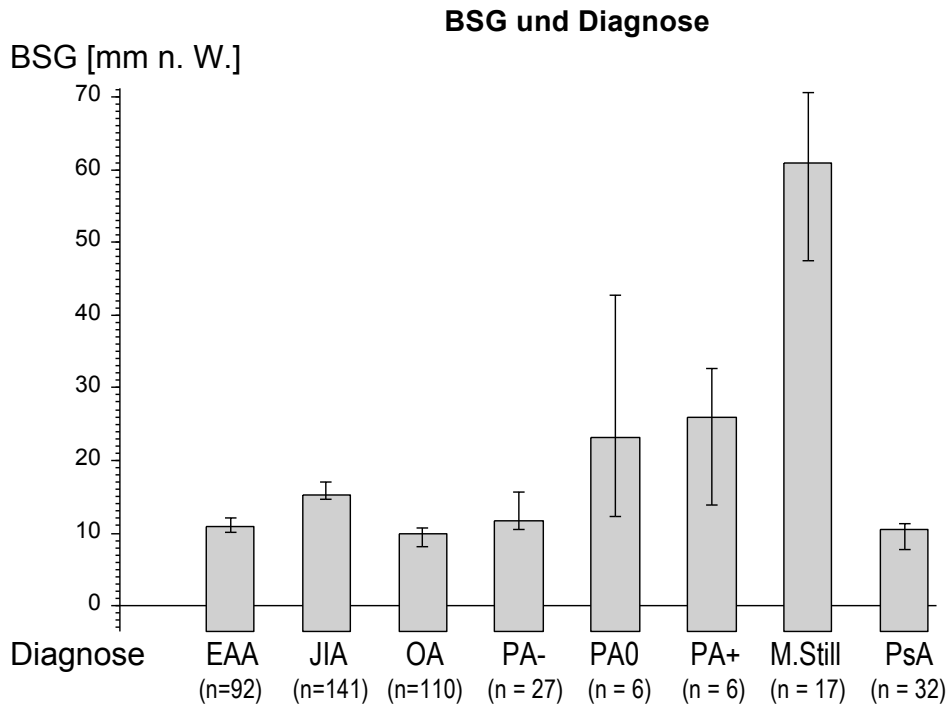


Abbildung 16: Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und Diagnosegruppe. Dargestellt ist der Median der alters- und geschlechtskorrigierten Werte mit dem 68%-CI des Medians.

Besonders hoch im Vergleich zu den anderen Diagnosen war die BSG beim M. Still, der PA+ und PA0, am niedrigsten bei der Oligoarthritis. Die größte signifikante Varianz, d. h. Streuung um den Mittelwert der BSG-Werte fiel bei der PA0, gefolgt vom M. Still und der PA+ auf.

Im Mood-Test sind die PA0 und der M. Still untereinander bezüglich der Streuung nicht verschieden, wohl aber von allen anderen verschieden. Innerhalb der anderen 6 Diagnosen sind bezüglich der Streuung verschieden: EAA-JIA, JIA-OA, JIA-PsA, PA±PsA.

4.4.1. Demographie und Blutparameter

	Geschlecht	Blutwerte			p(U)
		n	MW	ST	
Leukozyten [μl]	männlich	179	8456,231	2605,933	0,50
	weiblich	288	8845,392	3481,560	
Hb [g/dl]	männlich	178	12,558	1,140	0,00022***
	weiblich	289	12,230	1,043	
Thrombozyten [/nl]	männlich	177	359,919	103,554	0,98
	weiblich	289	362,862	109,060	
BSG [mm n. W.]	männlich	169	19,456	20,782	0,076
	weiblich	262	20,613	20,015	

Tabelle 13: Geschlecht und Blutwerte. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung der alters- und geschlechtskorrigierten Werte, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Signifikant verschieden zwischen den Geschlechtern waren nur die Hb-Werte, welche bei den Mädchen zum Abnahmezeitpunkt deutlich tiefer lagen.

Je länger die Latenz zwischen Erkrankungsbeginn und Erstuntersuchung war, desto niedriger war die korrigierte Leukozytenzahl ($\tau = -0,14$, $p = 0,0029^{**}$) und desto niedriger war die korrigierte Blutsenkungsgeschwindigkeit ($\tau = -0,11$, $p = 0,026^*$, beides in der Kendallschen Rangkorrelation).

Auch war die Leukozytenzahl umso niedriger, je älter das Kind bei der Erkrankung, der Erstuntersuchung bzw. bei der Laboruntersuchung war ($\tau = -0,11$, $p = 0,030^*$ bzw. $\tau = -0,12$, $p = 0,013^*$ und nochmals $-0,12$, $p = 0,013^*$ alles in der Kendallschen Rangkorrelation).

4.4.2. ANA, Rheumafaktor, HLA-B27 und Blutparameter

Blutparameter		n	MW	ST	p(U)
ANA-Titer					
Leukozyten [μ l]	positiv	175	8716,377	2516,773	0,48
	negativ	242	8797,931	3665,853	
Hb [g/dl]	positiv	174	12,280	0,987	0,054
	negativ	242	12,438	1,089	
Thrombozyten [/nl]	positiv	174	365,575	104,491	0,26
	negativ	241	356,667	108,438	
BSG [mm n. W.]	positiv	163	20,872	17,535	0,014*
	negativ	223	18,933	20,492	
Rheumafaktor					
Leukozyten [μ l]	positiv	15	9183,676	3653,278	0,27
	negativ	213	8627,737	2987,718	
Hb [g/dl]	positiv	15	12,168	1,059	0,80
	negativ	212	12,349	1,012	
Thrombozyten [/nl]	positiv	15	383,388	101,780	0,28
	negativ	211	352,978	102,300	
BSG [mm n. W.]	positiv	13	30,770	29,679	0,10
	negativ	198	18,579	18,216	
HLA-B27					
Leukozyten [μ l]	positiv	56	8969,677	2153,788	0,0090**
	negativ	127	8251,992	2268,214	
Hb [g/dl]	positiv	56	12,099	0,819	0,0022**
	negativ	127	12,513	0,975	
Thrombozyten [/nl]	positiv	56	396,350	96,667	0,00052***
	negativ	126	345,142	101,219	
BSG [mm n. W.]	positiv	51	25,542	20,896	0,0019**
	negativ	122	17,632	20,086	

Tabelle 14: Titer und Rheumafaktor und Blutbild. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung der alters- und geschlechtskorrigierten Werte, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Je höher der ANA-Titer, desto höher waren Leukozyten, Thrombozyten und BSG und desto niedriger war das Hb. Signifikant höhere Werte fielen jedoch nur im Bezug auf die BSG auf.

Bei nachgewiesenem HLA-B27 zeigten sich hoch signifikant höhere Entzündungswerte, d. h. höhere Leukozyten, höhere Thrombozyten und eine höhere BSG sowie ein erniedrigtes Hb.

Zusammenhang des ANA-Titers mit	n	tau	p
Leukozyten	417	0,0297	0,36
Hb	416	-0,0890	0,0067 **
Thrombozyten	415	0,0720	0,028 *
BSG	386	0,1316	0,00011***

Tabelle 15: ANA-Titer und Blutbild. Die Werte des Blutbildes sind alters- und geschlechtskorrigiert. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Der ANA-Titer korrelierte hoch signifikant mit der BSG und dem Hb. Keine Signifikanz ergab sich in Bezug auf die Leukozyten, wenig bei Thrombozyten.

4.5. Immunglobuline

Diagnose	n	MW	ST	p
IgG [mg/dl]				
EAA	80	1244,18	356,2	0,00001 ***
EOPA-JIA	117	1389,43	444,3	
OA	93	1113,30	292,4	
PA-	26	1418,63	419,6	
PA0	6	1376,62	752,6	
PA+	4	1189,04	224,9	
M. Still	17	1076,18	271,4	
PsA	29	1291,37	378,3	
IgA [mg/dl]				
EAA	80	156,327	72,75	0,22
EOPA-JIA	115	160,151	105,88	
OA	92	131,393	63,26	
PA-	26	141,840	76,71	
PA0	6	134,272	80,91	
PA+	4	169,621	45,68	
M. Still	17	167,781	111,44	
PsA	27	178,184	123,71	
IgM [mg/dl]				
EAA	81	137,616	67,470	0,11
EOPA-JIA	115	148,197	78,478	
OA	93	131,100	92,001	
PA-	26	161,856	93,664	
PA0	6	114,567	51,642	
PA+	4	222,858	81,216	
M. Still	16	131,948	46,931	
PsA	27	126,427	82,526	

Tabelle 16: Rheumadiagnose und Immunglobuline. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung der alters- und geschlechtskorrigierten Werte. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Das Ausfallen des IgG war hochsignifikant abhängig von der Diagnose. Am höchsten fielen die korrigierten Werte bei PA- aus, gefolgt von der EOPA-JIA und der PA0. Im Bezug auf IgA und IgM ergab sich keinerlei Signifikanz.

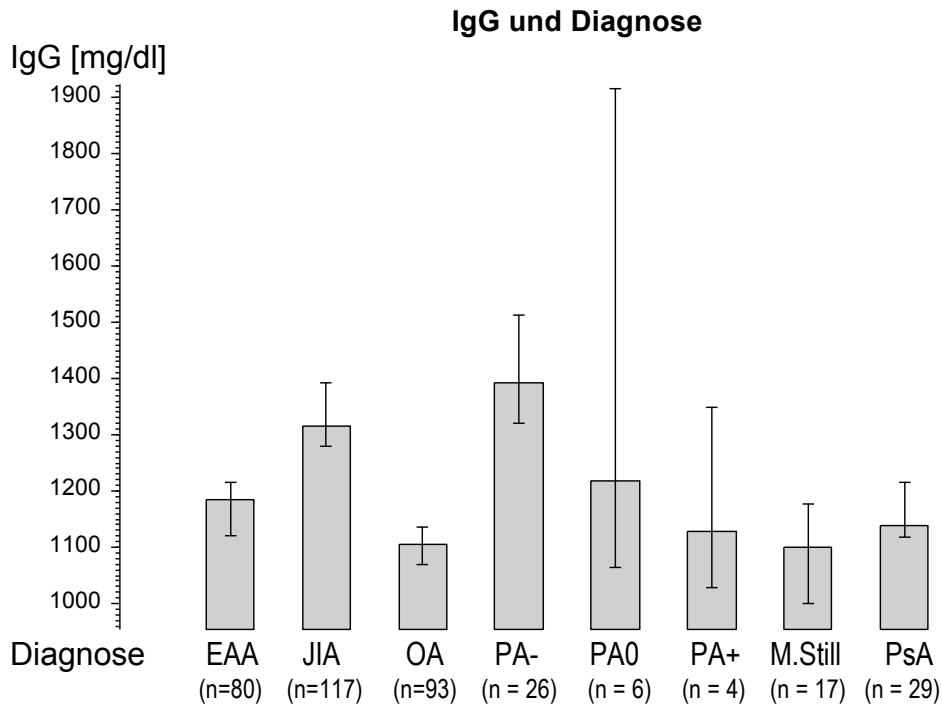


Abbildung 17: IgG und Diagnosegruppe. Dargestellt ist der Median der alters- und geschlechts-korrigierten Werte mit dem 68%-CI des Medians. JIA=EOPA-JIA

Grafisch dargestellt waren die höchsten Werte bei der PA- zu finden, gefolgt von den bereits o. g. EOPA-JIA und der PA0. Die größte Streuung ergab sich bei der PA0 und der PA+.

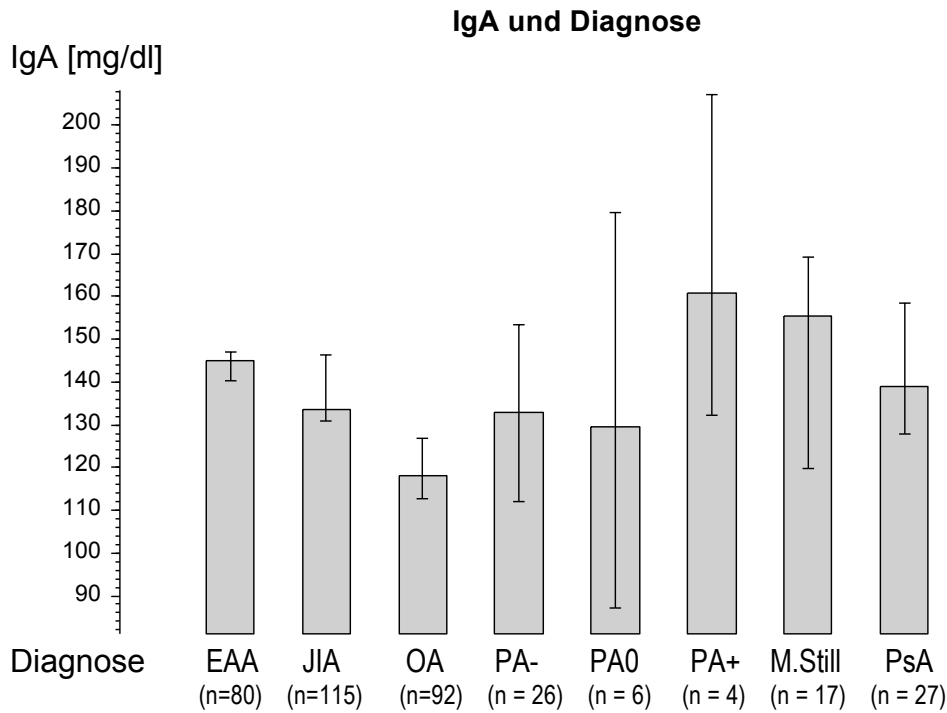


Abbildung 18: IgA und Diagnosegruppe. Dargestellt ist der Median der alters- und geschlechts-korrigierten Werte mit dem 68%-CI des Medians. JIA=EOPA-JIA

Die höchsten, jedoch nicht signifikanten IgA-Werte fanden sich bei der PA+ und dem M. Still.

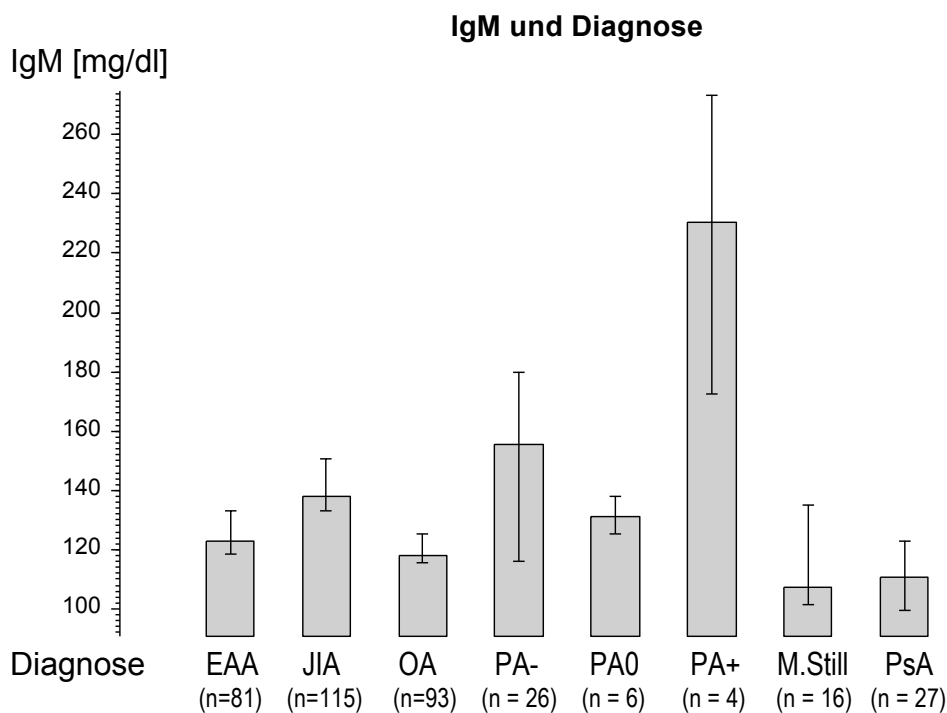


Abbildung 19: IgM und Diagnosegruppe. Dargestellt ist der Median der alters- und geschlechts-korrigierten Werte mit dem 68%-CI des Medians. JIA=EOPA-JIA

Die höchsten IgM-Werte fanden sich bei der PA+, beim M. Still hingegen fielen deutlich niedrigere Werte auf. Statistisch ließ sich jedoch kein Unterschied in der Varianzanalyse nach Kruskal und Wallis zeigen.

4.5.1. Demographie und Immunglobuline

	Geschlecht	Immunglobulin			p(U)
		n	MW	ST	
IgG [mg/dl]	männlich	137	1212,383	364,645	0,045*
	weiblich	235	1298,654	413,216	
IgA [mg/dl]	männlich	136	160,980	93,023	0,20
	weiblich	231	146,985	86,846	
IgM [mg/dl]	männlich	137	117,634	81,909	<0,000005***
	weiblich	231	154,016	76,514	

Tabelle 17: Geschlecht und Immunglobuline zu Beginn der Erkrankung. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung der alters- und geschlechtskorrigierten Werte, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

IgM lag bei den männlichen Kindern nicht so hoch über dem Normwert, wie bei den Mädchen.

Es zeigte sich keinerlei Altersabhängigkeit, außer der folgenden, die aber auch nicht signifikant ist: Je länger die Latenz zwischen Erkrankungsbeginn und Erstuntersuchung war, desto niedriger war der IgM-Spiegel ($\tau = -0,11$, $p = 0,061$ in der Kendallschen Rangkorrelation).

4.5.2. ANA, Rheumafaktor, HLA-B27 und Immunglobuline

Immunglobuline		n	MW	ST	p(U)
ANA-Titer					
IgG [mg/dl]	positiv	137	1349,562	451,282	0,0036**
	negativ	206	1226,180	363,772	
IgA [mg/dl]	positiv	135	158,637	107,745	1,00
	negativ	205	150,735	78,834	
IgM [mg/dl]	positiv	135	140,608	75,130	0,80
	negativ	205	139,419	68,264	
Rheumafaktor					
IgG [mg/dl]	positiv	12	1303,437	516,466	0,65
	negativ	180	1297,256	406,322	
IgA [mg/dl]	positiv	12	195,100	108,884	0,080
	negativ	178	154,089	83,432	
IgM [mg/dl]	positiv	12	170,518	72,661	0,26
	negativ	177	148,267	77,275	
HLA-B27					
IgG [mg/dl]	positiv	42	1331,980	291,403	0,13
	negativ	109	1260,386	431,866	
IgA [mg/dl]	positiv	42	172,609	76,627	0,10
	negativ	108	162,650	109,122	
IgM [mg/dl]	positiv	42	149,977	76,062	0,44
	negativ	108	138,456	69,518	

Tabelle 18: Immunglobuline und ANA, RF, HLA-B27, jeweils zu Beginn der Erkrankung. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung der alters- und geschlechtskorrigierten Werte, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Signifikant zeigte sich nur das IgG abhängig vom ANA-Ausfall. Bei positivem ANA-Titer fielen signifikant höhere IgG-Werte auf. Ein Unterschied zeigte sich auch beim IgA im Bezug auf den Ausfall des Rheumafaktors, dieser war jedoch nicht signifikant.

Abhängigkeit des ANA-Titers von	n	tau	p
IgG	343	0,1465	0,00005***
IgA	340	0,0163	0,65
IgM	340	0,0435	0,23

Tabelle 19: ANA-Titer und Immunglobuline zu Beginn der Erkrankung. Die Werte der Immunglobuline sind alters- und geschlechtskorrigiert. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Wie bereits beschrieben hochsignifikante Abhängigkeit des IgG vom ANA-Titer. IgA und IgM zeigen keine signifikanten Abhängigkeiten vom ANA-Titer.

4.5.3. Blutparameter und Immunglobuline

Zusammenhang				
Blutparameter	Immunglobuline	n	rho	p
Leukozyten	IgG	365	0,2898	<0,000005***
	IgA	360	0,2667	<0,000005***
	IgM	361	0,2217	0,00002***
Hb	IgG	367	-0,1969	0,00015***
	IgA	362	-0,1477	0,0049 **
	IgM	363	-0,0921	0,080
Thrombozyten	IgG	366	0,3067	<0,000005***
	IgA	361	0,2768	<0,000005***
	IgM	362	0,1795	0,00060***
BSG	IgG	346	0,3662	<0,000005***
	IgA	341	0,3637	<0,000005***
	IgM	341	0,2739	<0,000005***

Tabelle 20: Korrelation der alters- und geschlechtskorrigierten Blutbildparameter mit den alters- und geschlechtskorrigierten Immunglobulinen jeweils zu Beginn der Erkrankung. rho und p aus der Spearmanschen Rangkorrelation.

Bei erhöhten Leukozyten ergaben sich signifikant höhere Immunglobuline. Der numerische Wert des IgG korrelierte hochsignifikant mit allen o. g. Laborwerten. Kein signifikanter Zusammenhang fand sich zwischen dem Ausfall des Hämoglobin und des IgM.

4.6. Therapien

Mit „nein“ ist im Folgenden immer gemeint, dass die entsprechende Therapie nie dauerhaft verordnet worden ist.

		Anzahl	%
NSAID	nein	16	3,23
	noch weitergeführt	462	93,15
	beendet	11	2,22
	bei Bedarf	7	1,41
Methotrexat (MTX)	nein	366	73,79
	noch weitergeführt	127	25,60
	beendet	3	0,60
Steroide	nein	380	76,61
	noch weitergeführt	108	21,77
	beendet	8	1,61
Biologikum	nein	480	96,77
	noch weitergeführt	15	3,02
	beendet	1	0,20
Azulfidine	nein	403	81,25
	noch weitergeführt	89	17,94
	beendet	4	0,81
Intraartikuläre Injektion (IAS)	nein	399	80,44
	ja (1 – 10)	97	19,56

Tabelle 21: Therapieverfahren, Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit Hauptdiagnosen des rheumatischen Formenkreises. Die Patienten waren noch in Behandlung oder hatten die jeweilige Therapie zum letzten Vorstellungszeitpunkt bereits abgesetzt.

Die meisten Patienten, nämlich 93,15 % derjenigen die NSAID im Verlauf erhielten, hatten zum letzten Vorstellungszeitpunkt diese Medikation noch nicht beendet. Patienten die MTX, Steroide, ein Biologikum oder Azulfidine erhielten hatten ebenso zum letzten Vorstellungszeitpunkt die Medikation noch weitergeführt.

	n	Einnahmedauer [Monate]					[Jahre]
		MW	ST	Median	68%-CI	Maximum	
NSAID	471	24,187	29,542	13,000	3,000	46,432	13,4
MTX	128	37,680	32,725	28,500	9,000	65,000	12,8
Steroide	116	17,724	20,723	8,500	2,000	38,509	7,9
Azulfidine	93	25,086	22,776	20,000	3,596	46,807	8,5

Tabelle 22: Therapiedauer der genannten Medikamente. Die Einnahmedauer ist die aktuelle, bei einem Teil der Patienten war die Therapie noch nicht abgeschlossen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall.

Am häufigsten (und „maximal“ am längsten) bzw. den meisten Kindern wurden NSAID verordnet, gefolgt von MTX, den Steroiden und Azulfidine.

Im Mittel wurde MTX am längsten verabreicht, gefolgt von Azulfidine, den NSAID und den Steroiden.

Die Einnahmedauer ist leicht unterschätzt, weil einige Patienten die Therapie zum letzten Vorstellungstermin noch weiterführten (2% bei NSAID, sonst unter 1%).

Wegen der geringen Fallzahl würde eine Kaplan-Meier-Statistik keinen Vorteil bringen, weshalb auf deren grafische Darstellung verzichtet wurde.

Zahl der IAS	Anzahl Patienten	%	Summe	%-Summe
1	53	54,64	53	54,64
2	25	25,77	78	80,41
3	10	10,31	88	90,72
4	3	3,09	91	93,81
5	4	4,12	95	97,94
6	1	1,03	96	98,97
10	1	1,03	97	100,00

Tabelle 23: Häufigkeit von intraartikulären Steroid Injektionen (IAS). Anzahl, Prozentsatz, Summe und kumulierter Prozentsatz.

53 Patienten erhielten lediglich einmal eine IAS. Zehn Patienten erhielten drei oder weniger intraartikuläre Steroid-Injektionen. Nur ein Patient erhielt sechs Injektionen.

Medikamente						n	%
NSAID	MTX	Steroide	Biologic.	Azulfid.	IAS		
-	-	-	-	-	-	14	2,8%
-	-	+	-	-	-	1	0,2%
-	+	+	-	-	+	1	0,2%
+	-	-	-	-	-	239	48,2%
+	-	-	-	-	+	34	6,9%
+	-	-	-	+	-	32	6,5%
+	-	-	-	+	+	17	3,4%
+	-	+	-	-	-	14	2,8%
+	-	+	-	-	+	3	0,6%
+	-	+	-	+	-	8	1,6%
+	-	+	-	+	+	4	0,8%
+	+	-	-	-	-	24	4,8%
+	+	-	-	-	+	13	2,6%
+	+	-	-	+	-	3	0,6%
+	+	-	-	+	+	3	0,6%
+	+	-	+	+	+	1	0,2%
+	+	+	-	-	-	41	8,3%
+	+	+	-	-	+	9	1,8%
+	+	+	-	+	-	12	2,4%
+	+	+	-	+	+	8	1,6%
+	+	+	+	-	-	10	2,0%
+	+	+	+	+	-	1	0,2%
+	+	+	+	+	+	4	0,8%

Tabelle 24: Kombination der Medikamente bei den 496 Patienten mit Hauptdiagnosen des rheumatischen Formenkreises.

Fast die Hälfte der Patienten wurde allein mit NSAID-Medikamenten behandelt. 14 Patienten erhielten keinerlei Medikamente. 8,3 % der Patienten erhielten NSAID, MTX und Steroide im Verlauf.

Von den 966 Vergleichspatienten wurde 963 Mal eine Medikation angegeben.

4.6.1. Demographie und Therapie

		Geschlecht				p
		männlich		weiblich		
		n	%	n	%	
MTX	nein	154	79,38%	212	70,20%	0,072
	noch eingenommen	39	20,10%	88	29,14%	
	abgesetzt	1	0,52%	2	0,66%	
Steroide	nein	161	82,99%	219	72,52%	0,020*
	noch eingenommen	30	15,46%	78	25,83%	
	abgesetzt	3	1,55%	5	1,66%	

Tabelle 25: Geschlecht und Therapie. Anzahl und Prozentsatz der 496 Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf das Geschlecht. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Steroide wurden signifikant häufiger bei den weiblichen Patienten gegeben, ebenso MTX, was aber nicht signifikant ist.

NSAID-Medikamente waren bei den männlichen Patienten kurzzeitiger gegeben worden, $19,6 \pm 26,3$ Monate gegenüber $27,0 \pm 31,1$ Monate bei den Patientinnen ($p = 0,0015^{**}$). Auch Steroide (inklusive Steroidpulse) wurden bei den männlichen Patienten mit einer Dauer von $10,1 \pm 11,7$ Monate kürzer verabreicht im Vergleich zu den Patientinnen mit $20,7 \pm 22,7$ Monaten Einnahmedauer ($p = 0,037$, beides im U-Test nach Mann und Whitney).

Dabei war bei den meisten therapierten Patienten die Therapie zum letzten Vorstellungszeitpunkt noch nicht beendet worden.

Anmerkung: die hier angegebenen Mittelwerte +/- Standardabweichung dienen lediglich zum besseren Vergleich mit anderen Studien. Da unsere Werte jedoch nicht normalverteilt sind, erreichen die Werte bei Abzug vom Mittelwert den negativen Bereich, was auf den ersten Blick irritieren mag.

		Alter bei Erkrankungsbeginn [Jahre]			
		n	MW	ST	p
MTX	nein	366	8,21624	4,41922	<0,000005***
	ja	127	6,07195	4,17742	
	beendet	3	3,47333	2,20899	
Azulfidine	nein	403	7,18881	4,43066	0,00001***
	ja	89	9,62023	3,98076	
	beendet	4	8,85250	5,76594	
IAS	nein	399	7,94558	4,42967	0,0018**
	ja	97	6,37543	4,35509	
		Alter bei Erstvorstellung [Jahre]			
		n	MW	ST	p
MTX	nein	366	9,18431	4,59432	0,00008***
	ja	127	7,29175	4,37046	
	beendet	3	3,97717	1,94498	
Azulfidine	nein	403	8,0936	4,55439	<0,000005***
	ja	89	11,2397	3,92677	
	beendet	4	9,3493	5,88467	
IAS	nein	399	8,90449	4,56900	0,021*
	ja	97	7,69641	4,67741	
		Alter bei Laboruntersuchung [Jahre]			
		n	MW	ST	p
MTX	nein	355	9,14777	4,61013	0,00003***
	ja	123	7,11615	4,34616	
	beendet	3	3,97717	1,94498	
Azulfidine	nein	390	8,0131	4,54826	<0,000005***
	ja	87	11,1732	4,05398	
	beendet	4	9,3794	5,88193	
IAS	nein	388	8,85891	4,58036	0,011*
	ja	93	7,49913	4,68494	
		Latenz Krankheitsbeginn – Erstuntersuchung [Jahre]			
		n	MW	ST	p
Azulfidine	nein	403	0,90475	1,465622	0,0058**
	ja	89	1,61950	2,437323	
	beendet	4	0,49685	0,625090	

Tabelle 26: Alter und Therapie. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, IAS = Intraartikuläre Injektion, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Kinder, die bei der Erstvorstellung und bei Erkrankungsbeginn jünger waren, wurden im Krankheitsverlauf signifikant häufiger mit MTX behandelt, oder erhielten IAS. Je jünger die Kinder waren, desto häufiger war die Medikation mit MTX zum letzten Vorstellungszeitpunkt bereits beendet, jedoch scheint dies

wenig aussagekräftig, da lediglich drei Kinder die Medikation zum letzten Vorstellungszeitpunkt überhaupt bereits beendet hatten.

Kinder die bei Erstvorstellung älter waren, bekamen hingegen im Verlauf signifikant häufiger Azulfidine verabreicht. Je länger die Latenz zwischen Krankheitsbeginn und Erstvorstellung bei diesen Kindern war, desto häufiger wurde Azulfidine gegeben.

Korrelation von		n	tau	p
Therapiedauer	Alter			
NSAID	bei Erkrankungsbeginn	471	-0,1638	<0,000005***
	bei Erstuntersuchung	471	-0,1379	0,00001***
	bei Laboruntersuchung	460	-0,1324	0,00002***
Azulfidine	bei Erkrankungsbeginn	93	-0,0361	0,61
	bei Erstuntersuchung	93	-0,1336	0,058
	bei Laboruntersuchung	91	-0,1340	0,060

Tabelle 27: Alter und Therapiedauer. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Je jünger die Patienten bei Erkrankung, Erstuntersuchung und Laboruntersuchung waren, desto länger dauerte die Therapie mit NSAID-Präparaten (s. Tabelle 27). Auch die Azulfidine-Therapie dauerte umso länger, je jünger die Patienten waren, dies ist aber nicht signifikant.

4.6.2. Diagnose und Therapie

Diagnose	nein		ja		beendet		p
	n	%	n	%	n	%	
NSAID							
EAA	1	0,94%	103	97,17%	2	1,89%	
EOPA-JIA	5	3,11%	152	94,41%	4	2,48%	
OA	6	5,04%	112	94,12%	1	0,84%	0,24 _{mp}
PA-	0	0,00%	29	93,55%	2	6,45%	0,43 _{mp}
PA0	1	14,29%	6	85,71%	0	0,00%	
PA+	0	0,00%	7	100,00%	0	0,00%	
M. Still	1	4,55%	21	95,45%	0	0,00%	
PsA	2	5,56%	32	88,89%	2	5,56%	
MTX							
EAA	87	79,82%	22	20,18%	0	0,00%	
EOPA-JIA	109	67,70%	50	31,06%	2	1,24%	
OA	120	97,56%	3	2,44%	0	0,00%	
PA-	9	29,03%	22	70,97%	0	0,00%	
PA0	5	71,43%	2	28,57%	0	0,00%	<0,00000005***
PA+	2	28,57%	5	71,43%	0	0,00%	0,77 _{mp}
M. Still	5	22,73%	16	72,73%	1	4,55%	
PsA	29	80,56%	7	19,44%	0	0,00%	
Steroide							
EAA	83	76,15%	23	21,10%	3	2,75%	
EOPA-JIA	130	80,75%	29	18,01%	2	1,24%	
OA	114	92,68%	9	7,32%	0	0,00%	
PA-	14	45,16%	17	54,84%	0	0,00%	<0,00000005***
PA0	4	57,14%	2	28,57%	1	14,29%	
PA+	3	42,86%	4	57,14%	0	0,00%	
M. Still	0	0,00%	20	90,91%	2	9,09%	
PsA	32	88,89%	4	11,11%	0	0,00%	
Biologicum							
EAA	105	96,33%	4	3,67%	0	0,00%	
EOPA-JIA	157	97,52%	4	2,48%	0	0,00%	
OA	123	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	
PA-	30	96,77%	1	3,23%	0	0,00%	0,00013*** _{mp}
PA0	6	85,71%	0	0,00%	1	14,29%	0,19
PA+	6	85,71%	1	14,29%	0	0,00%	
M. Still	17	77,27%	5	22,73%	0	0,00%	
PsA	36	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	
Azulfidine							
EAA	59	54,13%	48	44,04%	2	1,83%	
EOPA-JIA	146	90,68%	14	8,70%	1	0,62%	
OA	119	96,75%	4	3,25%	0	0,00%	
PA-	25	80,65%	6	19,35%	0	0,00%	<0,00000005***
PA0	4	57,14%	2	28,57%	1	14,29%	0,28
PA+	6	85,71%	1	14,29%	0	0,00%	
M. Still	22	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	
PsA	22	61,11%	14	38,89%	0	0,00%	

Tabelle 28: Diagnose und Medikamente. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit rheumaartigen Erkrankungen. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Diagnose. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (mp) dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel. Obere p-Zeile für nein gegen ja (auch wenn beendet), untere Zeile für aktuell / abgesetzt.

NSAID wurden bei allen Diagnosen häufig verabreicht. MTX, Steroide und Biologica wurden hochsignifikant häufiger nicht verabreicht, am seltensten bei Oligoarthritis (und PsA bei den Biologica) und am häufigsten beim M. Still. Azulfidine wurde ebenso hochsignifikant häufiger nicht verabreicht, gar nicht beim M. Still, am ehesten bei EAA.

Diagnose	IAS				p
	nein		ja		
	n	%	n	%	
EAA	91	83,49%	18	16,51%	
EOPA-JIA	110	68,32%	51	31,68%	
OA	113	91,87%	10	8,13%	
PA-	25	80,65%	6	19,35%	0,00017 ***
PA0	6	85,71%	1	14,29%	
PA+	6	85,71%	1	14,29%	
M. Still	20	90,91%	2	9,09%	
PsA	28	77,78%	8	22,22%	

Tabelle 29: Diagnose und Intraartikuläre Injektion (IAS). Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit rheumaartigen Erkrankungen. Die Prozentwerte beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Diagnose. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

IAS wurden häufig verabreicht bei EOPA-JIA und Psoriasis-Arthritis, selten bei OA und M. Still.

Die Dauer der Anwendung war nur für NSAID und die Steroide zwischen den Diagnosen verschieden:

Diagnose	n	MW	ST	p	
NSAID					
EAA	105	22,3524	27,113		
EOPA-JIA	154	31,0260	33,043		
OA	113	7,7367	9,512		
PA-	31	41,6129	40,779	< 0,000005***	
PA0	6	40,6667	54,654		
PA+	7	37,1429	36,667		
M. Still	21	34,4762	30,525		
PsA	34	25,7353	19,346		
Steroide					
EAA	26	13,0769	15,2759		
EOPA-JIA	31	15,7742	19,8641		
OA	9	7,8889	12,8106		
PA-	17	18,0588	24,2396	0,079	
PA0	3	23,6667	27,7909		
PA+	4	33,2500	30,7720		
M. Still	22	27,1364	23,3122		
PsA	4	12,0000	12,3018		

Tabelle 30: Diagnose und Therapiedauer von NSAID-Medikamenten und Steroiden. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. In Monaten

Bei der OA war die Dauer der NSAID-Behandlung am kürzesten, bei den Polyarthritiden am längsten. Auch war die Steroidmedikation bei der OA am kürzesten gegeben worden, am längsten bei der PA+ und beim M. Still.

		Diagnosegruppe				p
		Rheumat.		andere		
		n	%	n	%	
NSAID	nein	16	3,27%	504	58,67%	< 0,00000005***
	ja	462	94,48%	352	40,98%	
	beendet	11	2,25%	3	0,35%	
MTX	nein	366	73,79%	944	98,03%	< 0,00000005***
	ja	127	25,60%	19	1,97%	
	beendet	3	0,60%	0	0,00%	
Steroide	nein	380	76,61%	908	94,29%	< 0,00000005***
	ja	108	21,77%	55	5,71%	
	beendet	8	1,61%	0	0,00%	
Biologicum	nein	480	96,77%	962	99,90%	0,0000003*** mp
	ja	15	3,02%	1	0,10%	
	beendet	1	0,20%	0	0,00%	
Azulfidine	nein	403	81,25%	940	97,61%	< 0,00000005***
	ja	89	17,94%	23	2,39%	
	beendet	4	0,81%	0	0,00%	
IAS	nein	399	80,44%	957	99,07%	< 0,00000005***
	ja	97	19,56%	9	0,93%	

Tabelle 31: Vergleich der Patienten des Rheumatischen Formenkreises mit den Kontrollpatienten. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Gruppe. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (mp) dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Falls überhaupt mit NSAID behandelt wurde, dann wurden die hier beschriebenen Patienten des rheumatischen Formenkreises signifikant länger behandelt, $24,2 \pm 29,5$ Monate gegenüber $9,0 \pm 13,9$ Monate bei den Kindern mit anderen, nicht von uns untersuchten Erkrankungen, die in der Kinderrheumatologie vorstellig geworden waren. ($p < 0,000005^{***}$ im U-Test nach Mann und Whitney). Jedes der angegebenen Medikamente wurde den Kindern des untersuchten Kollektivs hochsignifikant häufiger verabreicht als den Kindern mit anderen Erkrankungen.

4.6.3. ANA, Rheumafaktor, HLA-B27 und Therapien

		n	%	n	%	p
ANA						
MTX	ja	64	31,36%	54	21,60%	0,0019**
	nein	118	64,84%	196	78,40%	
ANA						
IAS	ja	50	27,47%	38	15,20%	0,0019**
	nein	132	72,53%	212	84,80%	
HLA-B27						
Azulfidine	ja	29	48,33%	37	27,41%	0,0049**
	nein	31	51,67%	98	72,59%	

Tabelle 32: Medikamente und ANA, Rheumafaktor und HLA-B27 zu Beginn der Erkrankung im Vergleich der Patienten mit einer Hauptdiagnose im rheumatischen Formenkreis mit anderen Patienten. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Titer. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Die Patienten mit positivem ANA-Titer wurden signifikant häufiger mit MTX behandelt und erhielten signifikant häufiger eine oder mehrere intraartikuläre Injektionen. (s. Tabelle). Patienten mit positivem HLA-B27 wurden signifikant häufiger mit Azulfidine behandelt.

Der Ausfall des RF wirkte sich nie signifikant auf die Therapie aus, weshalb auf die tabellarische Darstellung verzichtet wurde.

4.6.4. Blutparameter und Therapie

		n	MW	ST	p
Leukozyten [μl]					
NSAID	nein	12	6985,04	1400	0,030*
	noch weitergeföhrt	438	8779,07	3200	
	beendet	11	8218,28	2200	
	bei Bedarf	6	6947,60	1700	
Hb [g/dl]					
NSAID	nein	12	12,8242	1,005936	0,031*
	noch weitergeföhrt	438	12,3170	1,092844	
	beendet	11	12,9768	1,005287	
	bei Bedarf	6	13,0517	0,525128	
Thrombozyten [/nl]					
NSAID	nein	12	317,347	102,50	0,090
	noch weitergeföhrt	437	364,678	107,05	
	beendet	11	302,169	106,42	
	bei Bedarf	6	346,075	63,98	
BSG [mm n. W.]					
NSAID	nein	11	9,3433	8,5828	0,035*
	noch weitergeföhrt	403	20,6525	20,6872	
	beendet	11	18,4930	15,0212	
	bei Bedarf	6	9,9205	5,9542	
Leukozyten [μl]					
MTX	nein	346	8493,21	2.7E+0003	0,054
	noch weitergeföhrt	118	9336,16	4.2E+0003	
	beendet	3	6940,65	3.8E+0003	
Hb [g/dl]					
MTX	nein	345	12,4983	1,031287	0,00005***
	noch weitergeföhrt	119	11,9636	1,160378	
	beendet	3	11,4077	1,052360	
Thrombozyten [/nl]					
MTX	nein	345	347,054	97,42	0,00002***
	noch weitergeföhrt	118	400,776	118,40	
	beendet	3	515,889	204,23	
BSG [mm n. W.]					
MTX	nein	323	16,7221	16,697	<0,000005***
	noch weitergeföhrt	105	30,2841	25,883	
	beendet	3	35,8724	35,288	
Leukozyten [μl]					
Steroide	nein	359	8330,61	2.4E+0003	0,0018**
	noch weitergeföhrt	100	9992,55	4.9E+0003	
	beendet	8	8899,45	3.3E+0003	
Hb [g/dl]					
Steroide	nein	358	12,4957	0,998822	0,00002***
	noch weitergeföhrt	101	11,9108	1,279002	
	beendet	8	11,6667	0,793878	

		Thrombozyten [/nl]			
Steroide	nein	358	346,181	93,65	<0,000005***
	noch weitergeführt	100	408,008	128,71	
	beendet	8	479,883	136,55	
		BSG [mm n. W.]			
Steroide	nein	335	16,3796	15,2541	<0,000005***
	noch weitergeführt	88	33,0118	29,0302	
	beendet	8	37,0612	25,6616	
		Leukozyten [μl]			
Biologicum	nein	452	8655,3	3.2E+0003	0,031*
	noch weitergeführt	14	10087,3	3.0E+0003	
	beendet	1	7711,0		
		Hb [g/dl]			
Biologicum	nein	452	12,3849	1,0602	0,028*
	noch weitergeführt	14	11,4116	1,6420	
	beendet	1	12,0523		
		BSG [mm n. W.]			
Biologicum	nein	418	19,3600	19,403	0,00061***
	noch weitergeführt	12	45,6126	32,184	
	beendet	1	48,8733		
		Hb [g/dl]			
Azulfidine	nein	376	12,3838	1,107640	0,056
	noch weitergeführt	87	12,1845	0,968663	
	beendet	4	13,3549	1,566174	
		Hb [g/dl]			
IAS	0	375	12,3897	1,128784	0,0067**
	1	49	12,4893	0,863927	
	2	25	11,8621	1,019175	
	3-10	18	11,9521	0,657566	
		Thrombozyten [/nl]			
IAS	0	373	354,790	104,74	0,012*
	1	50	382,196	110,98	
	2	25	387,324	132,12	
	3-10	18	413,508	79,31	
		BSG [mm n. W.]			
IAS	0	353	19,2538	20,4917	0,00010***
	1	42	18,9274	14,5215	
	2	21	30,3294	20,2670	
	3-10	15	30,6820	24,4947	

Tabelle 33: Medikamente und Blutparameter zu Beginn der Erkrankung. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung der alters- und geschlechtskorrigierten Werte, IAS = Intraartikuläre Injektion, MTX = Methotrexat, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Je höher die Leukozyten bei Laborabnahme (meist ein Jahr um den Erstvorstellungszeitpunkt herum) waren, desto eher war die Medikation mit NSAID zum

letzten Vorstellungszeitpunkt noch nicht beendet. Ebenso im Bezug auf MTX, die Steroide und Biologica.

Je niedriger der Hb-Wert gewesen war, desto eher waren NSAID und Biologica zuletzt noch weitergeführt worden. Je höher BSG und Thrombozyten waren, desto eher waren die NSAID noch nicht abgesetzt worden. Bei Azulfidine ergab sich lediglich ein nicht signifikanter Zusammenhang mit dem Hb-Wert: je niedriger dieser war, desto eher wurde das Medikament zuletzt noch fortgeführt.

Medikamentdauer	Blutbild	n	tau	p
Dauer NSAID	Leukozyten	459	0,0943	0,0025 **
	Hämoglobin	465	0,0864	0,0053 **
	Thrombozyten	467	0,1293	0,00003***
	BSG	467	0,0321	0,30
Dauer MTX	Leukozyten	459	-0,1672	<0,000005***
	Hämoglobin	465	-0,1548	<0,000005***
	Thrombozyten	467	-0,1666	<0,000005***
	BSG	467	-0,0669	0,031 *
Dauer Steroide	Leukozyten	458	0,1333	0,00002***
	Hämoglobin	464	0,1720	<0,000005***
	Thrombozyten	466	0,1845	<0,000005***
	BSG	466	0,0495	0,11
Dauer Azulfidine	Leukozyten	423	0,1803	<0,000005***
	Hämoglobin	429	0,2192	<0,000005***
	Thrombozyten	431	0,2200	<0,000005***
	BSG	431	0,0475	0,14

Tabelle 34: Einnahmedauer der Medikamente und Blutparameter zu Beginn der Erkrankung. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation. Die Blutbild-Parameter sind alters- und geschlechtskorrigiert.

Bis auf die BSG konnten alle oben angegebenen Blutparameter hochsignifikant mit der Dauer der jeweiligen Medikation in Verbindung gebracht werden.

4.6.5. Immunglobuline und Therapie

		n	MW	ST	p
IgG [mg/dl]					
NSAID	nein	9	1292,46	228,6	0,077
	weiter fortgeführt	347	1270,28	399,7	
	beendet	9	1368,25	475,7	
	bei Bedarf	7	935,10	224,8	
IgG [mg/dl]					
MTX	nein	279	1216,56	366,3	0,00009 ***
	weiter fortgeführt	90	1421,70	453,1	
	beendet	3	1302,40	347,0	
IgA [mg/dl]					
MTX	nein	276	144,876	77,29	0,085
	weiter fortgeführt	88	173,946	117,63	
	beendet	3	184,625	81,79	
IgG [mg/dl]					
Steroide	nein	286	1234,95	374,4	0,026 *
	weiter fortgeführt	78	1379,66	470,3	
	beendet	8	1308,93	240,3	
IgA [mg/dl]					
Steroide	nein	283	144,855	77,50	0,038 *
	weiter fortgeführt	76	180,893	122,04	
	beendet	8	138,133	64,96	
IgM [mg/dl]					
Steroide	nein	284	136,843	81,647	0,085
	weiter fortgeführt	76	153,338	77,345	
	beendet	8	147,063	54,653	
IgG [mg/dl]					
IAS	0	301	1243,67	389,4	0,084
	1	39	1393,58	416,2	
	2	18	1320,67	509,6	
	3-10	14	1343,77	311,8	
IgA [mg/dl]					
IAS	0	297	153,419	86,54	0,04999008...*
	1	39	123,158	62,98	
	2	17	178,533	168,69	
	3-10	14	174,523	58,73	

Tabelle 35: Medikamente und Immunglobuline zu Beginn der Erkrankung. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung der alters- und geschlechtskorrigierten Werte, IAS = Intraartikuläre Injektion, MTX = Methotrexat, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Bei hohem IgG wurde hochsignifikant häufiger MTX überhaupt verordnet bzw. die Medikation bei der letzten Vorstellung noch fortgeführt. Bei erhöhtem IgG und IgA wurde signifikant häufiger eine Steroidmedikation verordnet und zuletzt laut Dokumentation weiter fortgeführt. Die Dauer der übrigen Therapien bzw.

Anzahl der intraartikulären Injektionen war zwar vom Ausfall der Immunglobuline abhängig, jedoch war dies nicht signifikant.

Medikamentdauer	Immunglobuline	n	tau	p
Dauer NSAID	IgG	360	0,0969	0,0061 **
	IgA	366	0,0882	0,012 *
	IgM	367	0,0924	0,0083 **
Dauer MTX	IgG	367	0,0601	0,086
	IgA	361	0,1107	0,0017 **
	IgM	367	0,0541	0,12
Dauer Steroide	IgG	368	0,0872	0,012 *
	IgA	368	0,0232	0,51
	IgM	125	0,1483	0,014 *
Dauer Azulfidine	IgG	127	0,1235	0,039 *
	IgA	125	0,0388	0,52
	IgM	125	0,1204	0,047 *

Tabelle 36: Einnahmedauer der Medikamente und Immunglobuline zu Beginn der Erkrankung. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation. Die Immunglobuline sind alters- und geschlechtskorrigiert.

Die Einnahmedauer der verschiedenen Medikamente war rückblickend bei den NSAID, den Steroiden und Azulfidine vom Ausfall des IgG und etwas weniger des IgM abhängig. Nur bei der Einnahmedauer von MTX scheint der IgA-Ausfall eine signifikante Rolle zu spielen.

4.7. Remission

	Anzahl	%
Remission ja	261	54,95
nein	214	45,05
<i>fehlende Angabe</i>	21	–

Tabelle 37: Remission. Anzahl und Prozentsatz der 496 Patienten.

Bei etwas über der Hälfte der Kinder, nämlich 55 %, war im Verlauf bzw. bei der letzten Vorstellung eine Remission eingetreten gewesen. Bei der Hälfte der Patienten, bei denen überhaupt eine Remission eintrat, war das nach 22 Monaten geschehen, d.h. der Median der Zeit bis zur Remission betrug 22 Monate mit einem 68%-CI von 6 bis 72 Monaten.

4.7.1. Demographie und Diagnose in Bezug auf das Eintreten einer Remission

Die Remissionsrate war bei Jungen und Mädchen nicht verschieden ($p = 0,25$ im Chi-Quadrat-Test). Auch die Dauer bis zur Remission war zwischen den Geschlechtern nicht unterschiedlich ($p = 0,080$ im U-Test nach Mann und Whitney).

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse (mit der Kubikwurzel der Dauer) ergab keinen Hinweis, dass etwa die Dauer bei manchen Diagnosen geschlechtsabhängig wäre und bei anderen nicht.

	Remission	n	Alter		p
			MW	ST	
Alter bei Erkrankungsbeginn	ja	261	7,367	4,283	0,063
	nein	214	8,138	4,665	
Alter bei Erstuntersuchung	ja	261	8,145	4,367	0,0020**
	nein	214	9,472	4,851	
Latenz bis Diagnose	ja	261	0,778	1,369	<0,000005***
	nein	214	1,334	1,982	
Alter bei Laborwerten	ja	255	8,115	4,360	0,0053**
	nein	206	9,346	4,909	

Tabelle 38: Alter und Remission. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Die Zeit bis zur Remission hing sehr stark zusammen mit der Zeit zwischen Erkrankungsbeginn und Diagnosestellung bzw. Erstvorstellung. Die Kinder die in Remission kamen waren zum Erstvorstellungszeitpunkt, bei Erkrankungsbeginn und bei Laborabnahme jünger. Die Zeit bis zur Erstvorstellung war kürzer gewesen.

Korrelation zwischen Zeit bis Remission und		tau	p
Alter bei Erkrankungsbeginn	257	-0,1181	0,0048**
Alter bei Erstuntersuchung	257	-0,0515	0,22
Latenz zwischen Erkr.-Beginn und 1.Unters	257	0,2506	<0,00005***
Alter bei Erfassung der Laborwerte	251	-0,0474	0,26

Tabelle 39: Alter und Zeit zwischen Therapiebeginn und Remission bei Patienten mit Remission. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Hier sind natürlich die Patienten ohne Remission bei letzter Vorstellung nicht berücksichtigt. Besser ist eine Kaplan-Meier-Statistik, die auch die Patienten ohne Remission im Beobachtungszeitraum einschließt.

Je kürzer die Zeit bis zur Erstvorstellung war, desto schneller trat im Verlauf eine Remission ein.

Geschlecht und Remission

Rate ohne Remission

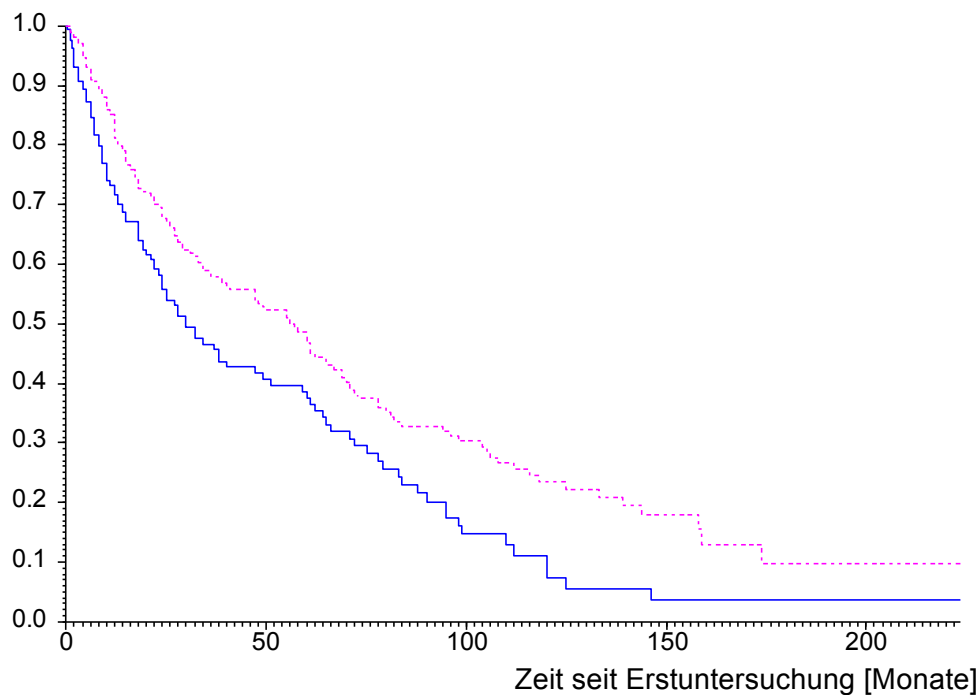


Abbildung 20: Rate der Patienten ohne Remission zum jeweiligen Zeitpunkt seit Erstuntersuchung, der auf der x-Achse abzulesen ist, aufgeteilt nach Geschlecht.

— = männlich, - - - = weiblich.

Nach z. B. 100 Monaten sind ca. 13 % der Jungen und 30 % der Mädchen noch nicht in Remission. Geschätzt nach Kaplan und Meier kommen Mädchen also eher verzögert und etwas seltener in Remission. Zu sehen ist, dass nie alle Kinder überhaupt in Remission kommen. Ab nicht ganz 150 Monaten bei den Jungen bzw. knapp 175 Monaten bei den Mädchen stagniert die Remissionsrate.

Anmerkung:

Für diese Art der Analyse wird angenommen, dass früher oder später statistisch gesehen alle Kinder in Remission kommen, wenn nur die Beobachtungszeit lange genug wäre.

Zeit [Mon]	Alle (n = 471) Anz.	Geschlecht			
		männlich (n = 181)		weiblich (n = 290)	
		Anz.	Rate [%]	Anz.	Rate [%]
0	471	181	100,00	290	100,00
12	294	98	71,65	196	81,12
24	216	68	55,66	148	67,60
36	162	48	46,62	114	57,78
48	137	41	41,69	96	53,41
60	115	36	37,52	79	46,84
72	80	25	29,51	55	38,16
84	59	18	22,85	41	32,72
96	52	13	17,47	39	31,08
108	37	9	14,79	28	26,53
120	28	6	7,39	22	23,38

Tabelle 40: Latenz und Remission. Rate der Patienten, die zu den genannten Zeitpunkten (Monate seit Erstuntersuchung) noch ohne Remission sind, aufgeteilt nach Geschlecht. $p = 0,0012^*$ im log-rank-Test.

Diagnoseunabhängig betrachtet waren nach z. B. 60 Monaten 37,52 % der Jungen und 46,84 % der Mädchen geschätzt noch nicht in Remission.

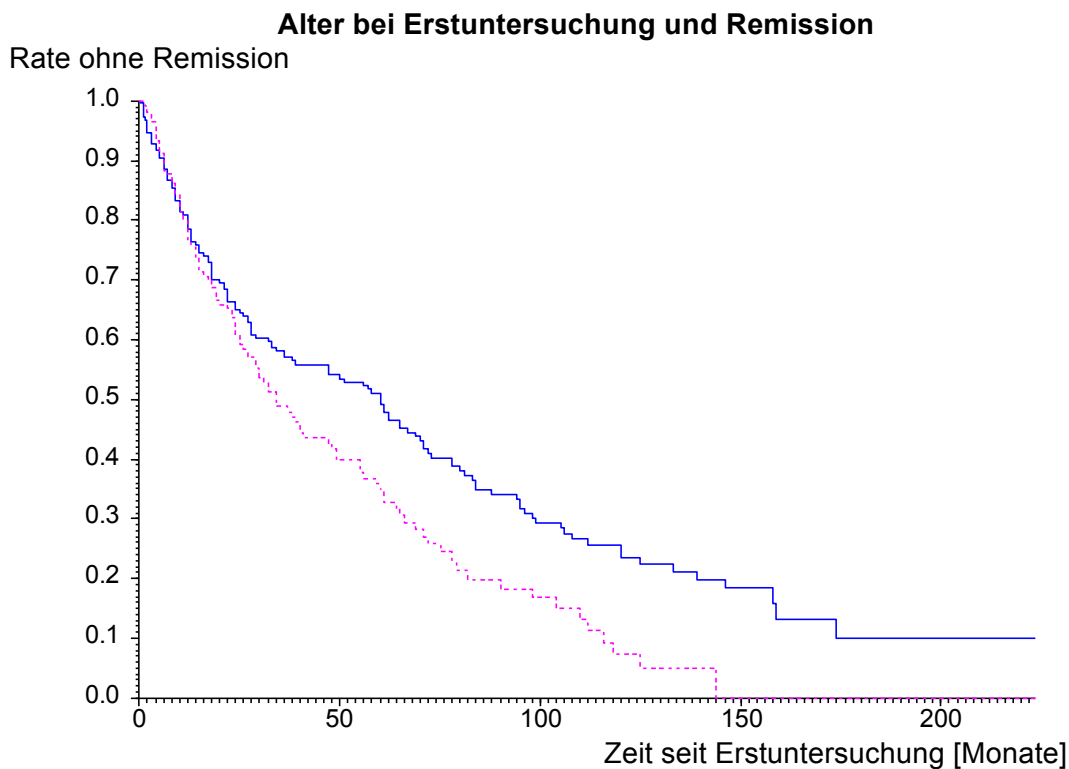


Abbildung 21: Rate der Patienten ohne Remission zum jeweiligen Zeitpunkt seit Erstuntersuchung, der auf der x-Achse abzulesen ist, aufgeteilt nach dem Alter bei der Erstuntersuchung. — = 0-8, - - = 9-21 vollendete Lebensjahre.

Es scheint, als ob die Patienten, die bei Erstvorstellung jünger waren, langsamer und erst später in Remission kommen. Dies widerspricht zwar den weiter oben aufgeführten Tabellen, in denen zu sehen ist, dass jüngere Kinder schneller, bzw. häufiger in Remission gekommen sind. Jedoch ist von statistischer Seite die Kaplan-Meier-Darstellung bzw. Schätzung richtiger, weil die Patienten, die sehr früh bzw. vor Erreichen einer Remission ausgeschieden sind, mit einfließen. Das heißt, die Beobachtungsdauer wird geschätzt verlängert.

Zeit [Mon]	Alter bei Erstuntersuchung				
	Alle (n = 471)	0,77-8,98 Jahre (n = 235)		9,02-21,29 Jahre (n = 236)	
		Anz.	Anz.	Rate [%]	Anz.
0	471	235	100,00	236	100,00
12	294	165	78,44	129	76,35
24	216	130	64,93	86	60,74
36	162	105	56,99	57	48,80
48	137	92	54,10	45	41,70
60	115	80	49,12	35	34,76
72	80	58	40,96	22	25,77
84	59	46	34,86	13	19,84
96	52	40	30,90	12	18,31
108	37	29	26,59	8	14,92
120	28	24	23,43	4	7,46

Tabelle 41: Latenz und Remission. Rate der Patienten, die zu den genannten Zeitpunkten (Monate seit Erstuntersuchung) noch ohne Remission sind, aufgeteilt nach dem Alter bei der Erstuntersuchung. $p = 0,0059^*$ im log-rank-Test.

Auch hier zeigt sich, dass die Remissionswahrscheinlichkeit mit dem Alter bei Erstuntersuchung in signifikantem Ausmaß ansteigt. Nach 10 Jahren sind noch 23 % der Gruppe der bei Erstuntersuchung jüngeren Kinder noch nicht in Remission im Vgl. zu den älteren Kindern mit nur noch 7 % „Nicht-Remissionsrate“.

Latenz und Remission

Rate ohne Remission

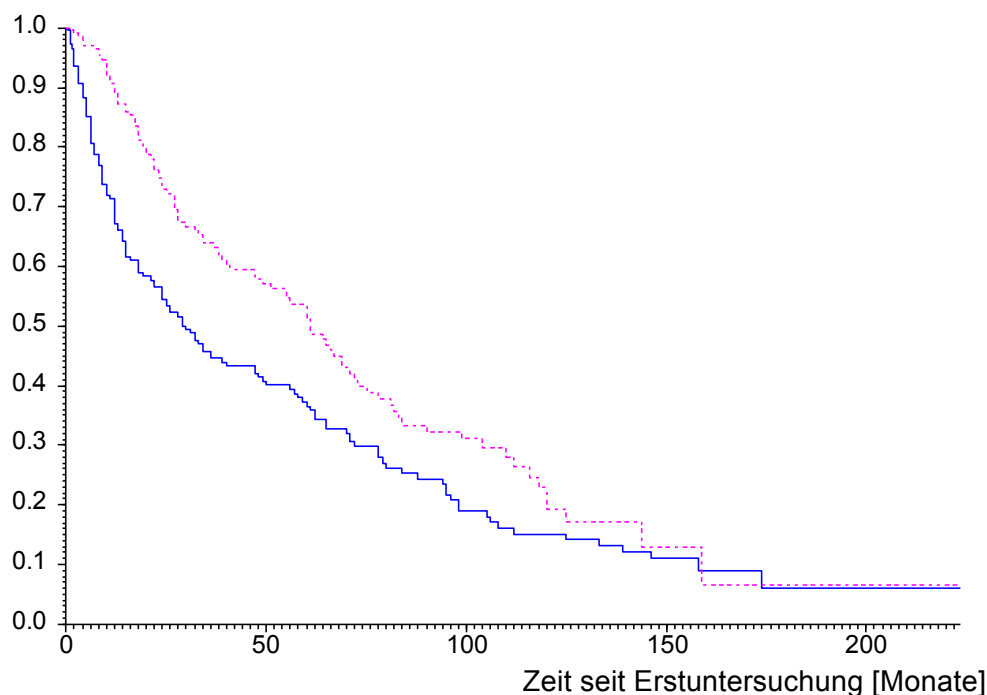


Abbildung 22: Rate der Patienten ohne Remission zum jeweiligen Zeitpunkt seit Erstuntersuchung, der auf der x-Achse abzulesen ist, aufgeteilt nach Latenz zwischen Erkrankungsbeginn und Erstuntersuchung. — = 0 bis 0,324 Jahre, - - = 0,325 bis 15 Jahre.

Je schneller die Kinder vorgestellt wurden, desto eher kamen sie in Remission. Nach etwa 170 Monaten gab es keinen Unterschied mehr in der Remissionswahrscheinlichkeit.

Zeit [Mon]	Alle (n = 471) Anz.	Latenz Erkrankung bis 1.Untersuchung			
		0 – 0,324 Jahre (n = 233)		0,325-15 Jahre (n = 238)	
		Anz.	Rate [%]	Anz.	Rate [%]
0	471	233	100,00	238	100,00
12	294	139	67,22	155	88,98
24	216	103	54,44	113	72,84
36	162	73	44,57	89	63,86
48	137	65	41,35	72	57,89
60	115	52	36,56	63	51,20
72	80	39	29,72	41	40,97
84	59	29	25,21	30	33,40
96	52	24	20,71	28	32,25
108	37	18	16,16	19	29,61
120	28	15	15,15	13	19,36

Tabelle 42: Latenz und Remission. Rate der Patienten, die zu den genannten Zeitpunkten (Monate seit Erstuntersuchung) noch ohne Remission sind, aufgeteilt nach Latenz zwischen Erkrankungsbeginn und Erstuntersuchung. $p = 0,00056^{***}$ im log-rank-Test.

Der Unterschied ist in den ersten vier Jahren am deutlichsten. Bei Langzeitpatienten verwischt sich dieser Unterschied und nach etwa 10 Jahren nivelliert sich die Rate des fehlenden Erreichens einer Remission und liegt immer bei ca. 5%.

Da die oben stehende Tabelle die Beobachtungsdauer berücksichtigt – und die Patienten, die am längsten beobachtet wurden, zum letzten Vorstellungszeitpunkt noch nicht in Remission waren – geht die Rate ohne Remission nicht auf Null bzw. werden 95 % Remissionsrate erreicht, obwohl in unseren Daten nur bei ca. 50 % der Patienten eine Remission dokumentiert wurde. Aus Gründen der Zumutbarkeit wurde auf die sehr lange Tabelle, die dies statistisch eindeutig zeigen würde, verzichtet.

4.7.2. Diagnose und Remission

Diagnose	Remission				p
	ja		nein		
	n	%	n	%	
EAA	45	42,86%	60	57,14%	0,0030**
EOPA-JIA	90	56,60%	69	43,40%	
OA	77	68,14%	36	31,86%	
PA-	12	40,00%	18	60,00%	
PA0	1	20,00%	4	80,00%	
PA+	5	71,43%	2	28,57%	
M. Still	14	63,64%	8	36,36%	
PsA	17	50,00%	17	50,00%	

Tabelle 43.: Diagnose und Remission. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Diagnose. p aus dem Chi-Quadrat-Test. n = 475

Die höchste Remissionsrate (71%) sah man bei 5 Patienten mit seropositiver Polyarthrititis, einer allerdings sehr kleinen Gruppe (insgesamt 7 Kinder). Bei Patienten mit OA wurden 68% Remissionen beobachtet, gefolgt von den Still-Patienten mit knapp 64 % Remissionsrate. Seltener in Remission kamen dagegen Kinder mit Polyarthrititis bei denen der RF nicht bestimmt wurde (ebenfalls einer sehr kleinen Gruppe von insgesamt 7 Kindern, jedoch wurde bei zweien keine Angabe zur Remission dokumentiert), seronegativer Polyarthrititis und EAA.

Diagnose und Remission

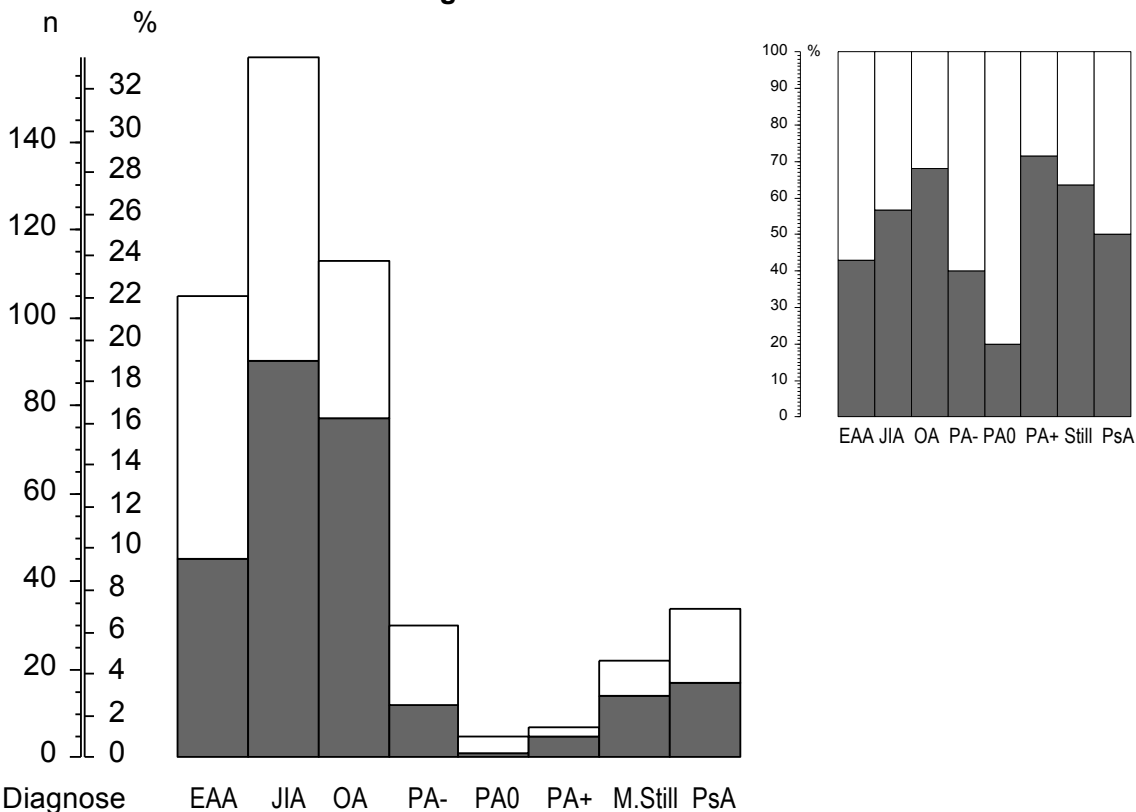


Abbildung 23: Diagnose und Remission. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz von 475 Patienten dar und sind nach Remission unterteilt. ■ = Remission, □ = keine Remission. Im kleinen Bild rechts oben sind die gleichen Diagnosen dargestellt, jedoch sind alle Säulen relativ einzeln als 100% gerechnet.

Diagnoseabhängig am häufigsten in Remission im Beobachtungszeitraum kamen Patienten mit PA+, OA und M. Still. Relativ gesehen am seltensten trat eine Remission bei der PA0 und der PA- auf.

Diagnose	Dauer bis Remission [Monate]					
	n	MW	ST	Median	68%-CI	p
EAA	44	46,886	36,265	38,0	12,822 83,423	
EOPA-JIA	89	46,337	40,241	28,0	9,962 84,000	
OA	76	15,003	15,684	10,0	2,000 27,101	
PA-	11	62,091	56,350	32,0	13,173 120,894	<0,000005***
PA0	1	10,000	—	10,0	— —	
PA+	5	57,200	41,602	56,0	22,789 87,634	
M. Still	14	25,857	31,734	7,500	5,063 56,562	
PsA	17	44,647	32,701	34,0	11,615 82,615	

Tabelle 44: Diagnose und Dauer bis zur Remission. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Die Patientengruppe mit OA hatte nicht nur eine hohe Remissionsrate von über $\frac{2}{3}$, sondern diese Remission trat auch — wenn sie eintrat — sehr bald ein. Bei

der Gruppe der Polyarthritiden dauerte es am längsten bis zur Remission. Lediglich der einzelne Patient mit PA0 kam bereits nach ca. 10 Monaten in Remission.

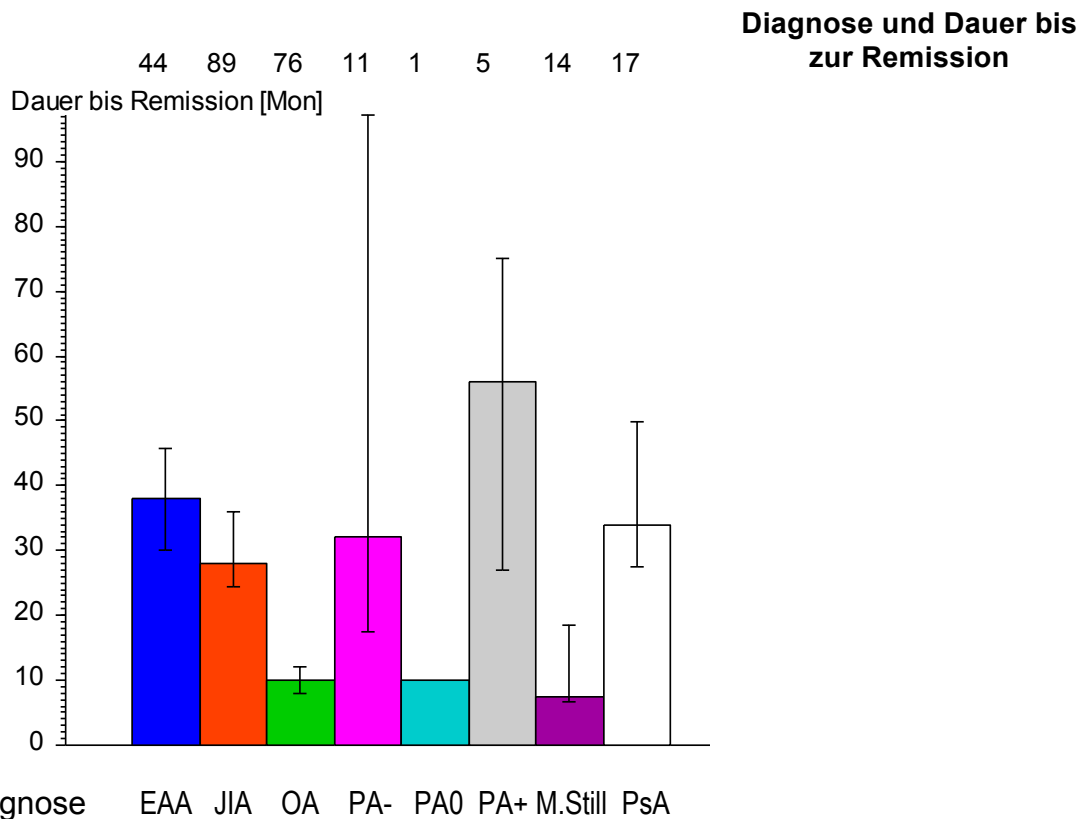


Abbildung 24: Dauer bis zur Remission in Monaten und Diagnose. Dargestellt ist der Median der Zeit bis zur Remission in Monaten mit dem 68%-CI des Medians.

Am längsten bis zur Remission dauerte es bei der PA+ gefolgt von der EAA.

Man muss die Patienten beachten, die noch nicht in Remission waren, jedoch später in Remission kommen können. Dazu dient die Überlebensstatistik nach Kaplan und Meier.

Rate der Patienten ohne Remission

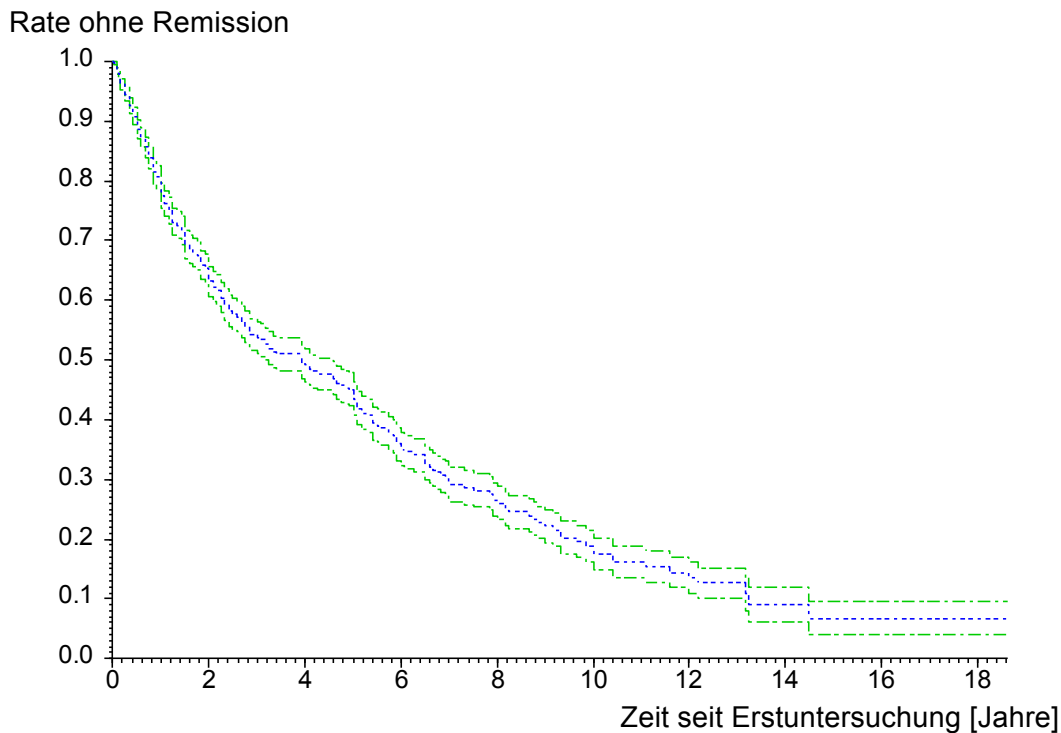


Abbildung 25: Rate der Patienten, bei denen noch keine Remission eingetreten war, zum jeweiligen Zeitpunkt seit Erstuntersuchung, der auf der x-Achse abzulesen ist. Die mittlere gepunktete Linie ist die Rate ohne Remission, die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich der Rate nach oben und unten.

Statistisch gesehen erreichen nicht alle Patienten eine Remission. Hier wurden alle Patienten berücksichtigt, auch die, die (noch) keine Remission hatten.

Zeit seit ED [Jahre]	Anzahl	Probability	P-Str	P+Str
0	471	100,0	-	-
1	294	77,6	75,5	79,7
2	216	63,2	60,7	65,7
3	162	53,7	51,0	56,4
4	137	49,1	46,4	51,9
5	115	43,4	40,7	46,2
6	80	35,0	32,2	37,9
7	59	29,1	26,3	31,9
8	52	26,1	23,3	28,8
9	37	22,2	19,4	24,9
10	28	17,5	14,9	20,2

Tabelle 45: Rate der Patienten ohne Remission, geschätzt nach Kaplan und Meier. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch keine Remission hatten. Zusätzlich sind Unter-(P-Str) und Obergrenze(P+Str) dieser Prozentsätze aus der Standardabweichung angegeben.

Nach ca. 3 Jahren hätte die Hälfte der Patienten geschätzt nach Kaplan und Meier eine Remission erreicht.

Diagnose und Rate ohne Remission

Rate ohne Remission

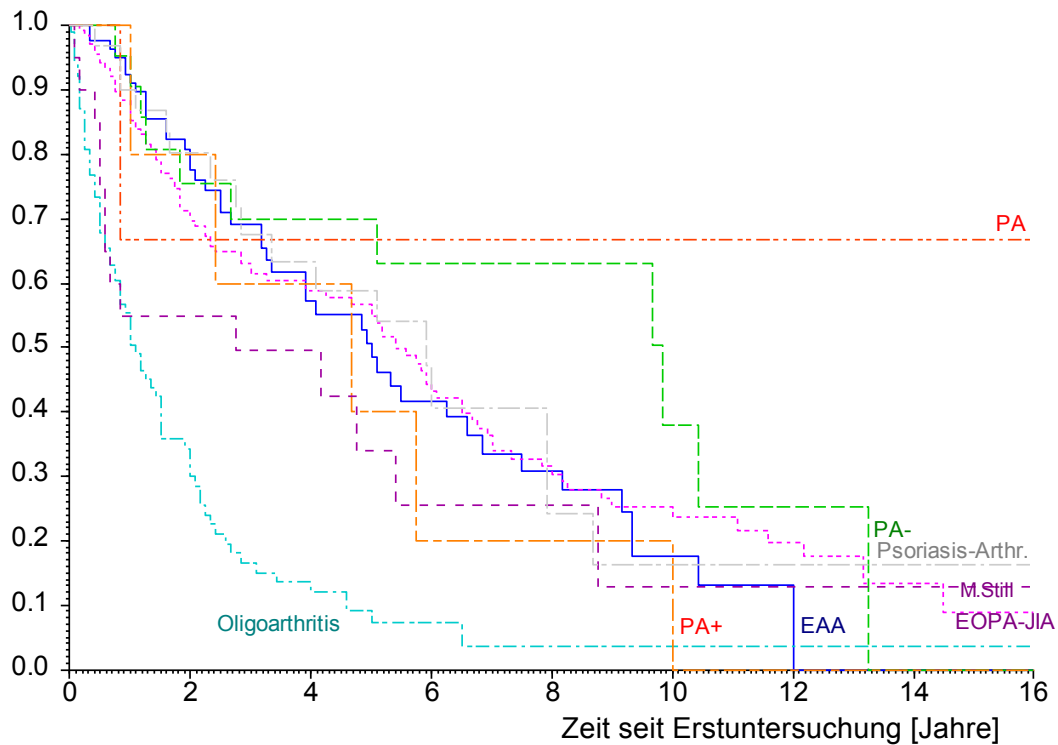


Abbildung 26: Diagnose und Remissionsrate. Anteil der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch keine Remission erreicht hatten, differenziert nach Diagnosegruppen.

Signifikant häufiger und schneller im Vergleich zu den Kindern mit anderen Diagnosen kamen nur OA-Patienten in Remission.

Häufig trat eine Remission außerdem bei PA+ und M. Still ein, seltener bei PA- und undifferenzierter PA. In der Mitte liegen EAA und EOPA-JIA

Von den 7 PA0-Kindern hatten 2 sehr früh eine Remission, die übrigen 3, bei denen überhaupt eine Aussage zur Remission dokumentiert wurde blieben im Beobachtungszeitraum ohne Remission. Kaplan und Meier gehen nun davon aus, dass sie nicht ewig ohne Remission bleiben, wohl aber innerhalb der Beobachtungszeit. Ob nach 16 Jahren eine Remission eintreten wird kann hier nicht geschätzt werden.

4.7.3. ANA, Rheumafaktor, HLA-B27 und Remission

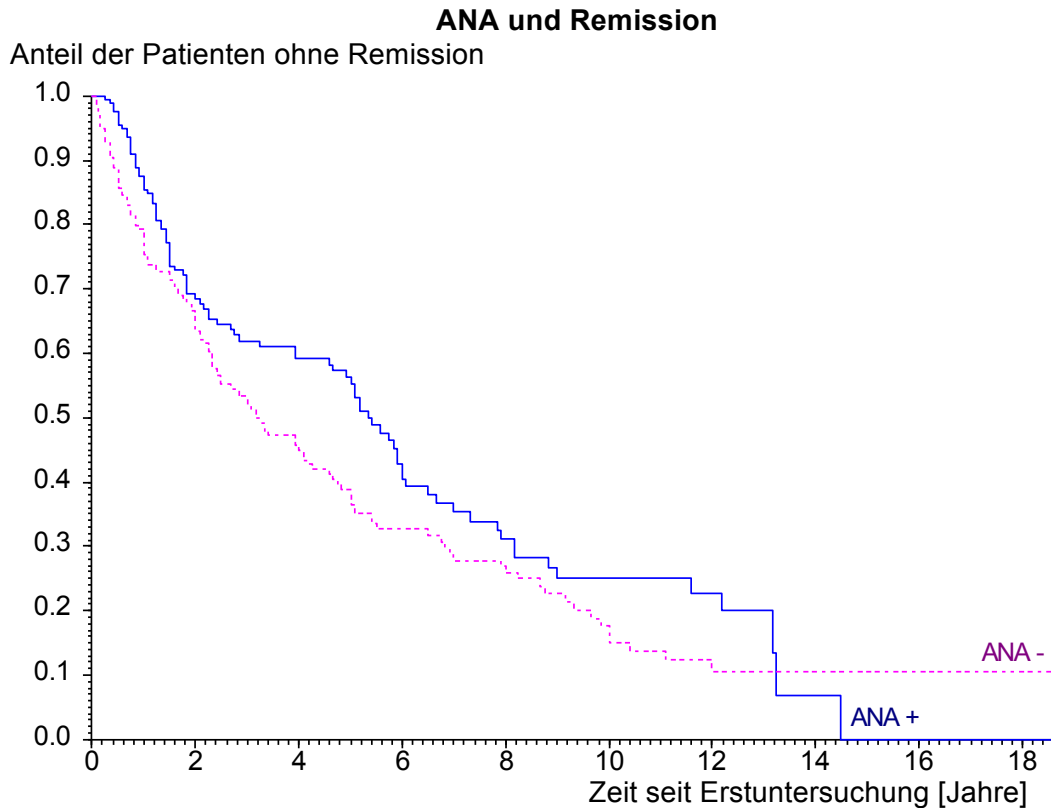


Abbildung 27: Rate der Patienten ohne Remission zum jeweiligen Zeitpunkt seit Erstuntersuchung, der auf der x-Achse abzulesen ist, aufgeteilt nach ANA. — = positiv, - - - = negativ.

Patienten, deren ANA negativ getestet wurden, kamen zunächst zügiger und häufiger in Remission. Jedoch stagniert die Remissionswahrscheinlichkeit nach zwölf Jahren bei 90 %, während bei positiven ANA in unserem Kollektiv etwas später 100 % Remissionsrate nach zu Beginn im Vergleich verzögertem Remissionseintritt erreicht wird.

Zeit [Jahre]	Alle (n = 412) Anz.	ANA			
		+		-	
		(n = 176)		(n = 236)	
	Anz.	Anz.	Rate [%]	Anz.	Rate [%]
0	412	176	100,00	236	100,00
1	270	128	85,44	142	75,41
2	199	93	68,46	106	63,38
3	150	71	61,97	79	51,91
4	126	64	59,23	62	44,95
5	105	55	55,23	50	36,56
6	73	36	40,49	37	32,62
7	56	26	35,27	30	27,82
8	50	22	31,03	28	25,90
9	35	17	25,16	18	22,57
10	27	13	25,16	14	15,04

Tabelle 46: ANA und Remission. Rate der Patienten, die zu den genannten Zeitpunkten (Jahre seit Erstuntersuchung) noch ohne Remission sind, aufgeteilt nach ANA. $p = 0,042^*$ im log-rank-Test.

Die ANA-positiven Patienten brauchten signifikant länger bis zur Remission als die ANA-negativen. Jedoch trat die Remission bei ANA+ insgesamt häufiger ein. Nach ca. 14,5 Jahren waren alle ANA+-Patienten in Remission, während bereits ab 12 Jahren Krankheitsdauer – und ab diesem Zeitpunkt gleich bleibend 10 % der Patienten mit negativem ANA nicht in Remission waren. Allerdings handelt es sich bei einem p von $0,042^*$ nur um einen geringen Unterschied. Zu bedenken ist beim Vergleich der Grafik mit der oben stehenden Tabelle, dass diese nur die ersten zehn Jahre betrachtet, während die Grafik einen Beobachtungszeitraum von über 18 Jahren hat.

Was nicht in statistisch relevante Verbindung zu bringen war sind RF und HLA-B27-Ausfall im Bezug auf die Remissionswahrscheinlichkeit. Eine längere Dauer bis zur Remission etwa bei positivem HLA-B27, da dann eine chronische Entzündungsreaktion stattfindet, ließ sich nicht (signifikant) beweisen.

4.7.4. Blutparameter und Remission

	Remission	Blutparameter			p(U)
		n	MW	ST	
Leukozyten [μl]	nein	198	8433,608	2713,752	0,050
	ja	250	8983,018	3522,988	
Hb [g/dl]	nein	198	12,401	1,062	0,41
	ja	250	12,304	1,105	
Thrombozyten [/nl]	nein	197	358,097	108,239	0,14
	ja	250	366,936	106,779	
BSG [mm n. W.]	nein	179	19,701	20,616	0,46
	ja	234	21,239	20,599	

Tabelle 47: Remission und Blutbildwerte. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung der alters- und geschlechtskorrigierten Werte, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Bei allgemeiner Betrachtung, ohne die einzelnen Krankheitsbilder zu unterscheiden, sieht man in unserem Kollektiv bei höheren Leukozyten, Thrombozyten und einer höheren BSG sowie niedrigerem Hb bei Laborabnahme im Verlauf insgesamt häufiger eine Remission. Dies war jedoch bis auf die Leukozytenzahl nicht signifikant.

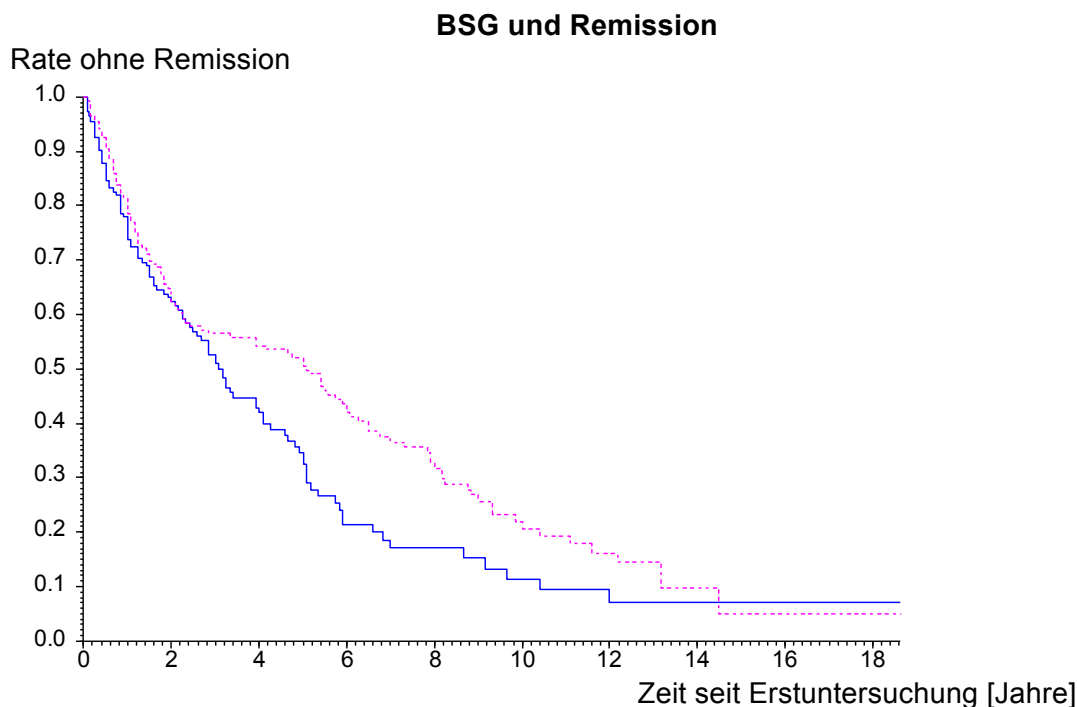


Abbildung 28: Rate der Patienten ohne Remission zum jeweiligen Zeitpunkt seit Erstuntersuchung, die auf der x-Achse abzulesen ist, aufgeteilt nach BSG (alters- und geschlechtskorrigiert). — = 2 – 12 mm n. W., - - - = 12,1 – 122 mm n. W. .

Zeit [Mon]	Alle (n = 409) Anz.	BSG			
		2 – 12 mm n. W. (n = 195)		12,1 – 122 mm n. W. (n = 214)	
		Anz.	Rate [%]	Anz.	Rate [%]
0	409	195	100,00	214	100,00
12	256	114	73,77	142	78,59
24	185	83	62,28	102	62,29
36	143	61	50,89	82	56,43
48	119	45	41,89	74	54,26
60	101	31	32,35	70	50,55
72	70	16	21,34	54	41,99
84	52	13	17,08	39	36,58
96	46	12	17,08	34	31,76
108	32	8	15,18	24	25,70
120	23	6	11,38	17	20,67

Tabelle 48: Latenz und Remission. Rate der Patienten, die zu den genannten Zeitpunkten (Monate seit Erstuntersuchung) noch ohne Remission sind, aufgeteilt nach BSG (alters- und geschlechtskorrigiert). $p = 0,018^*$ im log-rank-Test.

Nach 10 Jahren sind 11,38 % der Kinder mit einer BSG von 2–12 mm n. W. noch nicht in Remission. Im Vergleich zur Gruppe der Kinder mit einer BSG von 12,1–122 mm n. W., die noch zu 20,67 % nicht in Remission sind. Am Ende der Abbildung 25 sieht man jedoch, dass sich die „Nicht-Remissionswahrscheinlichkeit“ zwischen den zwei BSG- Gruppen nach etwa 14,5 Jahren kaum noch unterscheidet. Gesagt werden muss, dass diejenigen Patienten mit einer niedrigeren BSG zu Beginn der Erkrankung im Mittelbereich der Abbildung etwas schneller und häufiger in Remission kommen.

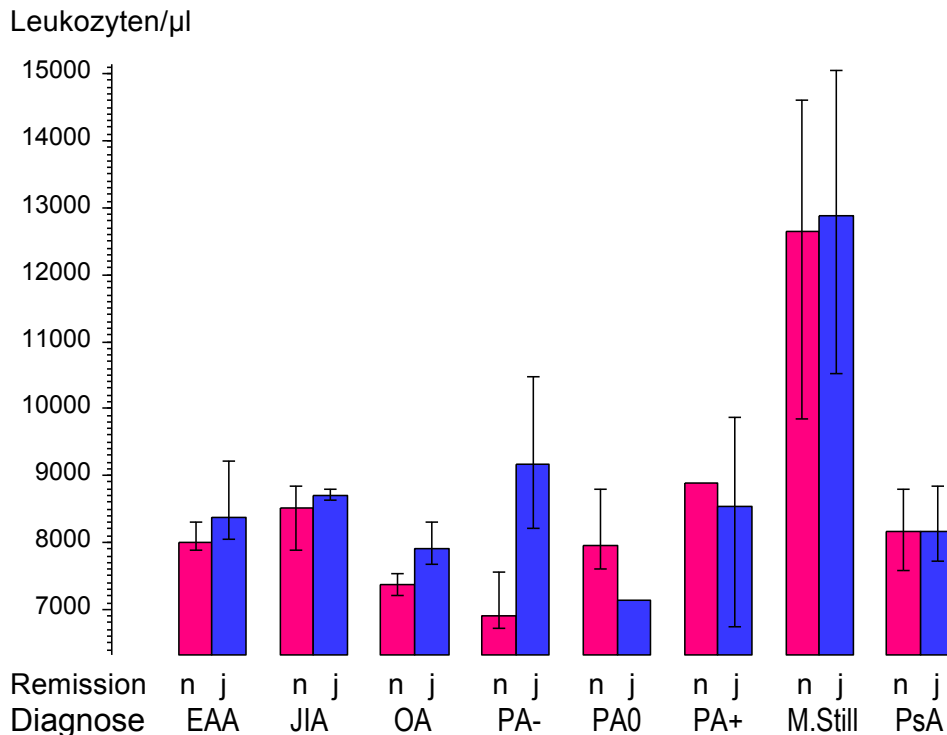


Abbildung 29: Leukozytenwerte und Diagnosegruppe und Remission. Dargestellt ist der Median der alters- und geschlechtskorrigierten Werte mit dem 68%-CI des Medians.

In den meisten Fällen waren die Leukozyten derjenigen Kinder, die im Verlauf in Remission kamen zu Beginn etwas höher als die der Patienten, die in unserem Beobachtungszeitraum „erkrankt blieben“. Anders war dies nur bei der PA+ und den wenigen Patienten mit PA, deren RF nicht getestet wurde. Bei Kindern mit PsA, ob mit oder ohne Remission, unterschieden sich die Leukozytenwerte nicht.

4.7.5 Immunglobuline und Remission

	Remission	Immunglobulin			p(U)
		n	MW	ST	
IgG [mg/dl]	nein	157	1264,867	369,075	0,77
	ja	200	1266,811	417,339	
IgA [mg/dl]	nein	153	152,846	99,450	0,58
	ja	199	151,963	83,236	
IgM [mg/dl]	nein	156	144,489	90,232	0,81
	ja	197	140,349	73,336	

Tabelle 49: Remission und Immunglobuline. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung der alters- und geschlechtskorrigierten Werte, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

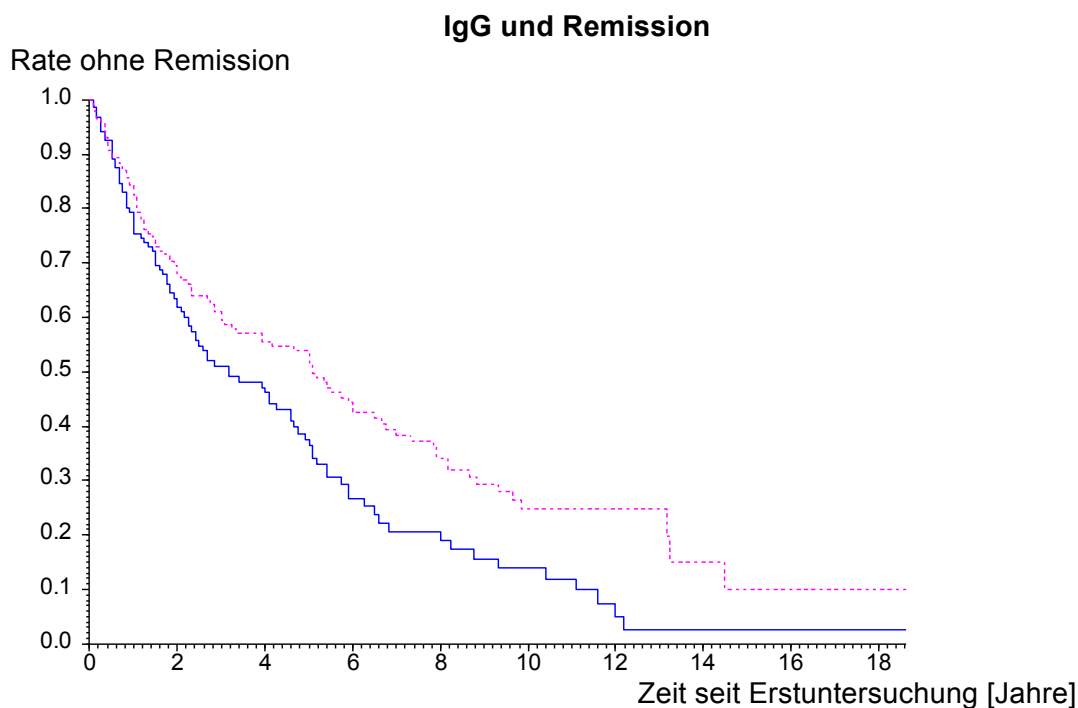


Abbildung 30: Rate der Patienten ohne Remission zum jeweiligen Zeitpunkt seit Erstuntersuchung, der auf der x-Achse abzulesen ist, aufgeteilt nach IgG. — = 10 – 1200, - - - = 1201 – 2826.

Zeit [Mon]	Alle (n = 355) Anz.	IgG			
		10-1200 (n = 173)		1201-2826 (n = 182)	
		Anz.	Rate [%]	Anz.	Rate [%]
0	355	173	100,00	182	100,00
12	234	102	75,37	132	82,49
24	174	73	61,81	101	67,47
36	133	53	51,11	80	59,46
48	116	46	46,13	70	55,58
60	97	33	36,43	64	51,41
72	68	20	26,63	48	42,47
84	50	13	20,50	37	38,37
96	45	13	18,92	32	34,11
108	31	9	15,61	22	29,42
120	24	8	13,87	16	24,84

Tabelle 50: Latenz und Remission. Rate der Patienten, die zu den genannten Zeitpunkten (Monate seit Erstuntersuchung) noch ohne Remission sind, aufgeteilt nach IgG. $p = 0,0052^{**}$ im log-rank-Test.

Patienten mit niedrigeren IgG-Werten bei Laborabnahme kamen insgesamt signifikant häufiger und schneller in Remission, wobei die IgG-Mittelwerte sich nicht signifikant unterschieden.

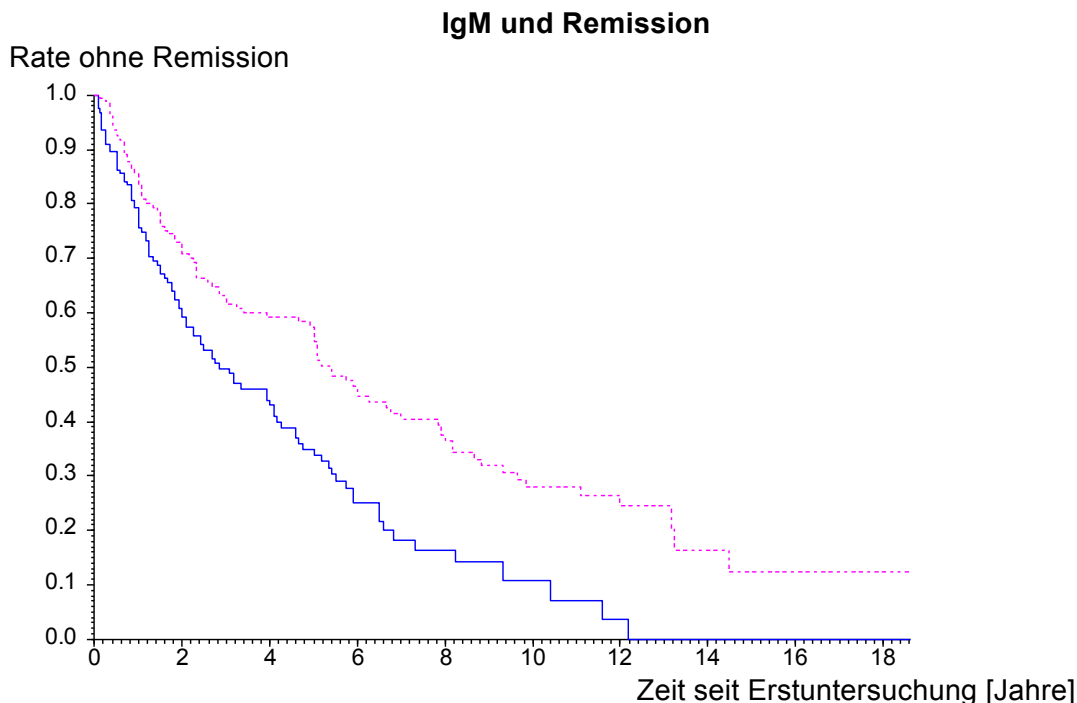


Abbildung 31: Rate der Patienten ohne Remission zum jeweiligen Zeitpunkt seit Erstuntersuchung, der auf der x-Achse abzulesen ist, aufgeteilt nach IgM. — = 7,4 – 126, - - - = 126,01 – 854.

Zeit [Mon]	Alle (n = 351) Anz.	IgM			
		7,4 – 126 (n = 171)		126,01 – 854 (n = 180)	
		Anz.	Rate [%]	Anz.	Rate [%]
0	351	171	100,00	180	100,00
12	232	108	75,50	124	83,57
24	173	75	59,12	98	70,72
36	133	53	49,75	80	61,55
48	116	44	42,98	72	59,14
60	97	32	33,74	65	54,74
72	67	18	24,97	49	44,63
84	49	9	18,31	40	40,50
96	44	8	16,28	36	36,34
108	31	4	14,24	27	31,98
120	24	3	10,68	21	28,03

Tabelle 51: Latenz und Remission. Rate der Patienten, die zu den genannten Zeitpunkten (Monate seit Erstuntersuchung) noch ohne Remission sind, aufgeteilt nach IgM. $p = 0,000089^{***}$ im log-rank-Test.

Auch in Bezug auf IgM trat eine Remission bei niedrigeren Werten schneller und häufiger ein.

Die Remissionswahrscheinlichkeit abhängig vom IgA war nicht signifikant und wird aus diesem Grund nicht grafisch dargestellt.

4.7.6 Therapie und Remission

		Remission				p
		nein		ja		
		n	%	n	%	
MTX	nein	143	41,33%	203	58,67%	0,026*
	ja	69	54,76%	57	45,24%	
	beendet	2	66,67%	1	33,33%	
Steroide	nein	153	42,50%	207	57,50%	0,059
	ja	55	51,40%	52	48,60%	
	beendet	6	75,00%	2	25,00%	
Biologicum	nein	203	44,23%	256	55,77%	0,086 _{mp}
	ja	10	66,67%	5	33,33%	
	beendet	1	100,00%	0	0,00%	
Azulfidine	nein	161	42,04%	222	57,96%	0,020*
	ja	50	56,82%	38	43,18%	
	beendet	3	75,00%	1	25,00%	

Tabelle 52: Remission und Medikation. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit rheumaartigen Erkrankungen. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf das Medikament. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw (mp) dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Bei allen Medikamenten kommt es oft vor, dass die Therapiedauer länger ist, als die Krankheitsdauer, am häufigsten bei den NSAID.

In einer Überlebensstatistik (auch in einer multivariaten Überlebensstatistik) war die Rate der Patienten ohne Remission bei allen Medikationen schlechter (d. h. höher) als ohne das jeweilige Medikament, siehe auch oben stehende Tabelle.

5. Diskussion

Da es das Ziel der Studie war, herauszufinden, welche „Marker“ den Verlauf der untersuchten Krankheitsbilder unter Umständen bereits bei KHB z. T. vorhersagen können, soll hier zunächst auf bereits bekannte Fakten eingegangen werden. Im Anschluss folgt jeweils der Vergleich mit unseren Ergebnissen.

5.1. Diskussion der Fragestellung und Methodik der vorliegenden Arbeit

Einfache Laboruntersuchungen - Blutbild inklusive Entzündungsparameter, Immunglobuline, RF, ANA, HLA-B27 - und Medikamentenanamnesen im Verlauf wurden bei den einzelnen Diagnosen betrachtet und mit unseren „Kontrollgruppen“ verglichen.

Es muss hier nochmals darauf hingewiesen werden, dass es *nicht möglich* war eine *einzig*e Kontrollgruppe aus *gesunden Kindern* zum Vergleich der Laborwerte (Kontrollgruppe bestehend aus Kindern mit nicht-rheumatologischer Diagnose, aus denen 330 Patienten ohne pathologischen Befund zur Gewinnung von alters- und geschlechtsbezogenen Normwerten herangezogen wurden, siehe 3.2. Normwerte) bzw. des Vorkommens von bestimmten Merkmalen wie etwa einem RF oder HLA-B27 bei den untersuchten Krankheitsbildern im Vergleich mit der „Normalbevölkerung“ zu bilden und heranzuziehen. Die im Text erwähnten Kontrollgruppen sind also nicht zu 100% identisch, schon weil nicht bei allen Kindern alle Laborwerte bestimmt wurden.

5.2. Diskussion der gewonnenen Ergebnisse im Vergleich zu bekannten Studien

5.2.1. Zur Demographie und Diagnoseverteilung

Die Häufigkeit der verschiedenen Subgruppen fanden Häfner et al im Jahre 1991 folgendermaßen: systemische juvenile chronische Arthritis 10-15 %, seronegative PA 20-30 %, seropositive PA 5-10 %, frühkindliche OA (Typ I) 25-30 %, HLA-B27-assoziierte OA (Typ II) 25-30 % [15] (EULAR Klassifikation).

Im Vergleich zu unseren Daten finden sich einige Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Rheuma-Subgruppen. Beim direkten Vergleich der genannten Zahlen muss jedoch bedacht werden, dass bei den verschiedenen Studien, welche auch noch später in der Diskussion Erwähnung finden werden, zum Teil unterschiedliche Klassifikationen der verschiedenen Krankheitsbilder zugrunde liegen und so z. T. Überschneidungen bzw. Überlappungen der Krankheitsbilder vorkommen können. Etwa in der Häfnerschen o. g. Studie finden die EULAR-Kriterien zur Klassifikation der Rheuma-Subgruppe Anwendung. Diese definieren die Untergruppen Still-Syndrom, Oligoarthritis I (frühkindlicher Beginn, entspricht im Wesentlichen der EOPA), Oligoarthritis II (Spättyp, entspricht der Spondylarthropathie bzw. EAA), seronegative und –positive Polyarthritiden.

In Würzburg wurde die Diagnose EOPA beibehalten, obschon sie in der bis dahin meist verwendeten international gültigen ILAR-Klassifikation keinen Eingang mehr gefunden hatte und entweder als „persistent“ oder als „extended OA“ geführt wurde. Allerdings zeigen moderne Untersuchungen zur Subgruppenbildung dass die „frühkindliche Oligoarthritis“ eine relativ homogene Krankheitsentität darstellt, respektive wurden Revisionen der Klassifikation empfohlen [30]. Alle im Folgenden genannten Zahlen sind also im Hinblick auf die direkte Vergleichbarkeit kritisch zu betrachten.

Ein M. Still wurde in unserem Kollektiv nur in 4,44 % (Häfner 10-15 %), eine PA- in 6,25 % (Häfner 20-30 %), eine PA+ in 1,41 % (Häfner 5-10 %), eine EOPA-JIA in 32,46 % (entspricht im wesentlichen der OA Typ I, Häfner: 25-30%) und eine EAA (gehört zur OA Typ II, HLA-B27 assoziiert, Häfner: 25-30%)

in 21,98 % diagnostiziert. Hinzu kommen die PsA mit 7,26 %, welche zu den HLA-B27 assoziierten Krankheitsbildern gerechnet werden muss (ebenfalls OA II), und die OA mit 24,8 %, die in unserem Fall am ehesten zur EOPA gezählt werden sollte. Daraus ergeben sich für die EOPA-JIA bzw. OA (OA I) beim Zusammenzählen deutlich höhere Zahlen mit gut 57 % (Häfner 25-30 %) Anteil an den ausgewerteten Erkrankungen. Die HLA-B27 assoziierten Erkrankungen (OA II) machen in Würzburg im untersuchten Zeitraum nicht ganz 30 % (Häfner 25-30 %) aus, was im Wesentlichen den o. g. Daten entspricht.

Wenn nur zwischen OA, PA und Arthritis mit systemischem Beginn unterschieden wird, so fand sich in einer Studie aus Rochester, Minnesota die den Zeitraum von 1960-1979 retrospektiv untersuchte (ARA/ACR-Kriterien, mind. 6 Wochen Krankheitsdauer) in 14 % ein M. Still, in 12 % eine PA und in 74 % eine OA (eingeschlossen wurden sowohl aktive als auch derzeit inaktive Arthritiden, die im Studienzeitraum diagnostiziert wurden). Insgesamt wurden 41 Kinder (29 Mädchen und 12 Jungen) die die ARA-Kriterien erfüllten und im untersuchten Zeitraum bereits in Rochester lebten und nicht aus medizinischen Gründen dorthin gezogen waren in die Studie eingeschlossen. Es zeigte sich, dass die Inzidenz (13,9/100.000) und Prävalenz (96/100.000) im dort untersuchten Gebiet höher als in den meisten bis dahin veröffentlichten Daten war, allerdings fiel die Inzidenz und Prävalenz wieder niedriger aus (10,5/100.000 bzw. 86-84/100.000), sobald von einer minimalen Krankheitsdauer von 3 Monaten (EULAR) ausgegangen wurde, in diesem Fall wurden 10 Kinder ausgeschlossen, deren Erkrankung kürzer als 3 Monate angehalten hatte [31].

Bei den meisten Entitäten der juvenilen idiopathischen Arthritis überwiegen laut bekannten Studien Patienten weiblichen Geschlechts. Deutlich häufiger sind Mädchen von einer Oligoarthritis und RF+/- Polyarthritis betroffen. Der M. Still tritt bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf. Einzig bei der EAA überwiegt der Anteil an männlichen Kindern stark [32]. Allerdings kann es sich hier (auch wie später noch für das gemeinsame Auftreten von ANA und der Diagnose EOPA diskutiert werden wird) um einen Confounder, d. h. eine Störgröße, die

im vorliegenden Bsp. den untersuchenden Arzt (im Sinne eines Zusammenhangs zwischen männlichem Kind und Diagnose EAA) beeinflusst, handeln.

Auch laut unseren Ergebnissen überwiegen die Mädchen mit 61 % gegenüber den Jungen mit 39 % Anteil an den JIA-Krankheitsbildern. Ebenso wurden in unserem Kollektiv die Diagnosen EOPA-JIA (OA I bei den Vergleichsstudien) und die Polyarthritiden bei den Mädchen am häufigsten gestellt. In Würzburg war im untersuchten Zeitraum die Häufigkeit des M. Still allerdings bei den weiblichen Patienten fast doppelt so hoch wie bei den männlichen. Wie auch in der o. g. Studie wird bei den Jungen die Diagnose EAA mit 29 % gegenüber 17 % bei den Mädchen öfter gestellt. Ebenso häufiger diagnostiziert werden die OA (32 % vs. 20 %) und die PsA (8,2 % vs. 6,6 %) beim männlichen Geschlecht.

Das Alter bei Erkrankungsbeginn ist bei den unterschiedlichen Krankheitsbildern in unserem Kollektiv verschieden. Die OA tritt v. a. in der frühen Kindheit auf, ein „Peak“ findet sich zwischen 2-4 Jahren. Bei der PA- und PsA gibt es jeweils zwei Höhepunkte im Bezug auf das Alter bei KHB, nämlich 2-4 Jahre bei beiden Entitäten sowie 6-12 Jahre bei der PA- bzw. 9-11 Jahre bei der PsA.

Der M. Still tritt laut einer Studie von Ravelli und Martini während der gesamten Kindheit auf, ohne ein bestimmtes Alter zu bevorzugen. Die PA+ und die EAA treten dort bevorzugt in der späten Kindheit bzw. Adoleszenz auf [32].

In unserem Kollektiv war das Alter bei Erkrankungsbeginn mit im Mittel 4,2 Jahren bei von einer EOPA-JIA betroffenen Kindern am geringsten. Kinder mit PsA oder PA+ waren im Mittel 10,1 Jahre alt bei KHB. Patienten, bei denen eine EAA diagnostiziert wurde, waren mit 10,8 Jahren die ältesten, was sich mit bereits bekannten Daten deckt. Die von uns als OA geführte Entität hatte ein mittleres Alter bei KHB von etwa 8,9 Jahren. Beim M. Still fanden wir ein mittleres Alter bei KHB von 5,5 Jahren.

Die Erstvorstellung der Mädchen fand v. a. im Alter von 0-3 Jahren und dann wieder bei Schulbeginn statt.

Symmons et al. fanden das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn mit 4,3 Jahren am niedrigsten beim M. Still, mit 12,1 Jahren am höchsten bei der juvenilen ankylosierenden Spondylitis bzw. 11,4 Jahren bei der juvenilen Spondylarthropathie. In allen dort untersuchten Subgruppen bis auf die zwei zuletzt genannten (♀ 0,3 : ♂ 1) überwogen die Mädchen, wobei beim M. Still der Anteil an Jungen und Mädchen fast gleich war (♀ 1,2 : 1 ♂). Eine PA+ wurde im Rahmen dieser Studie nur bei 3 % der untersuchten, an einer Form von JIA erkrankten Kinder gefunden [33].

Im Vergleich zum oben genannten typischen Alter bei Erkrankungsbeginn eines M. Still(1) und einer PA-(2) fanden Häfner et al das (1) Kleinkindalter (v. a. 2-5 Jahre), bzw. (2) die gesamte Kindheit typisch [15].

Adib et al. konnten zeigen, dass die Erstvorstellung in der pädiatrischen Rheumatologie (vermutlich nach Überweisung durch einen nicht spezialisierten Kinderarzt) bei M. Still mit ausgeprägter Verschlechterung des AZ sehr schnell, hingegen bei rheumatischen Symptomen im Sinne einer Gelenksteife oder schmerzhaften Gelenken jedoch unauffälliger BSG deutlich verzögert stattfand [34].

Auffällig in unserem Kollektiv war, dass die Mädchen bei KHB und Erstvorstellung jünger waren, außerdem wurden sie zügiger in der Kinder-Rheumatologie vorgestellt als die Jungen, dies war jedoch nicht signifikant ($p = 0,52$). Es stellt sich also die Frage, ob die Mädchen sich frühzeitiger über Beschwerden äußern, tatsächlich stärkere Beschwerden haben, oder ob die Jungen weniger ernst genommen werden.

Weiterhin fällt auf, dass im Vergleich zu den meisten genannten Studien vom M. Still deutlich mehr Mädchen betroffen waren als Jungen, während in der Literatur oft von einer gleichmäßigen Geschlechtsverteilung gesprochen wird. Allerdings haben wir mit insgesamt nur 22 M. Still-Patienten (17 Mädchen, 5 Jungen) natürlich nur eine sehr kleine Gruppe mit dieser Erkrankung, weswegen statistisch nur eine geringe Aussagekraft möglich ist.

Am schnellsten erfolgte die Vorstellung bei den Diagnosen OA und EOPA-JIA. Bis zur Vorstellung eines Kindes mit M. Still in der *ambulanten* Kinder-Rheumatologie dauerte es im Vergleich zur EOPA, OA und PsA länger. Ursächlich hierfür erscheint der systemische Beginn der Erkrankung, der die beteiligten Ärzte primär an andere Diagnosen denken lässt und so eine Vorstellung an der „richtigen Adresse“, z. B. bis zum Auftreten einer Gelenksproblematik, verzögern kann, wobei ja auch erst dann ein „Rheuma mit systemischem Beginn“ diagnostiziert werden darf. Zusätzlich flossen in unsere Untersuchung nur die ambulanten Vorstellungen in der Rheumatologie ein. Da Kinder mit M. Still jedoch häufig sehr starke Beschwerden haben, kann davon ausgegangen werden, dass viele zunächst über eine gewisse Zeit stationär betreut wurden, was eine späte ambulante Vorstellung vortäuschen kann.

5.2.2. Zu ANA, RF und HLA-B27; Zusammenhang mit den anderen ausgewerteten Laborwerten

ANA wurden im Rahmen einer Studie von Jane G. Schaller [35] bei der EOPA-JIA in 60 % laborchemisch nachgewiesen, bei der PA- in 25 %, bei der PA+ in 50-75%. Beim M. Still und der EAA gelang in der Regel kein ANA-Nachweis.

Ein RF war nicht nachweisbar beim M. Still, der EOPA-JIA, der PA- und der EAA. Positiv getestet wurde der RF definitionsgemäß bei der PA+.

Das HLA-B27 wurde in 75 % bei der EAA gefunden. Im Gegensatz zu den zuvor genannten Studien (Symmons et al [33], Ravelli und Martini [32]), in deren Rahmen von einer gleichmäßigen Geschlechtsverteilung beim M. Still gesprochen wurde, fand sich im Rahmen der Schallerschen Untersuchung eine leichte Bevorzugung des männlichen Geschlechts beim M. Still [35].

In der vorliegenden Arbeit wurde über alle untersuchten Diagnosegruppen hinweg in 42 % ANA nachgewiesen.

48 % der Mädchen und 32 % der Jungen bei denen ANA überhaupt bestimmt wurde, wurden positiv getestet.

Speziell bei 71 % der EOPA-Patienten konnten in unserem Kollektiv ANA gefunden werden. Dies führt zu der Annahme, dass hier evtl. erneut ein Confounder-Effekt, eine Rolle spielen kann (ANA+ → EOPA als Diagnose). Weiterhin muss beachtet werden, dass die Positivgrenze für ANA in verschiedenen Kliniken unterschiedlich definiert ist. In Würzburg ist sie mit $\geq 1:80$ relativ niedrig gelegen. Lediglich 8 Patienten lagen mit Werten von 1:40 oder 1:20 unterhalb unserer Grenze, wie bereits im Ergebnissteil erwähnt wurde.

Der ANA-Titer korrelierte in unserer Auswertung hochsignifikant mit der Höhe der Laborwerte, v. a. mit der BSG und dem Hb. Weiterhin fiel auf, dass bei positiven ANA auch das IgG signifikant höher war, am höchsten bei der PA+ und der EOPA-JIA. Dann wiederum fielen auch die restlichen Laborwerte im Sinne einer Entzündungsreaktion aus.

Im Falle eines HLA-B27-Nachweises zeigten sich sehr stark erhöhte Entzündungswerte, so dass sich die Frage stellt, ob und wie sich diese Tatsachen gegenseitig bedingen. Insbesondere, weil ein positives HLA-B27 nicht gleichbedeutend mit Krankheit ist und auch bei gesunden Menschen nachweisbar sein kann.

Pruunsild et al konnten in einer Studie aus dem Jahre 2007 zeigen, dass Entzündungsparameter HLA-B27 positiver Patienten für längere Zeit auf einem höheren Level bleiben und HLA-B27-Positivität allgemein einen Vorhersagewert für eine chronisch verlaufende Entzündungsreaktion im Körper hat [36]. Auf diese andauernde Entzündung sei laut Papet et al. möglicherweise eine im Ratte-Modell gestörte Knochenhomöostase (erhöhte Knochenfragilität bei erhöhtem Knochenabbau) bei positivem HLA-B27 zurückzuführen [37].

Mit steigendem Alter bei Erkrankungsbeginn und männlichem Geschlecht fanden Berntson et al. signifikant häufiger ein positives HLA-B27 sowie assoziiert eine Beteiligung der unteren Extremitäten sowie eine Enthesitis. Entzündliche Rückenschmerzen waren bei beiden Geschlechtern gleichermaßen mit einem positiven HLA-B27 assoziiert [38].

Bei der PA- fielen bei uns die ANA mit 31 % häufiger positiv aus als in der weiter oben angegebenen Vergleichsstudie (Schaller [35]), wohingegen bei der PA+ in nur 33 % ANA positiv getestet wurden. Bei der PsA war das Verhältnis zwischen positiven und negativen ANA mit jeweils 15 betroffenen Kindern mit einem Titer von $\geq 1:80$ ausgeglichen. Beim M. Still konnten in 24 % ANA nachgewiesen werden, bei der EAA noch in 18 %.

In unserer Studie fand sich beim M. Still und der EAA in 17 % bzw. 8 % ein RF, wobei der RF-Titer in unserer Untersuchung keine Rolle spielte. In Bezug auf die PA- und die EOPA-JIA kann man die von uns gefundenen Daten mit Nachweis eines RF in 0 % (per Definition) bzw. 1 % als mit der Schallerschen Studie [35] übereinstimmend bezeichnen.

HLA-B27 konnte in der vorliegenden Arbeit bei der EAA in 53 % nachgewiesen werden, also deutlich seltener als in der Vergleichsstudie (Schaller [35], 75 %). Möglicherweise liegt dies am unterschiedlichen Studiendesign der Untersuchungen, da in unserem Fall nicht bei jedem Kind alle Laborparameter untersucht wurden und retrospektiv auf bereits vorhandene Daten zurückgegriffen wurde. So hatte man bei an EAA-erkrankten Kindern nur 78 von 109 Kindern überhaupt auf ein HLA-B27 hin untersucht.

Die Häufigkeit des Nachweises eines RF oder HLA-B27 war zwischen den Geschlechtern nicht verschieden. Allerdings wurden ANA bei Kindern, die sowohl bei KHB und Erstuntersuchung jünger waren als auch schneller vorgestellt wurden, signifikant häufiger nachgewiesen. Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten, die bei KHB und Erstuntersuchung älter waren, signifikant häufiger HLA-B27 gefunden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Berntson et al [38] auf der vorherigen Seite.

Bei einer in der Bevölkerung zu erwartenden Häufigkeit des HLA-B27 von ca. 6-13 % [39] fiel im Rahmen unserer Untersuchung ein Wert von 23,17 % in der Kontrollgruppe auf. Bei genauerem betrachten derjenigen Kinder mit positivem HLA-B27 aus der Kontrollgruppe waren dort häufig die Diagnosen Uveitis, CNO oder reaktive Arthritis/SVS/HMS gestellt worden. Da z. B. bei Patienten mit Uveitis in bis zu 50 % [40] ein HLA-B27 oder eine Grunderkrankung nachgewiesen werden kann, ist die Häufigkeit des HLA-B27 in unserer Kontrollgruppe

nicht gleichzusetzen mit derjenigen der „Normalbevölkerung“, da die von uns als Kontrollgruppe genutzten Kinder lediglich nicht an einer der von uns genauer untersuchten Erkrankungen litten, was aber z. B. andere Formen von möglicherweise assoziierten Erkrankungen – etwa die Uveitis - nicht endgültig ausschließt.

Die Inzidenz positiver ANA-Titer wird in verschiedenen Studien bei Patienten mit Uveitis zwischen 71 % und 93 % angegeben. Da Patienten mit auffälligem ANA-Titer besonders häufig eine Uveitis zu entwickeln scheinen, wird von Kanski ein Routinemäßiges zweimonatliches Ophthalmologisches Screening für mindestens sieben Jahre von Beginn der arthritischen Symptome an gefordert [41].

Zwei andere Studien fanden ebenso den Zusammenhang zwischen positivem ANA und Auftreten einer Uveitis im Verlauf, jedoch schien die Höhe des Titers weder die Ausprägung der Uveitis, noch die der Gelenkbeschwerde-Aktivität zu beeinflussen [42][43].

Im Rahmen unserer Laboruntersuchungen fiel auf, dass der ANA-Titer signifikant mit der Höhe des IgG-Spiegels korrelierte. Je höher die ANA ausfielen, desto höher war auch das IgG. Bei positiven ANA waren auch alle anderen Werte deutlich im Sinne einer Entzündung verändert, jedoch erlangte nur die BSG Signifikanz.

Alle Immunglobuline erreichten höhere Werte je höher die Leukozyten ausfielen bzw. umgekehrt. Dann fiel auch die BSG höher aus.

Bedingt ist die höhere BSG durch die Verschiebung des Mengenverhältnisses der Plasmaproteine.

Je später im Verlauf nach Symptombeginn ein Kind vorgestellt wurde, desto niedriger bzw. näher am Normalbereich waren die Laborparameter. Dies galt auch allgemein für Kinder, die bei U1 älter waren als ihre Mitpatienten.

5.2.3. Zu Therapien und Remission

Vor Beginn einer Therapie steht die gründliche Untersuchung und Befragung des Patienten und seiner Familie, die zur Einschätzung der Entzündungssituation dienen soll.

Weiterhin können Fragebögen wie etwa die deutsche Version des CHAQ oder CHQ hilfreich sein, um die funktionelle, physiologische und psychosoziale Situation eines Patienten valide und reproduzierbar einschätzen zu können [44].

Die primäre Therapie der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) sind die NSAR. Verschiedene Wirkstoffe sind zur Therapie bei Kindern zugelassen, andere sind noch nicht ausreichend getestet, um eine Anwendung beim Kind als sicher bezeichnen zu können. Die NSAR bewirken keine Heilung, jedoch vermögen sie in bis zu 80 % der betroffenen Kinder eine Synovitis zu unterdrücken. Weiterhin sprechen Fieber und andere extraartikuläre Manifestationen oft gut auf eine Therapie mit NSAR an. Es wird auch angenommen, dass NSAR in Verbindung mit lokalen oder systemischen Steroiden zur Besserung einer Iridozyklitis führen [35].

Zu bedenken sind die möglichen Nebenwirkungen einer Therapie mit NSAR wie Gastritis, Ulkuserkrankungen des Magens und Duodenum, Hepatotoxizität, Hauttoxizität (Pseudoporphyrie), zentralnervöse Effekte im Sinne von Kopfschmerzen oder Verhaltensänderungen und je nach Wirkstoff die Beeinflussung der Blutgerinnung über eine Störung der Plättchenfunktion. Entsprechend sollten zur Vermeidung von z. B. Nachblutungen nach elektiven Eingriffen ggf. die Medikamente rechtzeitig pausiert werden.

Im Rahmen einer Studie von Hashkes und Laxer [45], die selbst 34 kontrollierte Studien verglichen und auswerteten, zeigte sich, dass NSAR nur bei einer Minderheit der Patienten – v. a. bei OA – effektiv sind. IAS wurden als sehr effektiv bei OA befunden. Eine MTX-Gabe ist laut dieser Studie wirkungsvoll bei einer Extended OA (in unserem Fall EOPA) und PA, dafür aber weniger hilfreich bei systemischem Rheuma. Alternativen zum MTX können Sulfasalazin (Azulfidine®) und Leflunomid sein. Hoch effektiv bei PA die nicht auf MTX ansprechen

sind TNF α -Antagonisten (z. B. Etanercept), diese sind jedoch wieder weniger wirkungsvoll beim M. Still. Zur Benennung einer optimalen Therapie für systemisches Rheuma und die EAA fehlt es an Evidenz. Als Schlussfolgerung wird hier die Notwendigkeit weiterer Therapieansätze im Bezug auf die jeweilige Diagnose gefordert, was sinnvoll erscheint.

Jane G. Schaller fand in verschiedenen kontrollierten Studien, dass ältere „Standby-Medikamente“ wie D-Penicillamin, Hydroxychloroquin und eine orale Gabe von goldhaltigen Medikamenten nicht wirksamer als eine Placebogabe zur Therapie der JRA seien [35].

Kinder die nicht ausreichend auf eine Therapie mit NSAR ansprechen, erhalten häufig MTX oder Sulfasalazin (Azulfidine®) als „Second-line“ Behandlung; ggf. früher bei schlechter Prognose oder ausschließlich, wenn adäquate NSAR-Gaben versagt haben. Steroide in Form von intraartikulären Injektionen werden als sicher und effektiv eingeschätzt und fanden auch schon laut einer Studie von Davidson aus dem Jahre 1999 zunehmende Anwendung [46]. Eine systemische Steroidgabe sollte v. a. zur kurzfristigen Kontrolle einer aufflammenden Entzündung verwendet werden, um mögliche Nebenwirkungen wie Wachstumsstörungen uvm. bei langfristigem Einsatz zu verhindern.

Wichtiger nicht-medikamentöser Therapiebestandteil sollte die adäquate Physiotherapie sein, um andauernde Beweglichkeitseinschränkungen oder Gelenkfehlstellungen so gut als möglich zu verhindern bzw. normale Muskel- und Gelenkfunktionen zu erhalten. Dabei nicht zu vernachlässigen ist eine Schulung und Unterstützung der ganzen Familie des Patienten.

In unserem Kollektiv wurden - wenn überhaupt medikamentös therapiert wurde - meist, d. h. in fast 97 % der Fälle, NSAR verabreicht. Diese Medikation war auch in 93 % bei der letzten dokumentierten Vorstellung noch nicht beendet worden. Medikations-Pausen wegen zwischenzeitlicher Besserung der Beschwerden oder Compliance-Problemen können jedoch nicht sicher ausge-

geschlossen werden. Im Vergleich zum Kontrollkollektiv wurde die Medikation mit NSAR bei JIA-Erkrankten auch signifikant länger verabreicht.

MTX wurde in 26 % verabreicht, meist bei den Polyarthritiden und dem M. Still, aber auch als zusätzliche oder zwischenzeitliche Medikation bei EOPA-JIA. Die Steroide – als systemische Gabe im Sinne einer oralen oder Pulstherapie – wurde ebenso am häufigsten beim M. Still und den PA verabreicht. Am längsten therapiert wurde mit MTX, wobei weibliche Patienten häufiger als männliche diese Therapie erhielten, was jedoch nicht signifikant war. Im Gegensatz dazu waren bei der Steroidmedikation ein signifikantes Überwiegen der Mädchen sowie eine längere Therapiedauer dieser Mädchen zu sehen.

Bei Kindern, die bei Erstvorstellung oder KHB jünger waren, wurde signifikant häufiger MTX verabreicht oder IAS gegeben. Bei älteren Kindern wurde eher Azulfidine® verabreicht, was durch die Zulassung ab dem 6. Lebensjahr und die v. a. so behandelten Krankheiten (EAA und PsA) bedingt sein kann, da die entsprechenden Patienten i. d. R. älter sind.

Biologica (TNF α -Antagonisten und IL1-Antagonisten) als relativ neue Gruppe von Therapeutika wurden signifikant häufiger gar nicht verabreicht, wobei 22 % der Kinder mit M. Still und 14 % der Kinder mit PA+ ein Biologicum erhielten.

Wallace und Levinson fanden im Rahmen einer Studie für die Dekade von 1980 bis 1990 in den USA, dass über die Hälfte der JIA-Patienten nach 15 Jahren noch Schmerzen hatten bzw. nicht in Remission waren [47].

Studien aus dem Zeitraum 1997-2007, deren Ergebnisse sich Ravelli et al. bedienten, ergaben auch, dass lediglich bei 40-60% der Patienten beim Follow-up eine inaktive Erkrankung oder klinische Remission eingetreten war [32].

Insgesamt kam es in unserer Untersuchung in knapp 55 % zum Eintreten einer Remission, was sich mit den Ergebnissen des Review von Ravelli deckt.

Ein schlechteres Outcome in bisher veröffentlichten Studien hatten häufig Mädchen und Patienten mit bereits zu Beginn der Erkrankung erhöhten Entzündungswerten und positivem Rheumafaktor. So auch die Patienten mit polyarthritischer und systemischer Verlaufsform des kindlichen Rheumas. Vermutlich wird dies jedoch durch uneinheitliche bzw. nicht standardisierte Klassifikationssysteme oder Definition von „Outcome“ in den verschiedenen Studien bedingt [28].

Prognostisch ungünstig fand Ilowite andauernde systemische Manifestationen nach 6 Monaten Krankheitsverlauf beim M. Still [48].

Adib et al. fanden, dass Kinder mit polyarthritischem oder systemischem Verlauf insgesamt weniger häufig in Remission kommen im Vgl. zu Patienten mit oligoarthritischem Verlauf, wobei auch hier eingeräumt wird, dass die Remissionsrate studienabhängig zwischen 36 und 84 % liegt. Auch wurden in diesem Review beim Vergleich der ausgewerteten Studien bei von Polyarthrititis betroffenen Kindern im Follow-up radiologisch häufiger erosive Schäden gefunden als bei den von den anderen Verlaufsformen betroffene Patienten (das Risiko von erosiven Schäden war bei OA gering) [49], was in einer kleinen norwegischen Studie [50], bei der in 100 % der von PA+ betroffenen Kinder eine erosive Erkrankung auftrat, gipfelte.

Guillaume et al fanden im Rahmen einer Längsschnittstudie prädiktive Faktoren für den weiteren Verlauf juveniler rheumatischer Erkrankungen mit oligoarthritischem Beginn: Eine erhöhte BSG und mehr als ein betroffenes Gelenk bzw. Beteiligung eines Gelenks der oberen Extremität waren Prognosefaktoren für eine weitere Ausbreitung der Erkrankung. Ebenso kam es bei erhöhter BSG häufiger zu destruktiven Verläufen. Eine in der Familie vorkommende Psoriasis war prädiktiv für das Auftreten einer Uveitis. Für die Remissionswahrscheinlichkeit im Verlauf ließ sich kein prädiktiver Marker finden [21].

Als diejenigen Patienten mit dem größten Risiko für Gelenkzerstörung werden in der Untersuchung von Jane G. Schaller, wie auch weiter oben schon geschrieben wurde, Kinder mit systemischem Rheuma und positivem RF genannt [35].

In der vorliegenden Arbeit war grundsätzlich die Remissionsrate und Dauer bis zum Remissionseintritt zwischen den Geschlechtern nicht verschieden. Auch dann nicht, wenn die verschiedenen Diagnosen betrachtet werden. Das Eintreten einer Remission hing jedoch hochsignifikant mit der Latenz zwischen Symptom- bzw. KHB und Erstvorstellung – und damit ggf. Diagnosestellung - zusammen. Dies scheint plausibel erklärbar, da eine wirksame Therapie entsprechend schneller eingeleitet werden und so die Erkrankung in einem früheren Stadium behandelt werden kann, wenn die Vorstellung bei einem spezialisierten Team zeitig erfolgt. Bemerkenswert erscheint, dass eine Remission unter Verabreichung eines bestimmten Medikaments später und seltener eintrat, als ohne diese Medikation (im Vergleich z. B. MTX-Gabe /keine MTX-Gabe), wobei hier weder die Diagnose noch das Geschlecht des jeweiligen Kindes berücksichtigt wurde. Analoges es gilt auch für die anderen Medikamente. Die verallgemeinerte Aussage „Verzicht auf eine Medikation erhöht die Remissionswahrscheinlichkeit“ ist also nicht zu machen.

Nach Kaplan und Meier geschätzt zeigt sich auch in unserer Arbeit, dass Mädchen insgesamt seltener und später in Remission kommen.

Besonders häufig in Remission kamen laut unseren Daten Kinder mit PA+ (71 %), gefolgt von OA-Patienten (68 %) und M. Still-Erkrankten (64 %). Kinder mit EOPA-JIA kamen immerhin noch in 57 % in Remission, während PA0-Patienten (20 %), PA-Patienten (40 %) und EAA-Patienten (43 %) zum letzten Vorstellungszeitpunkt deutlich seltener eine Remission erreicht hatten. Da allerdings der Zeitraum, in dem die Kinder in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg behandelt wurden von sehr unterschiedlicher Dauer war, können diese Ergebnisse auch Folgendes bedeuten: die Kinder die vermeintlich seltener in Remission kamen, wurden erst spät in unserem untersuchten Intervall mit KHB vorstellig und befinden sich am Anfang der Therapie. Sie können weiterhin im Verlauf eine Remission erreichen, haben diese aber zum letzten in der Studie dokumentierten Vorstellungszeitpunkt noch nicht erreicht.

Ähnliche Ergebnisse wie in zuvor angegebene Studien erhielten wir beim Vergleich der Remissionswahrscheinlichkeit zwischen OA und den Polyarthritiden.

Im Falle der OA trat eine Remission in 68 % ein; bei den PA trat eine Remission insgesamt seltener ein, wobei es bei der PA+ gesondert betrachtet in 71 % (und damit sogar am häufigsten) zur Remission kam. Allerdings war die Gruppe der PA+ mit nur 7 Patienten im gesamten eine sehr kleine.

Die größte Entzündungsaktivität im Körper (Leukozyten, Thrombozyten und BSG hoch, Hb niedrig) fanden wir wie erwartet bei Kindern mit M. Still. Eher niedrige Entzündungsaktivität im Bezug auf die Laborwerte zeigte sich bei der OA.

Daraus abgeleitet kam es bei niedrigeren Entzündungswerten zu Beginn der Erkrankung (wie bei der OA beschrieben wurde) mit 68 % relativ häufig zu einer Remission im Verlauf, was den bisher veröffentlichten Studien entspricht. Jedoch kam es beim M. Still mit den höchsten Entzündungswerten mit – wie bereits oben genannt – in 64 % immer noch häufig zu einer Remission im Verlauf.

Bei allgemeiner Betrachtung ohne die einzelnen Krankheitsbilder zu unterscheiden, sieht man in unserem Kollektiv bei höheren Entzündungswerten, also höheren Leukozyten, Thrombozyten und einer höheren BSG sowie niedrigerem Hb bei Laborabnahme, im Verlauf häufiger eine Remission. Dies war jedoch bis auf die Leukozytenzahl nicht signifikant. Möglicherweise wurde dies auch durch Zufall bedingt. Erwartungsgemäß wäre ein schlechteres „Outcome“ im Sinne der geringeren Remissionswahrscheinlichkeit plausibler gewesen, was sich aber nicht reproduzieren lässt.

In einer Studie von Minden et al [51], derer Ergebnisse Adib et al [49] sich bedienen, konnte bei 54 % der von einer OA betroffenen Patienten im Rahmen des Follow-up eine Remission festgestellt werden, während bei PA+ 0 %, bei PA- 30 %, bei systemischem Rheuma 47 %, bei der EAA 18 % und bei PsA 33 % der Patienten als in Remission befindlich klassifiziert wurden.

Dies deckt sich nicht mit unseren Daten (OA 68 %, PA+ 71 %, PA- 40 %, M. Still 64 %, EAA 43 %, PsA 50 %), was jedoch wieder an unterschiedlichen Remissionskriterien, Beobachtungsdauer, dem Kollektiv selbst usw. liegen kann.

In einer weiteren Studie (Prieur [52]) wurden im Bezug auf ein schlechteres Outcome bei den einzelnen Krankheitsbildern folgende Ergebnisse gefunden (Zitate):

- Von M. Still betroffene Patienten, welche bereits in den ersten sechs Monaten der Erkrankung Fieber und einen polyarthritischen Verlauf zeigten, waren am häufigsten von einer sekundären Amyloidose betroffen.
- Bei PA+ Patienten fanden sich später im Erwachsenenalter ausgeprägte Behinderungen
- Psoriasisarthritiserkrankte Patienten die HLA-B27 positiv getestet oder männlichen Geschlechts sind bekommen häufiger eine Sacroileitis
- Ebenfalls häufiger von einer Sacroileitis betroffen sind bei EAA Patienten diejenigen, die eine Beteiligung der Gelenke der unteren Extremität im Allgemeinen, bzw. Knie- oder Fußwurzelknochen im Speziellen aufweisen
- Eine chronische Uveitis wurde v. a. bei ANA+ getesteten OA Patienten gefunden

Zum letzten genannten Punkt, der Uveitis, fanden Manzotti et al [53], dass ein positiver Nachweis von ANA keinen Vorhersagewert im Bezug auf das Auftreten eines Uveitisschubes habe, auch wurde kein signifikanter ANA-Titer-Anstieg im Falle eines Schubes gesehen.

Bei Berk et al [54] wurde ANA-Positivität als Risikofaktor eine Uveitis zu entwickeln angesehen, wie auch oligoarthritischer Beginn der Erkrankung und junges Alter bei Erkrankungsbeginn, wohingegen hier das Geschlecht nicht als ausschlaggebend angenommen werden konnte.

Diese Fakten sollen hier nur als zusätzliche Information genannt werden. In der vorliegenden Arbeit wurden die einzelnen „Outcome-Kriterien“ wie etwa eine Sacroileitis oder Uveitis im Verlauf nicht betrachtet und müssen so ggf. im Rahmen anderer Studien untersucht werden.

Bei EAA Patienten im Vgl. zu Patienten, welche von einer OA/ PA-JIA betroffen waren, fanden Flato et al [55] ein schlechteres Outcome im Bezug auf Schmerzen und Funktionseinschränkungen bei den von der EAA Betroffenen; hier ein Bsp.:

Entzündliche Rückenschmerzen waren nach 15 Jahren in 47 % bei EAA Patienten vorhanden, im Vgl. hierzu bestanden diese nur in 5 % bei OA oder PA Patienten.

Als besonders unvorteilhaft erwiesen sich eine familiär assoziierte ankylosierende Spondylitis bei erstgradig Verwandten, weibliches Geschlecht, HLA-DRB1*08 Positivität, nicht nachweisbares HLA-DRB1*02, eine ständig erhöhte BSG sowie frühzeitig betroffene Hüft-/Sprunggelenke oder allgemein eine große Anzahl an betroffenen Gelenken.

Allgemein sei das Risiko, an einer JIA-Form zu erkranken, bei europäischer Abstammung größer, fanden Saurenmann et al [14] In deren Studienkohorte – bestehend aus Kindern, die in Toronto ein bestimmtes Krankenhaus besucht hatten, fiel auf, dass 69,7 % der Kinder die an einer der untersuchten JIA-Krankheitsbilder litten, europäischer Abstammung waren. Im Vgl. hierzu finden sich in der durchschnittlichen Bevölkerung aus Toronto (Toronto metropolitan area) nur 54,7% Menschen mit europäischen Wurzeln.

Das relative Risiko an einer JIA-Form zu erkranken betrug in dieser Studie 1,26 bei Kindern europäischen Ursprungs im Vgl. zu Kindern nicht-europäischer Abstammung mit einem relativen Risiko von 0,43.

Eine Ausnahme bildet diesbezüglich nur die PA+, welche bei der schwarzen und nordamerikanischen Bevölkerung häufiger auftritt (mit in dieser Studie jedoch nur 10 Patienten), wohingegen Asiaten beispielsweise häufiger von einer EAA betroffen sind.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Untersucht wurden 496 Patienten mit den Krankheitsbildern EAA, EOPA-JIA, OA, PA+, PA-, „PA0“, PsA und M. Still.

Insgesamt wurden in der Pädiatrischen Rheumatologie in Würzburg mehr weibliche (61 %) Patienten, die an den von uns untersuchten Krankheitsbildern leiden, behandelt. Das Überwiegen des weiblichen Geschlechts gilt auch im Bezug auf die meisten Diagnosen. Mehr männliche Patienten fanden sich prozentual gesehen lediglich bei der EAA, OA und PsA.

ANA wurden in unserer Kohorte mit 48 % der überhaupt daraufhin getesteten Mädchen häufiger als bei den Jungen (32 %) nachgewiesen.

Bei positivem HLA-B27 fielen im Vergleich zu den HLA-B27-negativen Kontrollen hoch signifikant im Sinne einer Entzündung veränderte Laborwerte auf, das heißt höhere Leukozyten, Thrombozyten und BSG sowie ein niedrigeres Hb.

In den meisten Fällen reichten zur Therapie NSAR-Medikamente alleine nicht aus, am ehesten war dies noch bei den Oligoarthritis der Fall.

Jungen hatten NSAR kürzer erhalten als die Mädchen ($19,6 \pm 26,3$ Monate gegenüber $27,0 \pm 31,1$ Monate ($p = 0,0015^{**}$)).

Mädchen erhielten signifikant häufiger und länger Steroide. Die Therapiedauer mit Steroiden war beim männlichen Geschlecht also kürzer gewesen mit $10,1 \pm 11,7$ Monate im Vergleich zu den Patientinnen mit $20,7 \pm 22,7$ Monaten Einnahmedauer ($p = 0,037$, beides im U-Test nach Mann und Whitney).

Ebenso wurde MTX häufiger - aber nicht signifikant häufiger - den weiblichen Patienten verabreicht.

Dabei war bei den meisten therapierten Patienten die Therapie zum letzten Vorstellungszeitpunkt noch nicht beendet worden.

Der Median der Zeit bis zur Remission betrug 22 Monate mit einem 68%-CI von 6 bis 72 Monaten, wobei Diagnose übergreifend in 55 % im Rahmen der letzten

ausgewerteten Vorstellung eine Remission dokumentiert wurde. Weder die Remissionshäufigkeit noch die Dauer bis zur Remission waren zwischen Mädchen und Jungen verschieden, auch nicht bei Betrachtung der einzelnen Diagnosen.

Die Latenz bis zur U1 erscheint entscheidend für die jeweilige Remissionswahrscheinlichkeit. Je weiter der Abstand zwischen KHB und U1 desto „besser“ fielen die Laborwerte aus.

Die Remissionswahrscheinlichkeit der Patienten, die eine bestimmte Medikation erhalten haben, war niedriger, als ohne diese Therapie.

Um schlussendlich echte Prädiktoren des Krankheitsverlaufs genau benennen zu können, bedarf es einer weltweiten genauen Festlegung auf standardisierte „Normalwerte“, darauf was „Outcome“ eigentlich bedeutet, auf die Dauer des Beobachtungszeitraumes von Patienten usw..

Weiterhin wäre es wünschenswert, bei allen Patienten die gleichen Laborwerte vom möglichst gleichen Zeitpunkt und ggf. im Verlauf zum besseren Vergleich zu haben. Natürlich ist nicht jeder Parameter bei jeder Verdachtsdiagnose gleich sinnvoll. Die Kosten-Nutzen-Relation bestimmter Untersuchungen wird vermutlich diesem Wunsch entgegenstehen.

7. Literaturverzeichnis

1. Friedl A. Fakten über Rheuma. Secondary Fakten über Rheuma 2011.
http://www.rheumaliga.de/uploads/0/publikationen/merkblaetter/merkblatt_6.7_aktuell.pdf.
2. von Koskull S, Truckenbrodt H, Holle R, et al. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. *Annals of the rheumatic diseases* 2001;**60**(10):940-945
3. Wollenhaupt J. Weichteilrheumatismus, Fibromyalgie. *Rheumatologie, Taschenatlas spezial*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003:114-115.
4. sanego.de. Secondary [World wide web] 01.12.2011.
[http://www.sanego.de/Krankheiten/Fibromyalgie/wiki/index/Was-ist-Fibromyalgie/ - toc5219](http://www.sanego.de/Krankheiten/Fibromyalgie/wiki/index/Was-ist-Fibromyalgie/-toc5219).
5. Schilling F. Hypermobilitätssyndrom: Olympisches Gold für pathologische Eleganz. *Deutsches Ärzteblatt* 97 2000;**43**:A-2824 / B-405 / C-251
6. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *The Journal of rheumatology* 2000;**27**(7):1777-1779
7. Duffy CM, Lam PY, Ditchfield M, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: review of orthopaedic complications at maturity. *Journal of pediatric orthopedics* 2002;**22**(4):501-505
8. Collmann H, Mornet E, Gattenlöhner S, et al. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2009;**25**(2):217-223
9. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet journal of rare diseases* 2007;**2**:40
10. Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *The Journal of Rheumatology* 1998;**25**(10):1991-1994
11. Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1998;**351**(9107):969-973
12. Weissbrich B, Süß-Fröhlich Y, Girschick HJ. Seroprevalence of parvovirus B19 IgG in children affected by juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis research & therapy* 2007;**9**(4):R82
13. Gregersen PK, Gallerstein P, Jaffe W, et al. Valvular heart disease associated with juvenile onset ankylosing spondylitis: a case report and review of the literature. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases Orthopaedic Institute* 1982;**42**(1):103-114
14. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis and rheumatism* 2007;**56**(6):1974-1984
15. Häfner R, Truckenbrodt H. Juvenile chronische Arthritis. Die unterschiedlichen Verlaufsformen. *Deutsches Ärzteblatt* 1991;**88**(43):2913-2921
16. Albert ED, Scholz S. Juvenile arthritis: genetic update. *Bailliere's clinical rheumatology* 1998;**12**(2):209-218

17. Melin-Aldana H, Giannini EH, Taylor J, et al. Human leukocyte antigen-DRB1*1104 in the chronic iridocyclitis of pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of pediatrics* 1992;**121**(1):56-60
18. Haas JP, Truckenbrodt H, Paul C, et al. Subtypes of HLA-DRB1*03, *08, *11, *12, *13 and *14 in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis (EOPA) with and without iridocyclitis. *Clinical and experimental rheumatology* 1994;**12 Suppl 10**:S7-14
19. Nepom B. The immunogenetics of juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America* 1991;**17**(4):825-842
20. Glass D, Litvin D, Wallace K, et al. Early-onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis associated with human leukocyte antigen-DRw5, iritis, and antinuclear antibody. *The Journal of clinical investigation* 1980;**66**(3):426-429
21. Guillaume S, Prieur AM, Coste J, et al. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2000;**43**(8):1858-1865
22. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, et al. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis and rheumatism* 1989;**32**(8):1007-1013
23. Gare BA, Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. II. Outcome. *The Journal of rheumatology* 1995;**22**(2):308-319
24. Malleson PN, Fung MY, Petty RE, et al. Autoantibodies in chronic arthritis of childhood: relations with each other and with histocompatibility antigens. *Annals of the rheumatic diseases* 1992;**51**(12):1301-1306
25. Hamilton ML, Gladman DD, Shore A, et al. Juvenile psoriatic arthritis and HLA antigens. *Annals of the rheumatic diseases* 1990;**49**(9):694-697
26. Tan E, Cohen A, Fries J, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;**25**(40):1271-1277
27. Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997;**40**:1725
28. Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: II. predictors of outcome in juvenile arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;**44**(8):1002-1007
29. Haubitz I. Beschreibung statistischer Methoden. Unveröffentlichte Aufstellung, 1995.
30. Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2010;**69**(7):1260-1263
31. Towner SR, Michet CJ, Jr., O'Fallon WM, et al. The epidemiology of juvenile arthritis in Rochester, Minnesota 1960-1979. *Arthritis Rheum* 1983;**26**(10):1208-1213
32. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;**369**(9563):767-778
33. Symmons DP, Jones M, Osborne J, et al. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol* 1996;**23**(11):1975-1980
34. Adib N, Hyrich K, Thornton J, et al. Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric

- rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;**47**(7):991-995
35. Schaller JG. Juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Rev* 1997;**18**(10):337-349
 36. Pruunsild C, Uibo K, Liivamagi H, et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in children in Estonia: a prospective population-based study. *Scand J Rheumatol* 2007;**36**(1):7-13
 37. Papet I, El Yousfi M, Godin JP, et al. HLA-B27 rats develop osteopaenia through increased bone resorption without any change in bone formation. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;**8**(3):251-256
 38. Berntson L, Damgard M, Andersson-Gare B, et al. HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at onset in boys with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2008;**35**(10):2055-2061
 39. Rudwaleit DM. *Spondyloarthropathien*. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V., 2003.
 40. V. BdADeVuDOGe. Leitlinie Nr. 14, Uveitis anterior. Secondary Leitlinie Nr. 14, Uveitis anterior 2010. <http://www.augeninfo.de/leit/leit14.pdf>.
 41. Kanski JJ. Juvenile arthritis and uveitis. *Surv Ophthalmol* 1990;**34**(4):253-267
 42. Schaller JG, Johnson GD, Holborow EJ, et al. The association of antinuclear antibodies with the chronic iridocyclitis of juvenile rheumatoid arthritis (Still's disease). *Arthritis Rheum* 1974;**17**(4):409-416
 43. Ohno S, Char DH, Kimura SJ, et al. HLA antigens and antinuclear antibody titres in juvenile chronic iridocyclitis. *Br J Ophthalmol* 1977;**61**(1):59-61
 44. Foeldvari I, Ruperto N, Dressler F, et al. The German version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clinical and experimental rheumatology* 2001;**19**(4 Suppl 23):S71-75
 45. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005;**294**(13):1671-1684
 46. Davidson J. Juvenile idiopathic arthritis: a clinical overview. *Eur J Radiol* 2000;**33**(2):128-134
 47. Wallace CA, Levinson JE. Juvenile rheumatoid arthritis: outcome and treatment for the 1990s. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;**17**(4):891-905
 48. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;**109**(1):109-115
 49. Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: I. frequency of different outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2005;**44**(8):995-1001
 50. Flato B, Aasland A, Vinje O, et al. Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1998;**25**(2):366-375
 51. Minden K, Niewerth M, Listing J, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2002;**46**(9):2392-2401
 52. Prieur AM, Chedeville G. Prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis. *Current rheumatology reports* 2001;**3**(5):371-378

53. Manzotti F, Orsoni JG, Zavota L, et al. Autoimmune uveitis in children: clinical correlation between antinuclear antibody positivity and ocular recurrences. *Rheumatology international* 2002;**21**(4):127-132
54. Berk AT, Kocak N, Unsal E. Uveitis in juvenile arthritis. *Ocular immunology and inflammation* 2001;**9**(4):243-251
55. Flato B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, et al. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study. *Arthritis and rheumatism* 2006;**54**(11):3573-3582

8. Anhang

8.1. Kurze Erläuterung von im Text erwähnten Scores bzw. Krankheitsbildern

8.1.1. Beighton-Score

Beighton et al. Ann Rheum Dis 1990;49:199-200. Bewertung nach van der Giessen et al. J Rheumatol 2001;28:2726-30

- 1 Dorsalflexion des fünften Mittelhandknochens um 90° (rechts/links je 1 Punkt)
- 2 Anlegen des Daumens an die Volarseite des Unterarms (rechts/links je 1 Punkt)
- 3 Überstreckung des Ellenbogens um 10° (rechts/links je 1 Punkt)
- 4 Überstreckung des Knies um 10° (rechts/links je 1 Punkt)
- 5 Hände flach auf dem Boden bei gestreckten Knien (1 Punkt)

8.1.2. Mixed connective tissue disease

Klassifikationskriterien nach Alarcón-Segovia et al. Excerpta Medica 1987:33-40.

- 1 hochtitrige U1snRNP-Antikörper
- 2 diffuse Hand-/ Fingerschwellungen
- 3 Synovitis
- 4 Myositis
- 5 Raynaud-Syndrom
- 6 Akrosklerose

Die Diagnose kann als sicher angenommen werden bei vorhandenem Kriterium 1 und drei weiteren. Falls Kriterium 2, 5 oder 6 vorhanden, werden noch Nummer 3 oder 4, also Synovitis oder Myositis, zur Diagnosestellung benötigt.

8.1.3. Erklärung zum ANA- Muster aus dem Excel®-Tabellenausschnitt

Es existieren mehrere mögliche Muster der ANA, diese werden hier kurz erläutert:

s = speckled, d. h. gesprenkelt

h = homogen

n = nukleolär

Diese verschiedenen Muster der ANA zeigen, dass sich die Antikörper gegen unterschiedliche Zielstrukturen des Zellkerns richten, da beispielsweise homogene ANA sich gegen DNS oder Histone richten, während gesprenkelte ANA sich gegen andere Zielantigene wenden. Zusätzlich findet sich ein Zusammenhang zwischen ANA- Fluoreszenzmuster und Erkrankung. Beispielsweise findet sich ein homogen konfiguriertes ANA in 95-100 % beim SLE, es kann jedoch auch - dann in einer deutlich geringeren Prozentzahl – bei anderen Erkrankungen zu finden sein.

8.2. Abkürzungsverzeichnis

EM	Erythema migrans
LA	Lyme-Arthritis
bzw.	beziehungsweise
sog.	so genannte(n)
RF	Rheumafaktor
HLA	humanes Leukozyten Antigen
SLE	systemischer Lupus Erythematoses
HMS	Hypermobilitätssyndrom
AK	Antikörper
ds-DNA	Doppelstrang DNA (Erbgut)
s. u.	siehe unten
BSG	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
LDH	Laktatdehydrogenase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GOT	Glutamat-Oxalacetat- Transaminase
gGT	Gammaglutamyltransferase
AP	alkalische Phosphatase
Ig	Immunglobulin
ASS	Acetylsalicylsäure
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
MTX	Methotrexat
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
KHB	Krankheitsbeginn
uvm.	und viele mehr
OA	Oligoarthritis
PsA	Psoriasisarthritis
PA	Polyarthritis
EAA	Enthesitis assoziierte Arthritis
usw.	und so weiter

AZ

Allgemeinzustand

o. g.

oben genannt

Danksagung

Als Erstes möchte ich Herrn Prof. Girschick für seine unermüdliche Geduld mir gegenüber und Hingabe seinem Fach gegenüber danken. Je länger unsere Zusammenarbeit dauerte, desto begreiflicher hätte ich ein Aufgeben seinerseits nachvollziehen können, wozu es aber nie kam. Auch nicht nachdem er nach Berlin umgezogen war um dort Chefarzt der Pädiatrie im Vivantes Klinikum zu werden. Durch die ständige zeitnahe Bearbeitung bzw. Korrektur meiner Arbeit war es uns letztlich möglich in Kontakt zu bleiben und die endgültige Version musste so nur noch marginal ausgearbeitet werden. Dafür bin ich ihm zu großem Dank verpflichtet.

Danken möchte ich ihm auch für das Wecken meines Interesses am Fach Rheumatologie, welches mir auch bei meiner täglichen Stationsarbeit in der Gynäkologie und Geburtshilfe zum Teil begegnet und mir dann ein Schmunzeln abverlangt.

Ich danke Frau Dr. Imme Haubitz, die zu jeder Zeit versuchte, die für mich ansonsten schwierig zu begreifende Statistik nahe zu bringen und so die korrekte Darstellung unserer gewonnenen Daten in Tabellen und Grafiken zu ermöglichen. Auch in unzähligen Telefonaten ermöglichte sie den Erfolg der vorliegenden Arbeit.

Vielen Dank auch Herrn Prof. Bargou für die Übernahme des Korreferates.

Mein Dank gilt ebenso dem Personal der Poliklinik, das über einen geraumen Zeitraum meine Anwesenheit dulden und mich zum Teil auch unterstützen musste um die benötigten Akten durchsehen zu können. Nie kam das Gefühl auf unerwünscht zu sein: Dafür herzlichen Dank.

Zu guter Letzt möchte ich meinem Ehemann, meiner Familie, meinen guten Freunden und meinem Schöpfer danken. Sie alle haben mich immer unterstützt und angehalten, nicht „die Flinte ins Korn“ zu werfen. Dabei war jedoch zu jedem Zeitpunkt klar, dass ein vorhandener oder eben nicht vorhandener Titel

keinen Unterschied in unserer Beziehung zueinander machen wird. Dafür seid alle lieb umarmt.

Curriculum vitae

von Anne Eva Wörner, geborene Lenz
geb. 17.02.1982 in Backnang

Eltern: Dipl. Ing. Sigmund Lenz
Renate Lenz, geb. Dill, Erzieherin, z. Zt. Pfarrsekretärin

Ehemann: Ralf Wörner, Versicherungsfachwirt

Schulbildung: 1988 – 1992 Grund- und Hauptschule Großaspach
1992 – 1998 Max-Eyth-Realschule Backnang
1998 – 2001 Maria-Merian-Schule Waiblingen
2001 Erlangung der allgemeinen Hochschulreife

Studium: 4/2002 – 5/2008 Studium der Humanmedizin an der
Bayerischen Julius-Maximilians-
Universität Würzburg
17.03.2004 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
27.05.2008 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Ärztin: seit 15.09.2008 Krankenhaus Bietigheim, Regionale
Kliniken Holding, Abteilung für Gynäko-
logie und Geburtshilfe

Steinheim, November 2012

Anne Eva Wörner