

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
– Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. H. Omran –

Wachstumsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen  
mit Systemischer juveniler idiopathischer Arthritis -  
Einfluss von Krankheitsaktivität und Glukocortikoid-Therapie

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur  
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms Universität Münster

vorgelegt von  
Kathrin Machon  
aus Laurahütte/Polen

2010

Gedruckt mit freundlicher Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. med. Michael Frosch
2. Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. med. Heidemarie Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 1. September 2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Omran  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Frosch  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. H. Becker

## **Zusammenfassung**

Wachstumsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen mit Systemischer juveniler idiopathischer Arthritis - Einfluss von Krankheitsaktivität und Glukocortikoid-Therapie

von Kathrin Machon

Die vorliegende Arbeit untersucht die Einflüsse von Glukocortikoid-(GC)-Langzeittherapie und Krankheitsaktivität der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) auf die Wachstumsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen.

**Methode:** In einer retrospektiven Untersuchung an 14 Patienten mit SJIA, Alter bei Erstmanifestation von 1-14 Jahren über eine mittlere Beobachtungszeit von 5 Jahren, werden Parameter der klinischen und laborchemischen Krankheitsaktivität sowie die durchschnittliche Dosis der Prednisolon-Therapie in 3-Monats-Intervallen erfasst und mit der Änderung der Wachstums-geschwindigkeit korreliert. Darüber hinaus wird die Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit anhand der Einzelverläufe im Langzeitverlauf der Erkrankung untersucht.

**Ergebnisse:** Bei sieben von vierzehn Kindern zeigt sich im gesamten Beobachtungszeitraum der SJIA eine Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit im Vergleich zu Gleichaltrigen. Bei 3 Kindern liegt am Ende der Untersuchungszeit per Definition (HSDS < -2) ein Kleinwuchs vor. In der Korrelationsanalyse hat die Höhe der oralen Glukocortikoid-Dosis den stärksten Einfluss auf die Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit (-0,46), eine geringere Korrelation besteht für die laborchemischen Entzündungsparameter: CRP-Wert (-0,37) und Leukozytenzahl (-0,36), für die klinischen Parameter wie Anzahl aktiver Gelenke findet sich keine signifikante Korrelation mit dem Wachstumsverlauf. Die orale Prednisolon-Dosis, ab der eine signifikante Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit nachzuweisen ist, liegt bei  $\geq 0,3\text{mg/kg}$  Körpergewicht und Tag.

**Schlussfolgerung:** Die orale Prednisolon-Dosis der hier untersuchten Patienten hat einen stärkeren Einfluss auf die Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit als klinische oder laborchemische Parameter der SJIA.

**Tag der mündlichen Prüfung:** 01.09.2010

## **Inhalt**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>ABKÜRZUNGEN</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>SYSTEMISCHE JUVENILE IDIOPATHISCHE ARTHRITIS (SJIA)</b>	<b>10</b>
3.1	Definition, Klassifikation, Häufigkeit	10
3.2	Ätiologie, Pathomechanismus	11
3.3	Klinische Manifestationen	13
3.4	Extraartikuläre Manifestationen	16
3.5	Sekundärkomplikationen	17
3.6	Diagnose	20
3.7	Therapie	21
3.8	Prognose	24
<b>4</b>	<b>PATIENTEN UND METHODIK</b>	<b>26</b>
4.1	Methodik der Analyse	26
4.2	Patienten	29
4.3	Parameter und Datenerfassung	31
4.4	Statistische und individuelle Auswertung	35
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE UND FRAGESTELLUNGEN</b>	<b>38</b>
5.1	Wachstumsgeschwindigkeit und Basisauswertung	38
5.2	Wachstumsgeschwindigkeit und Korrelation mit klinischen und laborchemischen Entzündungsparametern sowie Therapie	44

5.3	Wachstumsgeschwindigkeit und Regressionsanalyse	48
5.4	Wachstumsgeschwindigkeit am Beispiel der Einzelverläufe	49
5.5	Wachstumsgeschwindigkeit und Grenzdosis der mittleren Glukocortikoiddosis	63
<b>6</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>65</b>
6.1	Zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse im Hinblick auf die ursprünglichen Fragestellungen	65
6.2	Diskussion der Methodik	67
6.3	Diskussion der Ergebnisse	70
6.4	Schlussfolgerungen und Ausblick	82
<b>7</b>	<b>TABELLEN/ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>85</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>87</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>93</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>95</b>
<b>11</b>	<b>ANHANG</b>	<b>97</b>
11.1	Originaltabellen von 14 Patienten	I-XVI

## 1 Einleitung

Das altersentsprechende Wachstum besitzt im Kindes- und Jugendalter eine besondere Bedeutung. Es wird als Kriterium von Gesundheit und als Maß einer altersentsprechenden Entwicklung betrachtet. Es bestimmt als für jeden sichtbares Körpermerkmal das Körperbild und die psychosoziale Wahrnehmung, sowohl bei den Eltern, der Umgebung wie beispielsweise der sogenannten peer group, sowie selbstverständlich auch die eigene Wahrnehmung bei älteren Kindern und Jugendlichen.

Deshalb besitzen Störungen des Wachstums einen großen Einfluss auf Gesundheits- und Krankheitserleben und die psychoemotionale Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen.

Störungen des Wachstums sind nicht nur bei genetischen und endokrinen Erkrankungen, sondern bei zahlreichen chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter zu beobachten. Sowohl gastrointestinale, zentrale, cardio-pulmonale, renale, metabolische, immunologische und chronisch entzündliche Erkrankungen können Ursache von Wachstumsstörungen sein. Dabei können sowohl primäre Störungen der Organentwicklung wie sekundäre, beispielsweise metabolische oder nutritive Faktoren oder Sekundärkomplikationen wie Anämie bestimmend sein für Ursache und Ausmaß der Wachstumsstörung. Daneben ist zu berücksichtigen, dass das Wachstum als longitudina-

ler, zeitabhängiger Entwicklungsprozess aufgefasst werden muss, wobei sich Phasen verminderter, altersentsprechender wie überproportionaler (sogenannter Aufhol-) Entwicklung abwechseln können. Untersuchungen zur Wachstumsentwicklung müssen deshalb alle diese Einflussfaktoren berücksichtigen.

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die in verschiedenen Verlaufsformen während des gesamten Kindes- und Jugendalters in Erscheinung treten kann. Erkrankungsdauer und Erkrankungsaktivität, lokale wie systemische Entzündung, können erheblich variieren. Hervorzuheben ist hier insbesondere die systemische Verlaufsform der juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA). Sie manifestiert sich bereits bei Erkrankungsbeginn mit massiver systemischer Entzündung, rezidivierenden Fieberschüben und meist starker Allgemeinbeeinträchtigung, so dass vor Auftreten der Arthritiden die SJIA an ein septisches Krankheitsbild erinnert. Die Neigung zu Chronizität und rezidivierender hoher Entzündungsaktivität ist Ursache zahlreicher Sekundärkomplikationen. Deshalb ist bei dieser Verlaufsform der JIA auch am stärksten mit dem Risiko der Kleinwuchsentwicklung zu rechnen. Neben den JIA-typischen Sekundärkomplikationen am Bewegungsapparat wie Bewegungseinschränkung ist der Kleinwuchs bei SJIA ein wesentliches Kriterium für das Krankheitserleben, insbesondere im Jugendalter.

Neben der krankheitsimmanenten Entzündung der SJIA sind auch therapeutische Faktoren mitbestimmend für das Risiko der Kleinwuchsentwicklung bei dieser rheumatischen Systemerkrankung des Kindes- und Jugendalters. Die extreme Stimulation insbesondere des angeborenen Abwehrsystems, kennzeichnend für die SJIA, führt dazu, dass herkömmliche Immunsuppressiva wie Methotrexat und Antagonisten für Tumornekrose-Faktor alpha (TNF-Blocker) bei SJIA Patienten wesentlich weniger Effektivität besitzen als bei anderen Verlaufsformen der JIA. Deshalb spielt bisher die Therapie mit systemischen Glukocortikoiden eine wesentliche Rolle in der Behandlung der SJIA, sowohl in der Initialphase als auch in der Langzeitbehandlung. Teilweise werden deshalb hohe Dosen von Glukocortikoiden über unterschiedlich lange Zeiträume eingesetzt. Feste Therapieregime existieren bis heute nicht. Der Einsatz von konventionellen Antirheumatika, einzeln oder in Kombination, und die Anwendung neuerer Biologica oder experimenteller Behandlungsverfahren wie die autologe Stammzelltransplantation werden in unterschiedlichen Zentren verschieden praktiziert. Hinzu kommen eine insbesondere in den vergangenen Jahren immer größere Entwicklung und Verwendung neuer Antientzündlicher Medikamente.

Zum Einen wird allgemein angenommen, dass die persistierende systemische Entzündung bei SJIA Ursache einer bleibenden

Wachstumsstörung mit sekundärem Kleinwuchs ist. Zum Anderen ist insbesondere für die langfristige Behandlung mit Glukocortikoiden der hemmende Einfluss auf das Wachstum gut bekannt. Trotzdem sind keine umfassenden Daten longitudinaler Verläufe einer ausreichend großen Patientengruppe mit SJIA publiziert, bei denen der Einfluss von Parametern der Krankheitsaktivität oder unterschiedlicher Behandlungsregime auf den Wachstumsverlauf korreliert wurden. Ob hier speziellen Parametern der Krankheitsaktivität besondere Bedeutung zukommt oder der Einfluss der systemischen Prednisolondosis in der Dauertherapie entscheidender ist, ist nicht bekannt. Andererseits mehren sich die Publikationen zum Einsatz von Wachstumshormon bei Patienten mit SJIA, ohne eindeutige Indikationskriterien und langfristige Effekte zu kennen.

Zielsetzung dieser Dissertationsarbeit ist es deshalb zu prüfen welche Bedeutung der Entzündungsaktivität als auch der Glukocortikoidtherapie auf die Wachstumsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen mit SJIA zukommt.

Bei 14 Patienten mit SJIA, die am Universitätsklinikum Münster in der Pädiatrischen Rheumatologie der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin über Jahre regelmäßig behandelt wurden, konnte die Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit in 3-Monatsintervallen vom Erkrankungsbeginn bis zum Beobachtungsende retrospektiv nachverfolgt werden.

Durch diese Bestimmungsmethode konnte eine Auswertung und Korrelation aller vorliegenden Daten unabhängig von Alter und Geschlecht erfolgen. Durch die gleichzeitige Erfassung von relevanten Parametern zur Krankheitsaktivität und Therapie, sollten folgende Fragestellungen geprüft werden:

1. Welche Korrelation besteht von Parametern der Krankheitsaktivität bei SJIA auf die Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit?
2. Welchen Einfluss hat die Glukocortikoiddosis auf die Wachstumsgeschwindigkeit?
3. Besteht ein Einfluss durch die Behandlung mit anderen Immunsuppressiva / Antirheumatika?
4. Existiert eine Grenzdosis in der Glukocortikoidtherapie bei der keine Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit zu beobachten ist?
5. Welche Faktoren haben größeren Einfluss auf die Wachstumsminde- rung, Parameter der Krankheitsaktivität oder die Glukocortikoiddosis?
6. Wie ist der langfristige Einfluss auf die Wachstumsentwicklung zu beurteilen:
  - 6.1 Ist eine Aufholentwicklung oder Kompensation des Wachs-

tums auf die ursprüngliche Körperhöhenpercentile (vor Erkrankungsbeginn) möglich?

6.2 Wie viele Patienten zeigen zum Ende des Beobachtungszeitraums einen Kleinwuchs?

7. Ergeben sich aus diesen Ergebnissen Konsequenzen für das zukünftige Monitoring und Therapieregime bei Patienten mit SJIA?

Diese Analyse soll Grundlage sein für ein zukünftige Verbesserung des Erkrankungs- Monitoring und die Entwicklung von Behandlungs-Strategien bei Patienten mit SJIA, zur gezielten Vermeidung langfristiger Belastungsfaktoren wie der Kleinwuchsentwicklung.

## 2 Abkürzungen

BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
Delta-HSDS	Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit, Differenz zweier aus Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten errechneter HSDS eines Kindes
GC	Glukocortikoide
HSDS	Height Standard Deviation Score, Formel siehe S.32
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
Mean	Mittelwert
MTX	Methotrexat
NAJ	Number of active joints
SAA-Amyloid	Serum-Amyloid-A-Protein
SAS	Statistical Analysis System
SDS	Standard Deviation Score
SJIA	Systemische juvenile idiopathische Arthritis
Std Dev	Standardabweichung
TNF- $\alpha$ -Blocker	Tumor-Nekrose-alpha-Blocker

### **3 Systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA)**

#### 3.1 Definition, Klassifikation, Häufigkeit

Die systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA) ist eine Verlaufsform der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) und wird durch folgende Trias charakterisiert, Petty et al. (1979):

- rezidivierende Fieberschübe
- typischer Hautausschlag
- Arthritis

Sie wird synonym nach dem englischen Kinderarzt George Frederic Still auch Morbus Still genannt. Dieser beschrieb im Jahr 1897 erstmalig das gleichzeitige Auftreten von sowohl systemischen wie auch artikulären Symptomen an insgesamt 12 Kindern und grenzte diese rheumatische Systemerkrankung von den übrigen isolierten rheumatischen Gelenkerkrankungen ab, Still et al. (1897/1978). Dadurch wurde eine neue Verlaufsform der juvenilen idiopathischen Arthritis nämlich die systemische Form definiert. Zu den übrigen Formen zählen: frühkindliche Oligoarthritis, extended Oligoarthritis, Rheumafaktor-positive und -negative Polyarthritis, Enthesitis assoziierte Arthritis und Psoriasisarthritis.

Die aktuellen Klassifikationskriterien der SJIA (Durban 1997 und Edmonton 2001) fordern für die Diagnosesicherung neben der Arthritis und dem rezidivierenden Fieber mindestens eines der vier systemischen Symptome: transienter Hautausschlag, eine generalisierte Lymphadenopathie, eine Hepato- oder Splenomegalie oder eine Serositis, Petty et al. (1998 und 2004).

Von allen Kindern mit juveniler, idiopathischer Arthritis erkranken 11%-20% an der systemischen Verlaufsform. Eine Erstmanifestation im Erwachsenenalter tritt nur in Einzelfällen als adult-onset Still's disease auf. Ein prädisponierendes Alter der SJIA im Kindes- und Jugendalter, wie häufig bei den übrigen Formen der JIA, wird nicht beobachtet. Jungen erkranken genauso oft wie Mädchen, Woo et al. (1998 und 2006).

### 3.2 Ätiologie, Pathomechanismus

Die Ätiologie der systemischen, juvenilen, idiopathischen Arthritis ist bis heute noch nicht ausreichend geklärt.

Die bisherigen Beobachtungen und Untersuchungen lassen jedoch erkennen, dass für die Pathogenese der Erkrankung die unkontrollierte Aktivierung des angeborenen Abwehrsystems eine wesentliche Rolle spielt, Frosch et al. (2003, 2008 und 2009). Dabei kommt es zu einer proinflammatorischen Aktivie-

rung der Granulo- und Monozyten sowie frühen Differenzierungsformen der Makrophagen.

Im Gegensatz zu anderen rheumatischen Systemerkrankungen fehlen deshalb bei der SJIA typische T- und B-Zell-abhängige Autoimmunreaktionen. Autoantikörper wie zum Beispiel Rheumafaktoren oder antinukleäre Antikörper finden wir nicht bei SJIA Patienten.

Die aktivierten Granulo- und Monozyten sezernieren bei Kindern mit SJIA vermehrt, je nach Krankheitsaktivität, die proinflammatorischen Zytokine: Interleukin 1 und Interleukin 6, Pascual et al. (2005), De Benedetti et. al (1997). So induziert das Serum von SJIA-Patienten die Transkription von Genen des angeborenen Abwehrsystems, einschließlich IL 1 in mononukleären Zellen des peripheren Blutes, Pascual et al. (2005). IL 6 ist in erhöhter Konzentration in der Synovialflüssigkeit von Kindern mit SJIA zu finden, De Benedetti et al. (1997).

Neben der Aktivierung des angeborenen Abwehrsystems kommt es ebenfalls zur Aktivierung des vaskulären Endothels und des Hautepithels mit Expression von S 100 Proteinen. Dabei kommt es zur Bildung eines Infiltrats aus neutrophilen Granulozyten und Monozyten, Frosch et al. (2003 und 2005). Die S 100 Proteine sind calcium-bindende Proteine, sie werden

in Phagozyten gebildet und anschließend, abhängig von der Krankheitsaktivität, sezerniert.

Die erhöhte Sekretion von S 100 Proteinen als Zeichen der Aktivierung des phagozytären Systems ist typisch für die systemische Form der JIA und kann daher wegweisend bei der Diagnosestellung sein. Die signifikant höhere Expression von MRP8/MRP14 (synonym: S100A8/S100A9) bei akutem Krankheitsverlauf der SJIA gegenüber Kindern mit systemischen Infektionen oder anderen rheumatischen Gelenk- und Systemerkrankungen konnte belegt werden. Dieser Parameter kann also in der frühen Differenzialdiagnose bei Kindern mit Fieber unklarer Genese vor Auftreten der krankheitstypischen Arthritis als auch bei Kindern mit Rezidiv (versus Infektionskomplikation) klinisch diagnostisch genutzt werden, Frosch et al. (2003 und 2009).

### 3.3 Klinische Manifestationen

Die SJIA beginnt häufig unter dem Bild des unklaren Fiebers, da die Arthritis erst Wochen oder Monate später auftreten kann. Differentialdiagnostisch muss primär eine infektiöse oder maligne Erkrankung ausgeschlossen werden, sekundär weitere rheumatische und autoimmune System- oder Organerkrankung wie zum Beispiel die Sarkoidose oder der Lupus

erythematodes. Die Abgrenzung zu anderen Formen der JIA ist einfacher, da diese fieberfrei verlaufen.

Das **rezidivierende Fieber** bis über 39°C, als erstes wichtiges klinisches Zeichen, tritt in der Regel ein oder zweimal am Tag in Erscheinung und zeigt keine oder eine geringe Reaktion auf die üblichen zur Fiebersenkung verwendeten Medikamente wie Paracetamol, Metamizol oder nichtsteroidale Antiphlogistika, zudem ist es antibiotikaresistent. Es kann typischerweise erst durch die Gabe von Steroiden gesenkt werden.

Das zweite klinische Zeichen der SJIA ist das **typische Hautexanthem**, auch „rash“ genannt. Es kann bereits mit den ersten Fieberschüben auftreten, aber auch später im akuten Rezidiv. Das Hautexanthem ist lachsfarben, fleckförmig, juckt nicht und tritt am häufigsten am Stamm und den proximalen Extremitäten auf. Oft ist es nur im Fieberschub vorhanden. Das Exanthem bildet sich in der Regel vollständig zurück, nachdem das Fieber abgeklungen ist und hinterlässt, im Gegensatz zu anderen rheumatischen, systemischen Erkrankungen, auch nach langjährigen, chronischen Verläufen keine chronisch-strukturelle Hautveränderungen. An den nicht sichtbar betroffenen Hautarealen kann typischerweise das Köbner- Phänomen ausgelöst werden. Histologisch lässt sich eine perivaskuläre Infiltration von Neutrophilen in der Subkutis und immunhistologisch eine

Aktivierung des Epithels mit Expression von S100A8/S100A9 nachweisen Frosch et al (2005).

Die **Arthritis** ist das dritte klinische Zeichen der SJIA. Sie kann, wie oben bereits erwähnt, Wochen oder sogar Monate nach Auftreten des Fiebers beginnen. Dies erschwert die Diagnosestellung in der Frühphase der Erkrankung, zumal die Klassifikationskriterien der SJIA die Arthritis neben dem remittierenden Fieber fordern. Ohne Nachweis einer synovialen Entzündung ist die Diagnose einer SJIA nicht gesichert.

Zur Beginn der Erkrankung sehen wir meist eine oligoartikuläre und asymmetrische Arthritis. Im weiteren Verlauf, insbesondere bei chronisch rezidivierender oder persistierender Entzündungsaktivität entwickelt sich bei vielen Kindern eine symmetrische Polyarthrit. Es können kleine und große Gelenke betroffen sein. In der Frühphase sind die prädisponierenden Gelenke: die cervikale Wirbelsäule, die Handgelenke und die Fußwurzel- und Sprunggelenke. Im Spätstadium, nach langjährigem Verlauf sind vor allem die Schulter-, Hüfte- und Kniegelenke betroffen. Bei chronisch persistierender Krankheitsaktivität droht eine Gelenkdestruktion, die letztendlich zur Immobilisation führt. Die Trias aus rezidivierendem Fieber, einem transienten Hautausschlag und einer Arthritis stellen die drei Hauptmanifestationen der SJIA dar.

### 3.4 Extraartikuläre Manifestationen

Die persistierende Entzündungsaktivität des angeborenen Immunsystems führt zu den bekannten systemischen Befunden wie: Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie oder Anämie. Sie sind oft nach mehrwöchigem Krankheitsverlauf vor allem in der Frühphase der Erkrankung deutlich, können aber ebenso im Rezidiv, wenn auch nicht so stark ausgeprägt, in Erscheinung treten. Zu weiteren extraartikulären Manifestationen zählen die Serositiden in Form von Pleuritis, Perikarditis oder Peritonitis und die rheumatische Myokarditis, die zwar sehr selten bei der SJIA vorkommt, dann aber als dilatative Kardiomyopathie verläuft. Charakteristisch für diese Komplikationen ist, dass sie gut auf die systemische Gabe von Glukocortikoiden ansprechen. Diese sollten daher frühzeitig eingesetzt werden, um schwerwiegende und bleibende Folgeschäden zu vermeiden.

Eine Augenbeteiligung mit Uveitis wie bei anderen rheumatischen Verlaufsformen der JIA ist bei der SJIA sehr selten zu beobachten (<1%). Ähnlich verhält es sich mit Manifestationen an Organen wie Lunge, Darm, ZNS oder der Niere. Sie sind in der Regel eher auf die langjährige medikamentöse Therapie oder Infektionskomplikationen zurückzuführen.

Eine wichtige Komplikation stellt die sekundäre Amyloidose dar. Sie äußert sich in einer Störung der glomerulären Nierenfunktion und ist Folge einer pathologischen Speicherung von SAA-Amyloid der Gefäße bei chronischer Krankheitsaktivität. Eine Proteinurie kann als erstes Zeichen einer beginnenden Amyloidablagerung gewertet werden, daher ist eine regelmäßige Untersuchung des Urins sinnvoll.

### 3.5 Sekundärkomplikationen

Zu den Sekundärkomplikationen einer SJIA zählen: Gelenkdestruktionen, Kleinwuchs, Infektionen, Anämie, Amyloidose und Makrophagen- Aktivierungssyndrom, Woo et al. (1998 und 2006).

Diese Komplikationen treten insbesondere nach langjährigem Verlauf bei chronisch rezidivierender oder persistierender Krankheitsaktivität auf.

Die Gelenkdestruktionen betreffen am häufigsten die Halswirbelsäule, die Schulter und die Hüften. Sie führen letztendlich zur Immobilisation des Patienten. Ihre Vermeidung ist für den Verlauf und die Prognose der SJIA entscheidend. Die Entwicklung einer Ankylose der Dornfortsätze der HWS kann eine Intubation bei operativen Eingriffen unmöglich machen und stellt ein hohes Risiko dar. Eine weitere sekundäre Komplikation stellt die verminderte Wachstumsgeschwindigkeit dar. Sie steht

im Mittelpunkt der Fragestellung dieser Arbeit, so dass auf sie ganz speziell in den folgenden Kapiteln eingegangen wird.

Eine Anämie ist eine häufige Begleiterscheinung von chronisch entzündlichen Systemerkrankungen, zu denen die systemische juvenile idiopathische Arthritis zählt. Es handelt sich dabei um eine hyporegeneratorische Anämie, die Erythropoese ist durch eine chronische Aktivierung des angeborenen Abwehrsystems gestört. Andere Zellreihen werden im Sinne von Granulo- und Thrombozytose durch die gleiche Aktivierung ebenfalls betroffen.

Infektiöse Erkrankungen als Komplikationen unter Immunsuppressiva, spielen während des gesamten Verlaufs einer SJIA eine sehr wichtige Rolle. Das hohe Fieber wie auch die laborchemischen Veränderungen lassen eine eindeutige differentialdiagnostische Klärung zwischen Rezidiv der SJIA und Infektionserkrankung oft klinisch nicht eindeutig zu. Eine erweiterte klinische und mikrobiologische Überwachung ist deshalb in dieser Situation unerlässlich.

Eine weitere sekundäre Komplikation der SJIA ist das Makrophagen-Aktivierungssyndrom. Es tritt nicht selten im Rahmen von fieberhaften, viralen Infektionen auf und stellt sich als unkontrollierte Aktivierung der Phagozyten dar. Es bewirkt sowohl im Blut wie auch im Knochenmark eine Phagozytose der eige-

nen Blutzellen insbesondere der Granulo- und Thrombozyten. Der Nachweis erfolgt mikroskopisch im Blut- oder Knochenmarkausstrich. Die Folge ist eine isolierte oder kombinierte Zytopenie mit signifikant erhöhter Ferritinkonzentration über 1000 U/L. Eine Leberbeteiligung mit Transaminasenanstieg kann ebenfalls hinzukommen. Das Makrophagen-Aktivierungssyndrom ist eine lebensbedrohliche Komplikation und soll auch durch Medikamente wie Methotrexat oder Sulfasalazin ausgelöst werden können, Ravelli et al. (2002). Die Amyloidose stellt eine weitere lebensbedrohliche Sekundärkomplikation dar. Sie ist allerdings heutzutage erfreulicherweise durch eine verbesserte Therapie in den Hintergrund getreten. Als eine Proteinspeicherkrankheit kommt sie vor allem bei Erkrankungen mit einer Aktivierung des angeborenen Abwehrsystems (aktive Tuberkulose, maligne Erkrankungen, periodische Fiebersyndrome) vor, zu denen die SJIA ebenfalls zählt. Die Amyloidablagerungen an den Gefäßwänden können sich an unterschiedlichen Organen wie Niere, Darm, Gefäße, Herz durch eine gestörte Funktion bemerkbar machen. An den Nieren ruft sie eine Störung der Filterfunktion der Glomerula hervor, die eine pathologische Proteinurie mit Entwicklung eines nephrotischen Syndroms zur Folge hat, zur terminalen Niereninsuffizienz führen kann und die Prognose einer SJIA damit erheblich verschlechtert.

Andere Sekundärkomplikationen werden in erster Linie durch die intensive, medikamentöse Therapie der SJIA bedingt.

Bei der Glukocortikoidtherapie sind an erster Stelle das Cushing-Syndrom, nach längerer Einnahme, das höhere Infektionsrisiko und die verminderte Wachstumsgeschwindigkeit zu nennen. Die langwirksamen Antirheumatika und die Immunsuppressiva stellen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Infektionsanfälligkeit dar. Die Alkylantien können eine Infertilität oder eine mäßige Erkrankung auslösen. Die Nebenwirkungen der neuen Medikamente wie die der Zytokinantagonisten sind bis jetzt nur bei vergleichsweise kleinen Patientenkollektiven dokumentiert, Langzeiterfahrungen existieren noch nicht.

### 3.6 Diagnose

Die Diagnosestellung einer SIJA ist insbesondere in den ersten Wochen bis Monaten der Erkrankung, vor dem Auftreten einer Arthritis, eine besondere Herausforderung. Es kommen in dieser Situation differentialdiagnostisch alle Erkrankungen mit Fieber unklarer Genese in Betracht. Die klinischen und üblichen laborchemischen Parameter sind unspezifisch und helfen nur im begrenzten Maße. Sie dienen in erster Linie der Therapieüberwachung nach Diagnosestellung. Trotzdem ist eine frühe Diagnosestellung unerlässlich, da die antientzündliche Therapie so früh wie möglich begonnen werden sollte, um schwerwie-

gende Komplikationen und Folgeerscheinungen zu verhindern. Sie besteht in der Regel an erster Stelle aus einer langfristigen Gabe von systemischen Glukocortikoiden. Bedeutsam ist deshalb der differenzialdiagnostische Ausschluss infektiöser und maligner Erkrankungen. Hier könnte in Zukunft die Bestimmung der S-100 Proteine, S100 A8/A9 und A12, im Serum der Patienten zur Frühdiagnose und Rezidiverkennung beitragen. Diese sind, im Gegensatz zu Patienten mit Infektionen und malignen Erkrankungen, bei Kindern mit SJIA signifikant erhöht, Frosch et al. (2009), Wittkowski et al. (2008).

### 3.7 Therapie

Bei der Therapie der SJIA steht die medikamentöse Therapie an erster Stelle. Es handelt sich dabei um eine symptomatische, antientzündliche Therapie, da die Ätiologie weiterhin nicht ausreichend geklärt ist. Eine effiziente Beherrschung der systemischen und lokalen Entzündungsaktivität ist hier das primäre Ziel. Hierzu werden besonders zu Beginn der Erkrankung wie im Rezidiv, die Glukocortikoide (GC) systemisch eingesetzt. Sie sollen die klinischen Entzündungsmanifestationen der SJIA unterdrücken und eine Remission der Erkrankung induzieren. Dazu muss die GC-Therapie initial hochdosiert werden. In der Regel wird entweder eine orale Therapie mit Prednisolon, 2mg/kgKG/d in 3 Einzeldosen oder eine intravenöse Behandlung mit Methylprednisolon-Pulsen 10-20mg/kg/KG/d, maximal

1g über 3d, durchgeführt. Anschließend wird eine kontinuierliche Reduktion unter die so genannte Cushingschwelle angestrebt. Die Cushingschwelle beschreibt eine Glukocortikoiddosis, ab der bei einer Langzeitbehandlung die typischen Symptome eines Morbus Cushing wie Vollmondgesicht und Stammfettsucht in Erscheinung treten.

Erst nach mehrmonatiger klinischer Remission der SJIA ist eine Therapiereduktion oder - Beendigung sinnvoll. Vielfach kommt es jedoch in der Phase der Therapiereduktion mit GC zur Reaktivierung der SJIA, weshalb dann eine kombinierte antientzündliche Therapie eingesetzt wird, um GC-Langzeitkomplikationen zu minimieren. Zur Lokalthherapie an den Gelenken können auch intraartikuläre Injektionen von Steroiden verwendet werden, vorausgesetzt die systemische Entzündungsaktivität ist weitgehend supprimiert.

Falls durch die GC-Therapie keine Vollremission erreicht werden kann, muss eine Kombinationstherapie mit einem langwirksamen Antirheumatikum erfolgen, Medikament der ersten Wahl ist Methotrexat (MTX). Die früheren langwirksamen Antirheumatika wie D-Penicillamin oder Goldsalze finden heutzutage aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen keine Verwendung. Methotrexat wird oral in einer Dosis von 10-20mg/m<sup>2</sup>(KOF) Kör-

peroberfläche pro Woche verabreicht. Diese Kombinationstherapie stellt eine gängige Therapie der SJIA dar.

Sollte die oben genannte Kombinationstherapie die chronisch rezidivierende oder persistierende Krankheitsaktivität nicht unterdrücken können, muss auf weitere Immunsuppressiva wie Azathioprin, Cyclosporin A oder Leflunomid zurückgegriffen werden. Diese Medikamente haben gemeinsam, dass bisher keine kontrollierten Studien in der Behandlung der SJIA existieren. Sie werden daher individuell, beim Versagen der Standardtherapie, eingesetzt. Das Ziel einer solchen Kombinationstherapie ist neben der suffizienten Behandlung der Krankheitsaktivität auch die Langzeit-GC-Therapie soweit wie möglich zu reduzieren (unter die individuelle sogenannte Cushingschwelle), um damit die bekannten Langzeitfolgen einer Steroidtherapie zu minimieren. Da bei einem großen Teil der Patienten mit SJIA trotz unterschiedlicher Kombinationstherapie eine persistierende Krankheitsaktivität zu beobachten ist, wurden in den letzten Jahren auch bei dieser Systemerkrankung verstärkt medikamentöse Alternativen durch den Einsatz von sogenannten Biologica, in erster Linie Zytokin- oder Rezeptor-Antagonisten, herangezogen.

Als erstes Medikament dieser Gruppe wurde der Tumornekrose-Faktor-alpha-Blocker (TNF- $\alpha$ -Blocker) Etanercept zur

Behandlung der SJIA eingesetzt. Er wird primär bei Verläufen mit chronisch persistierender Entzündungsaktivität eingesetzt, wenn die Kombination: GC plus MTX unzureichend ist. In dieser Gruppe konnte nur in etwa 30% der Patienten ein positiver Einfluss auf die Entzündungsaktivität beobachtet werden, Horneff et al. (2004). In den therapieresistenten Fällen wird seit einigen Jahren der Interleukin-1-Antagonist mit gutem Erfolg eingesetzt, Pascual et al. (2005). Alternativ kommt in diesen Fällen auch der Interleukin-6-Antagonist Tocilizumab zum Einsatz, Yakota et al. (2003 und 2005).

Die medikamentöse Therapie zur Vermeidung langfristiger Bewegungs- und Funktionseinschränkungen wird durch die Physio- und Ergotherapie ergänzt. Ebenso die psychosoziale Entwicklung des Kindes sollte im Gesamtkonzept die notwendige Unterstützung finden, da die Erkrankung mit erheblichen Belastungen sowohl für das Kind als auch für die ganze Familie verbunden sein kann.

### 3.8 Prognose

Die derzeitige, sogenannte konventionelle, Therapie der SJIA erreicht bei ca. 50% der erkrankten Patienten eine Remission, in der langfristig die antientzündliche Therapie reduziert und schließlich auch beendet werden kann. Für diese Gruppe der Patienten können wir von einer günstigen Prognose ausgehen.

Bei den Patienten mit chronischer Krankheitsaktivität stellt die SJIA ein hohes Risiko mit zahlreichen Langzeitkomplikationen dar. Bedeutsam sind chronische, funktionelle Schäden an den Gelenken, die häufig zu einer Immobilisation führen. Daneben stellt die sekundäre Amyloidose eine seltene aber prognostisch ungünstige Komplikation im Verlauf der SJIA, mit dem Risiko einer chronischen Niereninsuffizienz, dar. Die verminderte Wachstumsgeschwindigkeit ist eine wesentliche, psychisch belastende, Komplikation eines chronisch-persistierenden Verlaufs der SJIA. Insgesamt nimmt die systemische Krankheitsaktivität im Erwachsenenalter in der Regel ab. Grundsätzlich ist eine frühzeitige und langfristige Beherrschung der systemischen Entzündungsaktivität der SJIA ein wesentliches Ziel der Therapie, um die Langzeitfolgen zu minimieren.

Die Mortalität ist bei der systemischen Form der JIA am größten und liegt heutzutage bei ca.1%, Prieur et al. (2001), Woo et al. (2006).

## 4 Patienten und Methodik

### 4.1 Methodik der Analyse

Der ursprüngliche methodische Ansatz dieser Arbeit war es zunächst die Fragestellungen durch den Vergleich verschiedener Patientengruppen hinsichtlich Krankheitsaktivität und des Therapieregimes zu prüfen. Dabei sollte zwischen geringer, mittlerer und hoher Krankheitsaktivität unterschieden werden. Der Vergleich verschiedener Therapieregime, insbesondere der unterschiedlichen Darreichungsform (i.v. Pulse versus orale Therapie) und der Langzeitdosis der Glukocortikoide wie auch anderer Immunsuppressiva sollte so auf die Wachstumsentwicklung untersucht werden.

Im Folgenden wird zunächst auf die von uns gewählte Definition der Krankheitsaktivität näher eingegangen.

Eine milde Krankheitsaktivität beschreibt eine einmalige akute Erkrankung mit Fieberschüben, Vaskulitis und Arthritis mit einer vollständigen Rückbildung der systemischen Entzündung und Arthritis unter Immunsuppression nach der Akutphase. Eine erneute Reaktivierung der Erkrankung ist selten im Abstand von >12 Monaten.

Patienten, die eine mittlere Krankheitsaktivität aufweisen, erfahren nach der Akutphase zunächst eine Rückbildung der Entzündungsparameter und klinischer Symptome, im weiteren Ver-

lauf machen sie eines oder mehrere Rezidive mit systemischer Aktivität und Arthritis durch. Zwischen den Rezidiven erleben diese Kinder eine Remission (kein Fieber, keine Arthritis und keine erhöhten Entzündungsparameter) für 6 oder mehr Monate mit oder ohne Immunsuppression, Steroide können dabei unter 0,2mg/kgKG/d gehalten werden.

Eine hohe Krankheitsaktivität bedeutet, dass die Patienten einen chronischen Verlauf der Erkrankung mit chronisch rezidivierender oder persistierender Entzündung durchmachen. Diese Kinder kommen nicht in eine Remission von 6 oder mehr Monaten oder zeigen eine chronische persistierende Entzündung über mehr als 2 Jahre mit systemischer Aktivität und Polyarthritis.

Bei der ursprünglichen Planung in Zusammenarbeit mehrerer Kliniken sollte eine Zahl von ca. 20 Patienten in jede dieser Gruppen unterschiedlicher Krankheitsaktivität aufgenommen werden. Daneben sollte das unterschiedliche Therapieregime erfasst werden.

Auf diese Weise war ein direkter Vergleich des Einflusses von Krankheitsaktivität und Therapieregime auf die Wachstumsgeschwindigkeit geplant. Eine multizentrische Datenerfassung ließ sich leider nicht verwirklichen, so dass die Untersuchung auf eine kleinere Patientengruppe beschränkt werden musste.

Damit war ein Vergleich verschiedener Patientengruppen hinsichtlich des Einflusses von Krankheitsaktivität und Therapieregime auf das Wachstum nicht möglich.

Deshalb erfolgt in dieser Arbeit kein Gruppenvergleich sondern eine gemeinsame Erfassung der 14 Patienten im Krankheitsverlauf unabhängig von der Krankheitsaktivität und der GC-Dosis pro Zeit und der Therapie mit anderen Immunsuppressiva.

Grundlage für eine gemeinsame Auswertung von 14 Patienten mit SJIA, unabhängig von Alter, Geschlecht und Krankheitsverlauf, ist die Berechnung des **Standard Deviation Scores der gemessenen Körperhöhe (HSDS)** zu jedem Untersuchungszeitpunkt (zur genaueren Definition siehe 4.3.1, Seite 32). Da die Patienten im Langzeitverlauf in etwa 3 monatigen Intervallen zur ambulanten Untersuchung in der Kinderrheumatologischen Sprechstunde vorgestellt werden, wurden 3-Monatsintervalle gewählt, in denen die **Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit (delta- HSDS)** berechnet wurde. Diese konnte dann korreliert werden mit den Angaben zur anti-entzündlichen Therapie, wie beispielsweise die durchschnittliche GC-Dosis, oder Parametern der Krankheitsaktivität, CRP, BSG, Leukozyten, Thrombozyten und Anzahl der aktiven Gelenke. Unterschiedliche Phasen der Krankheitsaktivität und der anti-entzündlichen Therapie konnten auf diese Weise im Lang-

zeitverlauf auf die Veränderungen des Wachstums geprüft werden.

#### 4.2 Patienten

Es wurden 14 Kinder im Alter von 22 Monaten (1Jahr+10 Monate) bis 170 Monaten (14 Jahre+2 Monate) mit SJIA, die die aktuellen Klassifikationskriterien der Erkrankung (Durban 1997 und Edmonton 2001) erfüllen, erfasst (Tabelle 4.1+4.2, Seite 30).

64 % der Kinder waren bei Diagnosestellung zwischen dem dritten und vierten Lebensjahr.

Die Kinder wurden zunächst stationär, später in der Ambulanz für Pädiatrische Rheumatologie an der Universitätsklinik Münster regelmäßig in der Zeit von 1987 bis 2005 untersucht und behandelt. Die Beobachtungszeiträume liegen zwischen 10 Monaten und 13,8 Jahren, durchschnittlich 5,1 Jahre.

Es wurden 6 Jungen und 8 Mädchen untersucht. Bei 3 Mädchen und zwei Jungen konnte ein polyartikulärer Krankheitsverlauf (>5 aktive Gelenke) beobachtet werden, bei einem Jungen waren jeweils genau 5 Gelenke betroffen, bei den übrigen 8 Kindern handelte sich um einen oligoartikulären Verlauf (Anzahl aktiver Gelenke  $\leq 5$ ).

**Tabelle 4-1 Alters- und Geschlechtsverteilung der 14 untersuchten Patienten.**

<b>Alters- und Geschlechtsverteilung</b>				
<b>Alter in Jahren</b>				<b>Total</b>
<b>Anzahl</b>	<b>Jungen</b>		<b>Mädchen</b>	
1	1		1	2
2	4		3	7
3	1		1	2
6	0		1	1
10	0		1	1
14	0		1	1
<b>Gesamt</b>	<b>6</b>		<b>8</b>	<b>14</b>

**Tabelle 4-2 Darstellung des Untersuchungszeitraumes der einzelnen Patienten.**

<b>lfdNr</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter</b>	<b>Untersuchungszeitraum (Jahr +Tag)</b>
1	Junge	2	2+36
2	Mädchen	2	3+101
3	Mädchen	3	1+273
4	Mädchen	2	2+301
5	Junge	2	5+84
6	Junge	2	9+285
7	Junge	3	13+249
8	Junge	1	3+99
9	Mädchen	2	12+57
10	Mädchen	10	8+299
11	Mädchen	6	3+279
12	Mädchen	1	2+253
13	Mädchen	14	0+300
14	Junge	2	1+72

#### 4.3 Parameter und Datenerfassung

Neben dem Alter, dem Geschlecht und dem Erkrankungsbeginn wurden bei der Ersterfassung an allen Untersuchungstagen während der gesamten Behandlungsdauer folgende Parameter erfasst: **Krankheitskriterien der SJIA:** Anzahl der aktiven Gelenke (NAJ: number of active joints = Gelenke mit Schwellung oder Bewegungseinschränkung mit Bewegungs- oder Berührungsschmerz, Giannini et al. (1997), Ruperto et al. (1998)); Fieber ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ ), CRP (C-reaktives Protein mg/dl), BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit in mm n. W./h), Leukozyten- und Thrombozyten-Zahl  $\times 10^3/\mu\text{l}$  im peripheren Blut und Hämoglobin-konzentration. **Allgemeine biometrische Parameter:** Körperhöhe in cm und Gewicht in kg. Therapie der SJIA während des 3 Monatsintervalls: mittlere Dosis der oralen Glukocortikoide (mg/kg KG/d) sowie ggf. die zusätzliche Gabe anderer Immunsuppressiva, zum Beispiel Methotrexat (MTX in  $\text{mg}/\text{m}^2$  Körperoberfläche/Woche).

Es wurden definierte Zeiträume von ca. 3 Monaten in der Zeit von 1987 bis 2005 zur Bestimmung der Änderung der longitudinalen Wachstumsgeschwindigkeit (delta HSDS) gewählt. Insgesamt wurden auf diese Weise 277 Messungen bei 14 Patienten erfasst. Neben der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit (delta HSDS) werden jeweils die definierten Zeiträume mit Angabe des Tages, an dem das jeweilige Intervall

endet, bestimmt. Daneben ist die Dauer der Intervalle durch die Anzahl der Tage und die Körperhöhe in cm am Ende des jeweiligen Intervalls angegeben. Schließlich werden die Durchschnittswerte für die orale Glukocortikoid-Dosis (mg/kg KG/d), MTX (mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Woche), CRP (mg/dl), BSG (mm n. W./h), Leukozyten (x10<sup>3</sup>/μ), Thrombozyten (x10<sup>3</sup>/μl), wie auch Anzahl der aktiven Gelenke für die entsprechenden Zeiträume bestimmt (14 Originaltabellen im Anhang).

Die in der Form erfassten Daten haben als Basisdaten für die folgenden statistischen Berechnungen gedient.

#### 4.3.1 Berechnung der Parameter HSDS und delta-HSDS

Für die statistische Auswertung wurde der **Hight Standard Deviation Score (HSDS)** berechnet, Saha et al. (2004). Dieser Parameter ist die mathematische Voraussetzung für den Vergleich der Wachstumsgeschwindigkeit zwischen verschiedenen Patienten unterschiedlichen Alters und Geschlechts und damit in dieser Arbeit Grundlage für die Korrelationsanalysen.

Der Eintrag der auxiologischen Parameter in eine Perzentilenkurve führt zu einer grafischen Aussage über den Bezug der aktuellen Körperhöhe zur Referenzpopulation, nicht jedoch zu einer arithmetischen. Für einen korrekten Vergleich der unterschiedlichen Wachstumsdaten muss daher ein Wert

verwendet werden, der exakt angibt, um welchen Faktor die gemessene Körperhöhe von der Standardabweichung des arithmetischen Mittelwerts (Normwert) entfernt liegt. Dieser Faktor der Standardabweichung wird als Standard Deviation Score (SDS), für die Körperhöhe Height Standard Deviation Score (HSDS), bezeichnet und wird durch folgende Formel definiert:

$$\mathbf{HSDS} = \frac{KH_x - MW_{KH_{RP_x}}}{SD_{KH_{RP_x}}}$$

(gemessene Körperhöhe [KH] zu einem definierten Zeitpunkt [x=Alter]—Mittelwert der Körperhöhe [MW KH] der entsprechenden Referenzpopulation [RP] zum selben Zeitpunkt [x=Alter] /Standardabweichung der Körperhöhe [SD KH] der entsprechenden Referenzpopulation [RP] zum selben Zeitpunkt [x=Alter])

Mit diesem Parameter lassen sich die unterschiedlichen Körperhöhen von Mädchen und Jungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten und unabhängig vom Ihrem Alter miteinander vergleichen.

Zwei einzelne Körperhöhenmessungen können eine individuelle Aussage über das Wachstumsverhalten eines betroffenen Kindes treffen, hier muss allerdings Alter und Geschlecht immer berücksichtigt werden. Dies ist möglich, wenn bei seriellen Messungen der Körperhöhe eines Kindes die HSDS auf Verän-

derungen zur normalen Alters- und Geschlechtsabhängigen Körperhöhenentwicklung geprüft wird. Dies bedeutet, dass die Differenz zweier aus Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten errechneter HSDS eines Kindes, die Wachstumsgeschwindigkeit in dem durch die beiden Messzeitpunkte definierten Zeitraum angibt. Dabei wird die normwertige, alters- und geschlechtsabhängige Körperhöhenentwicklung als sogenannter 0-Wert angegeben. Dadurch wird ein alters- und geschlechtsunabhängiger Vergleich des Wachstums zwischen verschiedenen Individuen und Zeitintervallen möglich.

Ein positives delta HSDS bedeutet eine gegenüber der alters- und geschlechtsabhängigen „Normalentwicklung“ gesteigerte Wachstumsgeschwindigkeit, negatives delta HSDS eine gegenüber der alters- und geschlechtsabhängigen „Normalentwicklung“ verminderte Wachstumsgeschwindigkeit.

Nachdem die Berechnung der delta HSDS zur Veranschaulichung des longitudinalen Wachstums vorliegt, können alle Intervalle verschiedener Patienten hinsichtlich der Abhängigkeit von den Krankheitsaktivitätsparametern und Therapie (Langzeit-GG-Dosis) miteinander verglichen werden.

#### 4.4 Statistische und individuelle Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgt mit Hilfe von standardisierten Verfahren des SAS (Statistical Analysis System) in Zusammenarbeit mit Frau Dipl. math. Sauerland, Institut für Biomathematik der Universität Münster.

Zunächst erfolgt die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson/ Spearman, um den linearen Zusammenhang der untersuchten Parameter zu bestimmen. Dabei wird insbesondere die gegenseitige Abhängigkeit zwischen der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit und den genannten Parametern zur Krankheitsaktivität und Therapie untersucht. Darüber hinaus werden die Korrelationskoeffizienten sämtlicher Parameter untereinander berechnet. Für die statistische Auswertung der Immunsuppressiva, ausgenommen MTX, war die Anzahl der Kinder zu gering, so dass diese zur Veranschaulichung nur in einer Tabelle zusammengefasst werden konnten (Tabelle 4-3, Seite 36).

Desweiteren wird eine Regressionsanalyse durchgeführt, in der die Abhängigkeit beziehungsweise Unabhängigkeit der einzelnen erfassten Parameter voneinander bezogen auf die Wachstumsgeschwindigkeit geprüft wird.

Außerdem wird der Verlauf der Wachstumsgeschwindigkeit für jeden einzelnen Patienten in Grafiken dargestellt.

**Tabelle 4-3 Zusammenfassung der verabreichten Immunsuppressiva bei 7/14 Kindern.**

	Azathio prin	Etaner cept  TNF- $\alpha$ Blo- cker	Adalim umab  TNF- $\alpha$ Blocker	Anakinra  IL1- Blocker	Cyclo sporin A	Cell cept	Cyclo phosamid
Pat.4	20.4.04- 18.10.04	30.12.04- 10.3.05	11.3.05- 10.5.05	11.5.05- 25.8.05			
Pat. 5	28.2.89- 29.5.92						
Pat. 6	23.6.97- 19.3.98  3.12.99- 3.5.01  24.5.04- 27.7.04	19.9.01-  2.6.02	18.5.04-  4.7.04	5.7.04-  31.10.05	29.9.98-  2.6.02	11.5- 24.5.00  4.5.01- 18.9.01	19.12.03-30.3.04
Pat.7	24.6.92- 23.2.95  20.4.95- 28.12.97			17.10.99- 26.1.03  22.11.04- 27.03.06	17.12.98- 16.10.96		29.12.97- 16.12.98
Pat.9	30.4.98- 13.9.00  8.7.03- 12.12.05						
Pat.10	5.2.97- 19.2.97  16.2.04- 14.3.05	14.3.05					
Pat.12	16.8.90-  11.10.92						
Pat.14	26.9.94-  23.7.95						

Dabei wird die Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit (delta HSDS) auf der Y-Achse gegen die Zeit in Tagen seit Therapiebeginn auf der X-Achse aufgezeigt.

Anhand von Falldarstellungen bei drei Kindern mit unterschiedlicher Krankheitsaktivität der SJIA wird der Langzeitverlauf der Erkrankung und Behandlung beschrieben.

Darüber hinaus erfolgt eine Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Glukocortikoid-Dosis im Niedrig-Dosis-Bereich ( $\leq 0,2\text{mg/kgKG/d}$  versus  $\geq 0,3\text{mg/kgKG/d}$ ). Über den Vergleich dieser Wachstumsentwicklungen soll geklärt werden, ob diese unterschiedlichen GC-Langzeitdosierungen einen unterschiedlichen Einfluss auf das langfristige Wachstum besitzen, bzw. ob eine GC-Grenzdosis ohne relevanten Einfluss auf das Wachstum existiert.

## 5 Ergebnisse und Fragestellungen

### 5.1 Wachstumsgeschwindigkeit und Basisauswertung

Mit delta HSDS wird die Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit beschrieben. Diese wird in 3-Monats-Intervallen über die gesamte Beobachtungszeit bei 14 Patienten berechnet. Insgesamt werden so 277 Beobachtungsintervalle bei 14 Patienten erfasst. Neben der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit (delta HSDS) werden die Parameter Glukocortikoid-Dosis (mg/kg KG/d), MTX-Dosis (mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Woche), CRP mg/dl, BSG mm/h, Leukozyten x10<sup>3</sup>/μl, Thrombozyten x10<sup>3</sup>/μl, wie auch Anzahl der aktiven Gelenke (NAJ) für diese Zeiträume bestimmt.

Die folgenden Tabellen 5.1-5.3 (Seite 39-41) zeigen die Verteilung der Parameter in den Untersuchungszeiträumen und beschreiben die Durchschnittswerte in den 3- Monatsintervallen.

Im Durchschnitt ergibt sich eine Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit in den 3-Monats-Intervallen bei unseren SJIA Patienten von -0.027 (mean). Somit ist bei allen 14 Kindern im Mittel keine wesentliche Änderung des longitudinalen Wachstums festzustellen. In 68% der gemessenen Zeiträume zeigt sich nur eine geringfügige Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit bis +/- 0.227 mit einem Median von -0.020.

**Tabelle 5-1 Basisparameter der statistischen Berechnung von allen Kindern, N=Anzahl der Messungen, Mean=Durchschnittswert, Std Dev=Standardabweichung, GC=Glukocortikoide, NAJ=Anzahl der Gelenke, delta HSDS=Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit.**

Einfache Statistik, alle Kinder						
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
GC mg/kg/d	277	0.30	0.40	0.18	0	3.60
MTX mg/kg/W	189	17.5	12.3	15.0	0	50.0
CRP mg/dl	274	2.5	2.9	1.2	0	13.2
BSG mm	271	22	17	17	3	113
Leukozyten x10 <sup>3</sup> /µl	274	10.3	4.3	9.5	4.3	29.9
Thrombozyten x10 <sup>3</sup> /µl	274	418.5	138.7	388.5	97.0	977.0
NAJ	277	0.97	1.89	0	0	14.00
Delta HSDS	277	-0.027	0.227	-0.020	-1.010	0.690

Insgesamt bewegen sich die Delta-HSDS-Werte zwischen -1.010 (stärkste Wachstumsverminderung) und +0.690 (stärkstes Aufholwachstum). Somit werden offensichtlich Phasen deutlich verminderten Wachstums als auch Zeiträume mit relevantem Aufholwachstum bei unseren SJIA Patienten erfasst.

**Tabelle 5-2 Basisparameter der statistischen Berechnung von Jungen, N=Anzahl der Messungen, Mean=Durchschnittswert, Std Dev=Standardabweichung, GC=Glukocortikoide, NAJ=Anzahl der Gelenke, delta HSDS=Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit.**

Einfache Statistik, Jungen						
Variable	N	Mean	Std Dv	Median	Minimum	Maximum
GC mg/kg/d	136	0.31	0.32	0.20	0	1.30
MTX mg/kg/W	93	23.4	13.8	20.0	0	50.0
CRP mg/dl	133	3.4	3.3	2.7	0	13.2
BSG mm	130	24	18	19	3	113
Leukozyten x10 <sup>3</sup> /µl	133	10.6	4.9	9.1	4.7	29.9
Thrombozyten x10 <sup>3</sup> /µl	133	441.7	137.4	420.0	166.0	833.0
NAJ	136	0.83	1.29	0	0	5.00
Delta HSDS	136	-0.036	0.241	-0.020	-1.010	0.670

Der Minimalwert Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit liegt bei Jungen um 0.2 tiefer als bei Mädchen, im Durschnitt ist die Wachstumsgeschwindigkeit bei Jungen nur um - 0.02 im Vergleich zu Mädchen vermindert. Somit ergibt sich im Mittel kein signifikanter Unterschied in der Wachstumsentwicklung zwischen Jungen und Mädchen.

Die durchschnittliche Glukocortikoid- Dosis liegt bei 0.30 mg/kg Körpergewicht pro Tag, allerdings mit einer erheblichen Variabilität zwischen 0 und 3.60 mg/kg Körpergewicht pro Tag (bei einer Standardabweichung von 0.4 und einem Median von 0.18 mg/ kg Körpergewicht pro Tag). Für die durchschnittliche GC-Dosis ergibt sich kein Unterschied in der Behandlung von Jungen und Mädchen.

**Tabelle 5-3 Basisparameter der statistischen Berechnung von Mädchen, N=Anzahl der Messungen, Mean=Durchschnittswert, Std Dev=Standardabweichung, GC=Glukocortikoide, NAJ=Anzahl der Gelenke, delta HSDS=Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit.**

Einfache Statistik, Mädchen						
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
GC mg/kg/d	141	0.29	0.46	0.13	0	3.60
MTX mg/kg/W	96	11.8	6.8	10.0	0	30.0
CRP mg/dl	141	1.6	2.2	0.7	0	12.8
BSG mm	141	20	16	16	3	110
Leukozyten x10 <sup>3</sup> /µl	141	10.1	3.7	9.7	4.3	29.7
Thrombozyten x10 <sup>3</sup> /µl	141	396.6	136.9	365.0	97.0	977.0
NAJ	141	1.11	2.33	0	0	14.00
Delta HSDS	141	-0.018	0.214	-0.010	-0.810	0.690

Bei den Zeichen der Entzündungs- und Krankheitsaktivität werden die Entzündungsparameter wie CRP, BSG, Leukozyten- und Thrombozytenzahl ausgewählt.

Die CRP-Werte bewegen sich zwischen 0 und 13.2 mg/dl mit nur geringfügigem Unterschied zwischen Jungen (0-13.2mg/dl) und Mädchen (0-12.8mg/dl).

Insgesamt wird ein durchschnittlicher CRP-Wert von 2.5 mg/dl mit einem Median von 1.2 mg/dl bei 274 Messungen gemessen. Dabei fällt jedoch auf, dass im Durchschnitt die CRP-Werte bei Jungen um fast das Doppelte höher (3.4mg/dl) als bei Mädchen (1.6 mg/dl) liegen. Dies zeigt, dass alleine durch die Betrachtung der Durchschnittswerte des CRP die pathologische systemische Entzündung im Erkrankungsverlauf der SJIA der hier untersuchten Kinder deutlich wird.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) liegt im Schnitt bei 22 mm/h, bei Jungen (24 mm/h) und Mädchen (20mm/h). Die maximal erreichten Werte überschreiten den Normbereich wie erwartet bis 113 mm/h und zeigen auch hier keinen Unterschied zwischen Jungen (113 mm) und Mädchen (110 mm). 68% der Messungen liegen bei einer Blutsenkungsgeschwindigkeit bis 17 mm/h. Der Median liegt ebenfalls bei 17 mm/h.

Die Leukozytenzahl liegt im Durchschnitt bei  $10.3 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Die 274 Messungen der Leukozytenzahl werden zwischen 4.3

und  $29.9 \times 10^3/\mu\text{l}$  ohne relevanten Unterschied bei beiden Geschlechtern festgehalten. Der Median liegt bei  $9.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

Die Thrombozytenzahl erstreckt sich zwischen  $97.0 \times 10^3/\mu\text{l}$  und  $977.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ , mit einem Durchschnittswert von  $418.5 \times 10^3/\mu\text{l}$  und einem Median von  $388.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Der Minimalwert liegt bei Mädchen  $97.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ , bei Jungen bei  $166.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

Der Maximalwert und der Median zeigen ebenso wenig einen relevanten Unterschied zwischen den Geschlechtern: Mädchen  $977.0 \times 10^3/\mu\text{l}$  und  $365.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Jungen  $833.0 \times 10^3/\mu\text{l}$  und  $420.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

Neben der oralen Glukocortikoid -Dosis wird die Dosierung von Methotrexat dokumentiert.

Die durchschnittliche MTX-Dosis liegt in insgesamt 189 Messungen  $17.5 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{Woche}$ , dabei ist bei Jungen die durchschnittliche Dosis  $23.4 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{Woche}$  und bei Mädchen  $11.8 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{Woche}$ . Auch der Maximalwert und der Median liegen bei Jungen deutlich höher als bei Mädchen. Dies erklärt sich durch eine bei einem Patienten kurzfristig erhöhte MTX-Dosis außerhalb der Dosisempfehlung.

5.2 Wachstumsgeschwindigkeit und Korrelation mit klinischen und laborchemischen Entzündungsparametern und Therapie

Die Basisauswertung der 277 Untersuchungsintervalle ist Grundlage der Korrelationsberechnungen. Die Ergebnisse zur ersten Fragestellung, die Korrelation zwischen der Änderung Wachstumsgeschwindigkeit (delta HSDS) und den klinischen und laborchemischen Parametern der SJIA sowie GC- und MTX-Dosis sind in Tabelle 5.4 zusammengefasst.

**Tabelle 5-4 Korrelationskoeffizienten nach Spaermann der untersuchten Parameter in Bezug auf delta HSDS. NAJ=Anzahl der aktiven Gelenke, delta HSDS=Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit, GC=Glukocortikoide.**

<b>Korrelationskoeffizient nach Spaermann</b>			
<b>Anzahl der Untersuchungsintervalle</b>			
<b>Delta HSDS</b>	<b>Alle Kinder</b>	<b>Jungen</b>	<b>Mädchen</b>
<b>GC</b>	<b>-0.46</b>	<b>-0.51</b>	<b>-0.38</b>
	<b>277</b>	<b>136</b>	<b>141</b>
<b>MTX</b>	<b>-0.15</b>	<b>-0.17</b>	<b>-0.11</b>
	<b>189</b>	<b>93</b>	<b>96</b>
<b>CRP</b>	<b>-0.37</b>	<b>-0.37</b>	<b>-0.33</b>
	<b>274</b>	<b>133</b>	<b>141</b>
<b>BSG</b>	<b>-0.26</b>	<b>-0.23</b>	<b>-0.24</b>
	<b>271</b>	<b>130</b>	<b>141</b>
<b>Leukozyten</b>	<b>-0.36</b>	<b>-0.34</b>	<b>-0.40</b>
	<b>274</b>	<b>133</b>	<b>141</b>
<b>Thrombozyten</b>	<b>-0.19</b>	<b>-0.17</b>	<b>-0.17</b>
	<b>274</b>	<b>133</b>	<b>141</b>
<b>NAJ</b>	<b>-0.21</b>	<b>-0.24</b>	<b>-0.16</b>
	<b>277</b>	<b>136</b>	<b>141</b>

Die stärkste Korrelation zur Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit besteht danach eindeutig mit der oralen Glukocortikoid-Dosis (-0,46). Daneben zeigen die laborchemischen Entzündungsparameter: CRP (-0,37) und Leukozytenzahl (-0,36) einen deutlich geringeren Zusammenhang mit der Verminderung des Wachstums bei unseren Patienten mit SJIA. Die übrigen untersuchten Parameter der laborchemischen und klinischen Entzündungsaktivität, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Anzahl der aktiven Gelenke und die Thrombozytenzahl, ebenso wie die MTX-Dosis zeigen demgegenüber keine relevante Korrelation mit der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit (Tabelle 5.4, Seite 44).

Die orale Glukocortikoid-Dosis ist insbesondere bei den hier untersuchten männlichen Patienten mit einer deutlichen Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit (-0,51) verbunden. Im Vergleich dazu korrelieren bei Mädchen gleichermaßen die Glukocortikoid-Dosis (-0,38) und die Leukozytenzahl (-0,40) mit der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit. Für die übrigen Parameter ergeben sich keine relevanten Geschlechtsunterschiede.

Die folgende Tabelle 5.5 (Seite 46) fasst die gesamten Korrelationsbestimmungen aller ausgewählten Parameter zusammen.

**Tabelle 5-5 Korrelationskoeffizienten aller Parameter gegen delta HSDS und untereinander. GC=Glukocortikoide, NAJ=Anzahl der aktiven Gelenke, delta HSDS=Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit.**

Korrelationskoeffizient nach Pearson								
	Delta HSDS	GC	MTX	CRP	BSG	Leuko	Thromb	NAJ
Delta HSDS	1.00	-0.40	-0.07	-0.30	-0.27	-0.33	-0.18	0.26
GC	-0.40	1.00	0.08	0.44	0.29	0.59	0.32	0.23
MTX	-0.07	0.08	1.00	0.05	-0.15	0.02	0.09	-0.15
CRP	-0.30	0.44	0.05	1.00	0.69	0.61	0.50	0.41
BSG	-0.27	0.29	-0.15	0.69	1.00	0.41	0.60	0.55
Leukozyten	-0.33	0.59	0.02	0.61	0.41	1.00	0.37	0.22
Thrombozyten	-0.18	0.32	0.09	0.50	0.60	0.37	1.00	0.37
NAJ	-0.26	0.23	-0.15	0.42	0.55	0.22	0.37	1.00

S

So zeigt die Glukocortikoid-Dosis neben der Korrelation mit delta HSDS auch eine starke Korrelation mit den laborchemischen Entzündungsparametern Leukozytenzahl (0,59) und CRP (0,44), wesentlich geringer mit der Thrombozytenzahl (0,32), BSG (0,29) und am geringsten mit der Zahl der aktiven

Gelenke (0,23). Alle Entzündungswerte korrelieren wie erwartet ebenfalls miteinander.

Die Therapie mit MTX ergibt keine relevante Korrelation mit den hier analysierten Untersuchungsparametern.

Die Zahl der aktiven Gelenke korreliert wiederum am stärksten mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit (0,55) und dem CRP-Wert (0,42), geringer noch mit der Thrombozytenzahl (0,37).

### 5.3 Wachstumsgeschwindigkeit und Regressionsanalyse

Durch die Regressionsanalyse wird die Abhängigkeit ggf. die Unabhängigkeit der einzelnen erfassten Parameter voneinander bezogen auf die Wachstumsgeschwindigkeit geprüft werden.

Dabei ergibt sich, dass ein Signifikanzniveau ( $Pr>|t|<0,05$ ), für den von den übrigen Parametern unabhängigen Einfluss auf die Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit, nur für die orale Glukocortikoid-Dosis mit einem  $Pr>|t|$  von 0,005 ermittelt werden kann, (Tabelle 5.6).

**Tabelle 5-6 Regressionsanalyse des Einflusses der untersuchten Parameter auf den Zielparameter delta HSDS. Das Signifikanzniveau von  $Pr>|t|<0,05$  wurde nur für GC-Dosis erreicht.**

Variable	$Pr> t $
GC	0.0053
MTX	0.3217
CRP	0.4243
BSG	0.0637
Leukozyten	0.5943
Thrombozyten	0.0702

Die Thrombozytenzahl ( $P > |t|$  von 0,07) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit ( $P > |t|$  von 0,06) wie auch die übrigen Parameter erreichen diesen unabhängigen Einfluss auf die Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit nicht.

Damit bestätigt sich, dass die Glukocortikoid-Dosis bei den hier untersuchten Patienten den größten Einfluss auf die Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit hat, unabhängig von den übrigen Parametern der Krankheitsaktivität oder Behandlung.

#### 5.4 Wachstumsgeschwindigkeit am Beispiel der Einzelverläufe

Neben der statistischen Betrachtung des Einflusses auf die Wachstumsgeschwindigkeit und damit unabhängig vom Zeitpunkt der Erkrankung erfolgt eine Betrachtung der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit über den gesamten Beobachtungszeitraum bei jedem der 14 Kinder und Jugendlichen. Dazu erfolgt eine graphische Darstellung: Zeit (Tage seit Erkrankungsbeginn) auf der X-Achse, gegen die Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit (delta HSDS) auf der Y-Achse.

Bis auf ein Kind (Pat.3) zeigen alle anderen nach dem ersten Zeitintervall von ca. 3 Monaten ein negatives HSDS. Das bedeutet, dass nahezu alle Patienten in den ersten drei Erkrankungs- und Behandlungsmonaten eine verminderte Wachs-

tumsgeschwindigkeit zeigen. Dies wird in Tabelle 5.7 zusammengefasst.

**Tabelle 5-7 Darstellung der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit delta HSDS in dem ersten 3-Monatsintervall seit Erkrankungsbeginn, X1=Anzahl der Tage im ersten 3-Monatsintervall, X2=Alter bei Erkrankungsbeginn in Jahren, X3=delta HSDS für das erste 3-Monatsintervall.**

lfdNr	X1	X2	Geschlecht	X3
1	115	2	Junge	-0.58
2	77	2	Mädchen	-0.31
3	90	3	Mädchen	0.21
4	80	2	Mädchen	-0.32
5	105	2	Junge	-0.69
6	91	2	Junge	-0.31
7	108	3	Junge	-0.07
8	111	1	Junge	-1.01
9	92	2	Mädchen	-0.36
10	97	10	Mädchen	-0.14
11	90	6	Mädchen	-0.31
12	115	1	Mädchen	-0.81
13	97	14	Mädchen	-0.06
14	77	2	Junge	-0.36

Betrachtet man die Kinder mit einem milden Krankheitsverlauf (Pat. 3, Pat. 13, Pat. 14), die nur initial systemische Aktivität aufweisen und im späteren Verlauf keine Rezidive der Erkrankung erfahren, so stellt man fest, dass eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit nur in der Akutphase der Erkrankung zu beobachten ist (Abbildung 5.2, Seite 58). Im weiteren Verlauf ist

dann eine Normalisierung der Wachstumsgeschwindigkeit oder sogar ein Aufholwachstum (mit positivem delta HSDS) festzustellen.

Kinder, die im Verlauf ihrer Erkrankung ein oder mehrere Rezidive erlebt haben (Pat.1, Pat.2, Pat.8, Pat.11, Pat.12 und Pat.10), präsentieren abwechselnd über den gesamten Zeitraum delta HSDS- Werte unterhalb der Nulllinie (verminderte Wachstumsgeschwindigkeit) und oberhalb (Aufholwachstum), abhängig von der oben genannten Erkrankungsphase und Behandlung. Langfristig, das heißt nach mehrjährigem Krankheitsverlauf ist bei den meisten Patienten dieser Gruppe eine Annäherung der delta HSDS-Werte an die Nulllinie oder oberhalb der Nulllinie zu finden (siehe Abbildung 5.3, Seite 58). Das heißt, dass bei diesen Kindern nach mehrjährigem Verlauf die Wachstumsgeschwindigkeit sich nicht von der Normalpopulation unterscheidet. Allerdings ist nicht in grundsätzlich bei den betroffenen Kindern ein ausreichendes Aufholwachstum zu beobachten, so dass sie die Ausgangspercentile in vielen Fällen nicht mehr erreichen (Pat.8, Pat.10, Pat.11, Tabelle 5.8, Seite 62).

Die am stärksten betroffenen Kinder mit einer chronisch persistierenden Entzündung (Pat.4, Pat.5, Pat.6, Pat.7 und Pat.9) weisen die meisten negativen delta HSDS- Intervalle auf und zeigen daher ein vermindertes Wachstum fast während des ge-

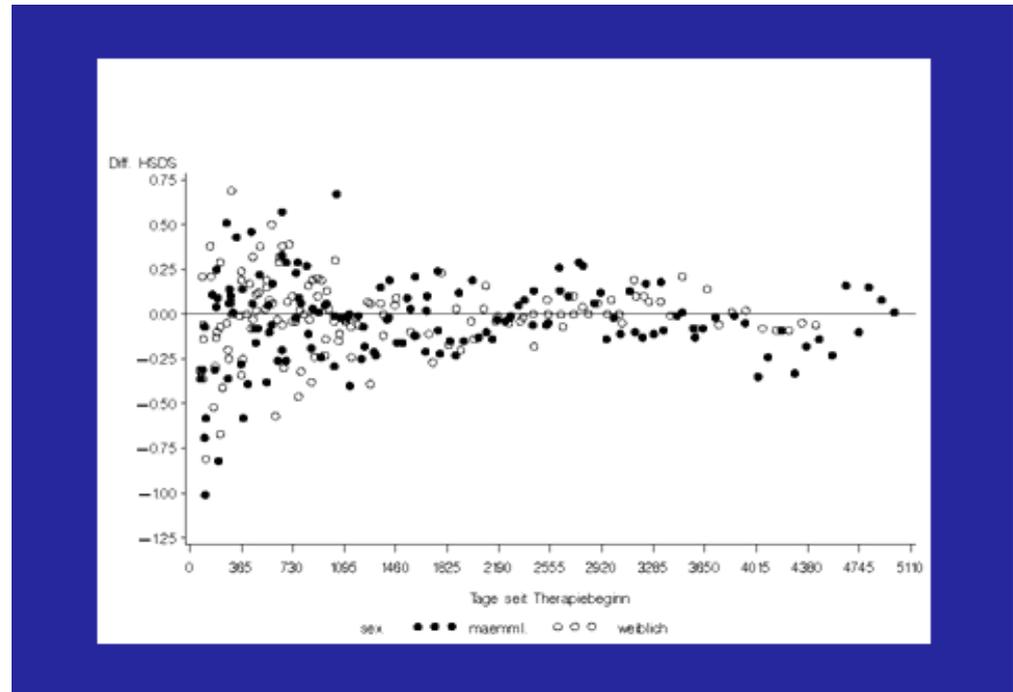
samten Krankheitsverlaufs. Positive delta HSDS als Ausdruck eines beschleunigten Wachstums treten nur vereinzelt auf und reichen nicht aus, um das Wachstum langfristig aufzuholen. Diese Patienten sind gekennzeichnet durch eine persistierende Krankheitsaktivität und eine langandauernde antientzündliche Therapie. Bei allen diesen Patienten ist am Ende der Erkrankung ein vermindertes Wachstum nachzuweisen (Tabelle 5.8, Seite 62).

Bei der Gesamtbetrachtung aller Patienten wird die stärkste Abweichung von der Wachstumsgeschwindigkeit in der Frühphase der Erkrankung beobachtet, im Verlauf, nach ca. 3,5 Jahre pendeln sich die delta- HSDS Werte zunehmend um die Nulllinie ein.

Das longitudinale Wachstum verläuft weder vermindert noch beschleunigt, sondern entsprechend dem Wachstum der gesunden Referenzpopulation (Abbildung 5.1, Seite 53).

Am Beispiel folgender 3 Patienten soll der Verlauf der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis mit besonderem Augenmerk auf das longitudinale Wachstum (delta HSDS) dargestellt werden.

**Abbildung 5-1 Verlauf der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit (delta HSDS) bei allen 14 Patienten. Jungen und Mädchen unterschiedlich markiert. Y-Achse: Diff HSDS=delta HSDS, X-Achse: Tage seit Therapie/Erkrankungsbeginn.**



Dazu haben wir jeweils ein Kind mit einem milden, mit nur initial systemischer Krankheitsaktivität (Pat. 3, Abbildung 5.2, Seite 58), mittleren, Rezidive und vollständige Remission im Wechsel (Pat. 2, Abbildung 5.3, Seite 58) und schweren Verlauf, mit chronisch persistierender Krankheitsaktivität (Pat.5, Abbildung 5.4,Seite 59), ausgesucht.

Patientin 3 erkrankt an der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis im Alter von 4 Jahren und 2 Monaten. Initial sind zwei Gelenke (Halswirbelsäule und Vorfuß) als Zeichen der kli-

nischen Krankheitsaktivität betroffen. Es besteht rezidivierendes Fieber. Die laborchemischen Krankheitsaktivitätszeichen sind ebenfalls erhöht, der CRP-Wert liegt bei 2,8 mg/dl, die Blutsenkungsgeschwindigkeit bei 50mm. Es wird mit einer Glukocortikoid-Therapie begonnen, initial 1,8mg/kgKG/d, die zu einer raschen Rückbildung der laborchemischen Parameter führt. Die Arthritis der Halswirbelsäule und später auch im linken Vorfuß bleibt bestehen. Eine Therapie mit MTX mit 7,5mg/kgKG/Woche wird zusätzlich ab dem Tag 60 seit Erkrankungsbeginn begonnen. Darunter sind die klinischen Zeichen der Krankheitsaktivität ebenfalls rasch rückläufig. Die GC-Dosis kann bereits in den nächsten drei weiteren 3-Monatsintervallen deutlich reduziert werden. Nach fast einem Jahr (Tag 355) kann die GC-Therapie ganz beendet werden, die Therapie mit MTX wird bis zum Beobachtungsende fortgeführt. Dass es sich um einen milden Verlauf der SJIA handelt, wird bereits daran deutlich, dass die durchschnittliche GC-Dosis nur im ersten 3-Monatsintervall mit 0,7mg/kgKG/d relativ hoch ausfällt. Anschließend liegt diese Dosis konstant unter 0,3 mg/kgKG/d. Die durchschnittliche laborchemische Entzündungsaktivität ist in der Frühphase der Erkrankung nicht oder nur minimal erhöht (CRP 0,9mg/dl, BSG 20mm, Leukozyten  $8,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Thrombozyten  $549 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Die delta HSDS fällt in den ersten 90 Tagen, anders als bei allen anderen SJIA Patienten, positiv aus.

Dies bedeutet, dass bei dieser Patientin auch in der Frühphase der SJIA ein beschleunigtes Wachstum zu beobachten ist. Auch im weiteren Verlauf der Erkrankung zeigt sich keine Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit (Abbildung 5.2, Seite 58). Nach Erkrankungsbeginn kommt es zu keiner weiteren Reaktivierung der Erkrankung. Die Körperhöhe befindet sich sowohl zu Beginn, wie auch am Ende des Erkrankungsverlaufs im Normbereich.

Die Patientin 2 erkrankt im Alter von 2 Jahren und 8 Monaten an der SJIA. Die rheumatische Erkrankung manifestiert sich mit rezidivierendem Fieber und zunächst humpelndem Gangbild, im Verlauf mit aktiver Arthritis in beiden Sprunggelenken, beiden Knien und Hüftgelenken. Es wird eine GC-Therapie mit initialer Dosis von 1,3 mg/kgKG/d für ca. 2 Wochen begonnen. In den ersten 77 Tagen liegt die durchschnittliche GC-Dosis bei 0,9 mg/kgKG/d. Die klinischen Zeichen der Krankheitsaktivität sind unter der Therapie zunächst rückläufig, die GC-Dosis kann im zweiten 3- Monatsintervall zunächst auf 0,25mg/kgKG/d reduziert werden.

In der Abbildung 5.3, Seite 58, wird der Verlauf der Wachstumsgeschwindigkeit (delta HSDS) der Patientin 2 dargestellt. Die delta HSDS ist zu Beginn der Erkrankung wie bei den übrigen 12 Kindern deutlich vermindert, zeigt jedoch bereits nach 77 Tagen wieder ein positives Wachstum.

Aufgrund der klinischen Reaktivierung mit erneuten Arthritiden (beide Knie und Sprunggelenke), Fieberschüben und deutlicher laborchemischer Entzündung (CRP 5,2mg/dl, BSG 38mm) muss die GC-Therapie ab Tag 112 erneut höher dosiert werden, zusätzlich wird eine Therapie mit MTX begonnen. Darunter kann nach ca. fünf Monaten erneut eine Remission erreicht werden mit Glukocortikoid-Dosen  $\leq 0,2\text{mg}/7\text{kg}/\text{KG}$ . Nach 546 Tagen kann die GC-Therapie nach kontinuierlicher Reduktion beendet werden. Die Therapie mit MTX wird noch weitere 76 Tage fortgeführt. Die Remission dauert insgesamt 16 Monate, während dieser Zeit erhält die Patientin für vier Monate keine Medikamente.

Die Wachstumsgeschwindigkeit in dieser Phase der Remission zeigt ein Aufholwachstum (positive delta HSDS-Werte). In der gesamten Zeit verläuft das longitudinale Wachstum entweder unauffällig oder beschleunigt.

Zum weiteren Rezidiv der Erkrankung kommt es nach 755 Tagen seit Erkrankungsbeginn. Es folgt eine GC-Therapie über insgesamt 2 Wochen, initial mit  $1\text{mg}/\text{kg}/\text{KG}/\text{d}$ , bei anhaltenden Arthritiden in den Fingergrund- und Handgelenken, in beiden Knien und Großzehengrundgelenken wird erneut am Tag 972 die MTX-Therapie ( $7,5\text{mg}/\text{kg}/\text{KG}/\text{Woche}$ ) gestartet, die bis zum Beobachtungsende fortgesetzt werden muss. Unter dieser

Therapie sind die Gelenkentzündungen rückläufig, die Laborparameter normwertig.

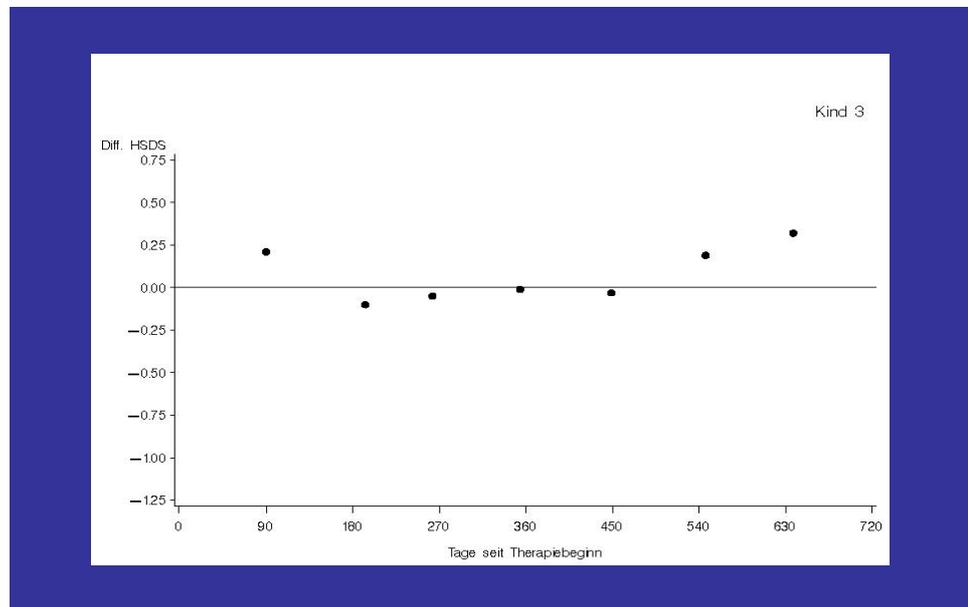
Die Wachstumsgeschwindigkeit fällt zunächst um den Tag 755 im Rahmen des Rezidivs deutlich unter die Nulllinie (delta HSDS -0,22), steigt jedoch gleich im nächsten 3- Monatsintervall (delta HSDS 0,19) an. Diese Tendenz bleibt weiter erhalten.

Am Ende des Beobachtungszeitraums ab ca. Tag 972, zeigt der Wachstumsverlauf keinen relevanten Unterschied im Vergleich zu gesunden Kindern (delta HSDS -0,04). Die Patientin 2 zeigt wie Patientin 3 im gesamten Beobachtungszeitraum einen positiven Verlauf der Wachstumsentwicklung (Tabelle 5.8, Seite 62).

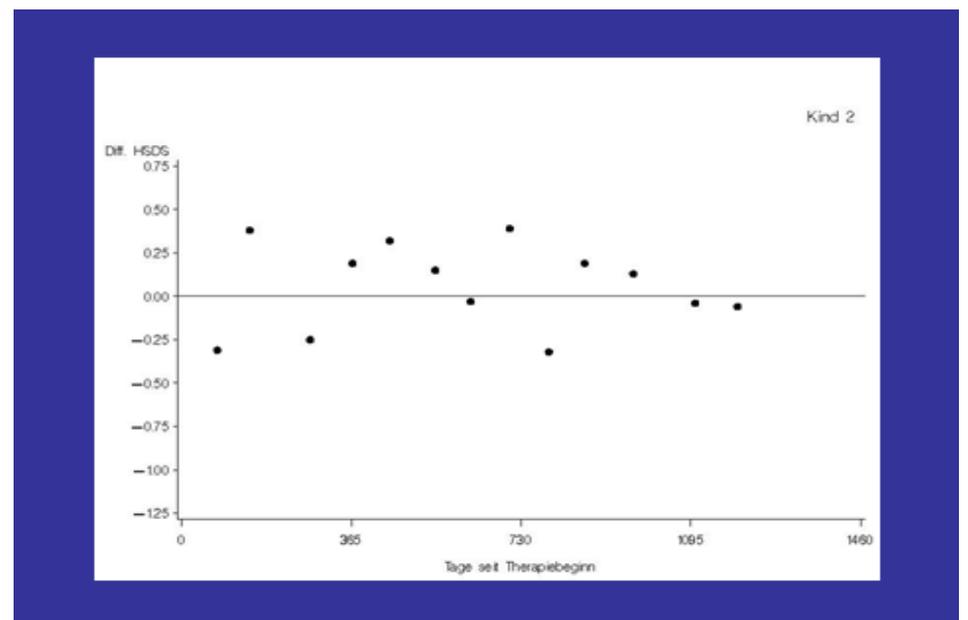
Um einen schweren Verlauf der Erkrankung mit chronisch persistierender Krankheitsaktivität der SJIA darzustellen wird hier der Verlauf von Patient 5 vorgestellt.

Der Junge erkrankt mit 2 Jahren und 3 Monaten an der SJIA. Die Arthritis manifestiert sich am linken Knie, rechten Vorfuß und oberen Sprunggelenk. Es bestehen rezidivierende Fieberschübe. Die Entzündungsparameter sind deutlich erhöht (CRP 4,8mg/dl, BSG 60 mm nach der ersten Stunde).

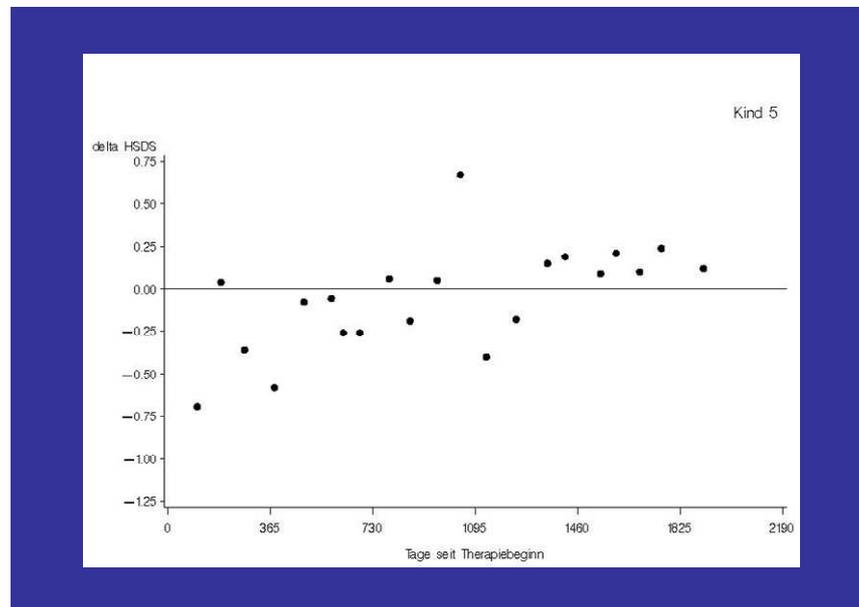
**Abbildung 5-2 Verlauf der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit (delta HSDS) bei Patientin 3, Y Achse: Diff HSDS=delta HSDS, X-Achse: Tage seit Therapiebeginn.**



**Abbildung 5-3 Verlauf der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit (delta HSDS) bei Patientin 2, Y Achse: Diff HSDS=delta HSDS, X-Achse: Tage seit Therapiebeginn.**



**Abbildung 5-4 Verlauf der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit (delta HSDS) bei Patient 5, Y-Achse: Diff HSDS=delta HSDS, X-Achse: Tage seit Therapiebeginn.**



Es wird unmittelbar eine GC-Therapie mit initial 1mg/kgKG/d, bei unzureichendem Effekt nach einer Woche 2mg/kgKG/d eingeleitet. Darunter sind die Entzündungswerte rückläufig, die klinische Symptomatik bildet sich zurück. Insgesamt beträgt die durchschnittliche GC-Dosis an den ersten 105 Tagen der Erkrankung 1,3mg/kgKG/d, der durchschnittliche CRP-Wert liegt bei 1,2 mg/dl.

In der Abbildung 5.4 sieht man wie bei den übrigen Patienten mit SJIA, dass die Wachstumsgeschwindigkeit zu Beginn der Erkrankung zunächst vermindert ist (delta HSDS -0,69). Erst nach 6 Monaten kann die GC-Dosis auf unter 0,2mg/kgKG/d gesenkt werden. In der Graphik lässt sich zu diesem Zeitpunkt

ein Aufholwachstum erkennen. Kurze Zeit danach kommt es zur ersten Reaktivierung der Erkrankung mit erneut hohen Entzündungszeichen und Arthritis.

Ab dem Tag 201 müssen die Glukocortikoide erneut auf 2mg/kgKG/d angehoben werden. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist anschließend wieder signifikant vermindert (delta HSDS -0,36). Die durchschnittliche GC-Dosis beträgt in dem Zeitintervall wie zu Beginn der Erkrankung 1,3 mg/kgKG/d, der durchschnittliche CRP-Wert 5,2 mg/dl. In den folgenden 6 Monaten werden die Glukocortikoide reduziert, ohne erneute Reaktivierung der SJIA. Die Wachstumsgeschwindigkeit nähert sich in dieser Phase wieder dem altersentsprechenden Normalbereich an. Zu einer anhaltenden Remission kommt es allerdings nicht. Bei Reaktivierung der SJIA wird die Glukocortikoid-Dosis im weiteren Verlauf erneut gesteigert und liegt in den folgenden 6 Monaten durchschnittlich über 1mg/kgKg/d. Die Wachstumsgeschwindigkeit nimmt erneut ab (delta HSDS -0,26). Zwischen dem Tag 625 und 684 wird die Therapie zunächst um MTX, später um Azathioprin erweitert. Die Wachstumsentwicklung zeigt anhaltend eine Verminderung (delta HSDS-0,34) im Vergleich zur gesunden Population. Die erste Remission über 6 Monate kann erst nach Tag 1135 beobachtet werden. Bis dahin verläuft die Erkrankung persistierend aktiv, bis auf kurzfristige Phasen der Entzündungsfreiheit. Die Abbildung 5.4 (Seite 59)

veranschaulicht in dieser Phase der Remission ein kontinuierliches Aufholwachstum mit positiven delta HSDS- Werten zwischen 0,09 und 0,24 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (Tag 1909). Trotzdem liegt die Körperhöhe nach dieser Zeit signifikant unter der Ausgangsperzentile vor Erkrankungsbeginn, im Krankheitsverlauf ist es somit zu einer signifikanten Kleinwuchs-Entwicklung gekommen.

Zur Verdeutlichung der individuellen Wachstumsentwicklung über den gesamten Beobachtungszeitraum vergleichen wir die HSDS-Werte zu Beginn der Erkrankung und die HSDS am Ende unserer Datenerfassung, die Ergebnisse sind in der Tabelle 5.8 (Seite 62) zusammengestellt.

Wir können bei allen 14 Kindern einen durchschnittlichen Verlust der HSDS von -0,55 feststellen. Wenn wir die besonders stark betroffenen Kinder mit chronisch persistierender Krankheitsaktivität (Pat.4, Pat.5, Pat.6, Pat.7, Pat.9,) oder häufigen Rezidiven (Pat. 10), die während ihrer Erkrankung eine zurückbleibende Wachstumsverminderung erfahren, gesondert betrachten, so können wir bei dieser Erkrankungsgruppe eine besonders starke Verminderung des Wachstums feststellen (HSDS-Verlust von -1,45).

**Tabelle 5-8 Darstellung der Wachstumsentwicklung bei einzelnen Patienten. HSDS-"Anfang"=HSDS bei Erkrankungsbeginn, HSDS-"Ende"=HSDS bei Erkrankungsende, delta HSDS=Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit, Dauer in Jahr+ d=Dauer des Untersuchungszeitraumes in Jahr +Tag.**

<b>Patient</b>	<b>HSDS- ``Anfang``</b>	<b>HSDS- ``Ende``</b>	<b>delta HSDS</b>	<b>Dauer in Jahr+ d</b>
<b>1</b>	<b>1,51</b>	<b>1,92</b>	<b>0,41</b>	<b>2+36</b>
<b>2</b>	<b>0,26</b>	<b>1,00</b>	<b>0,74</b>	<b>3+101</b>
<b>3</b>	<b>-1,86</b>	<b>-1,33</b>	<b>0,53</b>	<b>1+273</b>
<b>4</b>	<b>-0,13</b>	<b>-0,91</b>	<b>-0,78</b>	<b>2+301</b>
<b>5</b>	<b>1,4</b>	<b>0,06</b>	<b>-1,34</b>	<b>5+84</b>
<b>6</b>	<b>-1,06</b>	<b>-2,97</b>	<b>-1,91</b>	<b>9+285</b>
<b>7</b>	<b>-4,49</b>	<b>-6,20</b>	<b>-1,71</b>	<b>13+249</b>
<b>8</b>	<b>0,64</b>	<b>-0,69</b>	<b>-1,33</b>	<b>3+99</b>
<b>9</b>	<b>-0,43</b>	<b>-2,63</b>	<b>-2,2</b>	<b>12+57</b>
<b>10</b>	<b>-0,85</b>	<b>-1,76</b>	<b>-0,91</b>	<b>8+299</b>
<b>11</b>	<b>-1,26</b>	<b>-1,53</b>	<b>-0,27</b>	<b>3+279</b>
<b>12</b>	<b>-0,32</b>	<b>-0,19</b>	<b>0,13</b>	<b>2+253</b>
<b>13</b>	<b>2,06</b>	<b>2,29</b>	<b>0,23</b>	<b>0+300</b>
<b>14</b>	<b>0,84</b>	<b>1,57</b>	<b>0,73</b>	<b>1+72</b>

Bei 3 von 14 Kindern liegt am Ende unserer Datenerfassung per Definition ( $HSDS < -2$ ) ein Kleinwuchs vor.

#### 5.5 Wachstumsgeschwindigkeit und Grenzdosis der mittleren Glukocortikoiddosis

Wir haben die stärkste negative Korrelation zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit (delta HSDS) und der Langzeit-GC-Dosis in unserer statistischen Berechnung bereits darstellen können (Kapitel 5.2 und 5.3).

Entsprechend unserer Fragestellungen haben wir untersucht, ab welcher GC-Grenzdosis mit einer langfristig verminderten Wachstumsgeschwindigkeit bei der SJIA gerechnet werden muss. Umgekehrt stellt sich die Frage, ob bei den hier untersuchten Patienten eine Grenzdosis ermittelt werden kann, die nicht mit einer langfristigen Verminderung des Wachstums verbunden ist (Fragestellung 4). Dazu haben wir die GC-Dosis in drei Gruppen aufgeteilt:  $<0,2$  mg/kgKG/d;  $0,2-0,3$  mg/kgKG/d;  $>0,3$  mg/kgKG/d und statistisch die Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit in den 3 Gruppen ausgewertet.

Die Einteilung erfolgte nach der bereits in der Literatur beschriebenen Grenzdosis von  $0,25$  mg/kgKG/d, Simon et al. (2001). Diese Angabe beruht allerdings auf einer Fallbeobachtung und ist nicht im Sinne einer kontrollierten Studie belegt. In der hier untersuchten Patientengruppe ergab sich erst bei einer

Steroiddosis von  $>0,3\text{mg/kgKG/d}$  eine signifikante Wachstumsverminderung, während bei niedrigeren Prednisolon-Dosierungen im Mittel keine Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit festzustellen ist (Tabelle 5.9, 5.10).

**Tabelle 5-9 Darstellung der delta HSDS bei 3 unterschiedlichen GC-Dosierungen:  $<0,2\text{mg/kgKG/d}$ ,  $0,2-0,3\text{mg/kgKG/d}$  und  $>0,3\text{mg/kgKG/d}$**

Delta HSDS		Glucocorticoide			GESAMT
		$< 0.2$	$0.2-<0.3$	$0.3+$	
Delta HSDS	n	140	47	90	277
	mean	0.0519	0.0364	-0.1837	-0.0273
	std	0.1483	0.2254	0.2521	0.2278
	min	-0.3600	-0.3100	-1.0100	-1.0100
	Median	0.0300	-0.0200	-0.1550	-0.0200
	max	0.5100	0.6900	0.5700	0.6900

**Tabelle 5-10 Darstellung der delta HSDS bei zwei unterschiedlichen GC-Dosierungen:  $<0,3\text{mg/kgKG/d}$  und  $\geq 0,3\text{mg/kgKG/d}$ .**

Delta HSDS		Glucocorticoide		GESAMT
		$< 0.3$	$0.3+$	
Delta HSDS	n	187	90	277
	mean	0.0480	-0.1837	-0.0273
	std	0.1704	0.2521	0.2278
	min	-0.3600	-1.0100	-1.0100
	median	0.0100	-0.1550	-0.0200
	max	0.6900	0.5700	0.6900

## 6 Diskussion

### 6.1 Zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse im Hinblick auf die ursprünglichen Fragestellungen

Das Hauptziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Einflüsse von Glukocortikoid-(GC)-Langzeittherapie und Krankheitsaktivität der SJIA auf die Wachstumsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen. Dabei soll insbesondere die Frage beantwortet werden, welcher dieser Faktoren am bedeutsamsten für den Langzeitverlauf der Wachstumsentwicklung ist.

In der hier untersuchten Patientengruppe zeigt sich sowohl für einzelne Parameter der Krankheitsaktivität als auch für die Prednisolon-Dosis eine relevante Korrelation mit der Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit im Rahmen der SJIA. Die stärkste Korrelation zur Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit besteht danach eindeutig mit der oralen Glukocortikoid-Dosis (-0,46) (**Fragestellung 2 und 5**). In der hier untersuchten Patientengruppe ergibt sich erst bei einer Steroiddosis von  $>0,3\text{mg/kgKG/d}$  eine signifikante Wachstumsverminderung, während bei niedrigeren Prednisolon-Dosierungen im Mittel keine Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit festzustellen ist (**Fragestellung 4**). Gegenüber der Glukocortikoid-Therapie zeigen die laborchemischen Entzündungsparameter: CRP (-0,37) und Leukozytenzahl (-0,36) einen deutlich geringeren Zusammenhang mit der Verminde-

rung des Wachstums bei unseren Patienten mit SJIA (**Fragestellung 1 und 5**). Die übrigen untersuchten Parameter der laborchemischen und klinischen Entzündungsaktivität, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Anzahl der aktiven Gelenke und die Thrombozytenzahl, ebenso wie die MTX-Dosis zeigen demgegenüber keine relevante Korrelation mit der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit (**Fragestellung 3**). Die stärkste Verminderung des Wachstums findet sich bei allen Patienten in der Frühphase der SJIA. Bei Patienten mit nur initial systemischer Krankheitsaktivität und fehlenden oder seltenen Rezidiven ist eine Aufholentwicklung des Wachstums möglich. Bei sieben der vierzehn Kinder liegt am Ende der Beobachtungszeitraum die HSDS unterhalb der Ausgangsperzentile, bei drei der vierzehn Kinder besteht zum Ende des Beobachtungszeitraums ein Kleinwuchs (**Fragestellung 6**).

Ein vermindertes Wachstum bei Patienten mit JIA, insbesondere mit SJIA, ist bereits seit langem bekannt, Woo et al. (1998+2006), Zak et al. (1999), Ansell BM et al.(1956), Bernstein BH et al. (1977). Es sind viele Ursachen beschrieben, unter anderem: persistierende Krankheitsaktivität, langfristige, systemische GC-Therapie oder die Immobilisation aufgrund von eingeschränkter Beweglichkeit der Gelenke. Daneben werden genetische Ursachen, ebenso Unterernährung, Malabsorption wie auch kataboler Stoffwechsel oder andere Sekun-

därkomplikationen wie Anämie für den Kleinwuchs bei chronischer Entzündung verantwortlich gemacht, Zak et al. (1999), Saha et al. (2004), Simon et al. (2002), Souza et al. (2006). Welche dieser Faktoren dabei jedoch die entscheidende Rolle spielen, ist bisher in nur wenigen Studien untersucht, und zum Teil kontrovers diskutiert (siehe Kapitel 6.3). Ein wesentlicher Grund dafür ist offenbar das methodische Problem, den Einfluss von Krankheitsaktivität und der Glukocortikoidtherapie getrennt zu betrachten, da in der Regel Patienten mit schwerem Verlauf und hoher Krankheitsaktivität auch hohe Dosen an Glukocortikoiden über einen längeren Zeitraum erhalten. Hierzu exaktere Informationen zu gewinnen, ist deshalb das Anliegen unserer Arbeit.

## 6.2 Diskussion der Methodik

Der große Vorteil der hier vorliegenden Datenerfassung ist die kontinuierliche longitudinale Beobachtung in überschaubar kurzen Intervallen in denen die Untersuchungsparameter auch retrospektiv sicher bestimmbar sind. Über so einen langen Zeitraum eine prospektive Studie zu führen ist mit hohem Aufwand verbunden und in der Praxis häufig nicht durchführbar, auch wenn für wissenschaftliche Zweck immer anzustreben.

Messungenauigkeiten durch Untersuchervariabilität können weitgehend vernachlässigt werden, da alle Patienten in einem

Zentrum behandelt werden und alle Parameter nach internationalen Kriterien standardisiert erfasst und dokumentiert wurden (Giannini et al. 1997, Ruperto et al. 1998).

Ein 90 Tage-Intervall lässt sich bei retrospektiver Analyse der Daten nicht immer exakt einhalten. Die Patienten mit SJIA werden in der Ambulanz für Pädiatrische Rheumatologie am Universitätsklinikum Münster üblicherweise in 3 monatlichen Intervallen untersucht, so dass es möglich wurde, Untersuchungsintervalle von durchschnittlich 94 Tagen zu wählen. In der vergleichenden Betrachtung des longitudinalen Wachstums aller erfassten Zeiträume kann diese Ungenauigkeit vernachlässigt werden.

Die Erfassung aller Daten in 3 Monatsintervallen mit Berechnung der Durchschnittswerte und delta HSDS erlaubt uns trotz der geringen Patientenzahl eine statistische Auswertung und Korrelationsanalyse der Daten. Sowohl die Krankheitsaktivität wie auch die GC-Dosis können in solchen kurzen Zeitintervallen in Bezug auf ihren Einfluss auf die Wachstumsgeschwindigkeit untersucht werden. Im Gegensatz dazu werden in den folgenden Studien die Zeitintervalle wesentlich länger gewählt oder nicht genau präzisiert: Bei Zak et al. (1999) werden ausschließlich Vergleiche zwischen Erkrankungsbeginn und Beobachtungsende angegeben, die Untersuchung von Simon et al. (2002) stellt den Wachstumsverlauf im Jahresintervall dar, in

der Untersuchung von Souza et al. (2006) werden dazu keine genauen Angaben gemacht.

Die hier gewählte retrospektive Methodik ist allerdings mit Nachteilen verbunden, die sich insbesondere auf die Exaktheit bzw. Messgenauigkeit der untersuchten Parameter auswirken.

Die regelmäßige Messung der Körperhöhen ist untersucherabhängig und kann Fehlmessungen beinhalten. Auch die Erfassung der übrigen Daten kann durch eine Untersuchervariabilität mit persönlicher Einschätzung der Klinik unterschiedlich ausfallen.

Die 90 Tage-Intervalle, als Zeiträume zur Berechnung der delta HSDS gewählt, können bei einer retrospektiven Studie nur ungefähr festgelegt werden, hier durchschnittlich 94Tage.

Ein weiterer Nachteil einer solchen retrospektiven Studie ist die Tatsache, dass Parameter wie Körperhöhe, Labor nicht immer während des klinischen Alltags ausreichend präzise oder umfassend dokumentiert werden. Die Dokumentation dieser Parameter erfasst mitunter ausschließlich klinisch auffällige Befunde, da nicht grundsätzlich ein einheitliches Dokumentationsmanual benutzt wird.

Bei den zu diesem Thema vorliegenden Studien handelt sich ebenfalls um retrospektive Fallanalysen, Simon et al. (2002), Chedeville et al. (2000), Zak et al. (1999), Touati et al. (1998),

Souza et al. (2006), prospektive liegen bisher nach unserer Kenntnis nicht vor. Dies erklärt die Tatsache, dass bisher nur lange Therapie/Krankheitsintervalle in der Analyse der Wachstumsgeschwindigkeit benutzt wurden.

Nicht zuletzt ist die Zahl der hier untersuchten Patienten, insgesamt 14, zu gering, um generelle Aussagen für die Gesamtgruppe aller SJIA Patienten treffen zu können. Die hier gewonnenen Ergebnisse basieren somit auf einer retrospektiven Kohortenstudie und müssen in weiteren Studien überprüft werden, um eine grundsätzliche Aussage für alle SJIA Patienten ableiten zu können.

### 6.3 Diskussion der Ergebnisse

Die statistische Gesamtbetrachtung aller hier untersuchten Patienten- und Zeitintervalle zeigt für die durchschnittliche Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit kein signifikantes Abweichen von der alters- und geschlechtsabhängigen Wachstumsgeschwindigkeit gesunder Kinder. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den bisherigen Veröffentlichungen zum Wachstumsverlauf bei SJIA (Simon et al. 2002, Zak et al. 1999). Simon et al. (2002) beschreiben in den ersten 4 Jahren eine durchschnittliche Wachstumsminderung von  $-2,7 \pm 1,5$  HSDS, die mit der Dauer der Prednisolontherapie korreliert. 70% der betroffenen Kinder erfahren nach dem Therapieende ein Auf-

holwachstum, bei 30% bleibt ein vermindertes Wachstum bestehen. Die Endgröße korreliert mit der Körperhöhe nach Ende der Prednisolontherapie. Zak et al. (1999) untersuchen die Wachstumsentwicklung bei verschiedenen Verlaufsformen der JIA. Sie finden eine Wachstumsminderung bei SJIA Patienten, andere Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis seien nicht betroffen.

Betrachten wir die vierzehn Kinder in unserer Arbeit jedoch im Einzelnen und vergleichen die Wachstumsentwicklung zwischen Erkrankungsbeginn und Beobachtungsende, so zeigt sich ebenso eine durchschnittliche Wachstumsminderung von -0.55 HSDS. Bei den sieben besonders schwer betroffenen Kindern mit chronisch persistierender Krankheitsaktivität oder mit häufigen Rezidiven liegt die Wachstumsminderung im Beobachtungszeitraum bei -1.45 HSDS. Bei 3 Kindern liegt am Ende der Untersuchungszeit per Definition ( $\text{HSDS} < -2$ ) ein Kleinwuchs vor. In der longitudinalen Betrachtung des Langzeitverlaufs der hier untersuchten SJIA Patienten bestätigen somit unsere Ergebnisse das bisher in der Literatur beschriebene grundsätzliche Risiko der Wachstumsverminderung bei SJIA (Simon et al. 2002, Zak et al. 1999).

Die statistische Analyse aller Untersuchungsintervalle, unabhängig von einzelnen Patienten, Erkrankungs- und Behandlungszeitpunkten, ist für die Korrelation von Wachstum mit Be-

handlungs- und Krankheitsparametern sinnvoll. Sie gibt jedoch keine Auskunft über das longitudinale Wachstum einzelner Patienten. Bei Betrachtung der Einzelverläufe finden sich vielfach Intervalle vermindelter Wachstumsgeschwindigkeit bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und hoher GC-Dosis (Prednisolon) neben Intervallen altersentsprechender Wachstumsgeschwindigkeit bei Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität und geringer Prednisolondosis. Einzelne SJIA-Patienten zeigen ein effektives Aufholwachstum, so dass nur bei persistierender Krankheitsaktivität und hoher GC-Dosis langfristig ein Abweichen von der Ausgangsperzentile zu beobachten ist.

Die stärkste Abweichung des longitudinalen Wachstums ist bei den hier untersuchten Patienten in der Frühphase der Erkrankung erkennbar (Abbildung 5.1, Seite 53). Bei 13 von 14 Kindern zeigt sich in den ersten 3 Monaten nach Erkrankungsbeginn ein vermindertes Wachstum (-delta HSDS) (Tabelle 5.7, Seite 50). Diese Beobachtung wird dadurch verständlich, dass der Erkrankungsbeginn charakterisiert ist durch eine über Wochen bis Monate hohe systemische Krankheitsaktivität, andererseits hohe GC-Dosen zur Behandlung gegeben werden. Diese erfolgt häufig in Monotherapie ohne steroidsparenden Einsatz anderer Immunsuppressiva. Im Verlauf der Erkrankung werden zur Vermeidung langfristiger hoher Glukocortikoid-Dosierungen zusätzlich andere Langzeitantirheumatika mit

steroid-sparendem Effekt als Kombinationstherapie eingesetzt. Im Falle eines Rezidivs werden im Krankheitsverlauf nur kurzfristig höhere GC-Dosen eingesetzt.

Trotzdem erhielten sieben von vierzehn Patienten der in Zeitraum von 1987 bis 2005 untersuchten Patienten im Krankheitsverlauf Glukocortikoid-Dosen von  $>0,3\text{mg/kgKG/d}$  über mehr als 3-6 Monate. Dies erklärt die Beobachtung, dass bei der Hälfte der hier untersuchten Patienten im Langzeitverlauf eine signifikante Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit festzustellen ist.

Weiterhin zeigt die Analyse des Langzeitverlaufs aller Patienten, dass 3,5 Jahre nach Erkrankungsbeginn die Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit nur noch gering von der Altersnorm abweicht (Abbildung 5.1, Seite 53). Simon et al. (2002) beschreiben eine ähnliche Beobachtung. In ihrer Patientengruppe kommt es vier Jahre nach Erkrankungsbeginn ebenfalls zur keiner wesentlichen Änderung der durchschnittlichen Wachstumsentwicklung. Allerdings postulieren die Autoren in erster Linie einen direkten Zusammenhang zwischen dem longitudinalen Wachstum und der Dauer (und der Dosis) der Prednisolontherapie. So beobachten sie bei ihren Patienten in den ersten vier Erkrankungsjahren unter Prednisolon-Therapie eine anhaltende Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit und damit ein Abweichen von der Körperhöhen-Perzentile.

Auch Zak et al. (1999) und Souza et al. (2006) beobachten eine negative Korrelation der HSDS mit der Dauer der Erkrankung. In der Untersuchung von Zak et al. (1999) wird eine schwache Korrelation von  $r=-0,28$ ,  $p=0,024$ , in der von Souza und Mitarbeitern (2006) von  $r=-0.39$  beschrieben. Diese Beobachtung der Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit bei SJIA Patienten in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer, wird durch unsere Studie nicht bestätigt. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit werden in den zitierten Publikationen die Veränderungen des Wachstums nicht als delta HSDS entsprechend der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit, sondern meist als HSDS ausgedrückt, die die aktuelle Körpergröße in Bezug zur Normalpopulation und Geschlecht vergleicht. Die Wachstumsgeschwindigkeit wird damit nicht beschrieben. Darüber hinaus werden wesentlich längere Zeitintervalle berücksichtigt. In der Studie von Simon et al. (2002) finden wir die Angaben pro Jahr bei einer durchschnittlichen Dauer der Prednisolon-Therapie von  $6,5 \pm 3,6$  Jahren und einer durchschnittlichen Untersuchungszeit von  $13 \pm 5$  Jahren. In der Studie von Zak et al. (1999) erfolgt ausschließlich ein Vergleich der Wachstumsentwicklung zwischen Erkrankungsbeginn und dem Ende des Beobachtungszeitraums bei einem durchschnittlichen Beobachtungsintervall von 26 Jahren. Demgegenüber werden bei Souza et al. (2006) keine genauen Angaben zum Zeitraum

der berechneten kumulativen GC-Dosis oder des Intervalls der Körperhöhenbestimmung angegeben. Zusammenfassend werden in den bisher vorliegenden retrospektiven Studien zur Wachstumsentwicklung bei SJIA die Veränderungen des wichtigsten Parameters (HSDS) nur im Langzeitverlauf angegeben und verglichen. Während dieser Zeiträume können die mittleren GC-Dosen ebenso wie die Krankheitsintensität erheblich variieren. Deshalb lassen die bisher vorliegenden Publikationen zu diesem Thema aus methodischen Gründen eine Analyse der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit in Bezug auf einzelne Krankheits- und Behandlungsparameter nicht zu. Das in der vorliegenden Arbeit gewählte methodische Vorgehen der Datenanalyse in den 3 Monatsintervallen lässt im Gegensatz zu den bisherigen Publikationen eine Korrelation von Wachstumsgeschwindigkeit mit Glukocortikoid-Dosen als auch mit Krankheitsparametern zu. Dies erklärt die unterschiedlichen Ergebnisse unserer Korrelationsanalyse mit bisher vorliegenden Studien. Andererseits ist es denkbar, dass der frühe Einsatz kombinierter Immunsuppressiva bei den hier untersuchten Patienten, zu einem im Mittel niedrigeren Einsatz von Prednisolon in der Dauertherapie geführt hat. Unterschiedliche Therapieregime verschiedener Studien in unterschiedlichen Zeiträumen können deshalb selbst bei hoher Krankheitsaktivität der SJIA zu

unterschiedlichen Ergebnissen der Wachstumsentwicklung führen.

In unserer Arbeit finden wir die stärkste Korrelation der Wachstumsgeschwindigkeit nicht mit der Dauer der Prednisolontherapie sondern mit der Prednisolondosis (-0,46). Über eine negative Korrelation zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit und der Prednisolondosis berichtet ebenfalls Touati et al. (1998), der in seiner Studie in erster Linie die positiven Effekte einer Wachstumshormontherapie auf das Wachstum bei Kindern mit JIA beschreibt. Seine Beobachtung bezieht sich auf das longitudinale Wachstum während einer Therapie mit Wachstumshormon. Die untersuchten Parameter wurden ähnlich wie in unserer Arbeit in regelmäßigen Abständen nach 1,3,6,9,12,18 und 24 Monaten gesammelt. Ob eine durchschnittliche Prednisolondosis für das entsprechende Intervall berechnet wurde oder die Dosis an dem jeweiligen Tag berücksichtigt wurde, geht aus den Angaben dieser Untersuchung nicht hervor. In der Publikation von Souza et al. (2006) finden diese neben der negativen Korrelation der Wachstumsgeschwindigkeit mit der Dauer der Erkrankung (-0,370) keine signifikante Korrelation zwischen delta HSDS und der kumulativen GC-Dosis (0,086). Die Autoren beschreiben dabei in der bivarianten Analyse eine signifikante Korrelation mit der kumulativen Glukocotikoiddosis und vermindertem

Wachstum, die sie in der multivariablen Regressionsanalyse allerdings nicht bestätigen können. Da unsere Analyse ebenfalls multivariabel durchgeführt wurde, können wir diese Beobachtung nicht belegen. Offensichtlich sind auch für diese Unterschiede mit den Ergebnissen unserer Untersuchung methodische Gründe der Datenanalyse bedeutsam. Die kumulative Steroiddosis wurde über lange, nicht genau angegebene, Zeitintervalle berechnet. Auf die sich dadurch ergebenden Probleme einer Korrelationsanalyse sind wir bereits ausführlich eingegangen.

Neben der negativen Korrelation der Wachstumsgeschwindigkeit mit der GC-Dosis finden wir eine negative Korrelation mit den Parametern der laborchemischen Entzündungsaktivität: wie CRP und Leukozytenzahl. Der Einfluss der Krankheitsaktivität des angeborenen Abwehrsystems bei Patienten mit SJIA auf das longitudinale Wachstum ist ebenfalls in einigen Studien beschrieben. In den Studien von Bechtold et al. (2003), Souza et al. (2006) und Davies et al. (1997) wird eine negative Korrelation der Wachstumsgeschwindigkeit mit laborchemischen Parametern der Krankheitsaktivität wie CRP, BSG präsentiert. Bechtold et al. (2003) untersuchen dabei die positive Auswirkung einer vierjährigen Wachstumshormontherapie auf das longitudinale Wachstum der Kinder mit SJIA und polyartikulärer Verlaufsform der juvenilen idiopathischen Arthri-

tis. Je geringer die Krankheitsaktivität, desto besser das Wachstum und das Ansprechen auf die Therapie mit GH. Daneben bestätigen sie eine negative Korrelation der Wachstumsgeschwindigkeit mit den Parametern der Krankheitsaktivität, C-reaktivem Protein, Leukozytose und Anzahl aktiver Gelenke. Letzteres können wir in der hier untersuchten Patientengruppe mit SJIA nicht bestätigen. Davies et al. (1997) berichten über die Effekte der Krankheitsaktivität und des Wachstumshormons auf die Bildung von IGF-1 und IGFBP-1 und 3 wie auch des Osteocalcins. Sie finden, dass eine Wachstumshormontherapie die Bildung von IGF-1 begünstigt und damit die Wachstumsgeschwindigkeit beschleunigt, dieser Effekt wird allerdings durch hohe Entzündungsparameter negativ beeinflusst. Bei Patienten mit aktiver JIA (hohe CRP-Werte) finden sich niedrige IGF 1- Konzentrationen. Es bestätigt somit eine negative Korrelation mit der Expression endokriner Wachstumsfaktoren und der laborchemischen Entzündungs-aktivität, gemessen an den CRP-Konzentrationen im Serum. Die Studie von Souza et al. (2006) beschreibt neben der bereits oben erwähnten negativen Korrelation der HSDS und der Dauer der Prednisolontherapie auch eine solche mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit, die unserer statistischen Berechnung gleicht (-0,357). Somit bestätigen unsere Ergebnisse die vorliegenden Untersuchungen bezüglich des Einflusses der Krankheitsaktivi-

tät, im Gegensatz zu den Ergebnissen zur Bedeutung der GC-Dosis, auf die Wachstumsgeschwindigkeit.

Darüber hinaus wird in einer Studie von De Benedetti et al. (1997) der Einfluss der Expression von IL-6 im Serum auf die Wachstumsentwicklung analysiert. Bei chronischer Entzündungsaktivität werden in Blut und Synovialflüssigkeit von Kindern mit SJIA erhöhte IL-6-Konzentrationen nachgewiesen. De Benedetti und Mitarbeiter (1997) konnten am Beispiel von transgenen Mäusen eine direkte Auswirkung des IL-6 auf das Wachstum der Mäuse belegen. Sie zeigen einen Wachstumsdefekt in Mäusen mit erhöhten IL-6-Konzentrationen im Serum. Daneben finden sie eine negative Korrelation zwischen IL-6 und IGF-1. Korrelierend zu diesen tierexperimentellen Ergebnissen sind erhöhte IL-6-Werte mit niedrigen IGF-1-Konzentrationen auch bei SJIA-Patienten assoziiert, Al-Mutair et al. (2000), Saha et al. (2004), Davies et al. (1997). Es ist bekannt, dass IGF-1 (Somatomedin C) ein hauptsächlicher Effektor des Wachstumshormons insbesondere in Knochen und Gewebe ist.

**Zusammenfassend** sind bisher sowohl Einflüsse der Krankheitsaktivität als auch der Glukocortikoid-Therapie auf die Wachstumsgeschwindigkeit bei Kindern mit SJIA in der Literatur beschrieben. Trotzdem bleibt es methodisch schwierig die beiden Einflussgrößen hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Bedeutung zu untersuchen, da in der Regel Kinder mit hoher

Krankheitsaktivität auch hohe Dosen an Glukocortikoiden erhalten. Durch die von uns gewählten 3 Monats-Intervalle ist es uns gelungen, in der Regressionsanalyse eine Unabhängigkeit des Einflusses der GC-Dosis auf die Wachstumsgeschwindigkeit zu belegen. Nach unserem Kenntnisstand ist eine vergleichbare Untersuchung die dieses Ergebnis statistisch belegt noch nicht publiziert.

Nachdem wir den stärksten Einfluss der Prednisolontherapie auf die Wachstumsgeschwindigkeit darstellen konnten, haben wir die Grenzdosis bestimmt, die signifikant zu einem verminderten Wachstum führt.

Buttgereit et al. (2002) haben die effektive Steroiddosis, entsprechend ihrer genomischen und nicht genomischen Effekte in fünf Gruppen eingeteilt. So sprechen sie bei Erwachsenen von einer low-dose-Therapie bei einem Prednisolon- Äquivalent von <7,5mg/d, bei der weniger als 50% der zytosolischen Rezeptoren besetzt sind und bei der wenig Langzeit- Nebenwirkungen zu beobachten sind. Simon et al. (2001) gehen von einer Grenzdosis von 0,25mg/kg/d aus bei der keine Langzeitnebenwirkungen, insbesondere keine negativen Einflüsse auf das Wachstum zu erwarten sind. Diese Angaben stützen sich in erster Linie auf Beobachtungen und nicht auf statistische Berechnungen. Wir haben in unserer Arbeit gezeigt, dass eine signifikante Wachstumsverminderung in der hier untersuchten

Patientengruppe bei einer Prednisolondosis von  $\geq 0,3$  mg/kg/d auftritt. Die durchschnittliche Prednisolondosis, die diese 14 Kinder erhielten, beträgt ebenfalls 0,3 mg/kg Körpergewicht und Tag. In den bisher vorliegenden Untersuchungen zur Wachstumsentwicklung bei SJIA Kindern werden bei ausschließlicher Langzeitbeobachtung in großen Zeitintervallen von Jahren demzufolge auch keine genauen Angaben zu mittleren GC-Dosierungen gemacht. Beispielsweise beschreiben Simon und Mitarbeiter eine durchschnittliche Prednisolondosis von 0,3 – 1 mg/kg Körpergewicht und Tag im ersten bis fünften Erkrankungsjahr (Simon et al. 2002). Gleichfalls werden in diesen Studien über den Einsatz kombinierter Immunsuppressiva zur Minimierung der GC-Therapie keine genauen Angaben gemacht (Simon et al. 2002, Souza et al. 2006, Zak et al. 1999). Die Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit belegen allerdings deutlich, dass nicht ausschließlich oder in erster Linie die Entzündungsaktivität der SJIA maßgebend für die longitudinale Wachstumsentwicklung der Patienten ist, sondern dass alleine durch die Reduzierung der oralen Glukocortikoid-Dosis in der Dauertherapie auf eine Dosis  $< 0,3$  mg/kg Körpergewicht und Tag das Wachstum bei SJIA Patienten positiv zu beeinflussen ist. Die Voraussetzung ist dabei allerdings eine effektive begleitende steroidfreie antientzündliche Therapie.

#### 6.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Zusammenfassend werden somit korrelierend zu unseren Ergebnissen auch in früheren Studien Zusammenhänge der Wachstumsgeschwindigkeit bei JIA/SJIA mit der Glukocortikoid-Behandlung und Krankheitsaktivität beschrieben. Allerdings wird bisher eher der Dauer der Steroidtherapie, weniger der Dosis bei der Anwendung besondere Bedeutung beigemessen. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass eine Steroidtherapie  $<0,3\text{mg/kg/d}$  über 3 Monate nicht notwendigerweise mit einer langfristigen Verminderung des Wachstums einhergeht. Durch die hier benutzte Methodik ließ sich eindeutig zeigen, dass der oralen Prednisolondosis der stärkste Einfluss auf die Verminderung des Wachstums zukommt, stärker als Faktoren der Krankheits- oder Entzündungsaktivität. Sieben der vierzehn Patienten zeigen im Langzeitverlauf eine Verminderung des Wachstums unter die Körperhöhenperzentile vor Erkrankungsbeginn, allerdings nur 3 Patienten entwickelten im Verlauf einen Kleinwuchs.

Wenn wir die in unserer Studie berechnete, durchschnittliche Wachstumsverminderung (HSDS) von  $-0,55$  mit denen aus früheren Studien an Patienten mit SJIA, so stellen wir fest, dass sie im Vergleich wesentlich geringer ausfällt.

Dass dieser Unterschied nicht auf vergleichsweise geringere aktive Krankheitsverläufe zurückzuführen ist, zeigen die klini-

schen Einzelverläufe. Demzufolge ist die durchschnittliche geringere Wachstumsentwicklung unserer SJIA Patienten offensichtlich auf eine geringere Langzeitdosis der Steroide zurückzuführen. Eine effektive steroidsparende immunsuppressive Behandlung bei SJIA verbessert deshalb auch bei Patienten mit hochaktiver SJIA die Wachstumsprognose. Die hier vorliegenden Ergebnisse können deshalb zukünftig zu einer sinnvollen Therapiestrategie bei SJIA beitragen. Ziel der Behandlung bei Patienten mit SJIA ist es danach, die Patienten mit persistierender oder häufig remittierender Krankheitsaktivität einer steroidreduzierenden, effektiven Therapie zuzuführen. Sollte eine Kombinationsbehandlung mit Methotrexat nicht ausreichend sein, muss deshalb bereits nach wenigen Monaten eine Behandlung mit TNF-Blockern oder Interleukin-1- bzw. Interleukin-6-Antagonisten erwogen werden. Zukünftig wird sich zeigen, ob diese modernen Therapiestrategien nicht nur die unmittelbaren Krankheitszeichen und Komplikationen am Bewegungsapparat unterdrücken, sondern auch zur Vermeidung langfristiger Sekundärkomplikationen wie der Wachstumsverminderung beitragen können. Welche Bedeutung darüber hinaus unter diesen veränderten Therapieregimen der Wachstumshormontherapie zukommt, bleibt abzuwarten.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollten idealerweise durch langfristige prospektive Studien zur Vermeidung von Sekundär-

komplifikationen bei SJIA Bestätigung finden. Da diese national wie international schwer umsetzbar sind, könnte die Einführung von Patientenregistern, die Krankheitsaktivität und Behandlungsregime dokumentieren, hilfreich sein. Bei den oben genannten Therapiezielen darf nicht außeracht gelassen werden, dass die Risiken durch Nebenwirkungen neuer Langzeit-Antirheumatika vielfach bisher nicht bekannt sind. Diese sollten gleichermaßen erfasst und langfristig beurteilt werden, um die Vorteile des steroidsparenden Effekts gegenüber anderen Komplikationen der Therapie abwägen zu können.

Neben einer Wachstumshormontherapie, die in einigen Studien bereits positive Ergebnisse auf die Wachstumsgeschwindigkeit der an SJIA erkrankten Patienten gezeigt hat, Saha et al. (2004), Simon et al. (2001+2003), Touati et al. (1998), könnten andere Therapieregime mit Vermeidung hoher GC-Dosen gezielt das longitudinale Wachstum der Kinder verbessern.

## 7 Tabellen/Abbildungsverzeichnis

Tabelle 4-1 Alters- und Geschlechtsverteilung der 14 untersuchten Patienten	30
Tabelle 4-2 Darstellung des Untersuchungszeitraumes der einzelnen Patienten	30
Tabelle 4-3 Zusammenfassung der verabreichten Immunsuppressiva bei 7/14 Kindern	36
Tabelle 5-1 Basisparameter der statistischen Berechnung von allen Kindern	39
Tabelle 5-2 Basisparameter der statistischen Berechnung von Jungen	40
Tabelle 5-3 Basisparameter der statistischen Berechnung von Mädchen	41
Tabelle 5-4 Korrelationskoeffizienten nach Spaermann der untersuchten Parameter in Bezug auf delta HSDS	44
Tabelle 5-5 Korrelationskoeffizienten aller Parameter gegen delta HSDS und untereinander	46
Tabelle 5-6 Regressionsanalyse des Einflusses der untersuchten Parameter auf den Zielparameter delta HSDS	48

Tabelle 5-7 Darstellung der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit delta HSDS in dem ersten 3-Monatsintervall seit Erkrankungsbeginn	50
Tabelle 5-8 Darstellung der Wachstumsentwicklung bei einzelnen Patienten.	62
Tabelle 5-9 Darstellung der delta HSDS bei 3 unterschiedlichen GC-Dosierungen: <math><0,2\text{mg/kgKG/d}</math>, <math>0,2-0,3\text{mg/kgKG/d}</math> und <math>>0,3\text{mg/kgKG/d}</math>.	64
Tabelle 5-10 Darstellung der delta HSDS bei zwei unterschiedlichen GC-Dosierungen: <math><0,3\text{mg/kgKG/d}</math> und <math>\geq 0,3\text{mg/kgKG/d}</math>.	64
Abbildung 5-1 Verlauf der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit (delta HSDS) bei allen 14 Patienten	53
Abbildung 5-2 Verlauf der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit (delta HSDS) bei Patientin 3	58
Abbildung 5-3 Verlauf der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit (delta HSDS) bei Patientin 2	58
Abbildung 5-4 Verlauf der Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit (delta HSDS) bei Patient 5	59

## 8 Literaturverzeichnis

- 1) Al-Mutair A, Bahabri S, Al-Mayouf S, Al-Ashwal A (2000) Efficacy of recombinant human growth hormone in children with juvenile rheumatoid arthritis and growth failure. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13:899-905
- 2) Ansell BM (1957) Growth in Still's disease. *Ann Rheum Dis*;15(4):295-319
- 3) Bechtold S, Ropperger P, Harfner R, Said E, Schwarz HP (2003) Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis :4-year data of controlled study. *J Pediatr* 143:512-9
- 4) Bernstein BH, Stobie D, Singsen BH, Koster-King K, Kornreich HK, Hanson V (1977) Growth retardation in juvenile rheumatoid arthritis (JRA) *Arthritis Rheum*;20(2Suppl):216-6
- 5) Buttgereit F, da Silva JAP, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J, Kirwan J, Köhler L, Vischer T, van Riel P, Bijlsma JWJ (2002) Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answer in rheumatology. *Ann Rheum Dis*;61:718-722
- 6) Chedeville G, Quartier P, Miranda M, Brauner R, Prieur AM (2005) Improvements in growth parameters in children with juvenile idiopathic arthritis associated with the effect of methotrexate on disease activity. *Joint Bone Spine* 72:392-6
- 7) Davies UM, Jones J, Reeve J, Camacho-Hubner C, Charlett A, Ansell BM, Preece MA, Woo PM (1997) Ju-

- venile rheumatoid arthritis. Effects of disease activity and recombinant human growth hormone on insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding proteins 1 and 3 and osteocalcin. *Arthritis Rheum* 40:332-40
- 8) De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, Lazzaro D, Costa P, Poli V, Martini A, Ciliberto G, Fattori E (1997) Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. *J Clin Invest* 99:643-650
- 9) Frosch M, Ahlmann M, Vogl T, Wittkowski H, Wulffraat N, Foell D, Roth J (2009) The Myeloid-Related Proteins 8 and 14 Complex, a Novel Ligand of Toll-Like Receptor 4, and Interleukin-1 $\beta$  Form a Positive Feedback Mechanism in Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* Vol.60, No3, pp 883-891
- 10) Frosch M, Metze D, Foell D, Vogl T, Sorg C, Sunderkötter C, Roth J (2005) Early activation of cutaneous vessels and epithelial cells is characteristic of acute onset juvenile idiopathic arthritis. *Exp Dermatol.* 14:259-65
- 11) Frosch M, Roth J (2008) New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis- from pathophysiology to treatment. *Rheumatology* 47: 121-125
- 12) Frosch M, Vogl T, Seeliger S, Wulffraat N, Kuis W, Viemann D, Foell D, Sorg C, Sunderkötter C, Roth J (2003) Expression of myeloid-related proteins 8 and 14 in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 48: 2622-6

- 13)Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. (1997)Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 40:1202-9
- 14)Horneff G, Schmelling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, Hospach T, Huppertz HI, Keitzer R, Kuster RM, Mchels H, Moebius D, Rogalski B, Thon A (2004)Paediatric Rheumatology Collaborative Group. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 63: 1638-1644
- 15)Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J (2005) Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *JEM* 201:1479-1486
- 16)Petty RE (1979) Making the diagnosis of Still´s disease. *Canad Med Ass J* 120:1480-1481
- 17)Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, Maldonado-Cocco J, Suarez-Almazor M, Orozco-Alcala J, Prieur AM (1998) Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol.* 25:1991-1994
- 18)Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P (2004) International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis : second revision; Edmonton 2001. *J Rheumatol.* 31: 390-392
- 19)Prieur AM, Chedeville G (2001) Prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis. *Curr. Rheumatol Rep.* 3:371-8

- 20) Ravelli A (2002) Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatology* 14:548-552
- 21) Ruperto N, Ravelli A, Falcini F, Lepore L, De Sanctis R, Zulian F, Buoncompagni A, Sardella ML, Strano C, Alessio M, Viola S, Martini A (1998) Performance of the preliminary definition of improvement in juvenile chronic arthritis patients treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 57:38-41
- 22) Saha MT, Haapasaari J, Hannula S, Sarna S, Lenko HL (2004) Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with Juvenile Chronic Arthritis. Double blind placebo-controlled followup study. *J Rheumatol* 31: 1413-7
- 23) Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM (2002) Linear growth and final height in patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol.* 29:1296-1300
- 24) Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, Ruiz JCh, Czernichow P (2002) Treatment of growth failure in Juvenile Chronic Arthritis. *Hormone Research* 50:28-32
- 25) Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, Riuz J C, Czernichow P (2003) Effects on Growth and Body Composition of Growth Hormone Treatment in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis Requiring Steroid Therapy. *J Rheumatology* 30(11):2492-9
- 26) Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, Riuz JC, Czernichow P (2001) Linear growth in children suffering from idiopathic arthritis requiring steroid therapy: natural history and effects of growth hormone treatment on linear

growth. *Journal Pediatric Endocrinology Metab*  
14:1483-6

- 27) Souza L, Machado SH, Bredemeier M, Brenol JC, Xavier RM (2006) Effect of inflammatory activity and glucocorticoid (corrected) use on nutritional variables in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 33:601-8
- 28) Still GF (1978) On a form of chronic joint disease in children. *Am J Dis Child* 132:195-200, reprinted from *Medico-Chirurgical Transactions*, vol 80, 1897
- 29) Touati G, Prieur AM, Ruiz JC, Noel M, Czernichow P (1998) Beneficial effects of one-year growth hormone administration to children with Juvenile Chronic Arthritis on chronic steroid therapy. I. Effects on growth velocity and body composition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83:403-409
- 30) Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, Goldbach-Mansky R, Kallinich T, Kuemmerle-Deschner J, Frühwald M C, Dassmann S, Pham TH, Roth J, Foell D (2008) S100A12 Is a Novel Molecular Marker Differentiating Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis From Other Causes of Fever of Unknown Origin. *Arthritis and Rheumatism* Vol.58, pp3924-3931
- 31) Woo P (2006) Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:28-34
- 32) Woo P, Wedderburn LR (1998) Juvenile chronic arthritis. *The Lancet* 351:969-73

- 33) Yokota S (2003) Interleukin 6 as a therapeutic target in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 15:581-6
- 34) Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, Woo P, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T (2005) Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6-receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 52:818-825
- 35) Zak M, Müller J, Karup Pedersen F (1999) Final height, armspan, subischial leg length and body proportions in Juvenile Chronic Arthritis. *Horm Res* 52:80-85

## 9 Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privat Dozent Dr. med. Frosch, für seine jahrelange Unterstützung, Beratung und Motivation, ohne die die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung möchte ich ebenfalls Frau Dipl. math. Sauerland meinen Dank aussprechen.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Eltern Danuta und Christian Machon für die Unterstützung bei der Realisierung dieser Arbeit, sowie in allen anderen Lebenslagen ganz herzlich bedanken.



## 10 Lebenslauf



## 11 Anhang

### 11.1 Originaltabellen von 14 Patienten

#### Kind 1

fdNr	UNTD	Dauer	GROESSE	$\Delta$ HSDS	Ø Steroi	Ø MTX	Ø CRP	Ø BSG	Ø Leucos	Ø Thromb	Ø NAJ
1	29JUN1998	115	103,5	-0,58	1,1	10	5,4	15	17,7	465	3
1	14SEP1998	192	106	0,25	0,2	12,5	0,6	6	8,4	502	0
1	8JAN1999	308	108,5	0,01	0	12,5	0,9	7	7,9	344	0
1	25MAY1999	445	111,5	0,06	0	10	0,5	14	7,5	310	0
1	13SEP1999	556	113,7	0,05	0	0	1,1	19	9,5	352	0
1	20DEC1999	654	116,8	0,33	0	0	1,1	12	8,9	417	0
1	10APR2000	766	120	0,29	0	0	0,5	12	6,9	409	0

## Kind 2

fdNr	UNTD	Dauer	GROESSE	$\Delta$ HSDS	Ø Steroi	Ø MTX	Ø CRP	Ø BSG	Ø Leucos	Ø Thromb	Ø NAJ
2	30SEP1999	77	95,2	-0,31	0,9	0	0	13	11,9	384	0
2	9DEC1999	147	96	0,38	0,25	5	5,3	30	10,4	475	2
2	17APR2000	277	100,8	-0,25	0,3	7,5	2,3	16	8,1	393	3
2	17JUL2000	368	103,5	0,19	0,2	7,5	0	10	9,9	392	0
2	5OCT2000	448	106,5	0,32	0,1	7,5	0	7	6,6	325	1
2	11JAN2001	546	109	0,15	0,1	7,5	0	5	5,3	286	1
2	28MAR2001	622	110,3	-0,03	0	7,5	0	5	5,6	255	0
2	20JUN2001	706	113,5	0,39	0	0	0	5	8,1	244	0
2	12SEP2001	790	113,7	-0,32	0,6	0	0,8	8	8,2	292	1
2	28NOV2001	867	116	0,19	0	0	1,8	17	6,5	302	3
2	13MAR2002	972	118,6	0,13	0	0	1,3	17	8,3	287	7
2	24JUL2002	1105	121	-0,04	0	7,5	0,6	9	7,0	264	7
2	23OCT2002	1196	122,5	-0,06	0	7,5	0	3	5,6	239	0

### Kind 3

fdNr	UNTD	Dauer	GROESSE	$\Delta$ HSDS	Ø Steroi	Ø MTX	Ø CRP	Ø BSG	Ø Leucos	Ø Thromb	Ø NAJ
3	11OCT2000	90	96	0,21	0,7	7,5	0,9	20	8,3	549	2
3	22JAN2001	193	97,5	-0,1	0,3	7,5	0	11	6,1	415	
3	2APR2001	263	98,5	-0,05	0,25	7,5	0	12	5,9	277	
3	2JUL2001	354	101	-0,01	0,1	7,5	0	15	7,8	354	
3	5OCT2001	449	101,5	-0,03	0	7,5	0	20	8	477	
3	11JAN2002	547	104	0,19	0	7,5	0	14	6,6	455	
3	12APR2002	638	107	0,32	0	5	0	20	7,6	781	

## Kind 4

fdNr	UNTD	Dauer	GROESSE	$\Delta$ HSDS	Ø Steroi	Ø MTX	Ø CRP	Ø BSG	Ø Leucos	Ø Thromb	Ø NAJ
4	17 JAN2003	80	89,5	-0,32	1,5	5,7	5,8	46	19,5	644	
4	30MAR2003	152	93	0,21	0,6	7,5	0	9	11,4	648	
4	3JUN2003	217	93	-0,07	0,2	7,5	2,3	24	11,3	541	
4	18AUG2003	293	95	0,07	0,1	7,5	2,3	25	10,9	465	
4	30DEC2003	427	99	0,17	0,1	7,5	7	30	19	503	
4	12MAR2004	500	102	0,38	1,7	10	8,1	51	29,7	546	
4	28JUN2004	608	102	-0,57	0,8	10	5,3	48	17,7	625	
4	26AUG2004	667	102	-0,3	0,5	13	7,5	47	16	607	
4	8DEC2004	771	102	-0,46	0,3	13	5,8	49	13,9	693	3
4	11MAR2005	864	102	-0,38	0,3	12,5	6,5	52	14,9	768	2
4	20MAY2005	934	104	0,19	0,3	10	4,6	36	11,5	791	2
4	25AUG2005	1031	107	0,3	0,15		2,5	17	9,9	677	1

## Kind 5

fdNr	UNTD	Dauer	GROESSE	$\Delta$ HSDS	Ø Steroi	Ø MTX	Ø CRP	Ø BSG	Ø Leucos	Ø Thromb	Ø NAJ
5	3FEB1988	105	96,5	-0,69	1,3		1,2	28	13,5	513	2
5	27APR1988	189	99	0,04	0,3		4,4	47	14	521	1
5	20JUL1988	273	100	-0,36	1,3		5,2	26	15,2	549	1
5	4NOV1988	380	100	-0,58	0,65		3	7	9,8	540	
5	23JAN1989	485	102	-0,08	0,4		2,7	9	8,7	319	
5	11APR1989	583	102,4	-0,06	1,2		5,7	22	20,4	641	
5	7Jul1989	625	103	-0,26	1,3		1,7	10	16,1	701	
5	6NOV1989	684	104,3	-0,26	0,37	50	0	6	11,8	477	
5	22JAN1990	789	106	0,06	1,3	50	0	12	16	444	
5	30MAR1990	863	106,5	-0,19	1	50	0	7	11,7	439	
5	7JUNI1990	960	108	0,05	0,3	50	0,1	10	10,4	483	
5	28AUG1990	1042	112	0,67	0,2	50	0,4	10	12,3	582	
5	29NOV1990	1135	112	-0,4	0,4	50	1,2	9	10,9	355	
5	15MAR1991	1241	113	-0,18	0,2	50	0	9	7,2	369	
5	5JUL1991	1353	115	0,15	0,2	50	0	7	8,3	262	
5	8NOV1991	1416	117,5	0,19	0,2	50	0	7	7,5	530	
5	10JAN1992	1542	120	0,09	0,1	25	0	9	7,3	530	
5	6MAR1992	1598	122	0,21	0,1	25	0	9	6,6	463	
5	29MAY1992	1682	124	0,1	0,1		0	8	6,6	392	
5	14AUG1992	1759	126,5	0,24	0,05		0	8	5,6	410	
5	11JAN1993	1909	128,5	0,12	0		0	8	7,5	401	

## Kind 6

fdNr	UNTD	Dauer	GROESSE	$\Delta$ HSDS	Ø Steroi	Ø MTX	Ø CRP	Ø BSG	Ø Leucos	Ø Thromb	Ø NAJ
6	15APR1996	91	107	-0,31	0,33		8,5	34	17,8	483	
6	24JUN1996	161	108,5	0,11	0,06		0,7	13	9,7	376	
6	31OCT1996	290	111	0,1	0		6,4	14	11,6	336	2
6	13 JAN 1997	364	111	-0,28	0,7		7,5	14	18,9	411	2
6	28APR1997	469	112	-0,16	0,8	10	7,2	24	22,5	487	2
6	14JUL1997	546	112	-0,38	0,95	35	10,2	25	18,5	544	2
6	31OCT1997	655	112,2	-0,2	0,4	40	4,8	12	13,1	600	1
6	6FEB1998	753	113,5	-0,02	0,24	40	1,7	8	8,6	587	
6	24APR1998	830	116,2	0,27	0,16	20	2	8	8,9	572	
6	3AUG1998	931	116,2	-0,24	0,6	25	6,4	12	18,3	406	
6	5NOV1998	1025	117,5	-0,01	0,57	20	5,3	12	14,6	351	1
6	19FEB1999	1131	119	0	0,17	20	2,2	18	10,4	355	2
6	29MAY1999	1230	120	-0,07	0,4	20	0,7	10	9,7	319	1
6	26AUG1999	1319	120	-0,23	0,44	20	3,1	18	15,2	410	
6	26NOV1999	1411	121,3	-0,02	0,23	20	4,4	30	12,9	424	2
6	2MÄR2000	1508	121,7	-0,16	0,2	20	4,4	33	12,7	464	2
6	25MAY2000	1592	122	-0,12	0,2	25	5,8	38	14,5	534	1
6	19AUG2000	1678	123	0,02	0,2	25	4,4	19	10,3	411	1
6	10NOV2000	1761	123,4	-0,09	0,2	30	5,3	41	10,1	364	
6	2FEB2001	1845	123,4	-0,15	0,2	30	5,7	29	9,9	356	
6	11MAY2001	1943	123,4	-0,15	0,35	30	4,5	44	14,7	439	1
6	24AUG2001	2048	123,5	-0,13	0,4	30	4,1	29	19,8	480	1
6	30NOV2001	2146	123,5	-0,14	0,33	25	8,5	41	22,9	454	2
6	28FEB2002	2236	124	-0,04	0,3		4,9	32	19,6	467	
6	3JUN2002	2331	124,8	0,05	0,37	15	10,1	51	23,1	480	5
6	11SEP2002	2431	124,8	-0,06	1,3		12,4		22,8	332	1
6	17DEC2002	2528	124,8	-0,06	0,4		3,3	7	17,9	370	
6	3APR2003	2620	127,2	0,26	0,27		0,7	5	5,8	355	
6	4AUG2003	2758	131	0,29	0,02		0,2		5,5	252	
6	22NOV2003	2868	133	0,06	0,0		13,2		17,6	289	

	<b>UNTD</b>	<b>Dauer</b>	<b>GROESSE</b>	$\Delta$ <b>HSDS</b>	$\bar{O}$ <b>Steroi</b>	$\bar{O}$ <b>MTX</b>	$\bar{O}$ <b>CRP</b>	$\bar{O}$ <b>BSG</b>	$\bar{O}$ <b>Leucos</b>	$\bar{O}$ <b>Thromb</b>	$\bar{O}$ <b>NAJ</b>
6	<b>16FEB2004</b>	2954	133	-0,14	0,97		8,9	21	18,3	382	
6	<b>24MAY2004</b>	3052	133,5	-0,11	0,55		7,7	19	16,7	303	3
6	<b>06SEP2004</b>	3157	134,2	-0,1	0,46		3,9	8	9,4	291	
6	<b>22NOV2004</b>	3234	136,7	0,17	0,07		0	3	5	264	
6	<b>7MÄR2005</b>	3339	139,8	0,18	0,08		0	3	6,6	259	
6	<b>30JUN2005</b>	3454	142,5	-0,01	0,04		1,8	7	6,4	233	
6	<b>24OCT2005</b>	3570	145	-0,08	0		7,8	11	7,4	213	

## Kind 7

fdNr	UNTD	Dauer	GROESSE	$\Delta$ HSDS	Ó Steroi	Ó MTX	Ó CRP	Ó BSG	Ó Leucos	Ó Thromb	Ó NAJ
7	15JUN1992	108	86,5	-0,07	0,2	10	9,9	55	8,0	774	5
7	14SEP1992	199	88,3	0,09	0,45	2,5	8,3	52	16,9	833	4
7	7DEC1992	283	90,5	0,14	0,53	7,5	9,3	76	15	827	3
7	8MAR1993	374	92,8	0,14	0,6	7,5	5,3	61	11,6	738	3
7	3JUN1993	461	94,2	-0,08	0,4	7,5	5,7	53	8,4	587	2
7	14SEP1993	564	95,6	-0,1	0,3	7,5	6,2	52	7,6	665	2
7	14DEC1993	655	99	0,57	0,3	10	5,7	49	6,7	576	2
7	24MAR1994	755	101,3	0,23	0,23	10	5,3	39	7,1	596	2
7	20JUN1994	843	102	-0,11	0,48	10	6,4	40	8,5	561	2
7	2SEP1994	917	103	0,01	0,6	12	6,7	113	18,3	631	2
7	19DEC1994	1025	103	-0,29	0,53	20	7	54	10,9	627	3
7	20MAR1995	1116	104	-0,02	0,5		8,3	54	11,3	649	4
7	30JUN1995	1218	104	-0,25	0,94	25	11,5	68	20,2	666	5
7	27SEP1995	1307	104	-0,21	0,4	25	7,5	47	8,3	707	2
7	28DEC1995	1399	105	-0,03	0,28	30	6,9	43	14	784	2
7	7MAR1996	1469	105	-0,16	0,22	35	2,3	27	4,7	535	2
7	10JUN1996	1564	106,3	0,03	0,2	40	7,7	46,3	6,5	526	3
7	26SEP1996	1672	106,5	-0,21	0,42	40	7	39	6,9	593	4
7	6JAN1997	1774	106,5	-0,22	0,25	40	8,7	32	6,9	593	3
7	28APR1997	1886	106,5	-0,23	0,33	40	3,8	19	7,9	501	2
7	25AUG1997	2005	108,8	0,19	0,16	40	3,5	18	6,3	497	2
7	1DEC1997	2103	109	-0,1	0,34	40	8,2	36	11,6	563	
7	16FEB1998	2180	109,4	-0,03	0,48	40	7,4	32	12,9	456	
7	18MAY1998	2271	110	-0,02	0,2	40	4,4	31	10,7	577	
7	27AUG1998	2372	110,4	0,08	0,18	40	2,6	21	9,1	566	1
7	2NOV1998	2439	112,4	0,13	0,16	40	0,6	17	7,8	440	
7	11FEB1999	2540	112,7	-0,05	0,16	30	0	20	6,3	420	
7	6MAY1999	2624	114	0,13	0,16	25	0,3	20	6,8	445	
7	5JUL1999	2684	115	0,1	0,1	25	0,5	22	6,4	423	
7	17OCT1999	2788	117	0,27	0,1	25	0,3	20	5,4	425	

	<b>UNTD</b>	<b>Dauer</b>	<b>GROESSE</b>	<b>Δ HSDS</b>	<b>Ø Steroi</b>	<b>Ø MTX</b>	<b>Ø CRP</b>	<b>Ø BSG</b>	<b>Ø Leucos</b>	<b>Ø Thromb</b>	<b>Ø NAJ</b>
7	<b>18FEB2000</b>	2912	118	0,12	0,1	25,0	0,2	16	5,4	416	
7	<b>22MAY2000</b>	3006	118	-0,02	0,16	25,0	3,3	38	7,7	403	1
7	<b>11SEP2000</b>	3118	119,5	0,13	0,23	25,0	6,4	59	10,4	509	1
7	<b>12DEC2000</b>	3210	119,5	-0,13	0,45	20,0	2,9	30	7,2	441	2
7	<b>28FEB2001</b>	3288	119,5	-0,11	0,2	20,0	0,8	17	9,7	497	
7	<b>9MAY2001</b>	3358	119,5	-0,09	0,14	20,0	2	25	6,8	481	
7	<b>19SEP2001</b>	3491	121	0,01	0,1	20,0	3,1	37	5,9	427	
7	<b>19DEC2001</b>	3582	121	-0,13	0,1	20,0	1,4	41	5	389	
7	<b>13FEB2002</b>	3638	121	-0,08	0,1	20,0	0,9	32	5,4	378	
7	<b>13MAY2002</b>	3727	121,8	-0,02	0,1	20,0	1	21	6,3	265	
7	<b>23SEP2002</b>	3860	124	-0,01	0,08	10,0	2,5	28	5,4	394	
7	<b>9DEC2002</b>	3937	126,5	-0,05	0,04	10,0	3	30	4,7	366	
7	<b>10MAR2003</b>	4028	126,6	-0,35	0,12	20,0	1,6	13	5	387	
7	<b>19MAY2003</b>	4098	127	-0,24	0,1	20,0	0	6	5,3	364	
7	<b>25AUG2003</b>	4196	129,5	-0,09	0,05	20,0	0,4	7	5	369	
7	<b>24NOV2003</b>	4287	129,5	-0,33	0,05	20,0	0,8	12	6,2	374	
7	<b>16FEB2004</b>	4371	130,5	-0,18	0,05	15,0	0,4	14	7	327	
7	<b>17MAY2004</b>	4462	132	-0,14	0,05	15,0	0	12	5,8	312	
7	<b>16AUG2004</b>	4553	132,7	-0,23	0,05	15,0	0	5	11,3	332	
7	<b>22NOV2004</b>	4651	134,5	0,16	0,2		8,9	28	12,5	353	
7	<b>21FEB2005</b>	4742	134,5	-0,1	0,18		3,5	21	8,8	311	
7	<b>2MAY2005</b>	4812	136	0,15	0,14		0	7	5,2	323	
7	<b>1AUG2005</b>	4903	137,2	0,08	0,14		0	6	5,2	321	
7	<b>31OCT2005</b>	4994	138,2	0,01	0,14		0	5	5,8	306	

## Kind 8

fdNr	UNTD	Dauer	GROESSE	$\Delta$ HSDS	Ø Steroi	Ø MTX	Ø CRP	Ø BSG	Ø Leucos	Ø Thromb	Ø NAJ
8	20MAR2002	111	89,5	-1,01	0,8		2,7	28	8,9	259	5
8	22JUN2002	205	89,5	-0,82	0,3	5	9,2	81	16,6	335	3
8	4SEP2002	279	91,5	0,06	0,57	7,5	6,7	66	12	335	2
8	15JAN2003	412	93,3	-0,39	0,4	7,5	2,4	34	9,1	282	
8	9APR2003	496	95,5	0,22	0,2	7,5	0,3	22	10	254	
8	9JUL2003	587	97,5	0,17		7,5	0	12	8,1	224	
8	15OKT2003	685	100,5	0,29		7,5	0	9	7,6	216	
8	14JAN2004	776	101,5	0,09		7,5	0	9	9,7	187	
8	19APR2004	872	104,4	0,03			0	8	11,2	166	
8	26JUL2004	970	106,5	0,06							
8	8NOV2004	1075	108,4	-0,02							
8	7MAR2005	1194	110,5	-0,01							

## Kind 9

fdNr	UNTD	Dauer	GROESSE	$\Delta$ HSDS	Ó Steroi	Ó MTX	Ó CRP	Ó BSG	Ó Leucos	Ó Thromb	Ó NAJ
9	27 OCT1993	92	89,5	-0,36	0	0	5,2	82	11,9	568	14
9	13 JAN1994	170	89,5	-0,52	1,08	5	9,2	110	15,9	773	14
9	17MAR1994	233	89,5	-0,41	0,9	7,5	5,3	69	15,4	977	2
9	29JUL1994	367	91	-0,34	0,64	7,5	4,5	43	10	744	5
9	13NOV1994	474	93	0,02	0,4		3	22	10,6	586	4
9	1MAR1995	582	97	0,5	0,25	7,5	1,0	17	9,4	466	2
9	15MAY1995	657	100	0,38	0	10	0	10	8,8	368	2
9	18AUG1995	752	101,5	-0,04	0	10	0	9,5	9,6	97	2
9	24NOV1995	850	103	-0,03	0,2	10	3,1	36	11,8	418	3
9	14MAR1996	961	104	-0,23	0,94	10	2,5	18	10,6	352	2
9	18JUN1996	1057	105	-0,15	0,76	10	1,1	23	15,5	387	2
9	16SEP1996	1147	105,5	-0,24	0,87	10	3,4	29	16,5	478	5
9	27JAN1997	1280	106	-0,39	0,55	15	1,7	18	13	514	4
9	10APR1997	1353	107,5	0,06	0,44	15	0,7	23	8,6	449	3
9	30JUL1997	1464	110	0,09	0,4	15	2,4	22	10	467	5
9	16DEC1997	1603	112	-0,12	0,3	15	0,5	17	10,7	399	1
9	15APR1998	1723	113	-0,27	0,3	15	4,5	35	11,2	499	7
9	6AUG1998	1836	114	-0,17	0,23	15	3,2	22	11,6	490	6
9	30OCT1998	1921	114,3	-0,2	0,2	15	3,9	59	9,2	484	3
9	1FEB1999	2015	115	-0,14	0,2	20	0,3	16	8,6	440	
9	26APR1999	2099	117	0,16	0,17	20	0	9	9,7	389	
9	19JUL1999	2183	118	-0,01	0,1	15	0	14	7,9	393	
9	18OCT1999	2274	119	-0,01	0,04	15	0,4	24	6,7	406	
9	17JAN2000	2365	120	-0,02	0,13	15	1,9	44	9,2	468	
9	3APR2000	2442	120	-0,18	0,25	20	2,2	32	10,8	441	9
9	3JUL2000	2533	121,5	0,08	0,3	20	0,5	12	6,9	378	
9	23OCT2000	2645	122,5	-0,07	0,1	20	0	8	6	323	
9	8JAN2001	2722	124	0,1	0,1	20	0	11	8,3	384	
9	12MAR2001	2785	125	0,04	0,1	20	0	17	9,7	410	
9	25JUN2001	2890	126,5	0,06	0,1	15	0	11	9,7	355	1

9	<b>1OCT2001</b>	2988	128	0,08	0,1	15	0	12	7,1	295	1
9	<b>17DEC2001</b>	3065	128,5	-0,05	0,1	10	0	7	6,3	294	
9	<b>11MAR2002</b>	3149	130,5	0,19	0,1		0,3	18	9,1	348	
9	<b>24JUN2002</b>	3254	132,2	0,07	0,1		0,5	23	11,2	388	
9	<b>16SEP2002</b>	3338	133,7	0,07	0,1		0	20	8,7	342	
9	<b>25NOV2002</b>	3408	134,5	-0,01	0,1		0	23	9,3	314	
9	<b>17FEB2003</b>	3492	137	0,21	0,1		0	31	10,8	326	
9	<b>27MAY2003</b>	3591	137,8	-0,08	0,1		0	32	11,3	372	1
9	<b>11AUG2003</b>	3667	140	0,14	0,1		0	36	10,4	353	1
9	<b>3NOV2003</b>	3751	141	-0,06	0,1		0	27	9,1	339	
9	<b>2FEB2004</b>	3842	142,5	0,01	0,07		0	17	8,6	310	
9	<b>10MAY2004</b>	3940	144,2	0,02	0,07		0	7	8,1	268	
9	<b>6SEP2004</b>	4059	145,3	-0,08	0,07		0,5	31	8,7	321	3
9	<b>13DEC2004</b>	4157	146	-0,09	0,13		0	26	9	315	
9	<b>14MAR2005</b>	4248	146,7	-0,09	0,13		0	9	7,9	315	
9	<b>13JUN2005</b>	4339	147,7	-0,05	0,13		0	10	7,1	314	
9	<b>19SEP2005</b>	4437	148,8	-0,06	0,06		0	11	7,6	298	

## Kind 10

fdNr	UNTD	Dauer	GROESSE	$\Delta$ HSDS	Ø Steroi	Ø MTX	Ø CRP	Ø BSG	Ø Leucos	Ø Thromb	Ø NA J
10	26AUG1996	97	140,5	-0,14	3,6	30	12,8	51	23,6	617	6
10	25NOV1996	188	141	-0,13	1,2	30	0,4	15	16,6	291	2
10	18FEB1997	273	141	-0,2	2,7	20	2,8	14	11,8	181	
10	2JUN1997	377	141	-0,25	0,4		1,1	7	7,1	295	
10	22SEP1997	489	143,4	0,12	0,08		0	4	7,6	330	
10	31DEC1997	589	145	0,06	0,05		0	6	6,5	313	
10	14APR1998	693	147,5	0,07	0,02		1,7	16	7	327	1
10	8JUL1998	778	149	0,02	0,1	15	7,1	37	11,7	469	1
10	22OKT1998	884	149	-0,24	0,34	22,5	3,1	26	13,4	472	
10	11JAN1999	965	149	-0,14	0,2	25	2,6	20	11,9	485	
10	18APR1999	1062	149,5	-0,11	0,16	30	1,5	16	10,9	340	
10	7JUL1999	1142	150	-0,07	0,13	25	1,1	10	9,8	341	
10	22NOV1999	1280	152	0,06	0,1	15	0,6	7	8,9	315	
10	21FEB2000	1371	152,6	-0,12	0,05	15	0,6	9	8,7	320	
10	15MAI2000	1454	154	0,05	0,05	10	3	21	8,3	365	
10	4SEP2000	1566	155	-0,1	0,05	15	4,8	27	8,3	392	
10	11JAN2001	1695	155	-0,11	0,05	12,5	0,9	11	8,6	323	
10	9APR2001	1784	156,3	0,23	0,05	12,5	3,2	21	8,1	343	
10	23JUL2001	1889	156,6	0,03	0,06	10	3	17	9,7	297	
10	5NOV2001	1994	156,6	-0,04	0,09		1,7	14	10,4	305	
10	4FEB2002	2085	157	0,03	0,09		2,5	12	9,6	297	
10	29APR2002	2169	157	-0,04	0,2		2	9	9,8	305	
10	30JUL2002	2261	157	-0,05	0,17		2,1	13	10,7	301	
10	21OCT2002	2344	157	-0,04	0,17		1,8	16	11,6	304	
10	20JAN2003	2435	157	0	0,1		1,9	11	8,3	295	
10	5MAY2003	2540	157	0	0,13		1,2	7	9,5	306	
10	4AUG2003	2631	157	0	0,16		0,7	6,3	10,6	282	
10	3NOV2003	2722	157	0	0,09		0	4	11,9	243,5	
10	16FEB2004	2827	157	0	0,09		1,5	17	9,8	296	
10	28JUN2004	2960	157	0	0,18		1	10	8,0	311	1
10	20SEP2004	3044	157	0	0,2		0	4	7,7	281	
10	17JAN2005	3163	157,5	0,1	0,5		0	5	8,2	228	
10	14MAR2005	3219	158	0,1	0,2		6,1	12	8,0	202	1

## Kind 11

fdNr	UNTD	Dauer	GROESSE	$\Delta$ HSDS	Ø Steroi	Ø MTX	Ø CRP	Ø BSG	Ø Leucos	Ø Thromb	Ø NAJ
11	10MAR1997	90	116,2	-0,31	0,26		0,7	18	17,6	329	
11	9JUN1997	181	116,5	-0,29	0,33	7,5	3,9	50	24,3	523	2
11	26SEP1997	290	118,7	0,06	0,28	15	3,5	60	14,5	533	2
11	10DEC1997	365	121	0,24	0,2	20	1	29	10	460	2
11	19FEB1998	436	121,7	-0,08	0,2	20	0	11	12	425	2
11	29JUN1998	566	124	0,08	0,2	20	0	13	14,2	406	
11	28SEP1998	657	124,9	-0,06	0,2	20	0	8	11,1	351	
11	7DEC1998	727	125,6	-0,04	0,1	20	0,4	15	12,3	398	
11	1MAR1999	811	126,7	0	0,1	20	0	16	13,2	383	
11	7JUN1999	909	128,5	0,1	0,1	15	0,3	18	11,2	307	
11	30SEP1999	1024	129,9	-0,04	0,09	10	1,4	25	10,7	365	
11	16DEC1999	1101	130,8	-0,03	0,07	10	0,7	17	11,2	344	
11	3MAR2000	1179	131,8	-0,02	0,07	5	0	12	10,3	375	
11	25MAY2000	1262	133,3	0,07	0,07	5	0	10	9,7	369	
11	14SEP2000	1374	134,7	0	0,07		0	10	11	348	

## Kind 12

fdNr	UNTD	Dauer	GROESSE	$\Delta$ HSDS	Ø Steroi	Ø MTX	Ø CRP	Ø BSG	Ø Leucos	Ø Thromb	Ø NAJ
12	15OCT1990	115	87,1	-0,81	1,33	5	3,4	40	13,8	415	
12	24JAN1991	216	87,1	-0,67	1,36	5	3	38	11,1	447	
12	15APR1991	297	91,5	0,69	0,2	5	1,8	39	6,4	386	
12	1AUG1991	405	93,8	0	0,16	5	0,5	24	5,3	391	
12	4OCT1991	469	95,5	0,11	0,14	5	0	12	4,5	593	
12	12DEC1991	538	97	0,03	0,14	5	0	13	4,9	293	
12	18MAR1992	635	100	0,29	0,26		1,2	27	7	222	
12	19JUN1992	728	102,3	0,1	0,15		0,2	15	4,3	384	
12	12OCT1992	843	105	0,16	0,07		0	9	5,5	305	
12	14DEC1992	906	107	0,2	0,07		0	9	7,7	271	
12	1MAR1993	983	108,5	0,03	0		0	10	4,9	225	

## Kind 13

fdNr	UNTD	Dauer	GROESSE	$\Delta$ HSDS	Ø Steroi	Ø MTX	Ø CRP	Ø BSG	Ø Leucos	Ø Thromb	Ø NAJ
13	21FEB2005	97	174,5	-0,06	0,7		2,8	7	11,4	344	
13	20JUN2005	216	177	0,29	0,11		0,5	11	9	307	
13	12SEP2005	300	177,6	0	0,08		0,4	10	8,6	282	

## Kind 14

fdNr	UNTD	Dauer	GROESSE	$\Delta$ HSDS	Ø Steroi	Ø MTX	Ø CRP	Ø BSG	Ø Leucos	Ø Thromb	Ø NAJ
14	11NOV1994	77	98	-0,36	1,1		7,3	25	29,9	709	
14	20FEB1995	178	99,5	-0,31	0,25		1,7	9	13	578	
14	15MAY1995	262	103	0,51	0,1		0	7	5,9	349	
14	24JUL1995	332	106	0,43	0,08		0	3	7,6	335	
14	6NOV1995	437	110	0,46	0		0	4	8,1	325	