

Aus der Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie und
Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Frakturprävalenz bei Kindern und Jugendlichen mit
Juveniler Idiopathischer Arthritis
und anderen rheumatischen Erkrankungen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von

Maren Arndt

aus Picher / Mecklenburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. D. Felsenberg

2. Prof. Dr. med. E. Schönau

3. Priv.-Doz. Dr. med. H. Mellerowicz

Datum der Promotion: 20. November 2009

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Die Juvenile Idiopathische Arthritis	1
1.2	Juvenile Idiopathische Arthritis und Osteoporose	6
1.3	Problemstellung	8
1.4	Frakturprävalenz, Studiendesign, Kontrollgruppen	9
2	Patienten und Methoden	11
2.1	Patienten	11
2.2	Frakturfragebogen	11
2.3	Datenerfassungsbogen	13
2.3.1	Diagnose	13
2.3.2	Erkrankungsbeginn und Klinische Symptomatik	16
2.3.3	Parameter der Krankheitsaktivität	17
2.3.4	Die medikamentöse Therapie	18
2.4	Verwendete Software, Statistik	19
3	Ergebnisse	20
3.1	Patientencharakteristik	20
3.1.1	Lebensalter	22

3.1.2	Alter bei Erkrankungsbeginn	22
3.1.3	Krankheitsdauer	23
3.1.4	Alter bei der ersten Fraktur	25
3.1.5	Zusammenhang zwischen Auftreten der ersten Fraktur und EB	25
3.1.6	Kalzium- und Vitamin D	27
3.2	Frakturlokalisation	27
3.3	Frakturprävalenz	30
3.3.1	Gesamtgruppe	30
3.3.2	Differenzierung nach dem Geschlecht	32
3.3.3	Diagnosegruppen	33
3.4	Frakturprävalenz im Vergleich mit den Kontrollgruppen	36
3.4.1	Übersicht der verwendeten Kontrollgruppen	36
3.4.2	Vergleich mit der Kontrollgruppe Landin	37
3.4.3	Vergleich mit der Kontrollgruppe Jones	38
3.4.4	Vergleich mit der Kontrollgruppe Buch	43
3.4.5	Vergleich der mittleren Inzidenzrate	49
3.5	Prädiktoren der Frakturprävalenz	50
3.5.1	Einfluss der Krankheitsaktivität	50
3.5.1.1	ESG	50
3.5.1.2	CrP	53
3.5.1.3	Anzahl der entzündeten Gelenke	54
3.5.2	Einfluss der Glukokortikoidtherapie	55

3.5.3	Überlebenszeitanalysen	58
3.5.3.1	Ermittlung der Überlebensfunktion	58
3.5.3.2	Analyse von Einflussfaktoren	61
4	Diskussion	73
4.1	Frakturprävalenz	75
4.2	Frakturlokalisierung	83
4.3	Prädiktoren der Frakturprävalenz	84
4.3.1	Einfluss der Krankheitsaktivität	85
4.3.2	Bedeutung der Diagnose	86
4.3.3	Einfluss der Therapie	87
4.4	Prävention und Schlussfolgerung	91
5	Zusammenfassung	93
6	Literaturverzeichnis	95
	Selbständigkeitserklärung	105
	Lebenslauf	106
	Publikationen	108
	Danksagung	109

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Häufigkeitsverteilung des Lebensalters der Patienten	22
Abb. 2	Häufigkeitsverteilung des Alters bei Erkrankungsbeginn	23
Abb. 3	Krankheitsdauer	24
Abb. 4	Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Alters bei der 1. Fraktur	24
Abb. 5	Häufigkeitsverteilung des zeitlichen Abstandes zwischen dem Auftreten der 1. Fraktur und dem EB	26
Abb. 6	Streudiagramm Alter bei 1. Fraktur vs. Alter bei EB	26
Abb. 7	Verteilung der Frakturen nach EB	27
Abb. 8	Verteilung der Frakturen der oberen Extremität nach EB	28
Abb. 9	Verteilung der Frakturen der unteren Extremität nach EB	29
Abb. 10	Vergleich der Frakturhäufigkeit bezogen auf die Lokalisation der Fraktur ..	30
Abb. 11	Frakturprävalenz vor und nach Beginn der Erkrankung	31
Abb. 12	Häufigkeit von Ein- und Mehrfachfrakturen nach EB bei Jungen und Mädchen	33
Abb. 13	Vergleich der Frakturprävalenz von Jungen und Mädchen der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Landin im Alter von 0 bis 16 Jahren	38
Abb. 14	Vergleich der Frakturprävalenz der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Jones im Alter von 0-18 Jahren	39
Abb. 15	Vergleich der Frakturprävalenz der Mädchen und Jungen der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Jones von 0-18 Jahren	40
Abb. 16	Vergleich der Frakturprävalenz der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Jones bei Unterteilung in 2- und 3-Jahresintervallen	41

Abb. 17	Vergleich der Frakturprävalenz der Mädchen der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Jones verschiedenen Alters	42
Abb. 18	Vergleich der Frakturprävalenz der Jungen der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Jones verschiedenen Alters	42
Abb. 19	Vergleich der Frakturprävalenz der Gruppe Buch mit der Gruppe Jones verschiedener Altersintervalle	44
Abb. 20	Vergleich der Frakturprävalenz der Jungen der Gruppe Buch mit der Gruppe Jones	45
Abb. 21	Vergleich der Frakturprävalenz der Mädchen der Gruppe Buch mit der Gruppe Jones	45
Abb. 22	Vergleich der Frakturprävalenz der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Buch	47
Abb. 23	Vergleich der Frakturprävalenz der Jungen der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Buch	48
Abb. 24	Vergleich der Frakturprävalenz der Mädchen der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Buch	48
Abb. 25	Mittlere ESG der verschiedenen Diagnosegruppen; Vergleich der Patienten mit und ohne Fraktur nach EB	51
Abb. 26	Mittleres CrP der verschiedenen Diagnosegruppen. Vergleich der Patienten mit und ohne Fraktur nach EB	53
Abb. 27	Anzahl der betroffenen Gelenke der verschiedenen Diagnosegruppen; Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Fraktur nach EB	54
Abb. 28	Kaplan-Meier-Schätzung der frakturfreien Zeit ab Geburt	59
Abb. 29	Kaplan-Meier-Schätzung der frakturfreien Zeit ab Geburt mit der oralen high dose GK-Therapie als Stratifizierungsvariable	60

Abb. 30	Kaplan-Meier-Schätzung der frakturfreien Zeit ab Geburt mit dem Geschlecht als Stratifizierungsvariable	61
Abb. 31	Vergleich des gemittelten CRP mit und ohne Therapie mit high-dose GK; $P < 0,001$ (U-Test)	72
Abb. 32	Vergleich der Anzahl der betroffenen Gelenke mit und ohne Therapie mit high-dose GK, $P < 0,001$ (U-Test)	72
Abb. 33	Einflüsse auf das Frakturrisiko.	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Verteilung der Patienten nach Diagnose und Geschlecht	14
Tabelle 2	Häufigkeit der weiblichen und männlichen Patienten der verschiedenen Subgruppen der JIA (Gruppe I)	15
Tabelle 3	Häufigkeit der weiblichen und männlichen Patienten verschiedener parainfektöser und postinfektöser Arthritiden (Gruppe II)	15
Tabelle 4	Häufigkeit der weiblichen und männlichen Patienten mit verschiedenen anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (Gruppe III)	16
Tabelle 5	Patientencharakteristik (alle Angaben in Jahren)	21
Tabelle 6	Patientencharakteristik differenziert nach Frakturvorhandensein (alle Angaben in Jahren)	21
Tabelle 7	Anzahl der Frakturen vor und nach Erkrankungsbeginn (EB)	31
Tabelle 8	Frakturhäufigkeit nach EB. Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl aller Kinder des jeweiligen Geschlechts bzw. der Gesamtgruppe. Unterschiede zwischen Geschlechtern sind nicht signifikant ($P = 0,224$).	32
Tabelle 9	Häufigkeit von Einfach- und Mehrfachfrakturen nach EB. Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Kinder mit mindestens einer Fraktur nach Erkrankungsbeginn.	32
Tabelle 10	Frakturprävalenz der Diagnosegruppen nach EB. $P = 0,632$ (Chi ² -Test bei $df = 7$).	34
Tabelle 11	Häufigkeit von Mehrfachfrakturen der verschiedenen Diagnosegruppen nach EB $P = 0,132$ (Chi ² -Test bei $df = 7$).	35
Tabelle 12	Frakturprävalenz von Jungen und Mädchen nach EB	35
Tabelle 13	Merkmale der Kontrollgruppen zur Bewertung der Frakturprävalenz	36

Tabelle 14	Anzahl der Mädchen und Jungen der Gruppe Rheuma der verschiedenen Altersgruppen (in Jahren)	41
Tabelle 15	Frakturprävalenz der Gruppe Buch unterteilt nach dem Geschlecht. In der ersten Zeile jedes Altersintervalls (in Jahren) sind die absoluten Häufigkeiten angegeben, in der zweiten Zeile die prozentualen Anteile bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten des jeweiligen Geschlechts bzw. der Gesamtzahl.	43
Tabelle 16	Frakturprävalenz der Gruppe Rheuma. In der ersten Zeile jedes Altersintervalls (in Jahren) sind die absoluten Häufigkeiten angegeben, in der zweiten Zeile die prozentualen Anteile bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten des jeweiligen Geschlechts bzw. der Gesamtzahl.	46
Tabelle 17	Vergleich der gemittelten Inzidenzrate pro 10.000 Patientenjahre mit der Gruppe Jones	49
Tabelle 18	Vergleich der gemittelten Inzidenzrate pro 10.000 Patientenjahre mit der Gruppe Buch	49
Tabelle 19	Ergebnisse des Rangtests (Kruskal-Wallis) der mittleren ESG, CRP und Anzahl der betroffenen Gelenke. Abkürzungen: EB = Erkrankungsbeginn, Fx = Frakturen, N_{Gelenk} = Anzahl der betroffenen Gelenke.	52
Tabelle 20	Häufigkeit von Frakturen nach EB in Abhängigkeit von der Höhe der Glukokortikoiddosis. Die mit * gekennzeichneten Werte errechnen sich nicht aus dieser Tabelle sondern wurden für das Gesamtkollektiv ermittelt und hier zum Vergleich angegeben.	56
Tabelle 21	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Fraktur (Fx) nach EB, nach Therapiebeginn (TB) und ab 1 Jahr nach TB unter GK-Therapie verschiedener Dosis	57
Tabelle 22	Frakturprävalenz der Patienten mit und ohne Glukokortikoidtherapie (generell) seit der Geburt	57
Tabelle 23	Einfluss des Alters bei EB auf das Frakturrisiko nach EB. Der Wert RR gibt das relative Risiko für einen Altersunterschied von einem Jahr an.	63

Tabelle 24	Untersuchung des Einflusses des Alters bei EB als kategoriale Variable. Der Wert RR gibt das relative Risiko zur Referenzkategorie an. Das RR wurde nur für P-Werte < 5 % genannt.	64
Tabelle 25	Untersuchung des Einflusses der Dauer der Erkrankung auf das Frakturrisiko. Der Wert RR gibt das Risiko bei einer Krankheitsdauer über x Jahren bezogen auf das Risiko bei einer unter x Jahren liegenden Krankheitsdauer an.	65
Tabelle 26	Transformation der Einflussvariablen für die Cox-Regression. Das t steht für die Zeitvariable, die der Zeit bis zum Frakturereignis entspricht.	66
Tabelle 27	Ergebnisse der univariaten Cox-Regression für alle untersuchten Einflussvariablen.	67
Tabelle 28	Anpassung der therapeutischen Variablen für die Cox-Regression. (* nach Transformation wird die Variable kategorial)	68
Tabelle 29	Ergebnisse der univariaten Cox-Regression für alle untersuchten Einflussvariablen.	68
Tabelle 30	Untersuchung des Einflusses der Dauer der Therapie mit high dose GK auf das Frakturrisiko. Der Wert RR gibt das Risiko einer Behandlungsdauer größer als x Jahre bezogen auf das Risiko einer kürzeren Behandlungsdauer an.	70
Tabelle 31	Endergebnis der Cox-Regression. Das Modell enthält alle Variablen und Mischterme, die die Modellgüte maximieren konnten. (T_crp_Ln = zeitabhängiges CrP logarithmisch; gc.hd.or = orale high dose GK; n.gel_Ln = Anzahl der Gelenke logarithmisch; diag = Diagnose)	71

Abkürzungsverzeichnis

ANA	Antinukleäre Antikörper
BMD	Bone Mineral Density
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CRMO	Chronisch Rekurrenrende Multifokale Osteomyelitis
CrP	C-reaktives Protein
DMARDs	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
EAA	Enthesitis-Assoziierte Arthritis
EB	Erkrankungsbeginn
ESG	Erythrozytensenkungsgeschwindigkeit
EULAR	European League Against Rheumatism
Fx	Fraktur
GK	Glukokortikoid
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
IL-1	Interleukin 1
JIA	Juvenile Idiopathische Arthritis
MCTD	Mixed Connective Tissue Disease
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OA	Oligoarthritis
P	Irrtumswahrscheinlichkeit
PA	Polyarthritis
pQCT	Periphere Quantitative Computertomographie
RR	Relatives Risiko, Risk Ratio
SAPHO	SAPHO-Syndrom (Synovitis, Akne, Pustolosis, Hyperostose, Osteitis)
TB	Therapiebeginn
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor α
VAS	Visuelle Analog Scala
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Die Juvenile Idiopathische Arthritis

Die im Kindesalter am häufigsten vorkommende entzündlich-rheumatische Erkrankung ist die Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA). In zwei deutschen Untersuchungen zur Häufigkeit der JIA sind eine Inzidenz von 3,5-6,6 / 100.000 Kinder < 16 Jahren und eine Prävalenz von 15-20 / 100.000 Kinder < 16 Jahren ermittelt worden. Daraus ergibt sich, dass in Deutschland mindestens 3000 Kinder < 16 Jahren an einer floriden chronischen Arthritis leiden und jährlich etwa 500-900 Kinder neu an einer Form der chronischen Gelenkentzündung erkranken (1, 2, 3).

1977 wurden durch die EULAR (European League Against Rheumatism) und die WHO (World Health Organisation) alle idiopathischen chronischen Arthritiden des Kindesalters durch den Terminus Juvenile Chronische Arthritis definiert. Währenddessen benutzte man in Amerika die Bezeichnung Juvenile Rheumatoide Arthritis. Da die beiden Termini nicht das jeweils gleiche Krankheitsspektrum umfassten und damit internationale Vergleiche erschwert wurden, erarbeiteten 1994 die ILAR (International League of Associations for Rheumatology) und die WHO eine erstmals international einheitliche Definition unter dem Oberbegriff Juvenile Idiopathische Arthritis. Diese wurde bis 1998 mehrfach überarbeitet zu der nachfolgend beschriebenen Fassung (4)¹.

Danach liegt eine Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) vor, wenn sich Schwellung und/oder Schmerzen eines oder mehrerer Gelenke bei einem Kind unter 16 Jahren über mindestens 6 Wochen manifestieren und deren Ursache nach Ausschluss aller Differentialdiagnosen nicht geklärt werden kann (5). Die JIA stellt kein einheitliches Krankheitsbild dar, sondern wird in sechs Kategorien unterteilt. Diese unterscheiden sich entsprechend ihrer klinischen Symptomatik innerhalb der ersten 6 Monate, dabei insbesondere in der Anzahl der betroffenen Gelenke und dem Vorhandensein extraartikulärer Symptome. Laborbefunde ergänzen die Diagnostik, dürfen

¹ Im Jahr 2001 kam es in Edmonton zu einer weiteren Revision der Klassifikationskriterien der JIA mit geringen Veränderungen der Durban - Kriterien. Diese Fassung konnte jedoch nicht genutzt werden, da die Patienten der II. Kinderklinik Berlin Buch nach den Durban - Kriterien klassifiziert wurden.

aber nur im Zusammenhang mit der Klinik gesehen werden (6). In eine weitere Subgruppe gehen die Krankheitsbilder ein, die keiner oder mehrerer der sechs Kategorien zugeordnet werden können.

Subgruppen der JIA

1. Systemische Arthritis
2. Rheumafaktornegative Polyarthritis
3. Rheumafaktorpositive Polyarthritis
4. Oligoarthritis:
 - a. Persistierende Form
 - b. Erweiterte Form
5. Psoriasisarthritis
6. Enthesitis-assoziierte Arthritis
7. Andere Arthritis

An einer **Systemischen Arthritis (Still-Syndrom)** leiden etwa 10 % aller Kinder mit chronischen Arthritiden. Im Unterschied zu den anderen Subgruppen erkranken Mädchen und Jungen ungefähr gleich häufig (1). Im Vordergrund stehen neben der Arthritis z. B. systemische Erscheinungen kombiniert mit täglichen Fieberphasen für mindestens zwei Wochen. Von den folgenden Symptomen sind neben der Arthritis und dem Fieber mindestens eines für die Diagnosestellung erforderlich:

- Flüchtliges erythematöses Exanthem
- Generalisierte Lymphknotenschwellung
- Hepato-und/oder Splenomegalie
- Serositis

Die Diagnose kann erheblich erschwert werden, wenn die systemischen Manifestationen Monate oder sogar Jahre der Gelenkentzündung vorausgehen. Bei etwa der Hälfte der Patienten kommt die Krankheit während der ersten fünf Jahre zum Stillstand.

Wenn bereits in den ersten sechs Erkrankungsmonaten 5 oder mehr Gelenke betroffen und keine Rheumafaktoren nachweisbar sind, liegt eine **Seronegative Polyarthrit** vor. Typischerweise ist der Gelenkbefall symmetrisch mit häufiger Einbeziehung der Finger- und Handgelenke. Die Diagnose kommt bei etwa 15-20 % aller Kinder mit JIA vor, wobei Mädchen deutlich häufiger erkranken als Jungen. Extraartikuläre Symptome treten selten auf, 5-10 % der Patienten entwickeln allerdings eine Uveitis.

Der Nachweis von Rheumafaktoren im Kindesalter ist selten. Wenn sie im Abstand von mindestens drei Monaten zweimalig positiv getestet wurden und 5 oder mehr Gelenke entzündet sind, spricht man von einer **Seropositiven Polyarthrit**. Weniger als 5 % der Patienten mit JIA erkranken an dieser Form, es sind nahezu ausschließlich ältere Mädchen in der Pubertätsphase. Das klinische Bild ist vergleichbar mit dem der rheumatoiden Arthritis der Erwachsenen.

Die häufigste Form der chronischen Gelenkentzündung im Kindesalter in Mitteleuropa stellt die **Oligoarthrit** dar. Zu Beginn sind die Gelenke meist asymmetrisch befallen. Insgesamt sind innerhalb der ersten 6 Monate bis maximal vier Gelenke betroffen. Im Verlauf können weitere Gelenke hinzukommen. Dann handelt es sich im Gegensatz zur **Persistierenden Oligoarthrit** um die **Erweiterte bzw. "extended" Oligoarthrit**. Mädchen erkranken auch hier deutlich häufiger. Nahezu jeder fünfte Patient mit einer Oligoarthrit entwickelt eine asymptomatisch verlaufende Uveitis. Ein höheres Risiko hierfür haben Patienten mit nachgewiesenen antinukleären Antikörpern (ANA).

Eine **Psoriasisarthrit** liegt vor, wenn bei einem Patienten eine Arthritis und eine Psoriasis auftreten oder, wenn neben der Arthritis mindestens zwei der folgenden Merkmale nachweisbar sind:

- Daktylitis
- Tüpfelnägel oder Onycholyse
- Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades

Weniger als 10 % der Patienten erfüllen diese Kriterien am Beginn der Erkrankung. Das klinische Bild entspricht oft dem der anderen Formen der JIA. Im Verlauf zeigen die Patienten bevorzugt einen polyartikulären Befall der Gelenke. Ein typisches Merkmal der Psoriasisarthritis ist die Entzündung von Fingern und Zehen im Sinne einer Daktylitis. Auch bei dieser Form werden häufig antinukleäre Antikörper nachgewiesen, eine Uveitis tritt etwa bei jedem zehnten Patienten auf (7).

10-15 % der Patienten mit JIA erkranken an einer **Enthesitis-assoziierten Arthritis**. Es sind Patienten mit Arthritis und Sehnenansatzbeschwerden (Enthesitis) oder Arthritis in Kombination mit zwei der folgenden Kriterien:

- Sakroiliitis und/oder entzündlicher Wirbelsäulenschmerz
- Nachweis von HLA B27
- HLA B27-assoziierte Erkrankung eines Verwandten 1. Grades
- Anteriore Uveitis
- Junge mit Erkrankungsbeginn in einem Alter über 6 Jahren

Diese Subgruppe tritt mit etwa 75 % häufiger bei Jungen auf. Es sind vorwiegend die Gelenke der unteren Extremität befallen, meist asymmetrisch und vorzugsweise die Knie, Sprung-, und Großzehengelenke. Zusätzlich finden sich charakteristischerweise Enthesopathien, am häufigsten am Ansatz der Achillessehne, Tenosynovitiden (oft an der Sehne des M. tibialis posterior), Tarsitiden und anteriore Uveitiden. In fast 30 % der Fälle kann eine Sakroiliitis schon in den ersten Krankheitsjahren kernspintomographisch nachgewiesen werden, was die Zugehörigkeit dieser Gruppe zu den undifferenzierten juvenilen Spondylarthropathien unterstreicht (1, 8, 9).

Die Pathogenese der JIA ist weitgehend unbekannt. Es ist eine auf autoimmunologischer Basis entstehende entzündliche Erkrankung, die durch das Zusammenwirken von unterschiedlichen Umweltfaktoren, z.B. Infektionen und mehrerer genetischer Faktoren ausgelöst wird. Dafür sprechen die gesicherte genetische Assoziation von HLA-Antigenen, z.B. HLA B27 bei Enthesitis-assoziiierter Arthritis (1). Die Entzündung manifestiert sich hauptsächlich an der Synovia großer und kleiner Gelenke des gesamten Skelettes. Dabei spielen proinflammatorische Zytokine wie IL-1 (Interleukin 1) und TNF- α (Tumor Nekrose Faktor) eine wichtige Rolle (10).

Persistiert die Entzündung, sind Knorpel- und Knochendestruktion und schließlich knöcherne Ankylose möglich.

Aufgrund der weitgehend unbekanntem Pathogenese ist derzeit noch keine kausale Therapie möglich. Zahlreiche Besonderheiten der chronischen Arthritis bei Kindern wie die in der Regel hohe Entzündungsaktivität, die rasche Entwicklung von Gelenkfehlhaltungen und -fehlstellungen, Wachstumsstörungen und Systemcharakter erfordern effiziente, frühzeitig einsetzende Behandlungen. Diese zielen hauptsächlich auf die komplette Suppression der allgemeinen und lokalen Entzündungsaktivität, Schmerzfreiheit, Funktionsverbesserung, Wachstumsnormalisierung, Prävention von bleibenden Organschäden bis hin zum Erkrankungsstillstand. Der mehrdimensionale Therapieansatz umfasst neben der medikamentösen Therapie gleichberechtigt auch physiotherapeutische, ergotherapeutische, rehabilitative und psychosoziale Maßnahmen. Für Kinder mit schweren und refraktären Verläufen, die kein Ansprechen auf eine konventionelle Therapie zeigen, gibt es heute bereits die Möglichkeit der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

In der Pharmakotherapie kommen folgende Medikamente für die Behandlung der JIA zur Anwendung:

- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): Ibuprofen, Diclofenac, Indomethazin, Naproxen u.a.
- Basistherapeutika (Disease Modifying Antirheumatic Drugs = DMARDs) und Immunsuppressiva:
 - Methotrexat, Hydroxy- / Chloroquin, Sulfasalazin,, Azathioprin, Cyclosporin A, Leflunomid,
- Antizytokintherapie (“Biologicals”):
 - TNF- α -Blocker (Etanercept, Infliximab, Adalimumab)
- Glukokortikoide lokal (intraartikulär, Augen) und systemisch (peroral, intravenös)

Die medikamentöse Therapie erfolgt Subgruppen-bezogen und entsprechend der Krankheits-schwere und Krankheitsaktivität (11). Basistherapeutika und Immunsuppressiva werden bei schweren Fällen der JIA eingesetzt, wenn NSAR oder lokale Therapiemaßnahmen nicht zum

Erfolg geführt haben. Gemeinsam ist den Medikamenten ein langsamer Wirkungseintritt, der bis zu 3 Monaten dauern kann (11, 98).

1.2 Juvenile Idiopathische Arthritis und Osteoporose

Von der Kindheit bis zur Adoleszenz nehmen die Knochenmasse, die Knochenlänge und die Kortikalisdicke kontinuierlich zu. Bei der Knochenbildung wird zunächst die organische Knochenmatrix angelegt, die dann mineralisiert wird. Eine unzureichende Synthese oder gesteigerte Resorption führt zur Osteopenie, was sich strukturell in einer erniedrigten Anzahl oder Dicke der Knochen trabekel in der Spongiosa oder in einer zu dünnen Kortikaliswand äußert. Eine verminderte Mineralisierung der Matrix des Knochens wird Osteomalazie genannt (15). Wann das Skelett die maximale Knochenmasse erreicht, ist individuell sehr unterschiedlich, da sie von der Körpergröße, der auf den Knochen einwirkenden Muskelkraft und dem Knochenmetabolismus abhängig ist. Während die physikalische Knochendichte zeitlebens konstant bleibt, nimmt die Knochenmasse nach dem 25.-30. Lebensjahr langsam ab (12, 13).

Verschiedene Querschnittsstudien, die zumeist mit der Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) durchgeführt wurden, zeigen, dass Patienten aller Subgruppen der JIA im Mittel eine erniedrigte Knochenmasse aufweisen. Der Knochenabbau findet einerseits lokal in der Umgebung der Arthritis und andererseits systemisch statt, sowohl an der Wirbelsäule als auch am peripheren Skelett. Am schwersten betroffen sind Patienten mit polyartikulären und systemischen Verlaufsformen (14). Es besteht somit für diese Patienten ein hohes Risiko, eine Osteopenie und/oder Osteoporose zu entwickeln (15, 16, 17, 18, 19). In einer norwegischen prospektiven Langzeitstudie wurden schon zu Beginn der JIA mittels DXA niedrigere Knochendichtewerte gemessen als bei den Kontrollen (20). In den Untersuchungen von Zak et al., Haugen et al. und French et al. wurden signifikant niedrigere Knochendichtewerte bei Erwachsenen mit einer anamnestischen JIA oder persistierenden JIA nachgewiesen (21, 22, 23, 24).

Die WHO definierte 1993 die Osteoporose bei Erwachsenen als eine systemische Skeletterkrankung mit einer gleichzeitigen Verringerung der Knochenmasse und Veränderung der Mikroarchitektur des Knochengewebes sowie einer daraus folgenden Erhöhung der Knochenbrüchigkeit und Zunahme des Frakturrisikos (25, 26). Die verminderte Knochenmasse hat bei der Osteoporose zu einer Veränderung der Knochenfestigkeit geführt. Die Einbuße der Festigkeit ist

nicht allein auf den Masseverlust zurückzuführen, sondern vor allem auf die damit verbundene Änderung der trabekulären Struktur oder der verbleibenden Dicke der Kortikalis (27). Die Definition der Osteoporose wurde deshalb 2001 von der “Consensus Conference on Osteoporosis” erneuert. Demnach ist die Osteoporose eine Skeletterkrankung, die durch eine verminderte Knochenfestigkeit und nachfolgend erhöhtem Frakturrisiko charakterisiert ist (13, 28). Den größten Einfluss auf die Entwicklung der Knochenmasse haben Körpergröße und Muskelkraft. Physikalisch ist die Knochendichte definiert als Masse pro Volumen in g/cm^3 . Sie ist unabhängig von der Größe des Knochens (12, 15).

Die WHO quantifiziert den Mangel an Knochen, indem die jeweilige Knochenmasse pro Knochenfläche (g/cm^2), gemessen mittels DXA, mit dem Mittelwert eines jungen Erwachsenen verglichen wird. Resultat ist der T-Score, der oberhalb eines Wertes von -1 als normal gilt, während ein Wert im Bereich von -1 bis $>-2,5$ als Osteopenie und ein Wert von $-2,5$ oder darunter als Osteoporose definiert wird. Für die Anwendung bei Kindern ist diese Definition nicht geeignet, weil bei einem noch im Wachstum befindlichen Organismus Z-Scores, der Vergleich mit altersentsprechenden Normwerten, verwendet werden müssen (29). Die Messergebnisse werden auch bei der DXA als “bone mineral density” (BMD) bezeichnet, obwohl es sich hierbei um die Knochenmineralmasse in g bezogen auf die Knochenfläche in cm^2 handelt. Bei der Interpretation muss beachtet werden, dass sich hinter einer erniedrigten Knochenmasse sowohl ein zu kleiner Knochen bei einer Wachstumsverzögerung als auch eine Osteopenie oder eine Osteomalazie verbergen kann (30). Eine evidenzbasierte Definition der Osteoporose im Kindesalter existiert bisher nicht, insbesondere gibt es keine Daten, die eine Abschätzung des Frakturrisikos aus einer bestimmten Standardabweichung der Knochenmasse erlauben (15, 29). Um eine Osteoporose im Kindesalter rechtzeitig zu diagnostizieren, ist es notwendig, die Knochenmasse in Relation zur Körpergröße, die Trabekeldichte, die Kortikalisdichte, die Muskelmasse in Relation zur Körpergröße und die Knochenmasse in Relation zur Muskelmasse zu untersuchen.

Außer der DXA kommt noch die periphere quantitative Computertomographie (pQCT) als weiteres osteodensitometrisches Verfahren im Kindesalter zur Anwendung. Diese Technik erlaubt eine Messung der Knochendichte und zugleich eine separate Analyse von trabekulärem und kortikalem Knochen sowie der Muskulatur. Problematisch bleibt die unzureichende Verfügbarkeit von Normdaten und die relativ hohe Strahlenexposition (15). Der Knochenultraschall wird zur Zeit zur Evaluierung der Skelettdaten bei Kindern noch nicht routinemäßig empfohlen (31).

Pathogenetisch wird die Osteoporose in primäre und sekundäre Formen eingeteilt. Im Kindesalter treten die idiopathische juvenile Osteoporose und die Osteogenesis imperfecta als primäre Formen sehr selten auf (32). Im Erwachsenenalter dagegen stellen die primären Osteoporosen als postmenopausale und senile Osteoporose mit 95 % die häufigsten Formen dar.

Im Kindes- und Jugendalter sind die Knochenveränderungen vor allem sekundärer Genese. Die wichtigsten Ursachen der Knochenveränderungen bei Patienten mit JIA sind die relative und absolute Muskelhypoplasie infolge Inaktivität (33, 34). Glukokortikoidnebenwirkungen, aber auch Zytokinwirkungen, Ernährungsdefizite, hormonelle Störungen und Wachstumsretardierung (niedriger body mass index) spielen ebenfalls pathogenetisch eine wichtige Rolle (15, 35, 36, 37, 34), werden aber indirekt auch durch den Muskelverlust bedingt. In einer Longitudinalstudie fielen bei Kindern mit polyartikulärer JIA im Verlauf von 4 Jahren bei Untersuchungen mit pQCT eine deutlich veränderte Knochengometrie mit einem veränderten Muskelquerschnitt auf. Es wurde nachgewiesen, dass durch eine periostale Expansion der Knochen kompensatorisch eine erhöhte Festigkeit erreicht wird (38).

Die Osteoporose verursacht oft schwere Schmerzen, multiple Frakturen und vor allem lebenslange Bewegungseinschränkung. Jede unbehandelte Osteoporose im Kindesalter beeinträchtigt die maximale Knochenmasse und erhöht damit das Frakturrisiko im späteren Leben (13).

1.3 Problemstellung

Die klinische Folge der Osteoporose stellt die Fraktur dar. Da die Osteopenie und/oder Osteoporose bei Patienten mit JIA als eine häufige Komplikation auftritt, ist anzunehmen, dass Frakturen nicht selten vorkommen. Aufgrund mangelnder Daten konnte die Frage nach der Inzidenz von Frakturen bei Kindern mit JIA bisher nicht eindeutig beantwortet werden. Einige wenige ältere Studien wiesen auf vermehrt auftretende Wirbelkörperfrakturen bei ausgewählten kleinen Patientengruppen hin (15, 39, 40, 41, 42, 43).

In einer kürzlich publizierten retrospektiven Studie aus England von Burnham et al. wurde auf eine deutlich erhöhte Inzidenz von Frakturen bei Kindern und Erwachsenen über 45 Jahren mit Arthritis hingewiesen (15, 44).

Das Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer großen Kohorte von Patienten mit JIA und anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen die Prävalenz aller Frakturen zu analysieren und mit der Frakturhäufigkeit gesunder Kinder zu vergleichen. Dabei ist es besonders wichtig, entscheidende Prädiktoren der Frakturprävalenz herauszustellen.

1.4 Frakturprävalenz, Studiendesign, Kontrollgruppen

Die Frakturprävalenz wird definiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer Fraktur bezogen auf den Populationsumfang (45). Diese wird durch den Stichprobenumfang der untersuchten Patienten repräsentiert. Da eine Fraktur ein kurzzeitig eintretendes Ereignis bezogen auf ein entsprechendes Alter ist, wird sie am besten durch die Intervallprävalenz beschrieben. Als Intervall wird hier das Altersintervall verstanden. Im folgenden wird mit dem Begriff Frakturprävalenz immer der Quotient aus der Anzahl der Patienten, die eine oder mehrere Frakturen in einem definierten zeitlichen Intervall erlitten haben und dem Populationsumfang verstanden. Als Synonyme werden in der vorliegenden Arbeit die Begriffe Frakturprävalenz, Intervallprävalenz oder auch Frakturhäufigkeit verwendet. Hilgers stellt den Populationsumfang in der Mitte des Zeitintervalls fest (45). Davon abweichend wird in der vorliegenden Studie der Populationsumfang über das betrachtete Intervall konstant gehalten, um einen systematischen Fehler aufgrund der dann nicht vergleichbaren Altersverteilung auszuschließen. Bei Wassertheil-Smoller wird das Eintreten eines Ereignisses innerhalb eines Zeitintervalls nicht als Prävalenz sondern als Inzidenz oder Inzidenzrate definiert (46). Allerdings wird darauf hingewiesen, dass bei kurzfristigen Krankheitsereignissen, die Inzidenz und die Prävalenz ähnlich sind. Wird die Fraktur als punktförmiges Ereignis aufgefasst, dann sind beide Definitionen identisch.

Wenn zwei oder mehr Gruppen von Patienten hinsichtlich der Abhängigkeit eines Ereignisses von einem Faktor verglichen werden sollen, sind unterschiedliche Arten von Studien möglich. Um die vorliegende Studie in eine der bekannten Studienarten einzuordnen, sei zuerst die unabhängige Variable (Faktor) als die Erkrankung an Rheuma (gemäß Abschnitt 2.3.1) definiert. Die abhängige Variable (Ereignis) ist das Auftreten (mindestens) einer Fraktur. Werden die Gruppen nach der unabhängigen Variablen unterschieden (Erkrankung an Rheuma ja/nein), und dann im weiteren Verlauf die abhängige Variable (Fraktur ja/nein) registriert, dann handelt es sich um eine Kohortenstudie (45, 46). Diese werden häufig als prospektive Studien bezeichnet. In dieser

Studie wurden die Daten jedoch retrospektiv erfasst. Deshalb ist sie als retrospektive Kohortenstudie einzuordnen.

Leider standen keine Daten einer gesunden Kohorte als Kontrolle für den Vergleich der Frakturprävalenzen zur Verfügung. Folgende Anforderungen wurden bei der Rekrutierung an eine Kontrollgruppe hinsichtlich des krankheitsunabhängigen Frakturrisikos gestellt:

- identisches Altersintervall
- repräsentative Fallzahlen.

Die herangezogenen Kontrollgruppen aus der Literatur entstanden durch Längs- und Querschnittsstudien und betrachten unterschiedliche Altersintervalle. Deshalb ist es erforderlich, die hier erhobenen Daten zum Vergleich an die jeweils ausgewählte Kontrollgruppe anzupassen. Dazu wurden Altersuntergruppen gebildet, deren Umfang über ein bestimmtes Altersintervall konstant bleibt. Damit eine möglichst altershomogene Gruppen entsteht, wurde ein kleines Altersintervall gewählt. Da eine der verwendeten Kontrollgruppen aus der Literatur (Gruppe Jones) Zweijahreszeiträume analysiert, wurde dieser Zeitraum übernommen.

Die Heterogenität des Patientenkollektivs mit dem großen Altersintervall von 23 Jahren wurde genutzt, um eine eigene Kontrollgruppe aus den vorliegenden Daten zu extrahieren. Dabei wird von der Annahme ausgegangen, dass der Patient in dem Lebensabschnitt vor Erkrankungsbeginn gesund war. Somit können alle Patienten dieser Studie vor Erkrankungsbeginn unter gleichen geografischen Bedingungen eine selbständige Kontrollgruppe bilden. Um eine Vergleichbarkeit mit den Kontrollgruppen aus der Literatur zu erzielen, ist es auch hier vorteilhaft, Zweijahreszeiträume zu betrachten. Allerdings ist zu erwarten, dass nicht jede Altersgruppe repräsentative Fallzahlen aufweist.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Die II. Kinderklinik des Helios-Klinikums Berlin Buch ist ein ambulantes und stationäres Behandlungszentrum für Kinder mit rheumatischen Erkrankungen im Alter von 0 bis 18 Jahren in Berlin und Umgebung. Es ist die größte Einrichtung für pädiatrische Rheumatologie im Land Berlin, welches eng mit dem Deutschen Rheumaforschungszentrum zusammenarbeitet.

Im Zeitraum von April 2001 bis Dezember 2002 wurden Daten von 550 konsekutiv gesehenen Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen in diese Studie aufgenommen. Die Patienten, die sich zur Teilnahme entschieden hatten, erhielten einen speziellen Fragebogen zur Erhebung der Frakturanamnese, der in Zusammenarbeit mit den Kinderreumatologen erarbeitet wurde. Die Durchführung der Befragung der Patienten und ihrer Eltern wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Benjamin Franklin genehmigt.

Die retrospektive Erhebung der anamnestischen Daten erfolgte mit Hilfe eines dafür entwickelten Datenerfassungsbogens aus den vorliegenden Krankenakten der II. Kinderklinik Berlin Buch.

2.2 Frakturfragebogen

Die Patienten und ihre Eltern wurden schriftlich nach aufgetretenen Frakturen seit der Geburt gefragt. Es sollte der betroffene Knochen bezeichnet werden sowie der Zeitpunkt des Ereignisses angegeben werden. Um sich im Zweifelsfalle die Frakturdiagnose vom behandelnden Chirurgen bestätigen lassen zu können, wurde auch der Ort der Behandlung erfragt. Zur Beurteilung möglicher hereditärer Einflüsse auf die Entstehung einer frühzeitigen Osteoporose enthielt der Fragebogen auch die Frage nach aufgetretenen Knochenerkrankungen und Osteoporose in der Familienanamnese. Die Patienten wurden gebeten, den Fragebogen zusammen mit ihren Eltern während der Sprechstunde des Rheuma-Dispensaires auszufüllen.

Fragebogen

zur Erfassung von Frakturen (Knochenbrüchen)

Liebe Patienten, liebe Eltern,

im Zusammenhang mit chronisch-entzündlichen Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter können mitunter auch vorübergehende Störungen der Skelettentwicklung auftreten. Nur sehr selten führen diese zu einem erhöhten Knochenbruchrisiko (Osteoporose). Die meisten Knochenbrüche, die vor dem 20. Lebensjahr auftreten, haben aber auch bei rheumakranken Kindern und Jugendlichen andere Ursachen und sind fast immer Ergebnis eines Unfallgeschehens.

Um die in unserer Klinik vorhandenen Möglichkeiten zur Früherkennung einer Osteoporose effektiv einsetzen zu können, möchten wir Euch / Sie bitten, uns die nachfolgenden Fragen zu eventuell bereits aufgetretenen Frakturen zu beantworten.

Eventuelle Rückfragen können in der Sprechstunde beantwortet werden. Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

Name: **Vorname:**

Geb.-Datum:

Diagnose (wird vom Arzt ausgefüllt):

Hat sich Ihr Kind bereits einmal einen Knochen gebrochen ?

nein ja

Wenn ja, welche ?

1. betroffene(r) Knochen

wann ? wo behandelt ?

1. betroffene(r) Knochen

wann ? wo behandelt ?

1. betroffene(r) Knochen

wann ? wo behandelt ?

evtl. weitere Knochenbrüche :

.....

Sind Osteoporose oder andere Knochenerkrankungen in Ihrer Familie aufgetreten ?

nein ja

Wenn ja, bei wem und welche ?

.....

Da sich der Unfall, der zur Fraktur führte, oft vor vielen Jahren ereignet hatte, konnten sich die Eltern häufig nicht mehr an den exakten Unfallhergang erinnern. Deshalb war eine eindeutige retrospektive Abgrenzung eines traumaadäquaten bzw. -inadäquaten Unfallgeschehens nicht möglich.

2.3 Datenerfassungsbogen

Folgende Merkmale der Patienten wurden bei der Datenerfassung berücksichtigt:

- 1 Patientenummer
- 2 Geschlecht
- 3 Geburtsdatum
- 4 Diagnose zum letzten Untersuchungszeitpunkt
- 5 Alter zum Beginn der Erkrankung
- 6 Krankheitsdauer
- 7 Lokalisation der Arthritis im Verlauf der Erkrankung
- 8 Serologische und immunologische Befunde im Krankheitsverlauf
- 9 Therapie

2.3.1 Diagnose

Die Diagnosen waren im Verlauf der Erkrankung im stationären und ambulanten Bereich der Klinik von pädiatrischen Rheumatologen gestellt worden. Zum Teil mehrjährige Verlaufsbeobachtungen klinischer, serologischer, röntgenologischer, sonografischer und kernspintomografischer Parameter sicherten die Diagnose der rheumatologischen Erkrankung. Dabei fanden Diagnoseübergänge statt. Es wurde nur jeweils die am Ende der Erfassung gültige Diagnose aufgenommen.

Alle Patienten wurden entsprechend der Art und der Häufigkeit ihrer Erkrankung in die Diagnosegruppen gemäß Tabelle 1 eingeteilt.

Tabelle 1 Verteilung der Patienten nach Diagnose und Geschlecht

Gruppe	I	II	III	IV
Diagnose	Juvenile Idiopathische Arthritis	Parainfektiose und postinfektiose Arthritiden	andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen	Arthralgien
n _{gesamt}	421 (82,7 %)	42 (8,3 %)	28 (5,5 %)	18 (3,5 %)
Jungen	178 (42,3 %)	22 (52,4 %)	6 (21,4 %)	5 (27,8 %)
Mädchen	243 (57,7 %)	20 (47,6 %)	22 (78,6 %)	13 (72,2 %)

Da die JIA-Gruppe (I) mit 82,7 % den weitaus größten Anteil der Patienten einnimmt, werden hauptsächlich diese Patienten analysiert. Die in diese Arbeit aufgenommenen Patienten mit JIA der kinderrheumatologischen Abteilung der II. Kinderklinik Berlin Buch sind alle nach den ILAR-Kriterien in eine der genannten Subgruppen eingeteilt worden. Zur **Gruppe I** zählen alle 421 Patienten mit einer Juvenilen Idiopathischen Arthritis. Es handelt sich insgesamt um 42,3 % Jungen und um 57,7 % Mädchen. Die Subgruppen der JIA sind entsprechend der Tabelle 2 verteilt. Um eine geeignete statistische Vergleichbarkeit der Gruppen zu erreichen, wurden die Patienten mit Seropositiver und Seronegativer Polyarthritiden und mit der erweiterten Form der Oligoarthritiden zu einer Gruppe "Polyarthritiden" zusammengefasst. Zu den anderen Arthritiden zählen 4 Patienten mit einer nicht klassifizierbaren Arthritis und 13 Patienten mit Psoriasisarthritis (8).

Tabelle 2 Häufigkeit der weiblichen und männlichen Patienten der verschiedenen Subgruppen der JIA (Gruppe I)

Subgruppe der JIA	Anzahl der Patienten		männlich	weiblich
	gesamt (N = 421)			
Polyarthritis (PA)	117	27,8 %	30 (25,6 %)	87 (74,4 %)
Systemische Arthritis	21	5,0 %	8 (38,1 %)	13 (61,9 %)
Persistierende Oligoarthritis (Persist. OA)	126	29,9 %	39 (31 %)	87 (69 %)
Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)	140	33,2 %	94 (67,1 %)	46 (32,9 %)
Andere Arthritis	17	4,0 %	7 (41,2 %)	10 (58,8 %)

Zur **Gruppe II** gehören 42 Patienten mit parainfektösen und postinfektösen reaktiven Arthritiden (Tabelle 4).

Tabelle 3 Häufigkeit der weiblichen und männlichen Patienten verschiedener parainfektöser und postinfektöser Arthritiden (Gruppe II)

Art der parainfektösen oder postinfektösen Arthritis	Anzahl der Patienten		männlich	weiblich
	gesamt (N = 42)			
Lyme-Arthritis	21	50,0 %	13 (61,9 %)	8 (38,1 %)
Yersinien-induzierte Arthritis	5	11,9 %	2	3
Salmonellen-induzierte Arthritis	4	9,5 %	2	2
Poststreptokokkenarthritis	1	2,4 %	1	0
andere reaktive Arthritiden	11	26,2 %	4 (36,4 %)	7 (63,6 %)

In der Gruppe mit “anderen reaktiven Arthritiden” wurden alle Patienten erfasst, bei denen zum Untersuchungszeitpunkt kein spezieller bakterieller oder viraler Erreger nachweisbar war.

28 Patienten bilden die **Gruppe III** mit “anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen” (Tabelle 5).

Tabelle 4 Häufigkeit der weiblichen und männlichen Patienten mit verschiedenen anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (Gruppe III)

andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen	Anzahl der Patienten		männlich	weiblich
	gesamt (N=28)			
Systemischer Lupus Erythematodes	9	32,1 %	3	6
Juvenile Dermatomyositis	2	7,1 %	0	2
Zirkumskripte Sklerodermie	2	7,1 %	0	2
Mixed connective tissue disease (MCTD)	4	14,3 %	0	4
Sjögren-Syndrom	3	10,7 %	0	3
Systemische Vaskulitis	2	7,1 %	0	2
Chronische nichtbakteriell bedingte Osteomyelitis (CRMO, SAPHO)	3	10,7 %	1	2
Sarkoidose	1	3,6 %	0	1
Arthritis bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen	2	7,1 %	2	0

Die kleinste Gruppe bildet die **Gruppe IV** mit 18 Patienten. Bei diesen Patienten bestanden Gelenksbeschwerden länger als 6 Monate, jedoch ohne serologischen, röntgenologischen oder sonografischen Beweis für die Arthritis. Eine rheumatische Diagnose war noch nicht eindeutig klassifizierbar.

2.3.2 Erkrankungsbeginn und Klinische Symptomatik

Der Erkrankungsbeginn (EB) wurde als das von den Patienten und ihren Eltern angegebene früheste Datum erster aufgetretener Gelenksymptome definiert, das aus den Krankenakten eruiert

wurde. Er kann wesentlich früher aufgetreten sein als die erste Konsultation in der kinder-rheumatologischen Ambulanz und beruht allein auf dem kognitiven Vermögen der Patienten und ihrer Eltern.

Die Patienten der Gruppen I und II verbindet das gemeinsame Symptom Gelenkschmerz. Sie zeigen die klassischen Merkmale eines entzündeten Gelenkes: Schwellung und/oder Schmerzen und Bewegungseinschränkung. Nach der Lokalisation der Arthritis wurden drei Gruppen unterschieden:

- obere Extremität
- untere Extremität
- Achsenskelett

2.3.3 Parameter der Krankheitsaktivität

Die Beurteilung der klinischen und humoralen Krankheitsaktivität der Patienten mit JIA und der anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter ist bisher nicht standardisiert (47). Giannini et al. (48) schlug eine Gruppe von Merkmalen der Krankheitsaktivität als Score zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes unter antirheumatischer Therapie vor, der von der Internationalen Organisation der pädiatrischen Rheumatologen (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) akzeptiert wurde. Der Score umfasst folgende Variablen:

- Ärztliche Allgemeinschätzung der klinischen Krankheitsaktivität mittels Visueller Analog Scala (VAS)
- Patienten- bzw. Elterneinschätzung der klinischen Krankheitsaktivität mittels VAS
- Funktionsfähigkeit der Gelenke mittels CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)
- Funktionseinschränkung der Gelenke (z.B. Neutral Null Methode, Steinbrocker Index)
- Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis
- Erythrozytensenkungsgeschwindigkeit (ESG) in mm/h

Da retrospektiv nicht von allen Patienten alle Variablen des Scores zur Verfügung standen, ließ sich die Krankheitsaktivität nur sehr eingeschränkt beurteilen. Folgende Parameter der Entzündungsaktivität konnten erfasst werden:

- ESG (Referenzbereich <15 mm/h)
- C-reaktives Protein (CrP) (Referenzbereich <5 mg/l)
- Anzahl der betroffenen Arthritis-Gelenke

Von allen registrierten Werten wurde jeweils der Mittelwert aus der verfügbaren Anzahl von ESG- und CrP-Werten während des individuellen Krankheitsverlaufes des Patienten einschließlich minimaler und maximaler Werte errechnet.

Die Registrierung der beiden Laborwerte in den Krankenakten stand in keinem zeitlichen Zusammenhang zu den Frakturereignissen. Da die Frakturen nicht in der II. Kinderklinik des Helios Klinikums Buch behandelt wurden, konnten keine Entzündungswerte gleichzeitig erfasst werden. Deshalb ist ein Bias¹ bei der Ermittlung der mittleren Werte von CrP und ESG auszuschließen.

2.3.4 Die medikamentöse Therapie

Um einen eventuellen Zusammenhang zwischen der Art, Dosis und der Dauer der Einnahme eines bestimmten Medikamentes und der Frakturhäufigkeit darzustellen, wurden die einzelnen Medikamentengruppen wie folgt erfasst:

1. Therapie mit Glukokortikoiden:
 - a. Anzahl der intraartikulär verabreichten Injektionen mit Triamcinolonhexacetonid
 - b. orale Niedrig-Dosis (low dose) Prednisolon- und Äquivalenttherapie
 $\leq 0,2 \text{ mg} / (\text{kg} * \text{Körpergewicht} * \text{Tag})$

¹ Ein Bias wäre die systematische Beeinflussung des Laborparameters durch die Zielgröße (Fraktur), etwa durch die zeitlich nicht unabhängige Erfassung des Wertes.

- c. orale Hoch-Dosis (high dose) Prednisolon- und Äquivalenttherapie
> 0,2 mg / (kg * Körpergewicht * Tag)
 - d. Anzahl der Methylprednisolonpulstherapien
2. Basistherapie mit DMARDs, Immunsuppressiva oder Antizytokintherapie mit einer für das entsprechende Kindesalter vorgenommenen Dosierung

2.4 Verwendete Software, Statistik

Die Erfassung der Patientendaten, die deskriptive Datenanalyse sowie analytische Testmethoden erfolgten mit Hilfe von SPSS, Version 11.5 und 12.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Bezüglich der Verwendung von SPSS wurden neben der mitgelieferten Dokumentation auch die Autoren Bühl und Zöfel (49) konsultiert. Das Datenmaterial wurde tabellarisch und graphisch mit dem Programm WordPerfect Office 2002 aufgearbeitet.

Ergebnisse statistischer Tests wurden als signifikant bewertet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $P < 0,05$ war.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

550 Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen waren bereit zur Teilnahme an der Studie. 7,4 % der Patienten (N=41) wurden aufgrund fehlender oder unzureichender Beantwortung der Fragebögen aus der Analyse ausgeschlossen. Folgende Gründe sind anzunehmen:

- Remission der Erkrankung
- Übernahme des Patienten in die Erwachsenenbetreuung
- Wohnungswechsel
- Auswertungsende

Insgesamt nahmen 509 Patienten mit einem vollständigen Fragebogen an der Analyse teil.

Diese Gesamtgruppe teilt sich in 211 Jungen (41,4 %) und 298 Mädchen (58,6 %) auf. Das entspricht einem Geschlechterverhältnis von 1:1,4.

In Tabelle 5 sind jeweils der Median und der Bereich des Lebensalters, des Erkrankungsalters, der Krankheitsdauer und des Alters bei der ersten Fraktur bezogen auf das Geschlecht und auf das Gesamtkollektiv zusammengefasst.

Die Berechnung des Lebensalters und der Krankheitsdauer ist in den Abschnitten 3.1.1 sowie 3.1.3 definiert. Wird das Alter, das Erkrankungsalter und die Krankheitsdauer zwischen den Patienten, die mindestens eine Fraktur erlitten und den frakturfreien Patienten differenziert, sind keine wesentlichen Unterschiede erkennbar (Tabelle 6).

Tabelle 5 Patientencharakteristik (alle Angaben in Jahren)

	Jungen		Mädchen		Gesamtkollektiv	
	Median	Bereich	Median	Bereich	Median	Bereich
Alter	15	3-23	15	2-22	15	2-23
Erkrankungsalter	9	0-17	8	0-16	9	0-17
Krankheitsdauer	4	0-20	4	0-19	4	0-20
Alter bei 1. Fraktur	10	0-18	9	0-19	10	0-19

Tabelle 6 Patientencharakteristik differenziert nach Frakturvorhandensein (alle Angaben in Jahren)

	mindestens eine Fraktur N = 195		keine Fraktur N = 314	
	Median	Bereich	Median	Bereich
Alter	16	2-23	15	3-22
Erkrankungsalter	10	0-17	9	0-17
Krankheitsdauer	4	0-18	4	0-20

3.1.1 Lebensalter

Das Lebensalter der Patienten wurde aus der Differenz zwischen dem Datum am Ende des Beobachtungszeitraumes (31.12.2002) und dem Geburtsdatum errechnet. Die Patienten waren in den Jahren von 1979 bis 2000 geboren worden. Die Häufigkeitsverteilung des Lebensalters (Abb. 1) weicht signifikant von der Normalverteilung ab ($P < 0,001$). Einige pädiatrische Patienten wurden aufgrund ihrer langen Anamnese bis ins frühe Erwachsenenalter in der II. Kinderklinik beobachtet.

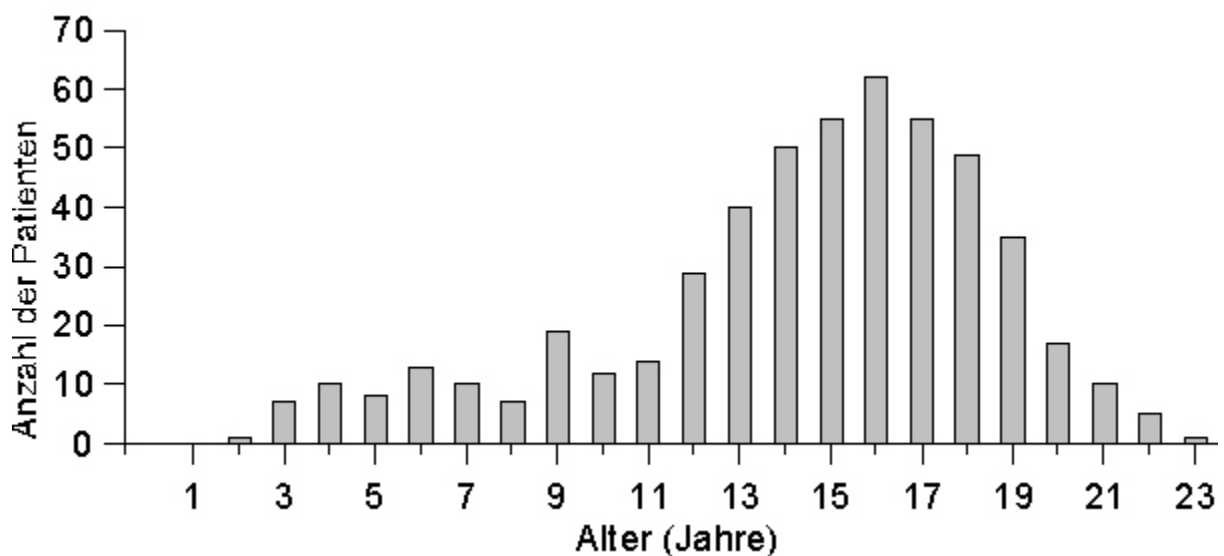


Abb. 1 Häufigkeitsverteilung des Lebensalters der Patienten

3.1.2 Alter bei Erkrankungsbeginn

Die Häufigkeitsverteilung des Alters bei EB des Gesamtkollektivs (Abb. 2) weicht signifikant von der Normalverteilung ab ($P < 0,001$).

Die meisten Patienten erkrankten im Alter von zwei Jahren. Im Alter von 9-11 Jahren ist ein zweiter Häufigkeitsgipfel des Alters bei EB zu verzeichnen. 5 Patienten erkrankten bereits im Säuglingsalter. 2 Patienten erkrankten im jugendlichen Alter von 17 Jahren.

Diese Verteilung spiegelt die große Anzahl der Patienten mit oligoartikulärem Verlauf der JIA im Kleinkindalter und den über 8 Jahre alten Jungen mit Enthesitis-assoziiertes Arthritis wider.

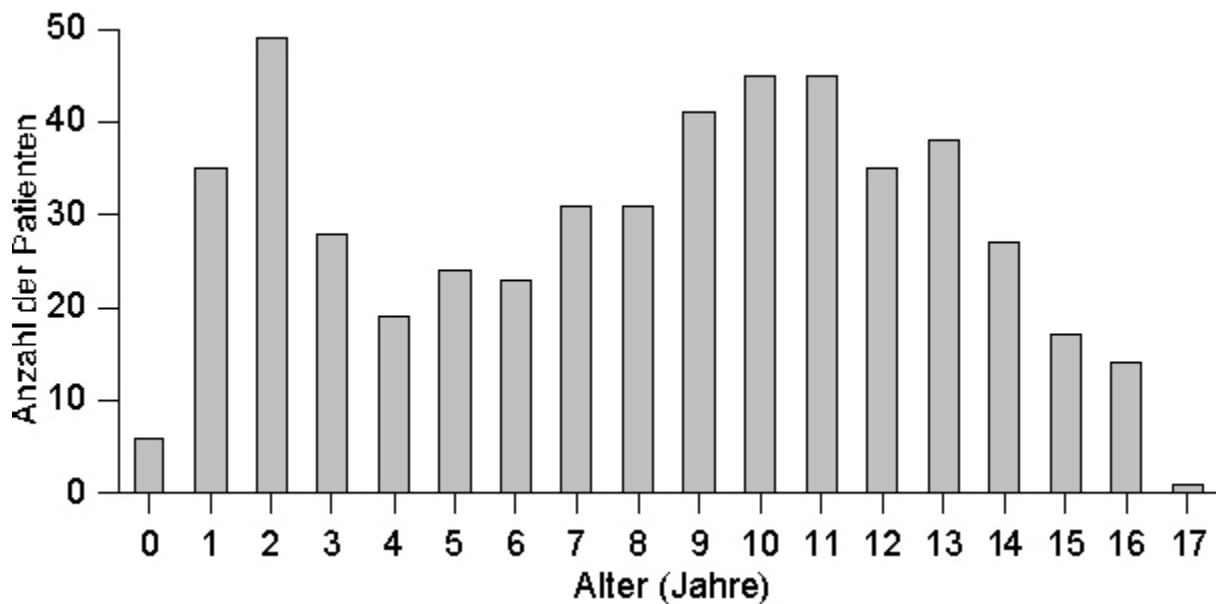


Abb. 2 Häufigkeitsverteilung des Alters bei Erkrankungsbeginn

3.1.3 Krankheitsdauer

Die diskrete Häufigkeitsverteilung der Krankheitsdauer des Gesamtkollektivs (Abb. 3) weicht ebenfalls signifikant von der Normalverteilung ab ($P < 0,001$). Die Krankheitsdauer wurde aus der Zeitdifferenz zwischen dem Ende des Beobachtungszeitraumes (31.12.2002) und dem Datum des EB errechnet. Die meisten Patienten weisen eine Krankheitsdauer von 1-3 Jahren auf. Die Anzahl fällt mit zunehmender Krankheitsdauer ab. 17 Patienten waren weniger als ein Jahr krank und 1 Patient erreichte eine maximale Krankheitsdauer von 20 Jahren. Es ist zu beachten, dass die Altersverteilung des Patientenkollektivs sehr heterogen ist, was die Häufung der kurzen Krankheitsdauer erklärt.

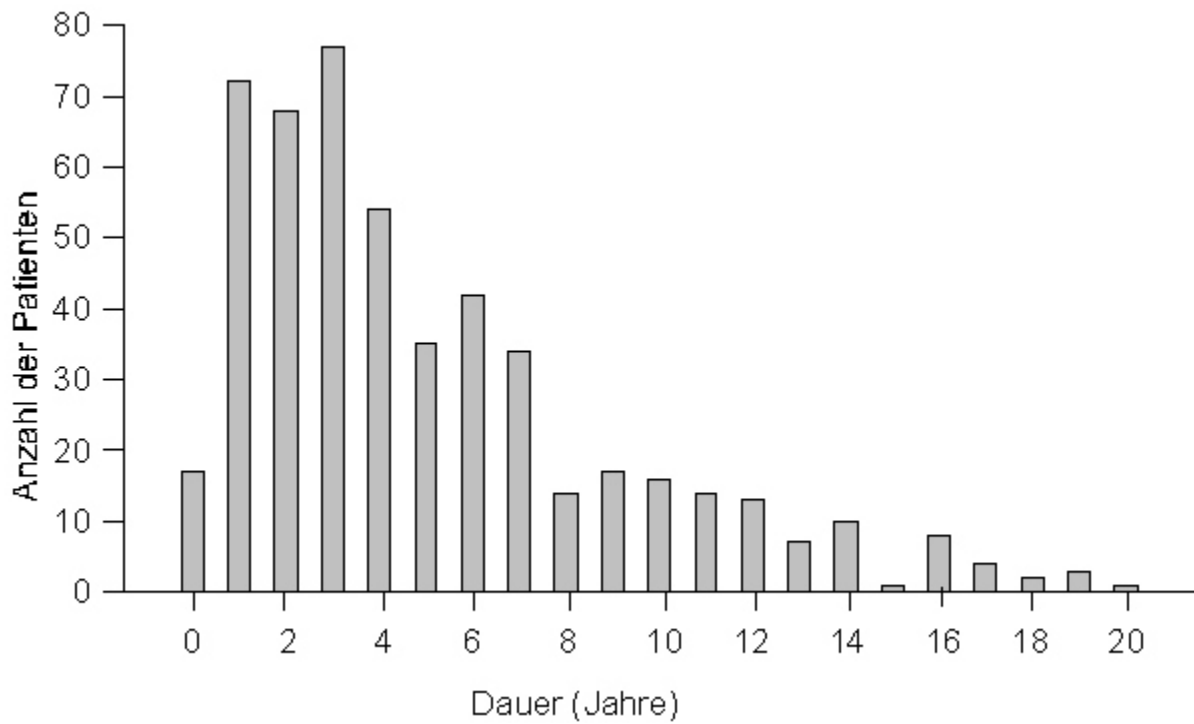


Abb. 3 Krankheitsdauer

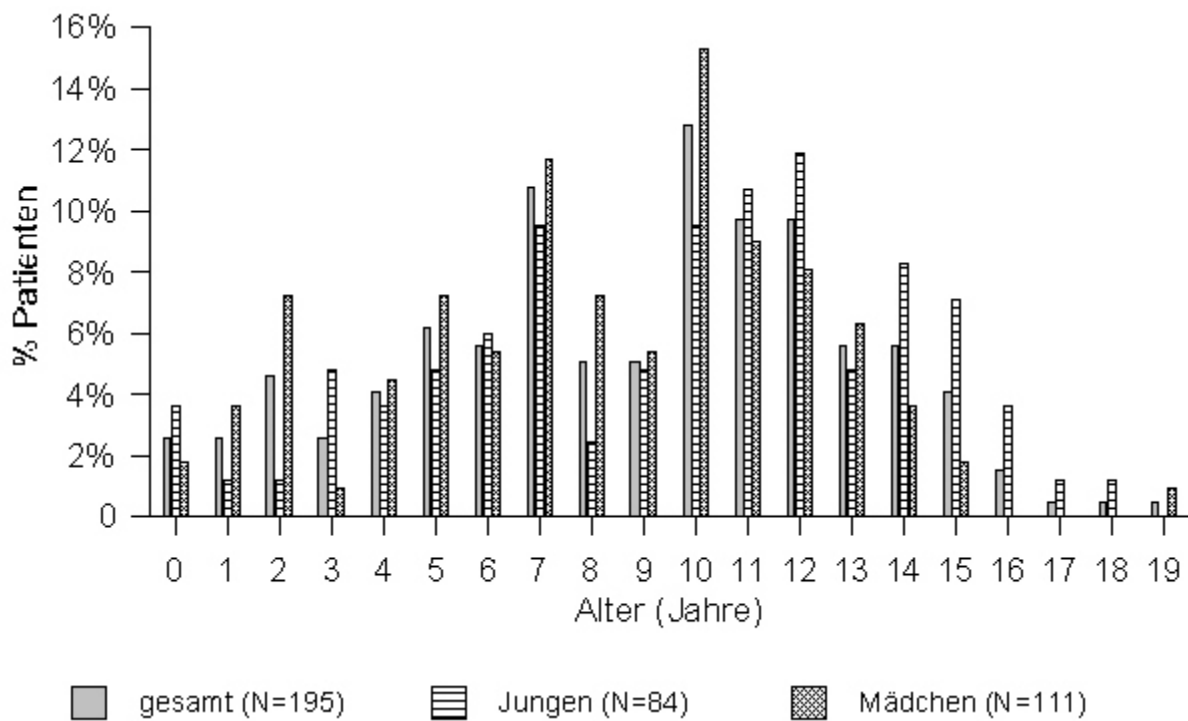


Abb. 4 Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Alters bei der 1. Fraktur

3.1.4 Alter bei der ersten Fraktur

Die Häufigkeitsverteilung des Alters bei der ersten Fraktur des Gesamtkollektivs (siehe Abb. 4) weicht signifikant von der Normalverteilung ab ($P < 0,007$).

Am häufigsten trat die erste Fraktur im Alter von 10 Jahren auf, gefolgt von einem zweiten Altersgipfel mit 7 Jahren. Die dritte Häufigkeitsstufe liegt im Alter von 11 und 12 Jahren. Differenziert man das Alter bei der ersten Fraktur nach dem Geschlecht, so fällt auf, dass die Mädchen häufiger im jüngeren Alter von 10 Jahren und 7 Jahren eine Fraktur erleiden, während sich diese bei den Jungen erst im späteren Pubertätsalter von 11 und 12 Jahren ereignen.

3.1.5 Zusammenhang zwischen Auftreten der ersten Fraktur und EB

Der zeitliche Bezug zwischen dem EB und dem Auftreten der ersten Fraktur ist Abb. 5 zu entnehmen. Das Maximum der Häufigkeitsverteilung liegt bei 0-1 Jahr. Das deutet darauf hin, dass bei den meisten Patienten die erste Fraktur im ersten Jahr nach dem EB auftritt. Dieser Fakt suggeriert einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Frakturereignis und dem Erkrankungsbeginn¹. Dieses Ergebnis ist angesichts der Häufigkeitsverteilungen in Abb. 2 und 4 zu erwarten. Die Maxima beider Verteilungen liegen bei 10 Jahren und auch die Form ist ähnlich. Somit führt eine Subtraktion der beiden Zufallsvariablen wieder auf eine Häufigkeitsverteilung ähnlicher Form. Das Maximum liegt bei der Differenz der Maxima der beiden ursprünglichen Verteilungen.

¹ Frakturereignis kann als Folge der Erkrankung vermutet werden. Das Gegenteil ist nicht anzunehmen.

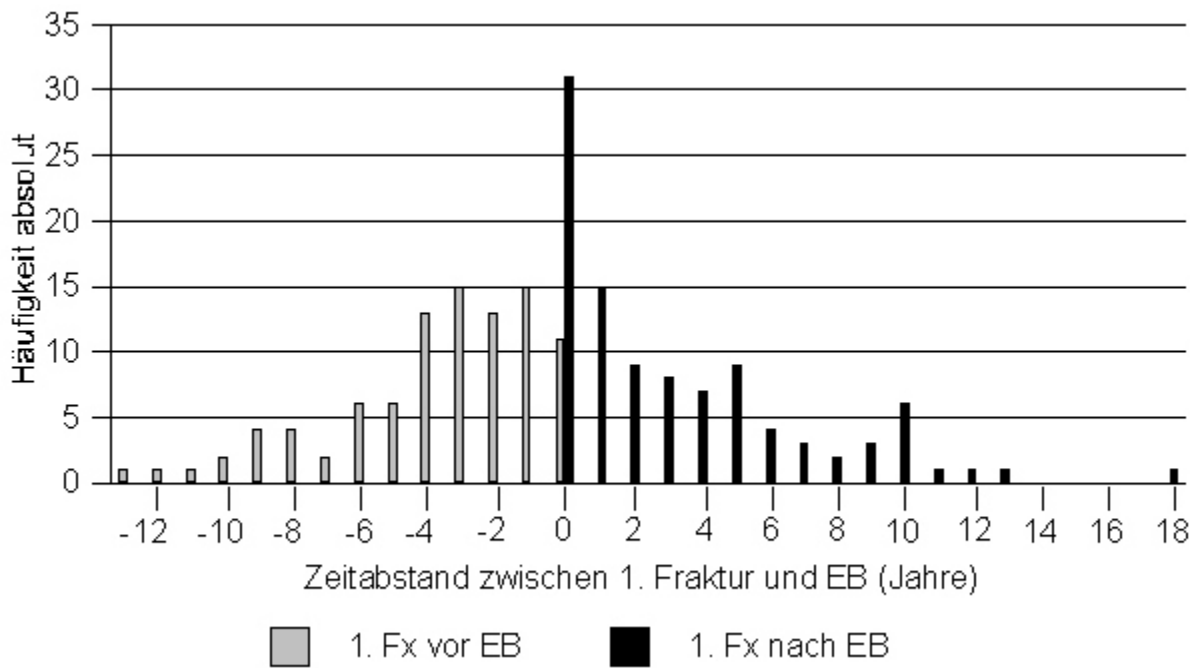


Abb. 5 Häufigkeitsverteilung des zeitlichen Abstandes zwischen dem Auftreten der 1. Fraktur und dem EB

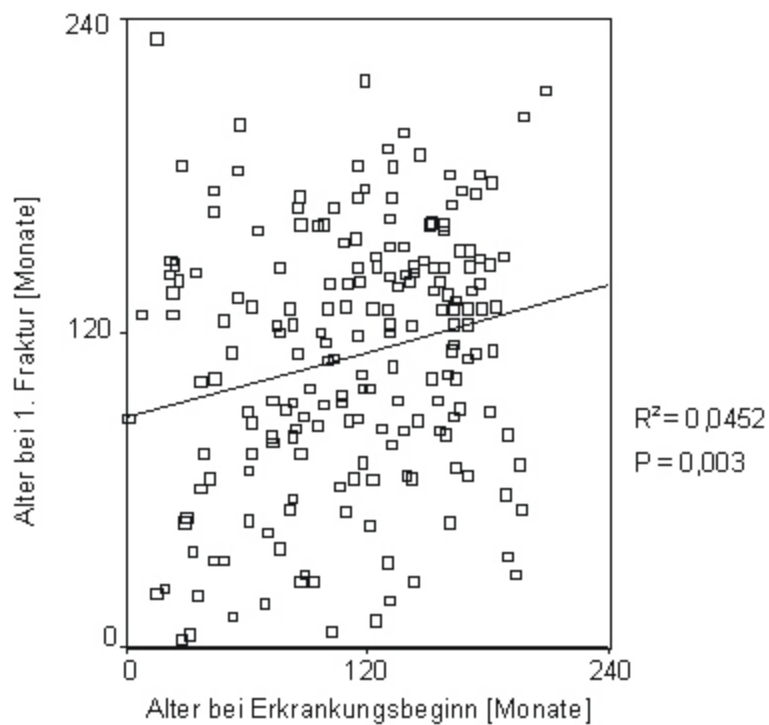


Abb. 6 Streudiagramm Alter bei 1. Fraktur vs. Alter bei EB

Ob das Alter bei EB mit dem Alter bei der 1. Fraktur korreliert, wurde mit einem Streudiagramm untersucht (Abb. 6). Bei linearer Regression ist das Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,0452$ und deutet nicht auf einen linearen Zusammenhang zwischen beiden Variablen hin. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ist $R = 0,21$. Es kann davon ausgegangen werden, dass beide Variablen, zumindest wenn die gesamte Kohorte betrachtet wird, unkorreliert sind.

3.1.6 Kalzium- und Vitamin D

Alle Patienten mit einer systemischen Glukokortikoidtherapie über mindestens 4 Wochen und/oder einer Methylprednisolonpulsstherapie erhielten eine orale Supplementation von 400 units Vitamin D und 1000 bis 1500 mg Kalzium.

3.2 Frakturlokalisierung

Bei 111 Patienten ereigneten sich 135 Frakturen nach EB. 65,2 % (N=88) der Frakturen traten an der oberen Extremität auf und 31,1 % (N=42) an der unteren Extremität. Hinzu kommen mit 2,2 % seltene Frakturen der Schädelknochen (N=3), z.B. Frakturen des knöchernen Nasenbeines (Abb. 7).

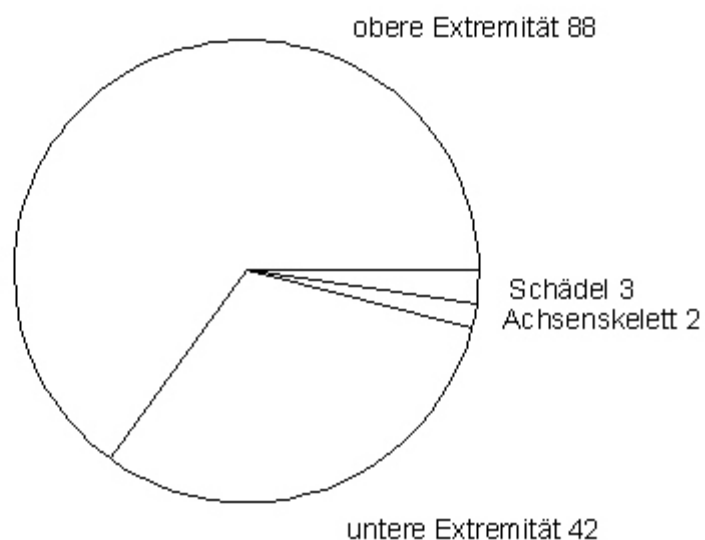


Abb. 7 Verteilung der Frakturen nach EB

Über Frakturen des Achsenskelettes wurde nur in zwei Fällen (1,5 %) berichtet. Es handelte sich dabei um eine Patientin mit einer LWK 5-Fraktur und einer Steißbeinfraktur bei röntgenologisch nachgewiesener Osteoporose unter Systemischer Arthritis. Der andere Patient erlitt eine traumatische BWK 12 - Fraktur bei Enthesitis-assoziiertes Arthritis.

An der oberen Extremität traten mit 50 % am häufigsten Unterarmfrakturen auf. Das sind 32,6 % aller Frakturen. Dazu zählen 40,9 % isolierte Ulnafrakturen, 34,1 % komplette Unterarmfrakturen und 25,0 % isolierte Radiusfrakturen. Es folgen Fingerfrakturen mit 32,9 % und Humerusfrakturen mit 7,9 % aller Frakturen der oberen Extremität. Mittelhandfrakturen und Claviculafrakturen traten mit jeweils 4,5 % gleich häufig auf (Abb. 8).

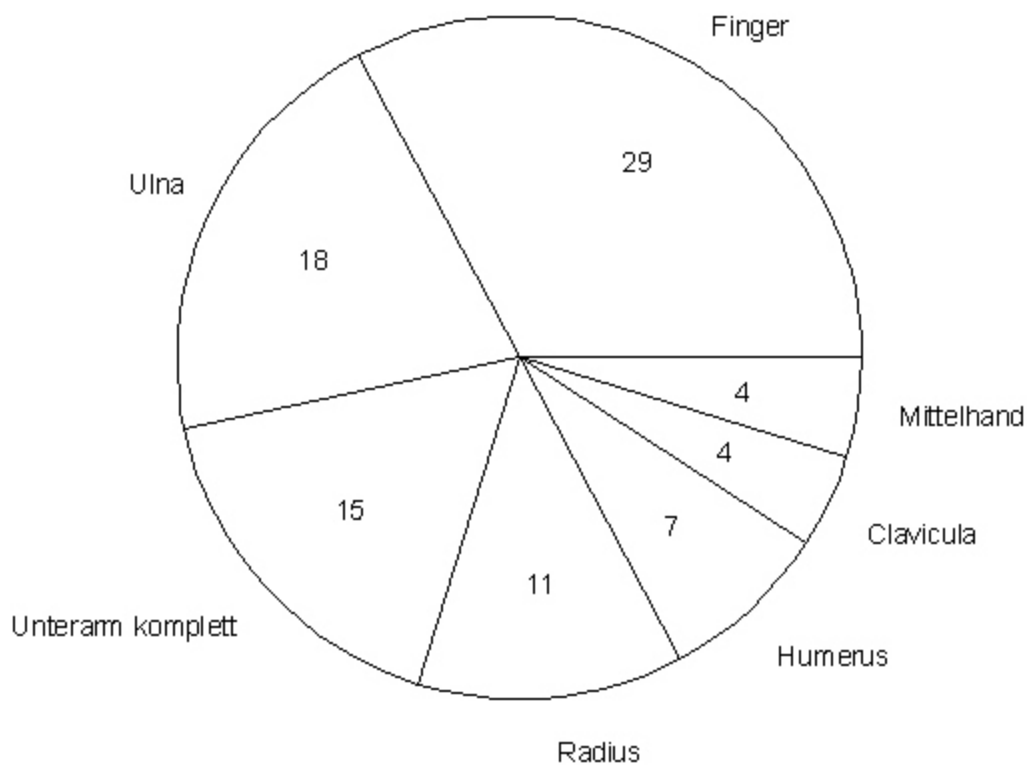


Abb. 8 Verteilung der Frakturen der oberen Extremität nach EB

An der unteren Extremität wurde die häufigste Fraktur an den Zehen mit 30,9 % beobachtet. Das entspricht 9,6 % aller Frakturen. Isolierte Tibiafrakturen traten mit 28,6 % aller Frakturen der

unteren Extremität ähnlich häufig auf. Zu den Tibiafrakturen gehören mittlere Tibiaschaftfrakturen und proximale Tibiafrakturen. Die distalen Tibiafrakturen wurden zu den Sprunggelenkfrakturen gezählt. Seltener traten Mittelfußfrakturen mit 11,9 %, gefolgt von 9,5 % Sprunggelenkfrakturen, 7,1 % Femurfrakturen, 7,1 % komplette Unterschenkelfrakturen und 4,8 % isolierte Fibulafrakturen auf (Abb. 9).

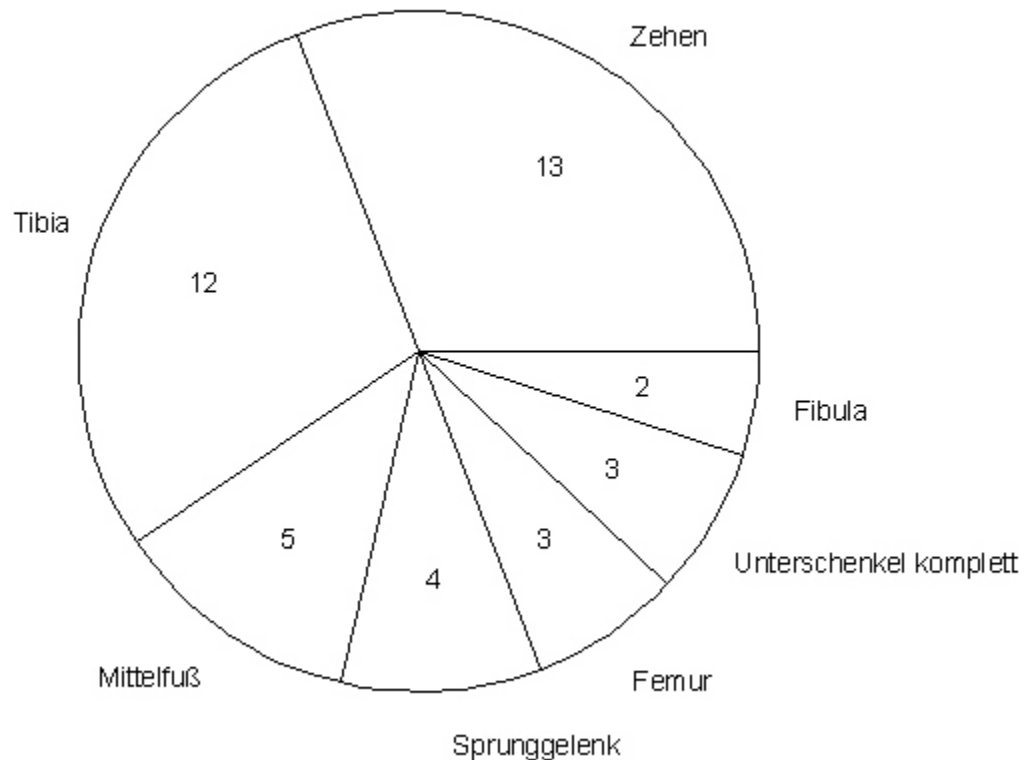


Abb. 9 Verteilung der Frakturen der unteren Extremität nach EB

Die Angabe der Frakturlokalisation erfolgte nur sehr ungenau, da die Daten retrospektiv von den Patienten selbst oder von ihren Eltern erhoben wurden und nicht von medizinischem Fachpersonal.

Unterarmfrakturen traten im Vergleich mit der Kontrollgruppe von Jones aus Neuseeland am häufigsten auf (51), gefolgt von Finger- und Mittelhandfrakturen und Frakturen des Femurs und der Tibia/Fibula. Ein deutlicher Unterschied zeigt sich an vierter Position. Bei den Patienten ereignen sich mit 13,3 % häufiger Zehen- und Mittelfußfrakturen als Humerusfrakturen (5,2 %). In der Gruppe Jones traten Humerusfrakturen (13,8 %) nur geringfügig häufiger auf als Zehen- und Mittelfußfrakturen (10,6 %) (siehe Abb. 10).

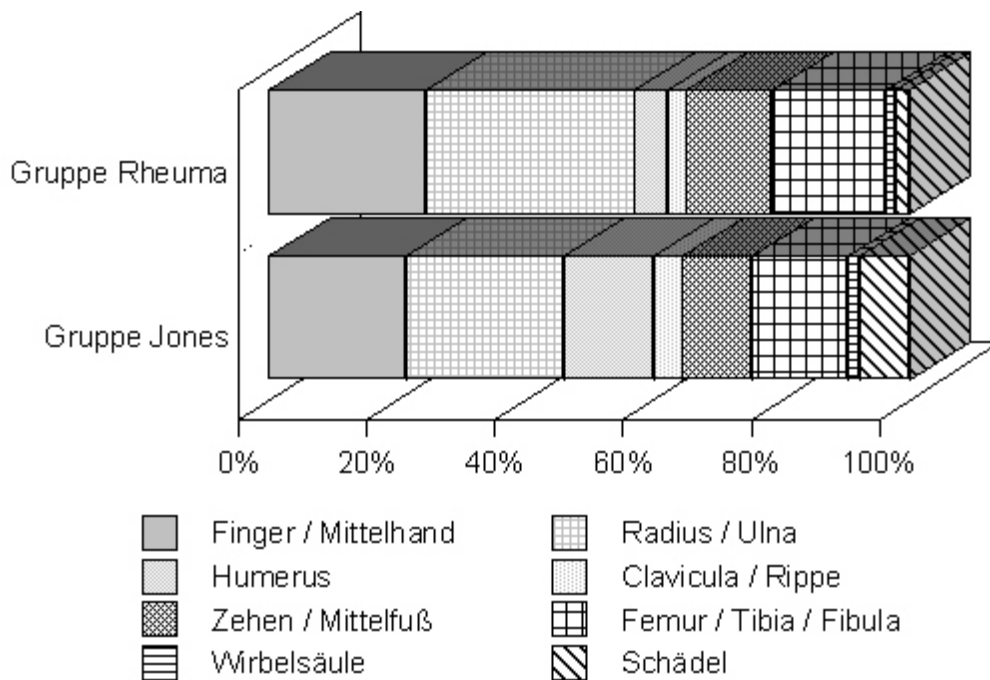


Abb. 10 Vergleich der Frakturhäufigkeit bezogen auf die Lokalisation der Fraktur

3.3 Frakturprävalenz

3.3.1 Gesamtgruppe

Insgesamt berichteten 195 (38,3 %) Patienten über eine oder mehrere Frakturen. 314 (61,7 %) Patienten blieben bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes frakturfrei.

Von der Gesamtanzahl der Patienten (N=509) berichteten insgesamt 84 (16,5 %) Patienten über \geq eine Fraktur **vor** EB. 101 (19,8 %) Patienten erlitten **während** der Erkrankung eine oder mehrere Frakturen. 10 (1,9 %) Patienten hatten sowohl **vor** als auch **nach** EB mindestens eine Fraktur (Abb. 11). Diese Fälle werden des Weiteren bei der Frakturhäufigkeit **nach** EB betrachtet. Die Frakturen, die bereits vor EB auftraten, bleiben in der Auswertung zur Frakturprävalenz unbeachtet, da sie noch nicht unter dem Einfluss der Erkrankung entstanden sind. Sie werden zum Vergleich in Form einer eigenen Kontrollgruppe in Kapitel 3.4.4 herangezogen.

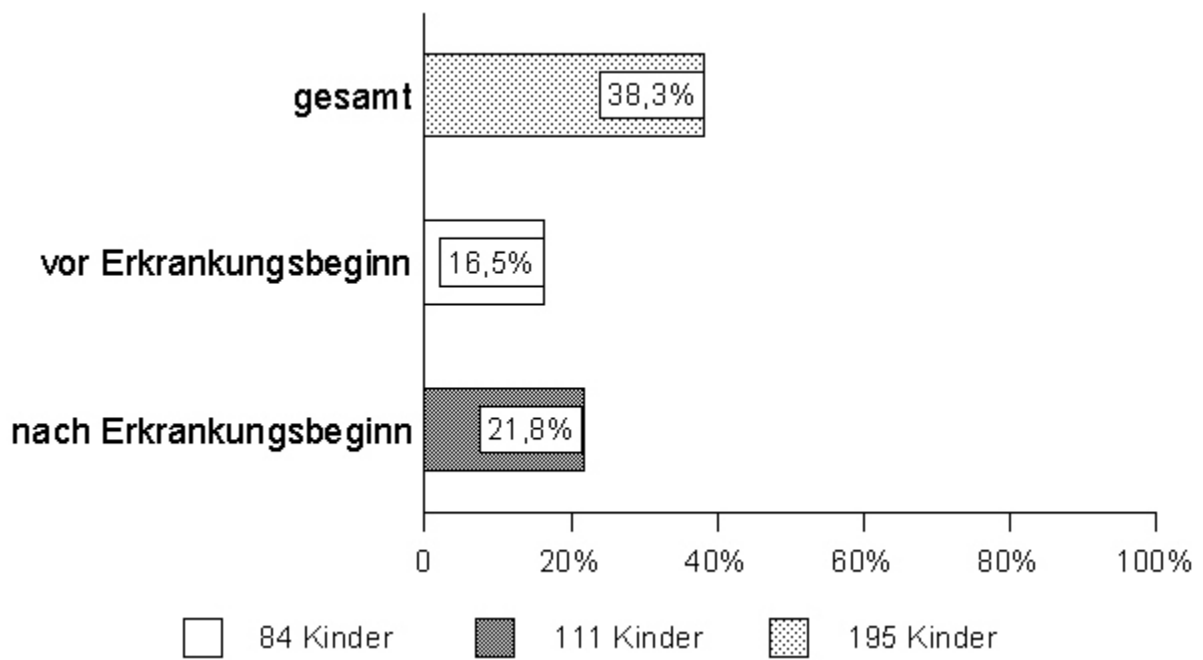


Abb. 11 Frakturprävalenz vor und nach Beginn der Erkrankung

Tabelle 7 Anzahl der Frakturen vor und nach Erkrankungsbeginn (EB)

		Anzahl der Frakturen nach EB (%)				Gesamt
		0	1	2	3	
Anzahl der Frakturen vor EB (%)	0	314 (75,7)	84 (20,2)	12 (2,9)	5 (1,2)	415
	1	66 (86,8)	8 (10,5)	2 (2,6)	0	76
	2	14	0	0	0	14
	3	3	0	0	0	3
	4	1	0	0	0	1
Gesamt		398 (78,2)	92 (18,1)	14 (2,8)	5 (1)	509

3.3.2 Differenzierung nach dem Geschlecht

Von 298 Mädchen erlitten 19,1 % eine oder mehrere Frakturen. Der Anteil der Jungen, die über mindestens eine Fraktur berichteten, liegt um 6,5 % höher (Tabelle 8).

Tabelle 8 Frakturhäufigkeit nach EB. Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl aller Kinder des jeweiligen Geschlechts bzw. der Gesamtgruppe. Unterschiede zwischen Geschlechtern sind nicht signifikant ($P = 0,224$).

	Mädchen	Jungen	gesamt
gesamt	298	211	509
keine Fraktur	241 (80,9 %)	157 (74,4 %)	398 (78,2 %)
mindestens 1 Fraktur	57 (19,1 %)	54 (25,6 %)	111 (21,8 %)

Tabelle 9 Häufigkeit von Einfach- und Mehrfachfrakturen nach EB. Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Kinder mit mindestens einer Fraktur nach Erkrankungsbeginn.

	Mädchen	Jungen	gesamt
gesamt	57	54	111
1 Fraktur	45 (78,9 %)	47 (87,0 %)	92 (82,9 %)
2 Frakturen	9 (15,8 %)	5 (9,3 %)	14 (12,6 %)
3 Frakturen	3 (5,3 %)	2 (3,7 %)	5 (4,5 %)

Insgesamt traten 17,1 % Mehrfachfrakturen auf. Die Mädchen zogen sich tendenziell häufiger eine zweite und dritte Fraktur zu (21,1 %) als die Jungen (13,0 %). Allerdings sind diese Unterschiede statistisch nicht signifikant (Tabelle 9 und Abb. 12).

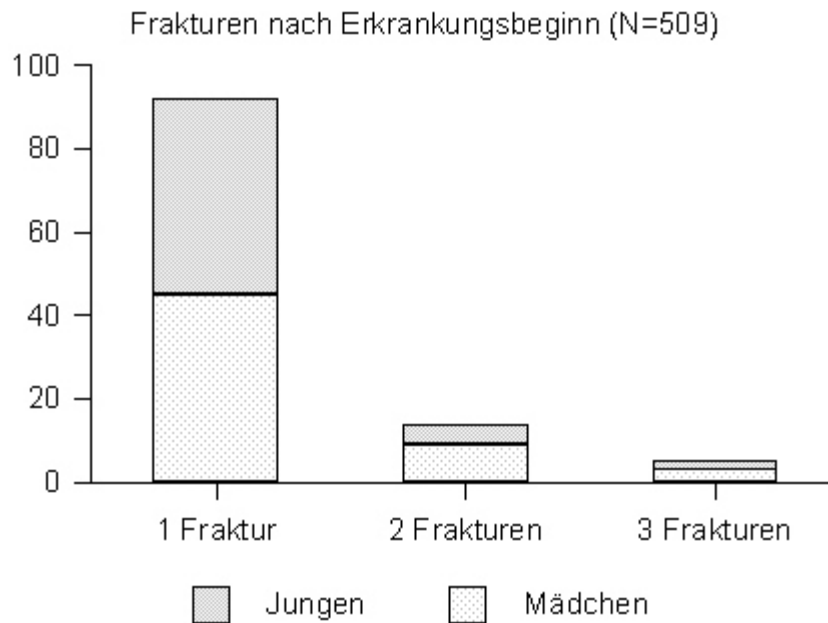


Abb. 12 Häufigkeit von Ein- und Mehrfachfrakturen nach EB bei Jungen und Mädchen

3.3.3 Diagnosegruppen

Bei der Betrachtung der Frakturprävalenz nach EB der einzelnen Subgruppen der JIA (vgl. Tabelle 2) sowie der anderen Diagnosegruppen (vgl. Tabelle 1) treten keine signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 10).

In der JIA-Gruppe berichteten mit 25,6 % die Polyarthritispatienten am häufigsten über eine oder mehrere Frakturen nach EB, gefolgt von 23,8 % der Patienten mit Systemischer Arthritis. 22,1 % der Patienten mit EAA sowie 17,5 % der Oligoarthritispatienten zogen sich ≥ 1 Frakturen zu. Geringer fällt die Frakturhäufigkeit der Patienten mit Anderen Arthritiden aus mit 11,8 %. Die Frakturhäufigkeit der Patientengruppe mit anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ist mit 25,0 % so hoch wie die der Polyarthritissgruppe. Deutlich niedriger fällt die Frakturprävalenz mit 19,0 % bei den Patienten mit parainfektösen Arthritiden aus. Die höchste Frakturhäufigkeit tritt mit 33,3 % bei den Arthralgiepatienten auf.

Tabelle 10 Frakturprävalenz der Diagnosegruppen nach EB. P = 0,632 (Chi²-Test bei df = 7).

Diagnosegruppen	Anzahl der Frakturen N (%)		Gesamt (% von 509)	
	0	≥1		
Polyarthrititis	87 (74,4)	30 (25,6)	117	(23,0)
Systemische Arthritis	16 (76,2)	5 (23,8)	21	(4,1)
Persist. OA	104 (82,5)	22 (17,5)	126	(24,8)
EAA	109 (77,9)	31 (22,1)	140	(27,5)
Andere Arthritis	15 (88,2)	2 (11,8)	17	(3,3)
Parainfektöse Arthritis	34 (81,0)	8 (19,0)	42	(8,2)
andere entz.-rheum. Erkrankungen	21 (75,0)	7 (25,0)	28	(5,5)
Arthralgien	12 (66,7)	6 (33,3)	18	(3,5)
Gesamt	398 (78,2)	111 (21,8)	509	(100)

Mehrfachfrakturen traten am häufigsten bei den Polyarthritispatienten auf mit 20 %. Die Patienten mit Persistierender Oligoarthrititis und EAA berichteten über gleich viele Zwei- und Dreifachfrakturen mit 13,6 % und 12,9 %. In den anderen Diagnosegruppen berichteten nur 0-2 Patienten über Mehrfachfrakturen (Tabelle 11). Deshalb wurde auf die Angabe von prozentualen Häufigkeiten verzichtet.

Tabelle 11 Häufigkeit von Mehrfachfrakturen der verschiedenen Diagnosegruppen nach EB
 $P = 0,132$ (Chi²-Test bei $df = 7$).

Diagnosegruppen	Anzahl der Frakturen nach EB			Gesamt
	n (%)			
	1	2	3	
Polyarthrititis	24	5 (16,7)	1 (3,3)	30
Persistierende Oligoarthrititis	19	2 (9,1)	1 (4,5)	22
Enthesitis-Assoziierte Arthritis	27	3 (9,7)	1 (3,2)	31
Systemische Arthritis	3	2	0	5
Andere Arthritis	1	0	1	2
Parainfektiose Arthritiden	6	2	0	8
andere entz.-rheum. Erkrankungen	7	0	0	7
Arthralgien	5	0	1	6

Tabelle 12 Frakturprävalenz von Jungen und Mädchen nach EB

Diagnosegruppe	Geschlecht	Anzahl Frakturen		Gesamt N	Chi-Quadrat
		N ≥ 1 (% von Geschlecht)			
Polyarthrititis	männlich	11	(36,7)	30	n.s.
	weiblich	19	(21,8)		
Persist. OA	männlich	7	(17,9)	39	n.s.
	weiblich	15	(17,2)		
EAA	männlich	24	(25,5)	94	n.s.
	weiblich	7	(15,2)		

Die Jungen und Mädchen mit Polyarthrit, Persistierender Oligoarthrit und Enthesitis-assoziiertes Arthritis zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Frakturprävalenz. Tendenziell traten bei den Jungen aller drei Diagnosegruppen häufiger Frakturen auf als bei den Mädchen (Tabelle 12).

Die männlichen und weiblichen Patienten der anderen Diagnosegruppen ließen sich aufgrund zu geringer Fallzahlen mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson nicht vergleichen.

3.4 Frakturprävalenz im Vergleich mit den Kontrollgruppen

3.4.1 Übersicht der verwendeten Kontrollgruppen

Zur Bewertung der ermittelten Frakturprävalenz wurde ein Vergleich mit verschiedenen Kontrollgruppen durchgeführt. Dabei wurden zwei Kontrollgruppen aus der Literatur herangezogen und eine dritte Gruppe aus den Daten dieser Studie extrahiert. Die dritte Gruppe wird fortthin Gruppe “Buch” genannt. Bei den Gruppen aus der Literatur handelt es sich um eine Studie von Landin (50) anhand einer Population in Malmö (Schweden) und einer Studie von Jones et.al. (51) basierend auf einer Population aus Neuseeland. Diese Gruppen seien im Folgenden “Landin” und “Jones” genannt. Tabelle 13 fasst die wichtigsten Parameter der Kontrollgruppen zusammen:

Tabelle 13 Merkmale der Kontrollgruppen zur Bewertung der Frakturprävalenz

Merkmal / Gruppe	Landin	Jones	Buch
Art der Studie	retrospektive epidemiologische Studie	prospektive Längsschnittstudie	retrospektive Längsschnittstudie
Anzahl der Patienten gesamt	4115	601	509
Altersintervall	0-16	0-18	0-23
Geburtsjahrgang	1959-1979	1972-1973	1979-2000
Einzugsgebiet	Malmö (Schweden)	Neuseeland	Berlin - Ostdeutschland

Merkmal / Gruppe	Landin	Jones	Buch
ethnische Gruppe	kaukasisch	kaukasisch	kaukasisch
Unterteilung in Altersgruppen	keine	2 Jahresintervalle von 5 bis 14 Jahren; 3 Jahresintervalle von 15 bis 17 Jahren;	beliebig möglich

Die Gruppe der Patienten mit JIA und anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wird im Folgenden Gruppe "Rheuma" genannt.

3.4.2 Vergleich mit der Kontrollgruppe Landin

Landin führte in Malmö, Schweden eine epidemiologische Studie zwischen 1975 und 1979 durch. 4115 Kinder zwischen 0 und 16 Jahren, die eine Fraktur erlitten, wurden in dieser Zeit registriert. Diese wurden bezogen auf die Gesamtpopulation des Einzugsgebietes, deren Alters- und Geschlechtsverteilung bekannt war. Landin gibt für das Altersintervall 0-16 Jahre eine Frakturprävalenz für Jungen von 42 % und für Mädchen von 27 % an. Da die absolute Anzahl der beiden Geschlechter innerhalb der betrachteten Population nicht angegeben wurde, kann keine Gesamtprävalenz für Jungen und Mädchen als Kontrolle herangezogen werden. Um die Daten der Gruppe Rheuma mit denen der Gruppe Landin vergleichbar zu machen, wurden Untergruppen der Mädchen und Jungen von 0 bis 16 Jahren gebildet. Zu diesen Untergruppen wurden alle Patienten gerechnet, die zum Ende des Beobachtungszeitraumes das 16. Lebensjahr vollendet hatten. Das betrifft insgesamt 234 Kinder. Da der EB, wie in Abb. 2 zu erkennen, alle Werte zwischen 0 und 16 Jahren annehmen kann, entstand eine heterogene Gruppe bezüglich des Vorliegens einer Erkrankung. Wie in Abschnitt 1.4. erläutert, ist es die einzige Möglichkeit überhaupt, eine im Alter übereinstimmende Patientengruppe zusammenzustellen. Die Gruppe Rheuma kann also hier als eine Gruppe von Patienten aufgefasst werden, die zu einem Zeitpunkt innerhalb des Beobachtungsintervalls erkranken. Die Frakturprävalenz der weiblichen Patienten ist mit 43 % deutlich höher als die der Kontrollgruppe mit 27 %. Die Frakturhäufigkeit der Jungen ist gleich hoch (Abb. 13).

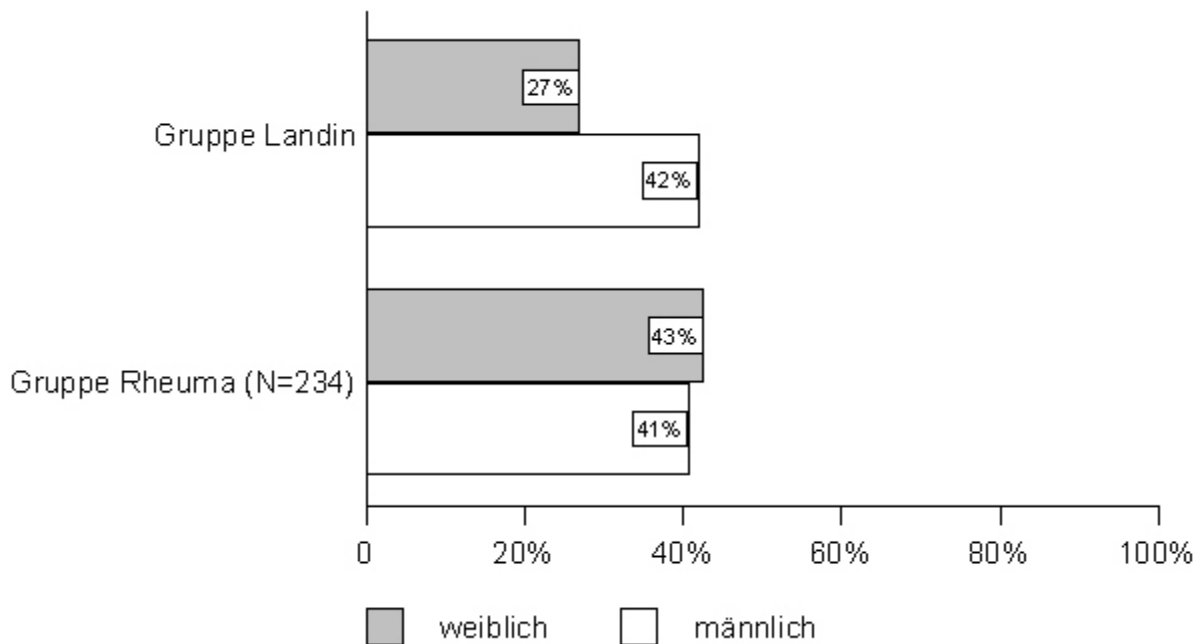


Abb. 13 Vergleich der Frakturprävalenz von Jungen und Mädchen der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Landin im Alter von 0 bis 16 Jahren

3.4.3 Vergleich mit der Kontrollgruppe Jones

Jones et al. nutzten Daten der “Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study”, um festzustellen, welcher Anteil der Kinder Neuseelands bis zum 18. Geburtstag frakturfrei bleibt. Die Studie war als prospektive Längsschnittstudie angelegt. 601 Kinder wurden im Alter von 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18 Jahren über Frakturereignisse befragt. Die Kinder wurden im Zeitraum 1972/73 geboren. Von diesen 601 Kindern erlitten 291 Kinder (48,4 %) mindestens eine Fraktur. Die Frakturanzahl betrug 498. 172 Kinder (28,6 %) erlitten nur eine Fraktur, 119 Kinder (19,8 %) erlitten mehr als eine Fraktur. Um einen Vergleich mit dieser Kontrollgruppe zu ermöglichen, wurde ähnlich wie beim Vergleich mit der Kontrollgruppe Landin eine Untergruppe der Patienten von 0 bis 18 Jahren gebildet. Auch hier erhält man eine heterogene Gruppe aufgrund der Verteilung des EB. Es wurde versucht, diesen Nachteil zu kompensieren, indem der prozentuale Anteil der Patienten, die ≥ 1 Fraktur erlitten, unterteilt wurde in die Gruppen mit der 1. Fraktur vor EB und nach EB (siehe auch Abschnitt 4.1). Die Gesamtfakturprävalenz der Patienten ist mit 41 % geringfügig niedriger als die der Kontrollgruppe Jones mit 48 % (Abb. 14).

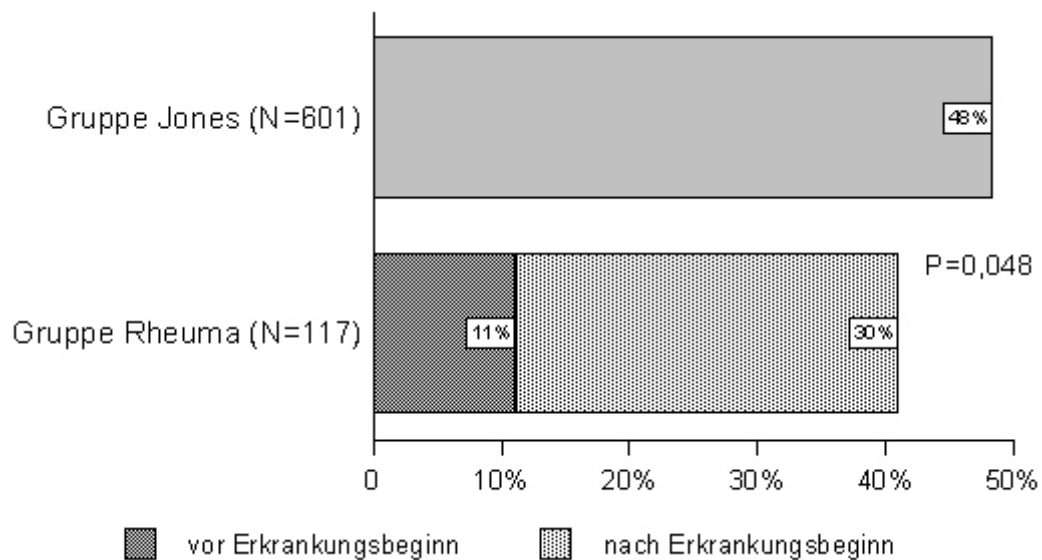


Abb. 14 Vergleich der Frakturprävalenz der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Jones im Alter von 0-18 Jahren

Wird eine Unterteilung nach dem Geschlecht vorgenommen (Abb. 15), dann ergibt sich ein ähnliches Verhältnis der geschlechterspezifischen Frakturraten beider Gruppen. Interessanterweise kehrt sich das Verhältnis im Vergleich zu den bis 16-Jährigen für die Gruppe Rheuma um. Trat in der Gruppe der bis 16-Jährigen bei den Mädchen häufiger eine Fraktur auf als bei den Jungen, so holen die Jungen zwischen dem 16. und dem 18. Lebensjahr auf und erzielen eine um 2 Prozentpunkte höhere Frakturprävalenz als die Mädchen.

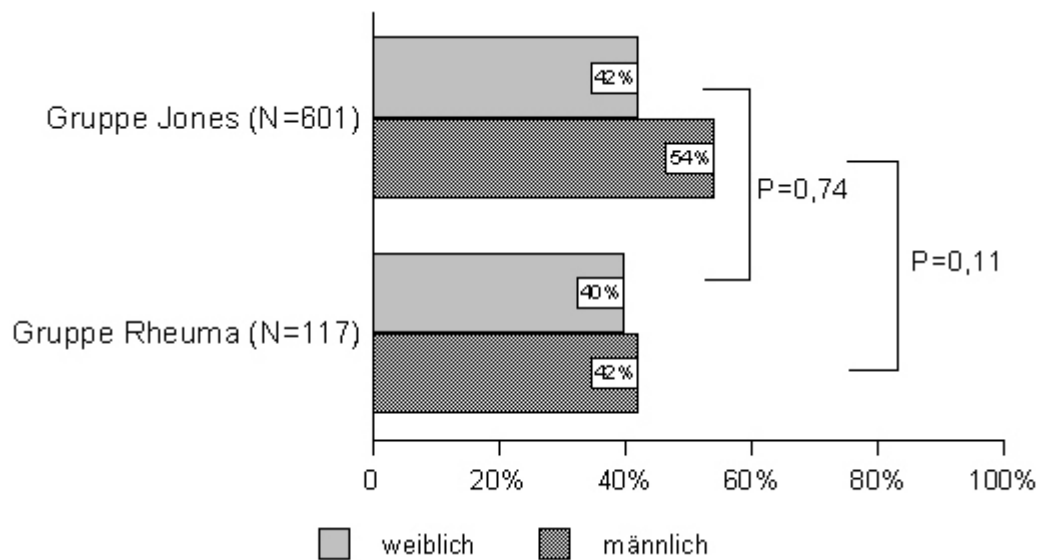


Abb. 15 Vergleich der Frakturprävalenz der Mädchen und Jungen der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Jones von 0-18 Jahren

Jones et.al. konnten aufgrund des vorteilhaften Studiendesigns Frakturprävalenzen für kürzere Altersintervalle angeben. Folgende Intervalle wurden von ihnen gewählt:

- Gruppe der 5 und 6 Jährigen (bis zum vollendeten 7. Lebensjahr)
- Gruppe der 7 und 8 Jährigen (bis zum vollendeten 9. Lebensjahr)
- Gruppe der 9 und 10 Jährigen (bis zum vollendeten 11. Lebensjahr)
- Gruppe der 11 und 12 Jährigen (bis zum vollendeten 13. Lebensjahr)
- Gruppe der 13 und 14 Jährigen (bis zum vollendeten 15. Lebensjahr)
- Gruppe der 15 bis 17 Jährigen (bis zum vollendeten 18. Lebensjahr)

Somit liegen Daten über 5 Zweijahreszeiträume und einen Dreijahreszeitraum vor. Wie in Abschnitt 1.4. erörtert, erlaubt die Betrachtung kürzerer Intervalle bei den Daten der vorliegenden Studie die Bildung homogener Gruppen bezüglich des Vorliegens der rheumatischen Erkrankung. Deshalb wurden auch die Patienten der Gruppe Rheuma in diese Intervalle aufgeteilt. Ein Patient konnte immer dann einem Intervall zugeordnet werden, wenn er zu Beginn des Intervalls bereits erkrankt war. Die Anzahl der Patienten pro Altersintervall ist Tabelle 14 zu entnehmen.

Tabelle 14 Anzahl der Mädchen und Jungen der Gruppe Rheuma der verschiedenen Altersgruppen (in Jahren)

Altersintervall	gesamt	Mädchen	Jungen
5-6	98	69	29
7-8	129	79	50
9-10	161	95	66
11-12	203	114	89
13-14	197	114	84
15-17	97	51	46

Aus Abb. 16 ist der Vergleich der Frakturaten von Mädchen und Jungen der Gruppe Rheuma zusammen mit der Kontrollgruppe Jones zu ersehen. Abb. 17 zeigt diesen Zusammenhang für die Mädchen und Abb. 18 für die Jungen.

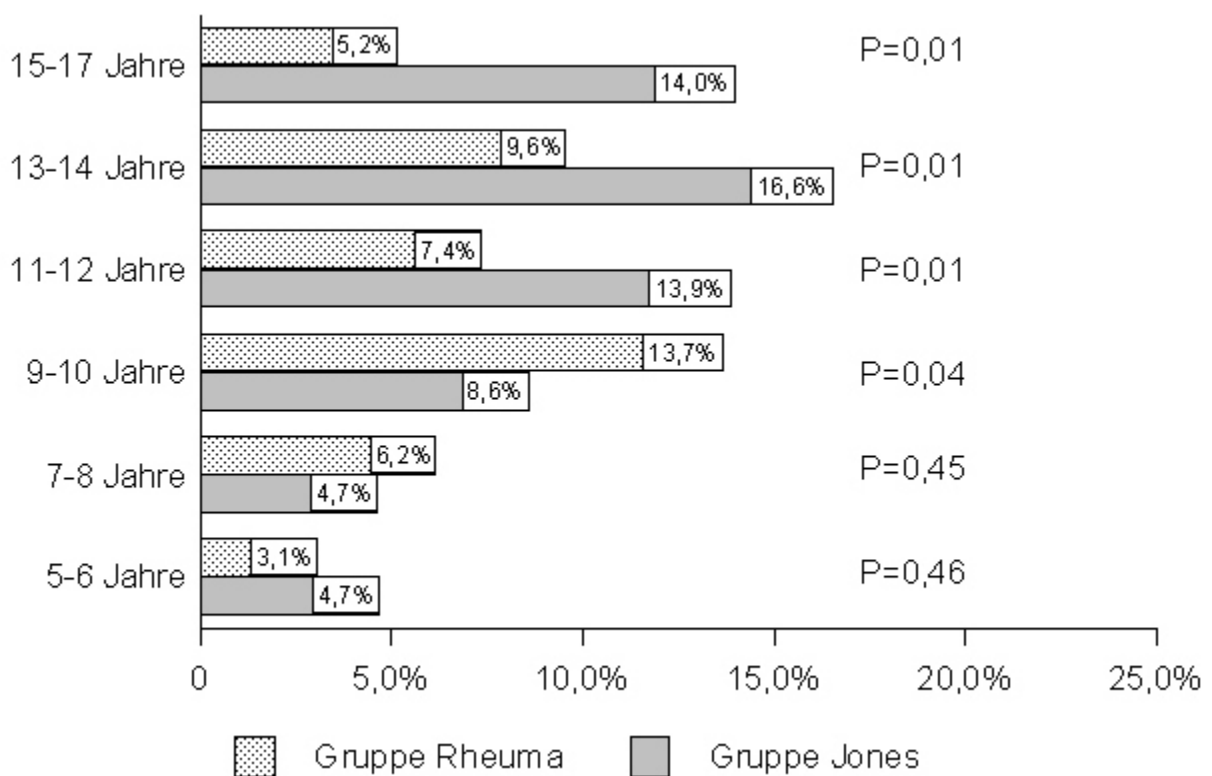


Abb. 16 Vergleich der Frakturprävalenz der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Jones bei Unterteilung in 2- und 3-Jahresintervallen

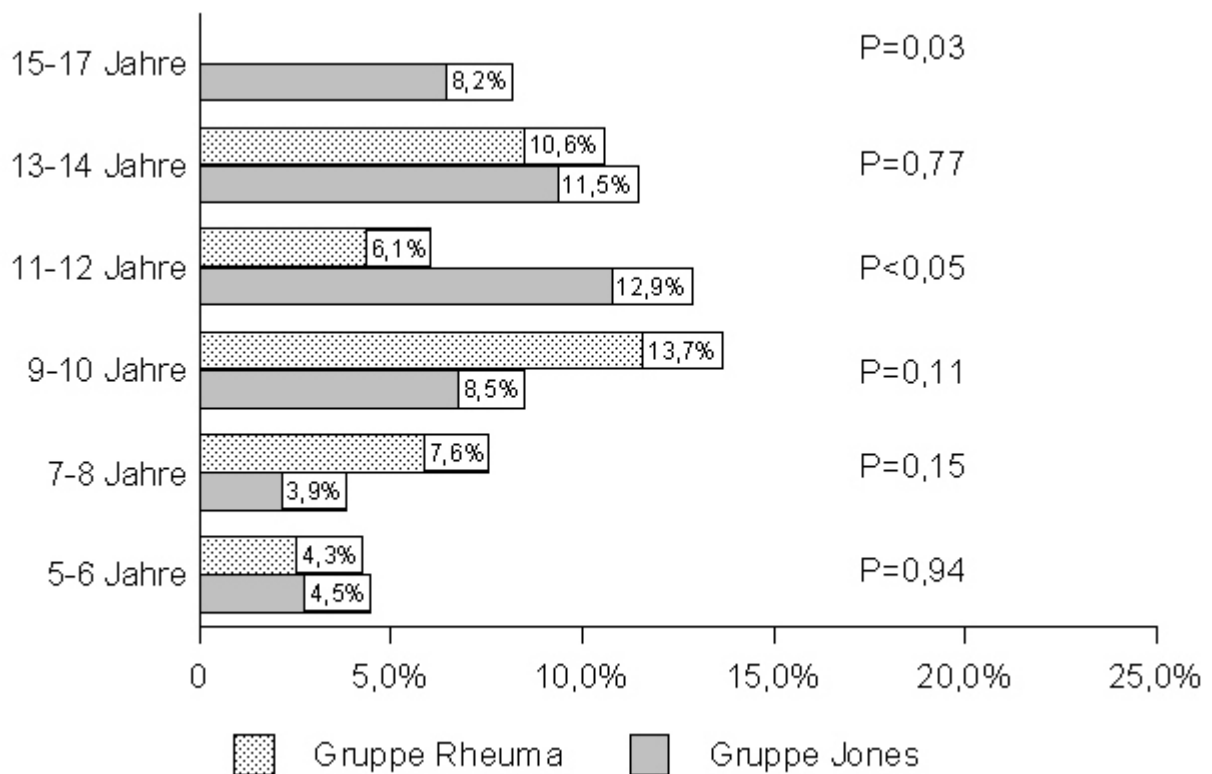


Abb. 17 Vergleich der Frakturprävalenz der **Mädchen** der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Jones verschiedenen Alters

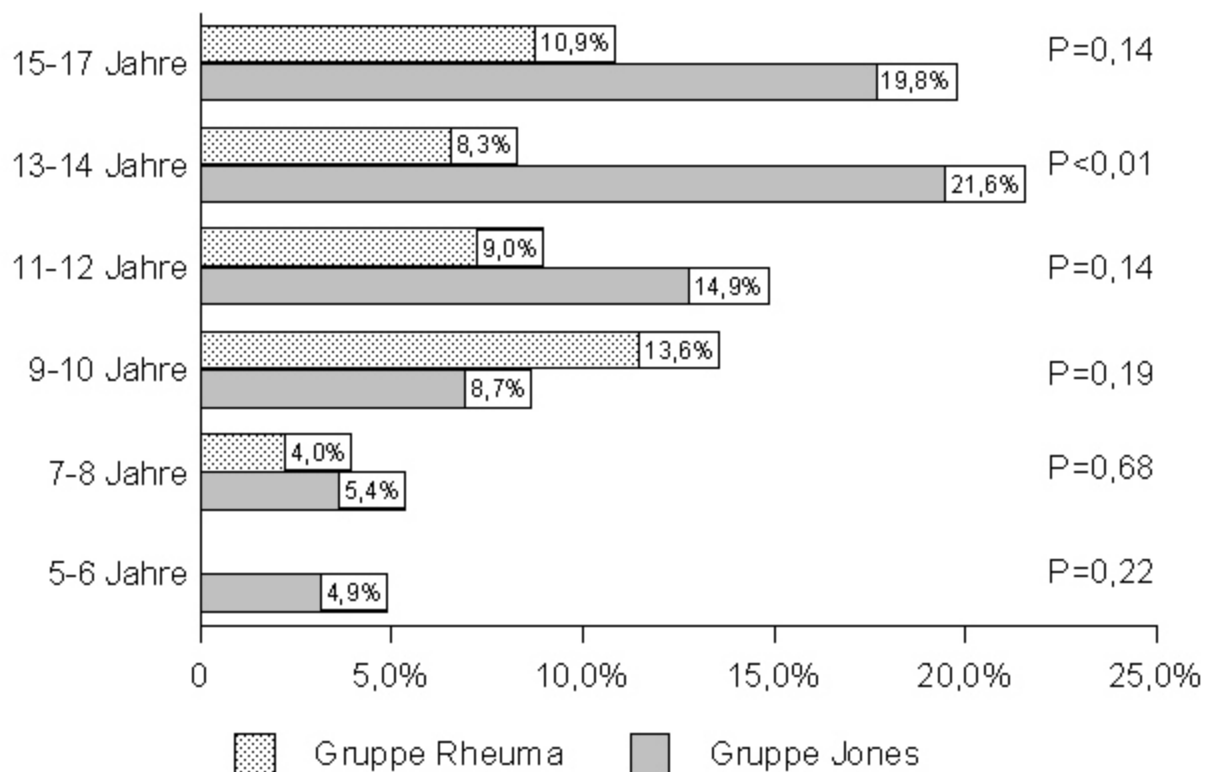


Abb. 18 Vergleich der Frakturprävalenz der **Jungen** der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Jones verschiedenen Alters

3.4.4 Vergleich mit der Kontrollgruppe Buch

Wie im Abschnitt 1.4. beschrieben, wurde aus den vorhandenen Daten eine eigene Kontrollgruppe extrahiert. Diese Gruppe beinhaltet alle Patienten mit Frakturen vor EB. Dabei wurden zum Vergleich Gruppen bestimmter Altersintervalle gebildet. Es wurden Zweijahreszeiträume gewählt, um die Vergleichbarkeit mit der Gruppe Jones zu ermöglichen. Aufgrund der Verteilung des Alters bei EB (siehe Abb. 2) und des Alters zum Ende des Beobachtungszeitraumes (siehe Abb. 1) ist zu erwarten, dass mit zunehmendem Alter die Fallzahl der Kontrollgruppen abnimmt. Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die Frakturprävalenz der Kontrollgruppe bei Einteilung in Zweijahreszeiträume. Es wurde sowohl die Intervallprävalenz für die Gesamtgruppe als auch für die beiden Geschlechter angegeben. Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Kinder in der jeweiligen Gruppe, also die Zahl der Jungen, der Mädchen und die Gesamtzahl im jeweiligen Altersintervall. Es ist zu erkennen, dass die Altersgruppe 13-14 vergleichsweise geringe Fallzahlen aufweist.

Tabelle 15 Frakturprävalenz der Gruppe Buch unterteilt nach dem Geschlecht. In der ersten Zeile jedes Altersintervalls (in Jahren) sind die absoluten Häufigkeiten angegeben, in der zweiten Zeile die prozentualen Anteile bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten des jeweiligen Geschlechts bzw. der Gesamtzahl.

Alters- gruppe	Jungen		Mädchen		gesamt	
	≥ 1 Fx	0 Fx	≥ 1 Fx	0 Fx	≥ 1 Fx	0 Fx
5-6	5	141	10	169	15	310
	3,4%	96,6%	5,6%	94,4%	4,6%	95,4%
7-8	4	115	12	132	16	247
	3,4%	96,6%	8,3%	91,7%	6,1%	93,9%
9-10	5	72	12	88	17	160
	6,5%	93,5%	12,0%	88,0%	9,6%	90,4%
11-12	4	38	12	43	16	81
	9,5%	90,5%	21,8%	78,2%	16,5%	83,5%
13-14	2	11	0	19	2	30
	15,4%	84,6%	0,0%	100,0%	6,3%	93,8%

Die Frakturprävalenzen der Gruppe Buch wurden zunächst mit der Gruppe Jones verglichen. In Abb. 19 werden die Altersintervalle 5-6, 7-8, 9-10, 11-12, 13-14 für beide Geschlechter gemeinsam mit der Gruppe Jones verglichen. Beide Gruppen weisen eine sehr ähnliche Frakturhäufigkeit auf. Bis auf die Altersgruppe 5-6 ist die Häufigkeit von Frakturen in der Gruppe Buch geringfügig höher als bei Jones. Dieser Unterschied nimmt mit zunehmendem Alter zu.

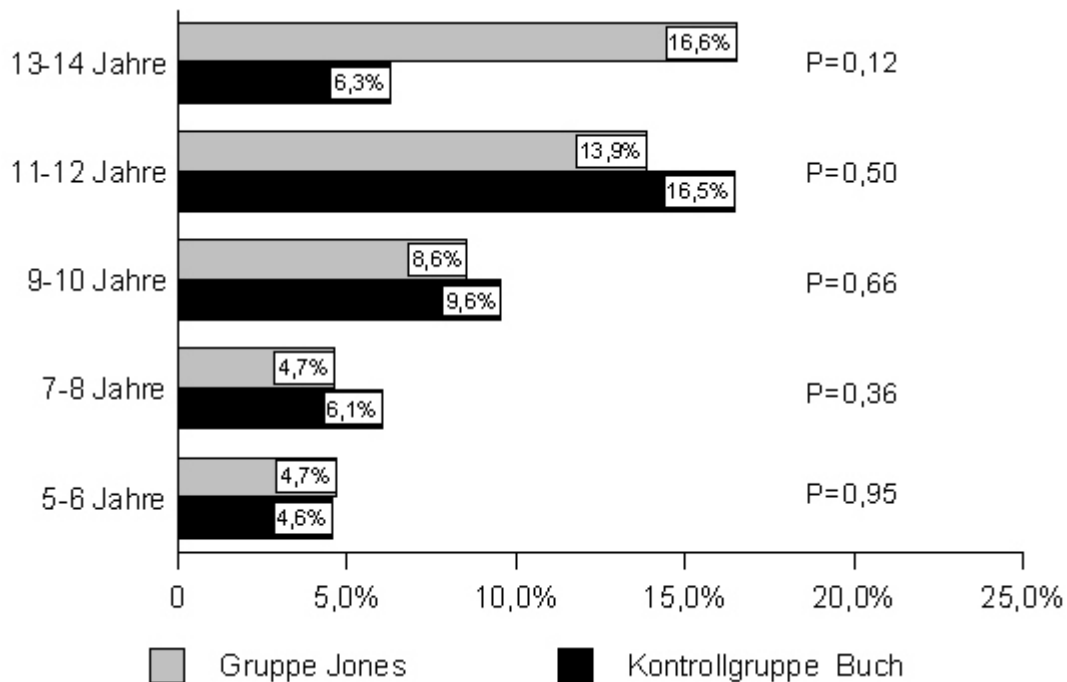


Abb. 19 Vergleich der Frakturprävalenz der Gruppe Buch mit der Gruppe Jones verschiedener Altersintervalle

Bei der getrennten Betrachtung der beiden Geschlechter fällt jedoch auf, dass sich zwei gegensätzliche Effekte nahezu kompensieren. Abb. 20 veranschaulicht den Vergleich der Jungen beider Gruppen. Die Ähnlichkeit beider Gruppen ist auffällig. Jedoch haben die Jungen der Gruppe Buch in allen Altersintervallen eine niedrigere Frakturprävalenz als die Jungen der Gruppe Jones. Hier liegt der größte Unterschied zwischen den Gruppen in der Altersklasse 11-12.

Die Mädchen der Gruppe Buch weisen im Gegensatz zu den Jungen in allen Altersgruppen eine wesentlich höhere Frakturprävalenz auf als die der Gruppe Jones (Abb. 21). Sie ist insbesondere in der Altersgruppe 11-12 fast doppelt so hoch.

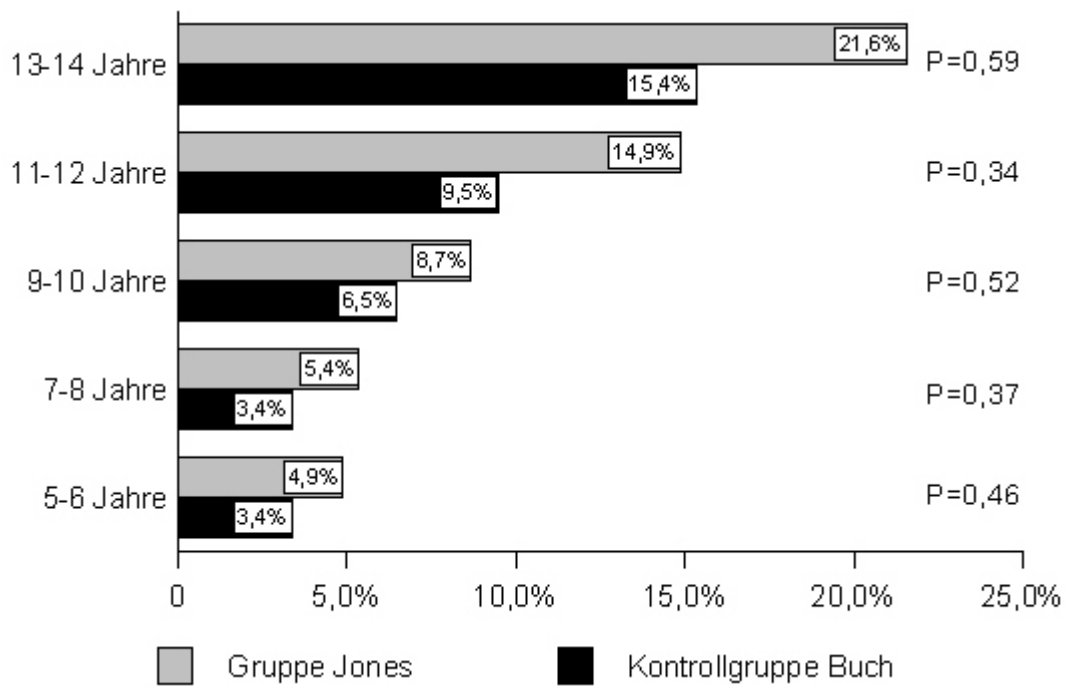


Abb. 20 Vergleich der Frakturprävalenz der **Jungen** der Gruppe Buch mit der Gruppe Jones

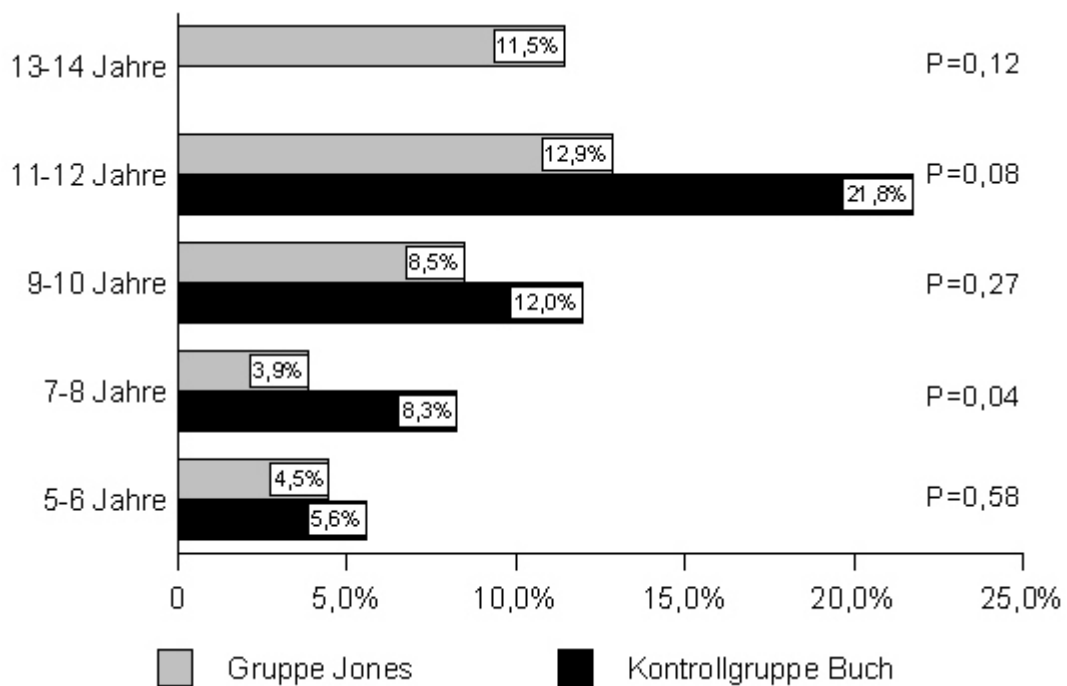


Abb. 21 Vergleich der Frakturprävalenz der **Mädchen** der Gruppe Buch mit der Gruppe Jones

Im Vergleich der Patienten der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Buch sei darauf hingewiesen, dass es sich innerhalb einer Altersgruppe nicht um dieselben Kinder handelt, da ein Kind innerhalb des betrachteten Altersintervalls entweder nur krank oder nur gesund einzustufen ist. Fällt der EB in den Verlauf eines Altersintervalls, wird es für dieses Intervall aus der Betrachtung ausgeschlossen.

In Tabelle 16 werden die Patienten der Gruppe Rheuma wie die Kontrollprobanden in Altersgruppen eingeteilt. Wie erwartet, nimmt die Anzahl der Patienten mit zunehmendem Alter zu, da immer mehr Kinder erkranken.

Tabelle 16 Frakturprävalenz der Gruppe Rheuma. In der ersten Zeile jedes Altersintervalls (in Jahren) sind die absoluten Häufigkeiten angegeben, in der zweiten Zeile die prozentualen Anteile bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten des jeweiligen Geschlechts bzw. der Gesamtzahl.

Alters- gruppe	Jungen		Mädchen		gesamt	
	≥ 1 Fx	0 Fx	≥ 1 Fx	0 Fx	≥ 1 Fx	0 Fx
5-6	0	29	3	66	3	95
	0,0%	100,0%	4,3%	95,7%	3,1%	96,9%
7-8	2	48	6	73	8	121
	4,0%	96,0%	7,6%	92,4%	6,2%	93,8%
9-10	9	57	13	82	22	139
	13,6%	86,4%	13,7%	86,3%	13,7%	86,3%
11-12	8	81	7	107	15	188
	9,0%	91,0%	6,1%	93,9%	7,4%	92,6%
13-14	7	77	12	102	19	178
	8,3%	91,7%	10,5%	89,5%	9,6%	90,4%

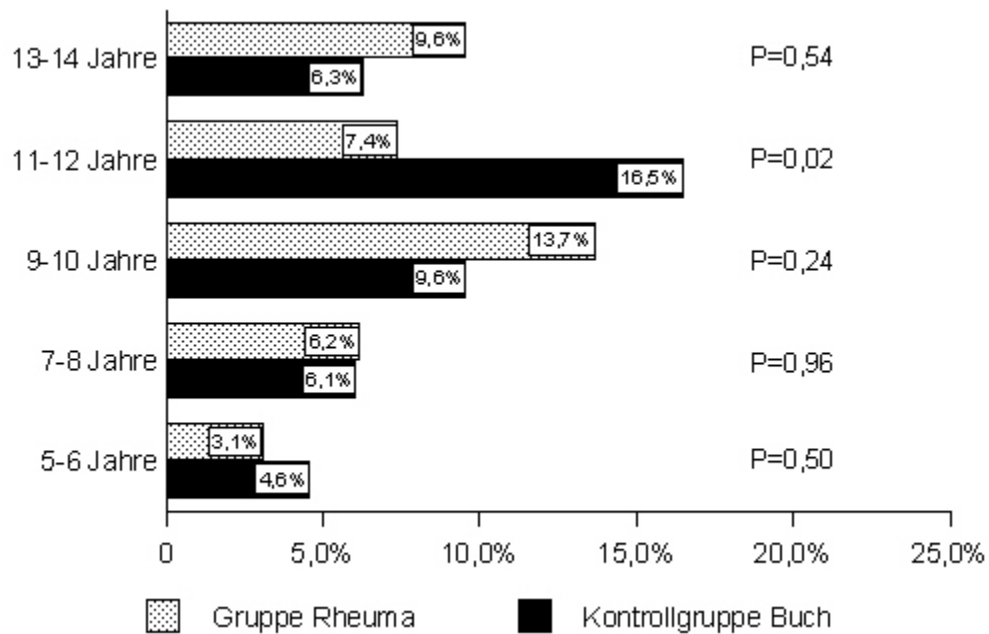


Abb. 22 Vergleich der Frakturprävalenz der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Buch

In Abb. 22 wird die Gesamtfrakturprävalenz der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Buch verglichen. Während die Kontrollprobanden die höchste Frakturhäufigkeit in der Altersgruppe 11-12 aufweisen mit 16,5 %, liegt der Häufigkeitsgipfel der Patienten der Gruppe Rheuma in der jüngeren Altersgruppe 9-10 mit 13,7 % niedriger.

Ein ähnlicher Zusammenhang ergibt sich bei isolierter Betrachtung der Jungen (Abb. 23). Auch hier liegt der Gipfel der Frakturprävalenz der Jungen der Gruppe Rheuma in der Altersgruppe 9-10, während er bei den Kontroll-Jungen in der Altersgruppe 13-14 liegt. Ebenso liegt bei den Mädchen der Gipfel der Frakturprävalenz der Gruppe Rheuma in der Altersgruppe 9-10, während er bei den Kontroll-Mädchen in der Altersgruppe 11-12 liegt (Abb. 24).

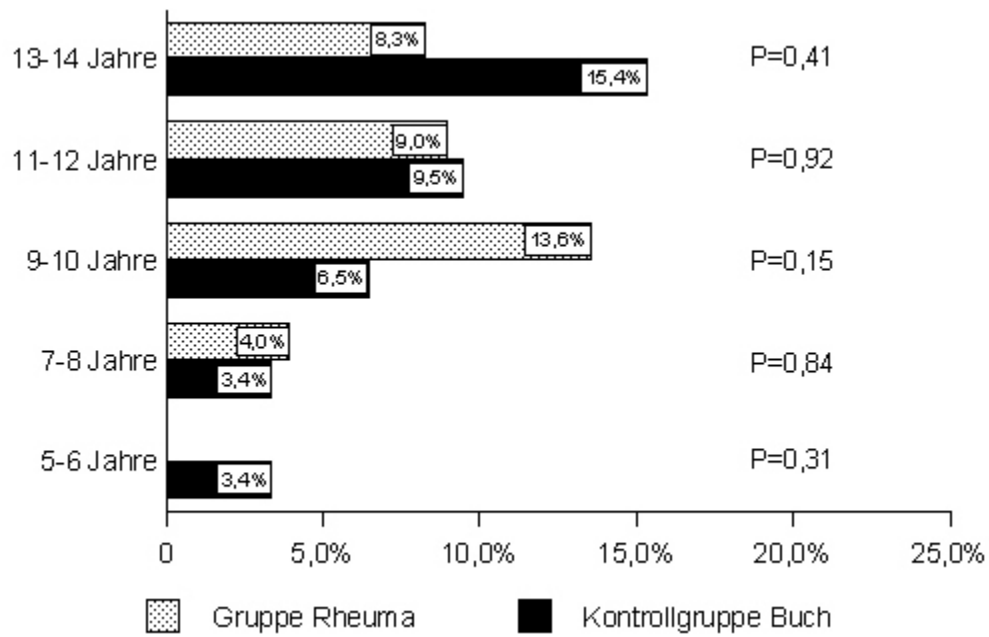


Abb. 23 Vergleich der Frakturprävalenz der **Jungen** der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Buch

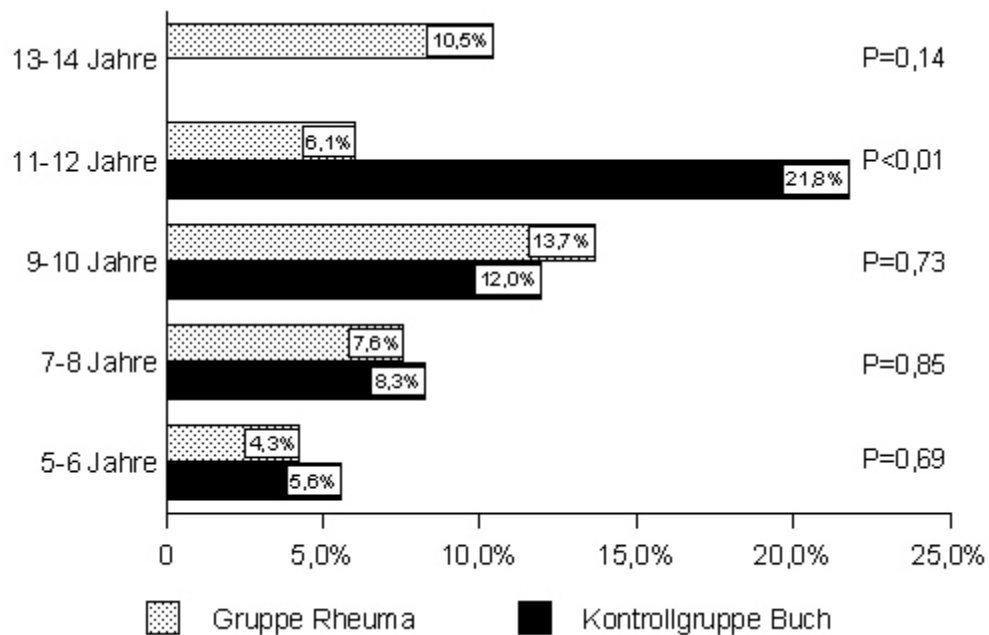


Abb. 24 Vergleich der Frakturprävalenz der **Mädchen** der Gruppe Rheuma mit der Gruppe Buch

3.4.5 Vergleich der mittleren Inzidenzrate

Aus den Frakturhäufigkeiten der 2- und 3 Jahresintervalle wurden gemittelte Inzidenzraten (Ereignisse pro 10.000 Patientenjahre) für die gesamte Altersspanne 5 bis 17 Jahre für die Gruppen Rheuma und Jones bzw. 5 bis 14 Jahre für die Gruppen Rheuma und Buch berechnet (Tabelle 17 und 18). Zusätzlich wurde das Inzidenzratenverhältnis im Vergleich zur Kontrolle angegeben.

Die gemittelte Inzidenzrate der Gruppe Rheuma ist im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen durchweg niedriger. Signifikanztests können nicht durchgeführt werden, da die Fallzahlen in den zugrunde liegenden 2- und 3 Jahresintervallen unterschiedlich sind. Die Patienten mit JIA und anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen der II. Kinderklinik Berlin Buch weisen damit im Mittel über die Altersintervalle 5-14 Jahre bzw. 5-17 Jahre keine höhere Frakturhäufigkeit auf als die gewählten gesunden Vergleichsgruppen.

Tabelle 17 Vergleich der gemittelten Inzidenzrate pro 10.000 Patientenjahre mit der Gruppe Jones

Gruppe	Altersintervall (in Jahren)	Inzidenzrate (Inzidenzratenverhältnis)		
		Mädchen	Jungen	gesamt
Kontrolle Jones	5-17	381	580	480
Rheuma	5-17	325 (0,85)	352 (0,56)	348 (0,72)

Tabelle 18 Vergleich der gemittelten Inzidenzrate pro 10.000 Patientenjahre mit der Gruppe Buch

Gruppe	Altersintervall (in Jahren)	Inzidenzrate (Inzidenzratenverhältnis)		
		Mädchen	Jungen	gesamt
Kontrolle Buch	5-14	477	382	431
Rheuma	5-14	422 (0,88)	349 (0,91)	400 (0,93)

3.5 Prädiktoren der Frakturprävalenz

3.5.1 Einfluss der Krankheitsaktivität

Die Parameter der Krankheitsaktivität werden im Folgenden zuerst einzeln in einer univariaten Analyse untersucht. Danach wird ihr Einfluss zusammen in einer multivariaten Regression bestimmt.

3.5.1.1 ESG

Die ESG ist ein zuverlässiger Parameter bei der Beurteilung der chronischen Entzündung. Bei der Betrachtung der mittleren ESG wurde ein Normwert von ≤ 15 mm/h zugrundegelegt. 43 % aller Patienten zeigten eine ESG im Normbereich, 32 % der Patienten wiesen ESG-Werte im Bereich von 15-29 mm/h auf. Diese Werte wurden einer mäßigen Krankheitsaktivität zugeordnet. 26 % der Patienten hatten ESG-Werte > 30 mm/h entsprechend einer hohen Krankheitsaktivität. Die mittlere ESG war in der Gruppe der Patienten mit Frakturen nach EB im Gesamtkollektiv signifikant niedriger als in der Gruppe ohne Frakturen (Abb. 25 und Tabelle 19). Allerdings war dieser Unterschied in keiner der Diagnosegruppen signifikant.

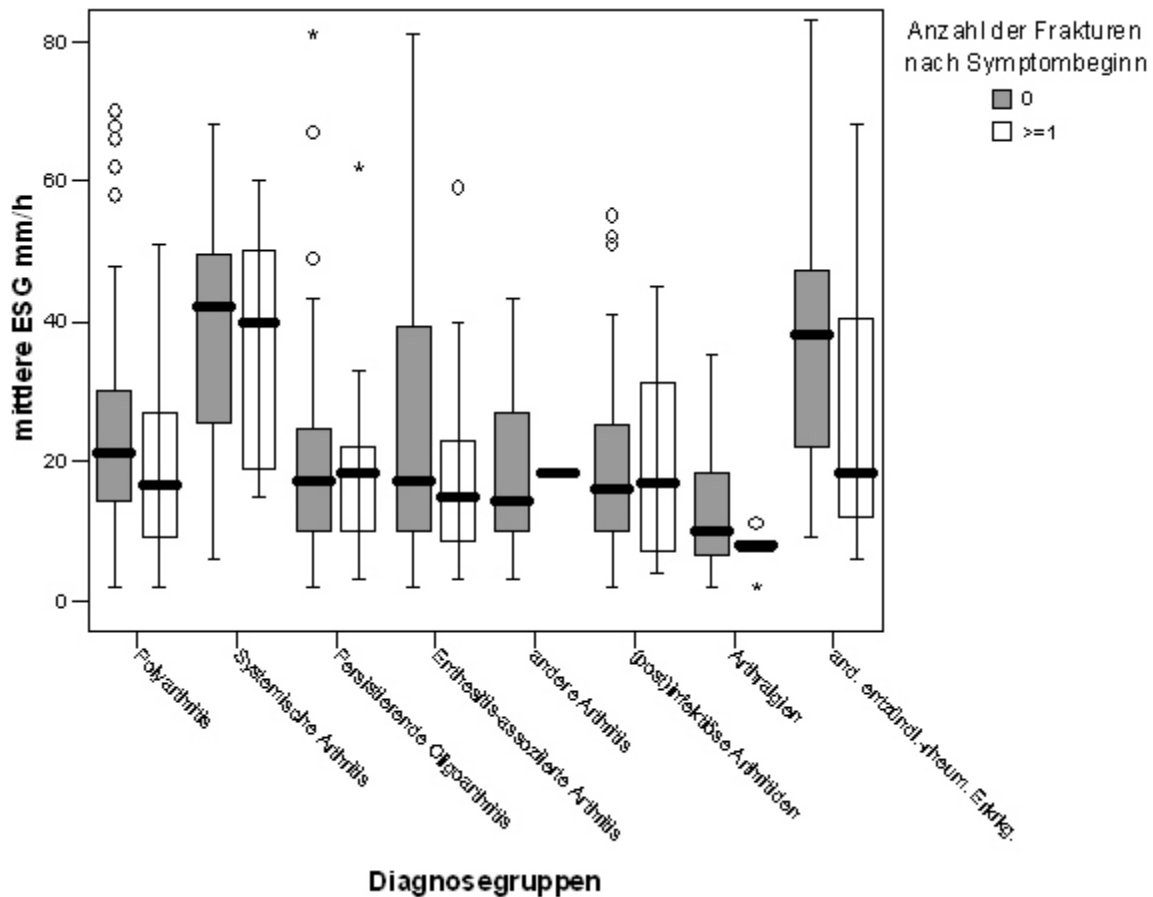


Abb. 25 Mittlere ESG der verschiedenen Diagnosegruppen; Vergleich der Patienten mit und ohne Fraktur nach EB

Weiterhin wurde der zeitliche Zusammenhang zwischen dem größten registrierten Wert der ESG und dem Auftreten einer Fraktur untersucht. Der Zeitraum, indem der Einfluss der Krankheitsaktivität auf das Frakturereignis wahrscheinlich ist, wurde auf ± 6 Monate festgelegt. Da nicht für alle Kinder Werte für die ESG verfügbar waren, gingen von den 195 Kindern mit Fraktur(en) nur 144 Kinder in diese Analyse ein. Nur 4,5 % dieser Kinder wiesen den maximalen Wert der ESG innerhalb von 6 Monaten vor oder nach einem Frakturereignis auf. Wird die zeitliche Analyse auf Frakturen nach EB beschränkt, dann lag bei 20,7 % von 96 auswertbaren Kindern der maximale Wert der ESG innerhalb von 6 Monaten vor oder nach einem Frakturereignis.

Tabelle 19 Ergebnisse des Rangtests (Kruskal-Wallis) der mittleren ESG, CRP und Anzahl der betroffenen Gelenke. Abkürzungen: EB = Erkrankungsbeginn, Fx = Frakturen, N_{Gelenk} = Anzahl der betroffenen Gelenke.

Diagnosegruppe	Anzahl der Fx nach EB	N	mittlerer Rang CrP	P	mittlerer Rang ESG	P	mittlerer Rang N_{Gelenk}	P
gesamt	0	398	262,5	0,029	262,8	0,024	252,0	n.s.
	≥1	111	228,2		227,1		265,6	
Polyarthrititis	0	87	63,6	0,011	62,4	n.s.	59,7	n.s.
	≥1	30	45,5		49,1		56,8	
Systemische Arthritis	0	16	10,8	n.s.	11,1	n.s.	10,1	n.s.
	≥1	5	11,6		10,7		14,0	
Persistierende Oligoarthrititis	0	104	64,1	n.s.	63,5	n.s.	64,7	n.s.
	≥1	22	60,4		63,6		57,8	
Enthesitis-assoziierte Arthritis	0	109	72,3	n.s.	73,4	n.s.	69,0	n.s.
	≥1	31	64,2		60,5		75,9	
Andere Arthritis	0	15	8,4	n.s.	8,7	n.s.	9,0	n.s.
	≥1	2	13,8		11,5		8,8	
Parainfektiose Arthritis	0	34	22,6	n.s.	21,6	n.s.	21,0	n.s.
	≥1	8	16,7		20,9		23,5	
Arthralgien	0	12	9,7	n.s.	10,4	n.s.	10,5	n.s.
	≥1	6	9,1		7,7		7,4	
andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen	0	21	16,3	0,042	15,5	n.s.	15,6	n.s.
	≥1	7	9,1		11,6		11,1	

3.5.1.2 CrP

Das C-reaktive Protein stellt den empfindlichsten Wert der akuten Phaseparameter dar. Der Grad der Erhöhung deutet auf die Aktivität und das Ausmaß des Entzündungsprozesse hin. Der Normbereich beträgt ≤ 5 mg/l.

20 % der Mittelwerte (Abschnitt 2.3.3.) lagen im Normbereich. Die Mehrzahl von 70 % der mittleren CrP-Werte befand sich im Bereich von 5-30 mg/l. Nur 10 % der CrP-Werte übersteigen 30 mg/l und entsprechen damit einer hohen Aktivität. Die mittleren CrP-Werte der Frakturgruppe waren signifikant niedriger als die der Nichtfrakturgruppe (Abb. 26 und Tabelle 19). Auch für die Diagnosegruppen Polyarthritiden und andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen waren ein signifikant niedrigeres CrP nachweisbar.

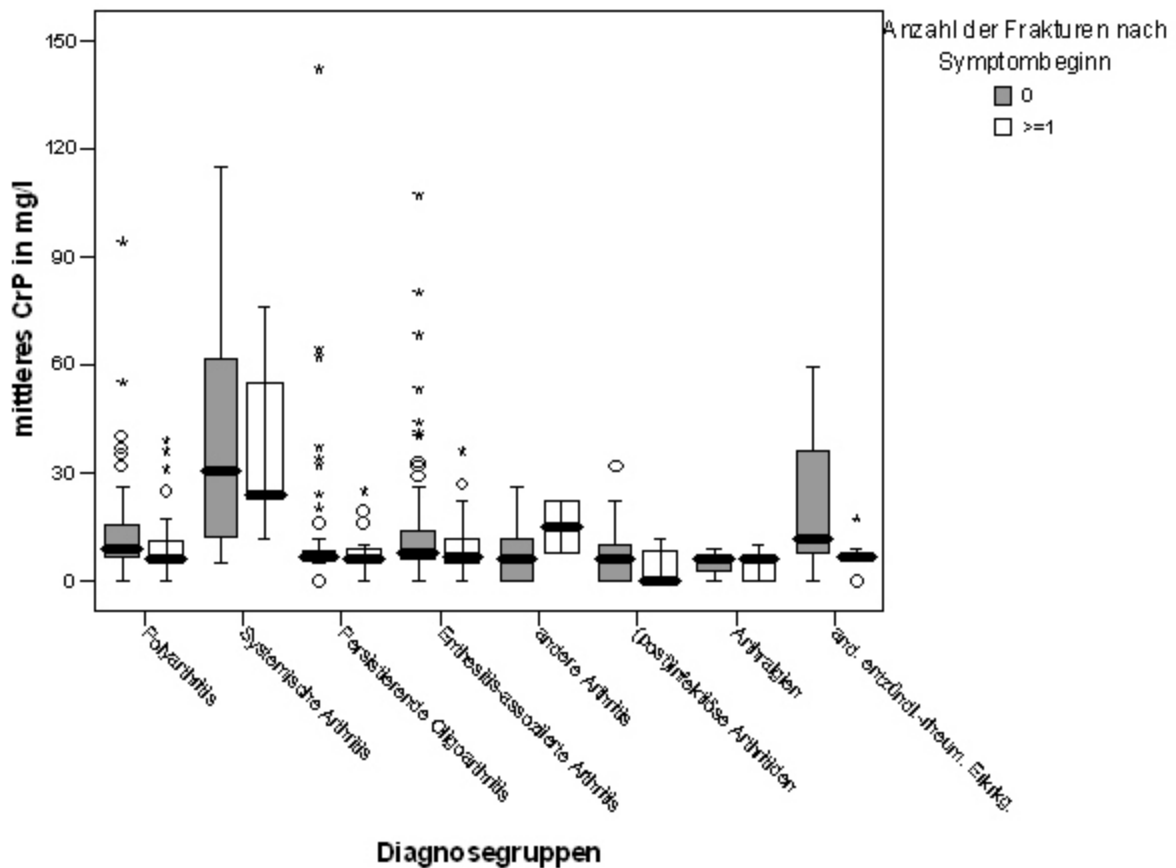


Abb. 26 Mittleres CrP der verschiedenen Diagnosegruppen. Vergleich der Patienten mit und ohne Fraktur nach EB

Wie bei der ESG wurde auch hier der zeitliche Zusammenhang zwischen dem größten registrierten Wert des CrP und dem Auftreten einer Fraktur untersucht. Es gingen 129 Kinder in

diese Analyse ein. Von diesen wiesen 3,3 % den maximalen Wert des CrP innerhalb von 6 Monaten vor oder nach einem Frakturereignis auf. Bei Beschränkung auf Frakturen nach EB lag bei 15,3 % von 85 auswertbaren Fällen der maximale Wert des CRP innerhalb von 6 Monaten vor oder nach einem Frakturereignis.

3.5.1.3 Anzahl der entzündeten Gelenke

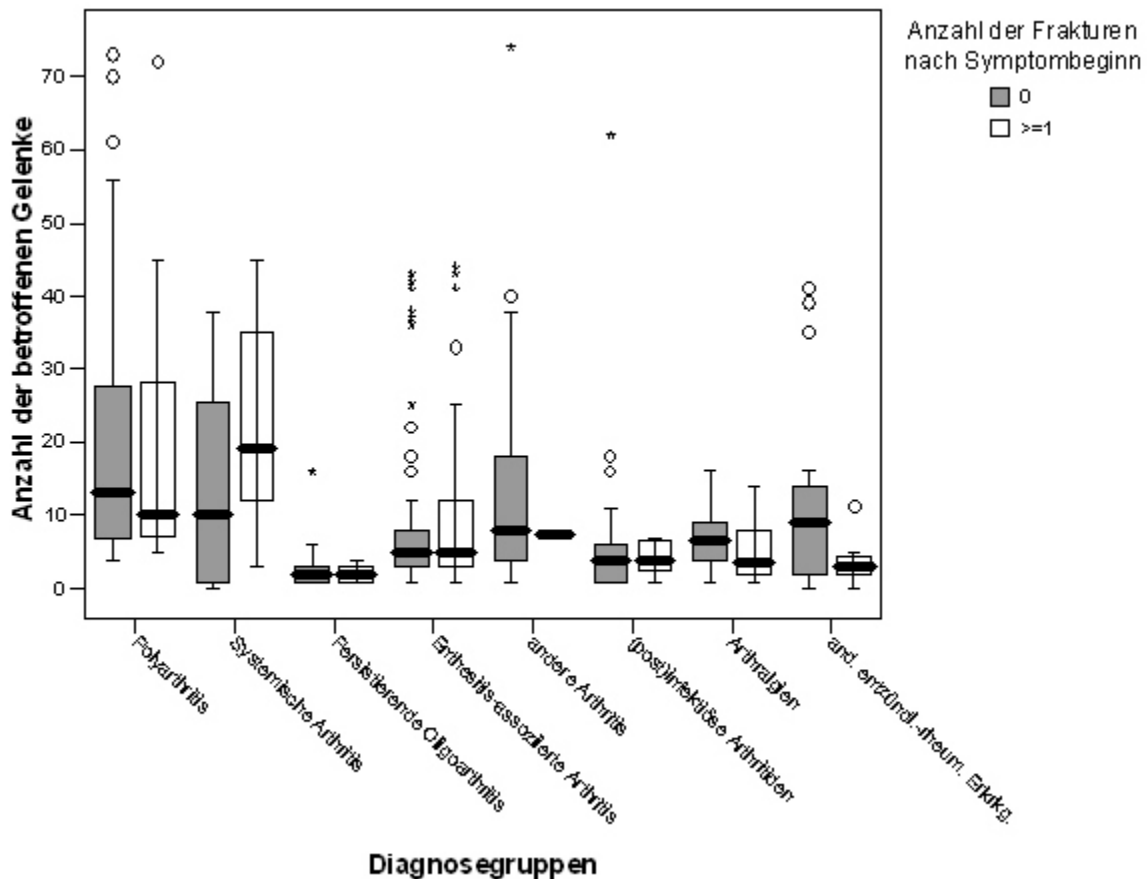


Abb. 27 Anzahl der betroffenen Gelenke der verschiedenen Diagnosegruppen; Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Fraktur nach EB

Alle während des Krankheitsverlaufes betroffenen Arthritis-Gelenke wurden je einmal registriert. Ein Gelenk wurde entsprechend der klinischen Symptome wie sie vom American College of Rheumatology (ACR) definiert worden sind, als entzündet beurteilt, wenn eine Schwellung und /oder Schmerzen sowie Bewegungseinschränkung vorliegt (48). Die Anzahl der betroffenen Gelenke ist ein wichtiges Kriterium für die Diagnose der Subgruppe der JIA. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl betroffener Arthritis-Gelenke und der Fraktur-

prävalenz nachgewiesen werden (Tabelle 19). Die grafische Darstellung in Form eines Box-Plots ist in Abb. 27 gegeben.

3.5.2 Einfluss der Glukokortikoidtherapie

Von den insgesamt 509 Patienten ist ein bedeutender Anteil von 61,7 % (N=314) mit Glukokortikoiden (GK) in unterschiedlicher Art, Dosis und Dauer behandelt worden. Ein Fünftel dieser Patienten erlitt mindestens eine Fraktur nach EB (20,7 % , N=65). Durch die Einteilung in verschiedene dosisabhängige Glukokortikoidgruppen wurde versucht, den Einfluss zu differenzieren. In der II. Kinderklinik Berlin Buch wurde mit einer niedrig dosierten (low dose) oralen Kortikosteroiddosis von $\leq 0,2$ mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht/d behandelt, wie sie europaweit angewendet wird (52). Zu dieser Gruppe gehören auch Patienten, die zusätzlich intraartikuläre Injektionen erhielten. Alle Patienten mit einer höher dosierten oralen Therapie gingen in die high dose GK-Therapiegruppe ein. Dazu gehören ebenfalls alle Patienten, die zusätzlich interkurrent Methylprednisolonpulstherapien (Pulstherapie) parenteral erhalten hatten und Patienten, die zusätzlich mit low dose GK therapiert wurden und/oder intraartikuläre Injektionen erhielten. Patienten, die ausschließlich eine Pulstherapie erhielten, bilden die dritte Gruppe. Aufgrund zu geringer Fallzahlen wird sie nicht in die Analyse einbezogen. Eine vierte Gruppe nimmt die Patienten auf, bei denen ausschließlich intraartikuläre Injektionen mit Triamcinolon-hexacetonid verabreicht wurden.

Zur Analyse des Einflusses der Glukokortikoidtherapie wurde zunächst nur dichotom unterschieden zwischen Patienten, die mit GK einer der vier Kategorien behandelt wurden und denen, die nicht in diese Behandlungsgruppe fallen. Signifikante Unterschiede in der Frakturhäufigkeit wurden in keiner der Gruppen unterschiedlicher Höhen der Glukokortikoiddosis ermittelt (Tabelle 20). In allen Gruppen betrug die Frakturhäufigkeit in etwa 20 %. Sie entspricht der o.g. Frakturhäufigkeit des Gesamtkollektivs und der Kontrollgruppen.

Tabelle 20 Häufigkeit von Frakturen nach EB in Abhängigkeit von der Höhe der Glukokortikoiddosis. Die mit * gekennzeichneten Werte errechnen sich nicht aus dieser Tabelle sondern wurden für das Gesamtkollektiv ermittelt und hier zum Vergleich angegeben.

GK-Gruppe	Anzahl Frakturen nach EB = 0		Anzahl Frakturen nach EB ≥ 1		Gesamt	P-Wert (chi-Quadrat)
	N (%)		N (%)		N	
GK gesamt						0,443
nein	149	(76,4)	46	(23,6)	195	
ja	249	(79,3)	65	(20,7)	314	
low dose						0,788
nein	370	(78,0)	104	(22,0)	474	
ja	28	(80,0)	7	(20,0)	35	
high dose						0,618
nein	317	(78,7)	86	(21,3)	403	
ja	81	(76,4)	25	(23,6)	106	
intraartikulär						0,330
nein	260	(76,9)	78	(23,1)	338	
ja	138	(89,7)	33	(19,3)	171	
Patienten, gesamt	398	(78,2)*	111	(21,8)*	509	

Da die Glukokortikoidtherapie in der Regel nicht mit dem Beginn der Erkrankung zusammenfällt, wurde für die beiden Gruppen low dose und high dose analysiert, wieviele der Frakturen in einer Therapiegruppe nach dem Beginn der jeweiligen Therapie bzw. ab 1 Jahr danach auftraten (Tabelle 21).

Tabelle 21 Anzahl der Patienten mit mindestens einer Fraktur (Fx) nach EB, nach Therapiebeginn (TB) und ab 1 Jahr nach TB unter GK-Therapie verschiedener Dosis

Gruppe	Fx \geq 1 nach EB	Fx \geq 1 nach TB	Fx \geq 1 ab 1 Jahr nach TB
low dose	7	4	4
high dose	25	21	17

Es ist ersichtlich, dass die Mehrzahl der Patienten mit mindestens einer Fraktur nach Erkrankungsbeginn, diese erst 1 Jahr nach Therapiebeginn erlitten.

Der Vergleich der Frakturprävalenz zwischen der Gruppe der mit GK behandelten Kinder und der Gruppe der nicht mit GK behandelten Kinder ist nur dann aussagekräftig, wenn sich das Alter bei Erkrankungsbeginn nicht signifikant zwischen beiden Gruppen unterscheidet. Diese Bedingung ist jedoch nicht erfüllt. Mit GK (generell) behandelte Kinder erkrankten im Mittel mit 96,4 Monaten deutlich früher als nicht mit GK behandelte Kinder mit 113,8 Monaten (Mann-Whitney Test: $P < 0,001$). Wenn als Stichtag für die Registrierung einer Fraktur nicht der Beginn der Erkrankung oder der Beginn der Glukokortikoidtherapie, sondern das Geburtsdatum gewählt wird, dann ergibt sich ein höchst signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten, die mit GK (generell) behandelt wurden, zu denen, die nicht mit GK behandelt wurden (Tabelle 22). In der GK-Gruppe ist die Frakturprävalenz geringer als erwartet. Dieser Unterschied ist nicht signifikant für die einzelnen Therapiegruppen.

Tabelle 22 Frakturprävalenz der Patienten mit und ohne Glukokortikoidtherapie (generell) seit der Geburt

GK-Therapie		Fx = 0	Fx \geq 1	chi-Quadrat
nein	beobachtet	103	92	P < 0,001
	<i>erwartet</i>	<i>120,3</i>	<i>74,7</i>	
ja	beobachtet	211	103	
	<i>erwartet</i>	<i>193,7</i>	<i>120,3</i>	

Nachdem kein Einfluss der GK-Therapie als dichotome Variable auf die Frakturprävalenz nach Erkrankungsbeginn ermittelt werden konnte, wurde eine Analyse des Einflusses der **Dauer** der

GK-Therapie - wiederum unterteilt in die 3 Gruppen - durchgeführt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Die univariate Analyse stößt hier an ihre Grenzen, da die Einflüsse anderer Faktoren, insbesondere des Alters (aufgrund der starken Variation der Frakturrate im Wachstumsalter) und des zeitlichen Bezuges zwischen Therapiebeginn und Frakturereignis nicht berücksichtigt werden können. Somit sind die Ergebnisse der univariaten Analysen kritisch zu betrachten. Außerdem würden durch weitere Unterteilung in Subgruppen die Fallzahlen für eine statistisch gesicherte Aussage zu klein. Überlebenszeitanalysen wie sie im nächsten Abschnitt angewendet werden, sind in diesen Fällen geeignetere Verfahren.

3.5.3 Überlebenszeitanalysen

3.5.3.1 Ermittlung der Überlebensfunktion

Die Analyse von Einflussfaktoren wird in der Regel mit Regressionsanalyseverfahren durchgeführt (53, 46). Da die Patientengruppe bezüglich der erfassten Altersintervalle heterogen ist, scheiden Verfahren der multiplen Regression wie z.B. der logistischen Regression aus.

Das Risiko, zu einem bestimmten Zeitpunkt eine Fraktur zu erleiden, kann mit Verfahren der Überlebenszeitanalyse ermittelt werden. Es wird die Zeit von einem Stichdatum (z.B. Geburt oder Erkrankungsbeginn) bis zum Auftreten der ersten Fraktur bewertet. Da nicht alle Kinder innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine Fraktur erlitten, liegen teilweise zensierte Fälle vor. Einflussgrößen wurden zum Teil erst ab dem Zeitpunkt der Erstvorstellung des Kindes nach Beginn der Erkrankung registriert. Hierzu zählen Laborwerte (ESG, CRP), und die Anzahl der betroffenen Gelenke. Auch die Therapie mit GK findet erst nach Beginn der Erkrankung statt. Allerdings sind die hier genannten Variablen auch nicht unmittelbar an den Erkrankungsbeginn gekoppelt, sondern verändern sich über die Zeit. Aus dieser Perspektive bieten sich grundsätzlich zwei Zeitpunkte als Startpunkt der Analyse an: Geburt des Kindes oder Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns. Der Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns (EB) erscheint plausibler. Jedoch ist hier die breit streuende Altersverteilung zu diesem Zeitpunkt störend, da das Alter wie oben beschrieben einen großen (nicht-linearen und nicht-monotonen) Einfluss auf das Frakturrisiko hat. Es gibt Möglichkeiten, diesen Einfluss in die Modellierung der Überlebenszeit mit einzubeziehen. Jedoch wäre es vorteilhaft, wenn der Einfluss des Alters automatisch aus der

Berechnung herausfiele. Das ist bei Analyse ab Geburt des Kindes gegeben. Neben der Ermittlung der Überlebensfunktion $S(t)$ kann der Einfluss kategorialer oder intervallskalierter Variablen berechnet werden. Aus den zur Verfügung stehenden Verfahren wurde im ersten Schritt die Kaplan-Meier-Schätzung (Produkt-Limit-Schätzung) unter Anwendung der Stratifizierung nach Ausprägungen kategorialer Variablen angewandt. Unterschiede zwischen den einzelnen Strata wurden durch den log-rank test nach Mantel-Haensel bewertet (54, 46, 45).

Im folgenden wurde die Analyse ab Geburt durchgeführt und nur für besondere Analysen wurde der Krankheitsbeginn als Starttermin eingesetzt.

Zunächst wurde mit der Kaplan-Meier-Schätzung die Wahrscheinlichkeit der Frakturfreiheit $S(t)$ der Gesamtgruppe ermittelt (Abb. 28).

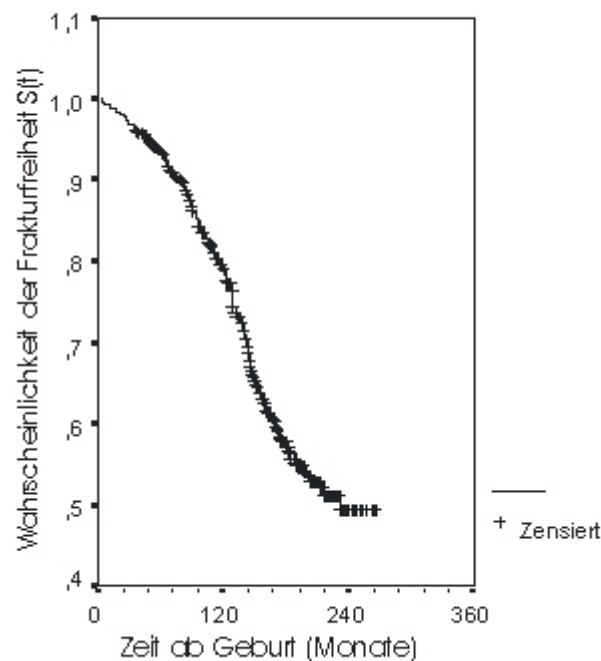


Abb. 28 Kaplan-Meier-Schätzung der frakturfreien Zeit ab Geburt

Die mediane frakturfreie Zeit ($S(t) = 0,5$) wird etwa im Alter von 20 Jahren erreicht. Der Standardfehler beträgt nach 20 Jahren 0,033. Der steilste Abfall der Überlebensfunktion und somit

das größte Frakturrisiko liegt im Alter von 10-12 Jahren. Sowohl in den Altersbereichen darunter wie darüber ist das Frakturrisiko deutlich niedriger.

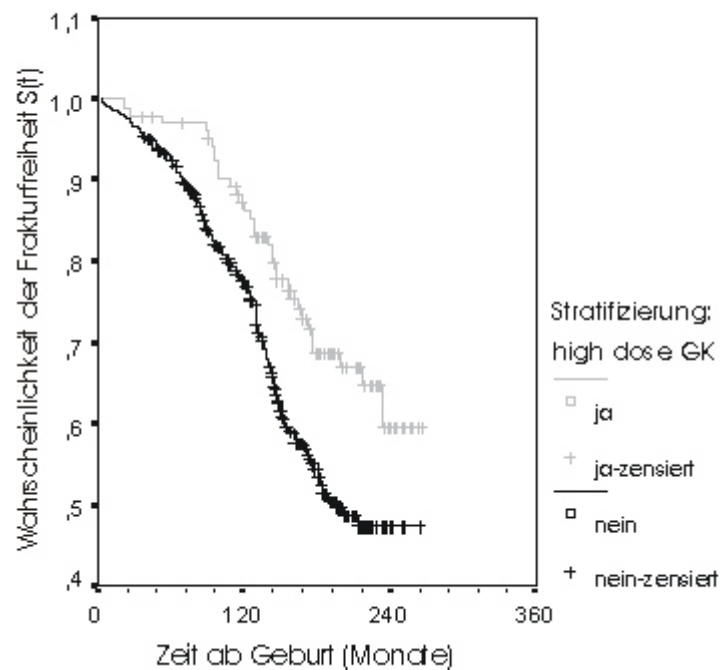


Abb. 29 Kaplan-Meier-Schätzung der frakturfreien Zeit ab Geburt mit der oralen high dose GK-Therapie als Stratifizierungsvariable

Nacheinander wurden in die Kaplan-Meier-Schätzung als Stratifizierungsvariablen die Durchführung einer Therapie mit high dose GK (Abb. 29) und das Geschlecht (Abb. 30) einbezogen. Es ist zu erkennen, dass die Gruppe, die mit oralen high dose GK behandelt wurde, ein signifikant reduziertes Frakturrisiko aufweist ($P = 0,0028$). Hingegen gibt es keinen Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern ($P = 0,6242$). Zur Kontrolle wurde die Analyse ab Erkrankungsbeginn wiederholt. Hier wurde tendenziell der gleiche Einfluss der beiden Strata nachgewiesen: high dose GK $P = 0,019$; Geschlecht $P = 0,09$.

Die Kaplan-Meier Analyse hat ihre Grenzen in der limitierten Untersuchung von Einflussfaktoren, da nur kategoriale Variablen Strata sein können und nicht beliebig viele Strata zur gleichen Zeit verwendet werden können. Vorteilhaft ist jedoch der Eindruck, der durch die separate Be-

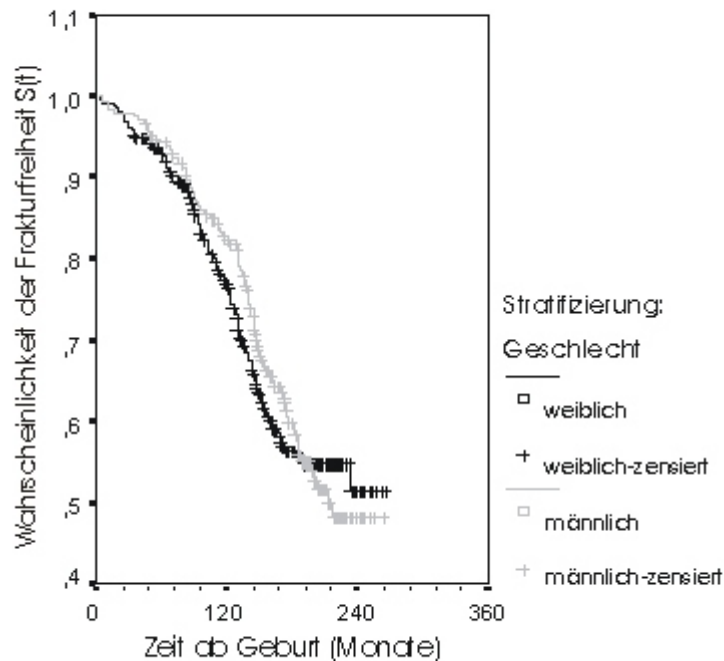


Abb. 30 Kaplan-Meier-Schätzung der frakturfreien Zeit ab Geburt mit dem Geschlecht als Stratifizierungsvariable

rechnung der Überlebensfunktion für die verschiedenen Strata vermittelt wird. Hier kann für die untersuchten Strata die Gültigkeit der Annahme proportionaler Hazards für die nun folgende Cox-Regression überprüft werden. Zumindest für die orale high dose GK Therapie ist diese Annahme erfüllt, da die Überlebensfunktionen sich nicht schneiden. Das Geschlecht hat weder hier noch in der Cox-Regression (siehe unten) einen Einfluss auf das Frakturrisiko.

3.5.3.2 Analyse von Einflussfaktoren

Universeller anwendbar ist ein nichtparametrisches Modellierungsverfahren wie die Cox-Regression (55, 56). Die Cox-Regression basiert auf der Annahme proportionaler Risiken (proportional hazards). Diese relativen Risiken sind für alle Einflussvariablen über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant. Diese Bedingung ist nicht für alle Variablen erfüllt. Einige Einflussvariablen ändern ihren Einfluss über die Zeit (z.B. Art, Dosis, Dauer der Glukokortikoidtherapie, zeitlich schwankende Höhe der ESG- und CrP-Werte, zeitabhängige Ereignisse wie Erkrankungsbeginn). Um den zeitlichen Einfluss abzuschätzen, wurden zeitabhängige Terme in die Modellierung

einbezogen. Außerdem wird ihr Einfluss auf die Modellgüte ermittelt. Dieses Verfahren wurde bei allen Variablen angewandt, bei denen Zweifel an der Einhaltung der Voraussetzung der *proportional hazards* bestanden. Nicht alle Variablen konnten ohne weiteres in die Modellbildung mit einbezogen werden. Kategoriale Variablen (nominale und ordinale) mussten einer Dummy-Kodierung unterzogen werden. Für jede Ausprägung einer kategorialen Variablen wurde eine Dummy-Variable gebildet. Eine der Ausprägungen ist dabei immer als die Referenzkategorie zu definieren und dient bei der Angabe des relativen Risikos (RR) als Bezugsgröße.

Der Einfluss der Variablen auf die Modellgüte wurde durch statistische Auswertung des Anpassungsmaßes *maximum likelihood* ($-2 \ln L$) bewertet. Die Bewertung erfolgt durch Ermittlung des P-Wertes der χ^2 -Verteilung unter Berücksichtigung des Freiheitsgrades *df*.

Folgende Einflussvariablen wurden in die Modellierung einbezogen:

- demografische Variablen
 - Geschlecht (sex)
 - Alter bei EB (alter.kh.be)
- prognostische Variablen
 - Beginn und Dauer der Erkrankung (kh.dau)
 - Anzahl der betroffenen Gelenke (n.gel)
 - gemittelttes CRP (crp)
 - gemittelte ESG (esg)
 - Diagnosegruppe (diag)
- Therapie
 - Therapie mit oralen high dose GK (gc.hd.or)
 - Dauer der Therapie mit high dose GK (gc.hd.dau)
 - Therapie ausschließlich mit low dose GK (gc.ld.ex)
 - Therapie ausschließlich mit intraartikulären Injektionen (gc.ia.ex)

Die jeweiligen Bezeichner in den Klammern werden im Folgenden bei der Zusammenfassung der Ergebnisse verwendet.

Die Modellierung mit Hilfe der Cox-Regression wurde in zwei Schritten durchgeführt. Das Modell wurde zunächst ganz ohne Einflussvariablen ermittelt und stellt das Basismodell dar. Im ersten Schritt erfolgte eine Einzelbewertung des Einflusses jeder Variablen. Bei der einzelnen Hinzunahme jeder Variablen wurde der Einfluss anhand der Veränderung des Parameters $-2 \log L$ und Ermittlung des P-Wertes bewertet. Eine signifikante Verbesserung der Modellgüte ist allerdings noch kein sicherer Indikator für einen Zusammenhang zwischen der untersuchten Variablen und dem Zielereignis, da es Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Variablen geben kann. Deshalb wurde im zweiten Schritt diejenige Kombination aller im ersten Schritt ausgewählten Variablen ermittelt, die die beste Modellgüte erzielt.

3.5.3.2.1 Demographische Variablen

Das Geschlecht wurde als kategoriale Variable in die Analyse der frakturfreien Zeit ab Geburt eingesetzt. Es konnte kein signifikanter Einfluss des Geschlechtes auf das Frakturrisiko ermittelt werden ($P = 0,625$).

Der Einfluss des Alters bei Erkrankungsbeginn wurde ebenfalls untersucht. Dazu wurde eine Cox-Regression der frakturfreien Zeit ab **Erkrankungsbeginn** mit dem Alter bei Erkrankungsbeginn als Einflussvariable durchgeführt. Das Alter wurde zunächst als metrische Variable in die Analyse einbezogen, da der Einfluss nur knapp das Signifikanzniveau von 5 % übersteigt (Tabelle 23). Ein höheres Alter bei EB scheint das Frakturrisiko geringfügig zu vergrößern.

Tabelle 23 Einfluss des Alters bei EB auf das Frakturrisiko nach EB. Der Wert RR gibt das relative Risiko für einen Altersunterschied von einem Jahr an.

Variable	chi ² bei df = 1	P	RR
Alter bei EB in Jahren	3,67	0,056	1,046

Da davon auszugehen ist, dass der Einfluss des Alters bei EB auf das folgende Frakturrisiko nicht linear ist, wurde das Alter bei EB auch als kategoriale Variable in die Analyse einbezogen. Die kategoriale Variable wurde durch Einteilung in 2-Jahresintervalle beginnend ab Geburt erzeugt.

Als Referenzkategorie diente zum einen das erste Intervall (0 bis 2 Jahre), zum anderen der kumulierte Effekt aller Intervalle, die vor dem betrachteten Intervall lagen (Tabelle 24).

Tabelle 24 Untersuchung des Einflusses des Alters bei EB als kategoriale Variable. Der Wert RR gibt das relative Risiko zur Referenzkategorie an. Das RR wurde nur für P-Werte < 5 % genannt.

Referenz [Jahre]	Kategorie [Jahre]	chi ²	df	P	RR
-	Gesamteffekt	20,46	8	0,009	-
Gruppe 0-2	2-4	-	1	0,684	-
	4-6	-	1	0,395	-
	6-8	-	1	0,006	3,035
	8-10	-	1	0,021	2,479
	10-12	-	1	0,148	-
	12-14	-	1	0,382	-
	14-16	-	1	0,767	-
	16-18	-	1	0,231	-
0-2	2-4	-	1	0,684	-
0-4	4-6	-	1	0,212	-
0-6	6-8	-	1	<0,001	2,832
0-8	8-10	-	1	0,025	1,783
0-10	10-12	-	1	0,577	-
0-12	12-14	-	1	0,886	-
0-14	14-16	-	1	0,584	-
0-16	16-18	-	1	0,471	-

Die Verwendung des Alters als kategoriale Variable führt zu wesentlich besseren Ergebnissen als der lineare Ansatz mit einer metrischen Variablen, wobei das Ergebnis in die gleiche Richtung geht. Die Irrtumswahrscheinlichkeit des Gesamteffektes liegt unter 1 %. Allerdings erreichen nur zwei Kategorien einzeln ein P < 5 %. Dies und das errechnete RR sind recht unabhängig von der Wahl der Referenzkategorie (0-2 Jahre oder kumulierte vorherige Jahrgänge). In beiden Fällen ist

das Risiko der Kinder, die in einem Altersbereich von 6 bis 10 Jahren erkranken, eine Fraktur nach EB zu erleiden signifikant höher als das der Kinder, die früher erkranken. Bei Kindern, die erst mit über 10 Jahren erkranken, hat der EB keinen signifikanten Einfluss mehr auf das Risiko, eine Fraktur nach EB zu erleiden.

3.5.3.2.2 Prognostische Variablen

Untersuchung des Einflusses der Krankheitsdauer und des Krankheitsbeginns

In Abschnitt 3.1.5 wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten der ersten Fraktur und dem Beginn der Erkrankung vermutet. Deshalb soll zunächst ohne Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren untersucht werden, ob das Vorhandensein und die Dauer der Erkrankung an JIA einen Einfluss auf das Frakturrisiko haben. Dazu wurde der Erkrankungsbeginn als zeitabhängige Variable modelliert. Für den Zeitraum vor Erkrankungsbeginn + Δt ist die Einflussvariable 0. Danach wechselt ihr Wert auf 1. Δt ist dabei ein Zeitabstand, der die Krankheitsdauer repräsentiert. Untersucht wurden Krankheitsdauern von 0, 1, 2, 3 und 4 Jahren. Die Ergebnisse dieser Analyse sind Tabelle 25 zu entnehmen.

Tabelle 25 Untersuchung des Einflusses der Dauer der Erkrankung auf das Frakturrisiko. Der Wert RR gibt das Risiko bei einer Krankheitsdauer über x Jahren bezogen auf das Risiko bei einer unter x Jahren liegenden Krankheitsdauer an.

Krankheitsdauer [Jahre]	chi ² bei df = 1	P	RR
0	0,95	0,33	1,175
1	2,61	0,11	0,759
2	2,9	0,09	0,738
3	1,47	0,22	0,797
4	1,12	0,29	0,809

Das RR für einen bestimmten Zeitpunkt im Wachstumsalter eines Kindes ist hier das Verhältnis zwischen dem Fall, dass die Erkrankung zu diesem Zeitpunkt mindestens x Jahre andauert zu dem Fall, dass die Krankheitsdauer weniger als x Jahre beträgt. Zu keinem Zeitpunkt liegt der Einfluss der Krankheitsdauer unter dem Signifikanzniveau von 5 %. Es ist allerdings ein Trend zu einem signifikant verringerten Einfluss auf das Frakturrisiko bei einer Krankheitsdauer von 2

Jahren festzustellen. Fast durchgängig verringert sich das Frakturrisiko, wenn das Kind erkrankt ist. Die Krankheitsdauer hat damit keinen signifikanten Einfluss auf das Frakturrisiko.

Untersuchung des Einflusses von Indikatoren der Krankheitsaktivität

CrP, ESG und die Anzahl der betroffenen Gelenke sind metrische Variablen. Metrische Variablen können prinzipiell direkt in die Analyse eingehen. Jedoch ergab die Analyse der Häufigkeitsverteilung für alle 3 Variablen eine rechtsschiefe, nicht-negative Verteilung ähnlich der Exponential- oder der Log-Normalverteilung. Die Verwendung der unveränderten Variablen in der Regressionsanalyse würde zu einer zu starken Bewertung der hohen Werte führen. Deshalb wurden die Variablen logarithmiert (zur Basis e). Im Zweifel wurde diese Entscheidung nach einer ersten Regressionsanalyse mit den originalen Daten gefällt. Bei allen drei Variablen $n.gel$, esg und crp erhöhte die logarithmierte Variable die Modellgüte und folglich wurden fortan die logarithmierten Variablen benutzt. Die logarithmierten Variablen werden durch ein angehängtes $_{Ln}$ gekennzeichnet.

Einige der metrischen Variablen sind in ihrem Einfluss auf das Frakturrisiko möglicherweise über die Zeit veränderlich. Um diese Annahme zu überprüfen, wurde die betreffende Variable als zeitabhängiger Term modelliert. Nur bei der Variablen crp_{Ln} konnte die Modellierung als lineare Funktion der Zeit die Modellgüte verbessern. Die zeitabhängigen Terme werden durch ein vorangestelltes $T_{}$ gekennzeichnet. Die Transformation der Variablen wurde in Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 26 Transformation der Einflussvariablen für die Cox-Regression. Das t steht für die Zeitvariable, die der Zeit bis zum Frakturereignis entspricht.

Variable	Skalenniveau	Transformation	zeitliche Abhängigkeit
$n.gel$	metrisch	Logarithmus (e)	-
crp	metrisch	Logarithmus (e)	$crp \cdot t$
esg	metrisch	Logarithmus (e)	-

Tabelle 27 enthält die Ergebnisse der univariaten Analyse für die Parameter der Krankheitsaktivität.

Tabelle 27 Ergebnisse der univariaten Cox-Regression für alle untersuchten Einflussvariablen.

Variable	chi ²	df	P	RR
esg_Ln	6,6	1	0,01	0,784
crp_Ln	22,3	1	< 0,001	0,745
T_crp_Ln	25,5	1	< 0,001	0,997
n.gel_Ln	3,3	1	0,069	0,867

Für die gemittelten Werte des CrP und der ESG wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit weit unter dem 5 % Niveau nachgewiesen. Beide Variablen beeinflussen somit signifikant das Frakturrisiko ohne andere Variablen zu beeinflussen¹. Den größten Einfluss hat die Variable Crp in logarithmierter Form sowohl als Zeitkonstante wie auch als zeitabhängige Größe. Die relativen Risiken liegen für alle Variablen unter 1. Das bedeutet, dass für eine Person ein niedrigeres Frakturrisiko als für eine Vergleichsperson vorliegt, wenn die gemittelte ESG höher ist, oder das gemittelte CrP höher ist, oder die Anzahl der betroffenen Gelenke höher ist als bei der Vergleichsperson.

Diagnosegruppen

Die in Abschnitt 2.3.1 definierten Diagnosegruppen wurden als kategoriale Variable modelliert. Dabei wurden verschiedene Referenzkategorien ausgewählt wie z.B. die Gruppe der Polyarthritiden oder die Persistierende Oligoarthritis. Von den 8 betrachteten Gruppen konnte nur für die Gruppe der Arthralgien eine Abweichung zu der jeweiligen Referenzkategorie festgestellt werden (P = 0,001 im Vergleich mit Polyarthritiden). Deshalb wurden alle anderen 7 Gruppen zusammengefasst und als Referenzkategorie für die Arthralgien verwandt. Dabei ist das RR 2,843 (P < 0,001).

3.5.3.2.3 Untersuchung des Einflusses der Therapie

Der Einfluss der Therapie mit Glukokortikoiden wurde mit unterschiedlichen Methoden untersucht. Zum einen wurde das Vorhandensein einer Therapie in verschiedener Dosierung (high dose, low dose oder intraartikuläre Injektionen) als dichotome Variable angesetzt. Zum anderen wurde die Dauer der high dose Therapie als metrische Variable untersucht und schließlich wurde

¹ Dies kann sich aber ändern, wenn mehrere Variablen gleichzeitig in die Modellierung einbezogen werden.

der zeitliche Zusammenhang zwischen Auftreten einer Fraktur und high dose GK-Therapie analysiert.

Bei der metrischen Variablen gc.hd.dau (Dauer der oralen high dose GK_Therapie) reichte eine Logarithmierung nicht aus, um die Häufigkeitsverteilung anzupassen. Hier wurde eine neue Variable gebildet, die 5 Stufen hat. 403 Patienten erhielten keine orale high-dose GK-Therapie, folglich beträgt die Dauer 0 Monate. Diese Gruppe wird Stufe 0 zugeordnet. Die Behandlungsdauern der verbleibenden 106 Patienten wurden in Quartile eingeteilt und entsprechend den 4 verbleibenden Stufen der neuen Variable zugeordnet (1 bis 92 Tage = 1; 92 bis 456 Tage = 2; 457 bis 1126 Tage = 3; >1126 Tage = 4). Die neue Variable kann dann als metrische oder als kategoriale Variable in die Regression einbezogen werden. Tabelle 28 fasst die Eigenschaften der Variablen zusammen.

Tabelle 28 Anpassung der therapeutischen Variablen für die Cox-Regression. (* nach Transformation wird die Variable kategorial)

Variable	Skalenniveau	Transformation	zeitliche Abhängigkeit
gc.hd.or	kategorial	Dummy-Kodierung	-
gc.hd.dau	metrisch*	Kategorisierung (0 und die 4 Quartilen)	-
gc.ld.ex	kategorial	Dummy-Kodierung	-
gc.ia.ex	kategorial	Dummy-Kodierung	-

Tabelle 29 gibt die Ergebnisse der Analyse an.

Tabelle 29 Ergebnisse der univariaten Cox-Regression für alle untersuchten Einflussvariablen.

Variable	chi ²	df	P	RR
gc.ld.ex	0	1	0,971	-
gc.ia.ex	0,8	1	0,367	-
gc.hd.or	8,9	1	0,003	0,565

Variable	chi ²	df	P	RR
gc.hd.dau _{metrisch}	8,9	1	0,003	0,807
gc.hd.dau _{kategorial}	9,8	4	0,043	-
				0 = Referenz
			0,456	1 = 0,788
			0,078	2 = 0,507
			0,057	3 = 0,479
			0,068	4 = 0,515

Nur die Behandlung mit high dose GK hat einen Einfluss auf das Frakturrisiko. Alle 3 Modellierungsansätze weisen ein $P < 5\%$ auf. Die Verwendung der Behandlungsdauer als kategoriale Variable ist nicht zweckmäßig, da in keiner der Einzelkategorien Signifikanz erreicht wird. Der metrische Ansatz ist daher vorzuziehen. Das RR ist in allen Fällen < 1 . Das bedeutet, dass das Frakturrisiko der Patienten, die mit high dose GK behandelt wurden, signifikant kleiner ist, als das der Patienten ohne high dose GK-Therapie. Je länger die Behandlung andauerte, umso geringer ist das Frakturrisiko¹.

Im nächsten Schritt wird der zeitliche Zusammenhang zwischen Auftreten einer Fraktur und high dose GK-Therapie analysiert. Dazu wurde wie beim EB der Therapiebeginn als zeitabhängige Variable modelliert. Für den Zeitraum vor Therapiebeginn + Δt ist die Einflussvariable 0. Danach wechselt ihr Wert auf 1. Δt ist dabei der Zeitabstand seit Beginn der ersten Behandlung. Untersucht wurden Zeitabstände von 0, 1, 2, 3 und 4 Jahren (Tabelle 30). Das RR für einen bestimmten Zeitpunkt im Wachstumsalter eines Kindes ist hier wieder das Verhältnis zwischen dem Fall, dass der Beginn der Behandlung zu diesem Zeitpunkt mindestens x Jahre zurücklag relativ zu dem Fall, dass der Zeitabstand weniger als x Jahre beträgt. Die high dose GK Therapie scheint also zwischen 2 und 3 Jahren nach Beginn mit einer deutlichen Senkung des Frakturrisikos in Verbindung zu stehen.

¹ Ob der Effekt tatsächlich durch die Behandlung erzielt wird, ist jedoch nicht sicher. Er kann erst bei einer kombinierten Modellierung aller Einflussvariablen bestimmt werden.

Tabelle 30 Untersuchung des Einflusses der Dauer der Therapie mit high dose GK auf das Frakturrisiko. Der Wert RR gibt das Risiko einer Behandlungsdauer größer als x Jahre bezogen auf das Risiko einer kürzeren Behandlungsdauer an.

Zeit nach Therapiebeginn [Jahre]	chi² bei df = 1	P	RR
0	2,7	0,101	0,68
1	3,5	0,065	0,619
2	4,6	0,035	0,538
3	4,3	0,04	0,522
4	2,3	0,129	0,617

3.5.3.2.4 Kombination aller signifikanten Einflussfaktoren

Bislang wurden alle Variablen separat in die Modellierung einbezogen. Wie eingangs erwähnt, ist aus einem signifikanten Ergebnis aber noch kein gesicherter Einfluss abzuleiten. Deshalb wurden alle in den Einzeluntersuchungen als potentiell bedeutungsvoll erkannte Variablen jetzt durch schrittweise kombinierte Einbeziehung in das Regressionsmodell untersucht. Es wurden alle Variablen ausgewählt, deren $P < 0,1$ war¹. Wurden mehrere Ansätze der Modellierung einer Variablen getestet, dann wurde nur der Ansatz mit dem besten Ergebnis in die weitere Untersuchung einbezogen. Es wurde durch verschiedene Kombinationen iterativ diejenige Kombination aller im ersten Schritt ausgewählten Variablen ermittelt, die die beste Modellgüte erzielt. Dabei stellt sich heraus, dass bei Anwesenheit der Variable mit dem größten χ^2 - also T_crp_Ln - alle anderen Variablen (bis auf die Diagnose) die Modellgüte nicht mehr signifikant verbessern können. Das deutet darauf hin, dass alle Variablen mit dem CrP korrelieren oder davon abhängig sind. Es wurde abschließend versucht, durch Hinzufügen interaktiver Terme die Modellgüte weiter zu erhöhen. Das führte dazu, dass Mischterme zwischen gchdor und n.gel_Ln bzw. T_crp_Ln in das Modell aufgenommen wurden. Die Ergebnisse dieses Schrittes sind Tabelle 31 zu entnehmen.

¹ Ein $P < 0,1$ wurde gewählt, da es auch möglich ist, dass eine Variable, die separat nicht signifikant ist, in Wechselwirkung einer anderen Einflussvariable Signifikanz erlangt.

Tabelle 31 Endergebnis der Cox-Regression. Das Modell enthält alle Variablen und Mischterme, die die Modellgüte maximieren konnten. (T_crp_Ln = zeitabhängiges CrP logarithmisch; gc.hd.or = orale high dose GK; n.gel_Ln = Anzahl der Gelenke logarithmisch; diag = Diagnose)

Variable	P	RR	95 % KI untere Grenze	95 % KI obere Grenze
T_crp_Ln	< 0,001	0,997	0,996	0,998
gchdor * T_crp_Ln	0,014	1,002	1,000	1,004
gchdor * n.gel_Ln	0,001	0,654	0,509	0,84
diag	0,004	2,256	1,302	3,908

Die Interpretation der Modellkoeffizienten ist nicht einfach, wenn Mischterme und zeitabhängige Terme enthalten sind. Tendenziell aber bleibt das Ergebnis aus der Einzeluntersuchung erhalten: das Frakturrisiko ist vergleichsweise niedriger, je höher das gemittelte CRP ist. Dabei wird die prognostische Stärke des Faktors CRP mit zunehmendem Alter größer. Wenn eine Therapie mit high-dose GK durchgeführt wurde, dann wird der Einfluss des CRP etwas abgeschwächt (-3 % + 2 % = -1 % pro Jahr und Einheit), dafür führt eine vergleichsweise höhere Anzahl betroffener Gelenke zu einem erniedrigten Frakturrisiko.

3.5.3.2.5 Untersuchung des Zusammenhanges zwischen ausgewählten Variablen

Abschließend wurde der Zusammenhang zwischen einzelnen Variablen untersucht, um die Vermutung zu überprüfen, ob die Wirkung der Variablen in die gleiche Richtung geht. Dazu wurde ein Vergleich zwischen crp_Ln und gchdor und zwischen n.gel_Ln und gchdor durchgeführt. Die Ergebnisse dieses Vergleiches sind den Abbildungen 31 und 32 zu entnehmen. Patienten, die mit high-dose GK behandelt wurden, wiesen ein höheres gemitteltes CRP und eine größere Anzahl betroffener Gelenke auf als nicht behandelte Kinder. Der vermutete Zusammenhang zwischen diesen Variablen konnte somit belegt werden.

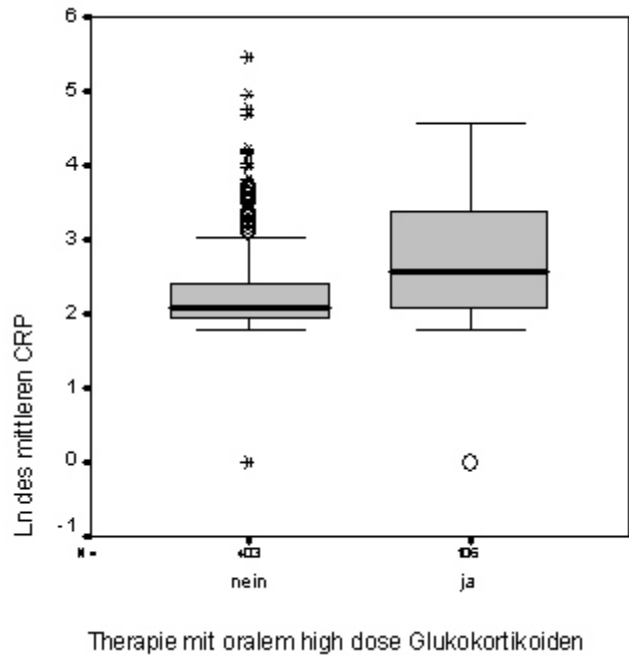


Abb. 31 Vergleich des gemittelten CRP mit und ohne Therapie mit high-dose GK; $P < 0,001$ (U-Test)

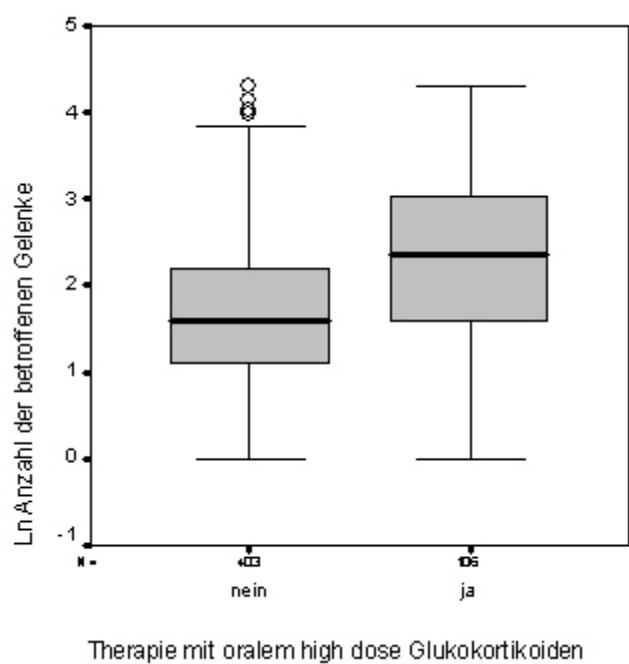


Abb. 32 Vergleich der Anzahl der betroffenen Gelenke mit und ohne Therapie mit high-dose GK, $P < 0,001$ (U-Test)

4 Diskussion

Die Juvenile Idiopathische Arthritis ist die im Kindesalter am häufigsten auftretende chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung. Anhand verschiedener Querschnittsstudien wurde immer wieder deutlich, dass Patienten aller Subgruppen der JIA während des knöchernen Wachstums einen signifikanten Knochenverlust erleiden (57,33,20,58,16,17,18,19,14,101). Trotz intensiver neuer Therapieansätze treten diese pathologischen Knochenveränderungen weiterhin auf. Schwerpunkte dieser Studien sind osteodensitometrische Untersuchungen der Knochendichte an diversen Skelettmessorten, insbesondere an der Lendenwirbelsäule, dem distalen Radius und dem Schenkelhals des Femur sowie die Analyse einzelner Einflussfaktoren auf die Knochendichte. Erniedrigte Knochendichtewerte treten schon sehr früh im Krankheitsverlauf auf, wie Lien und Badley nachwiesen (14, 59, 20). Mehrere Autoren stellten ebenfalls fest, dass der Knochenmasseverlust bei persistierender aktiver Arthritis noch bis ins junge Erwachsenenalter bestehen bleibt und damit das Risiko für eine Osteopenie und/oder Osteoporose erhöht (22, 21, 23).

Es liegen zwar ausreichende Daten zu den Knochendichteveränderungen bei JIA vor, aber nur wenige Autoren untersuchten bisher die Häufigkeit des klinischen Resultates (outcome) einer Osteopenie oder Osteoporose - die Fraktur.

So wurden in einzelnen älteren Studien hauptsächlich über Frakturen der Wirbelsäule berichtet. Diese Patienten waren alle mit Glukokortikoiden therapiert worden. 1960 wiesen Badley und Ansell in einer Studie mit 153 erkrankten Kindern bei 12 % der Patienten, die nicht mit Glukokortikoiden behandelt wurden, mindestens eine Fraktur nach, während bei den kortikoidbehandelten Kindern mehr als 20 % der Kinder Wirbelkörperfrakturen auftraten (59). Elsasser berichtete 1982 über 20 % Wirbelkörperfrakturen von 70 Patienten, die Glukokortikoide erhalten hatten (39). Varonos zeigte 1987 in seiner Studie an 46 mit Glukokortikoiden behandelten Kindern, dass sogar 50 % eine Wirbelkörperfraktur erlitten (40). Reeve et al. publizierten 1993 ähnliche Ergebnisse: bei 45 % von 29 kortikoidbehandelten Kindern mit JIA trat mindestens eine Wirbelkörperfraktur auf (41). Murray et al. stellte im Jahr 2000 in seiner Untersuchung von 103 an der systemischen Form der JIA erkrankten und zu 91 % mit Glukokortikoiden therapierten Patienten eine Frakturhäufigkeit von 23 % fest, davon mehr als die Hälfte vertebrale Frakturen (42). 2001 wurde über ein finnisches Kind berichtet mit polyartikulärem Verlauf, das innerhalb von 6 Monaten unter dem Einfluss einer Glukokortikoidtherapie und längerer Immobilisation

2 periphere pathologische Frakturen und eine am Achsenskelett erlitt (43). Diese Berichte betreffen ausgewählte kleine Patientengruppen mit schweren Krankheitsverläufen, die z.T. sehr hohe Frakturinzidenzen aufweisen, aber kaum repräsentativ erscheinen für alle Subgruppen der JIA (15).

Vor dem Hintergrund dieser Datenlage entstand diese Studie. Es wurde erstmals an einer großen Kohorte von Patienten mit JIA und anderen rheumatischen Erkrankungen die Frakturprävalenz untersucht. Dabei wurden erstmals alle Subgruppen der JIA, infektiöse Arthritiden und andere rheumatische Erkrankungen über das gesamte Kindheits- und Adoleszentenalter betrachtet und mit gesunden Kohorten aus der Literatur verglichen. Außerdem wurden verschiedene Einflussfaktoren auf die Frakturprävalenz wie das Alter, das Geschlecht, die Krankheitsdauer, Parameter der Krankheitsaktivität und die Therapie mit Glukokortikoiden analysiert.

Im Gegensatz zu den bereits erwähnten Studien fanden keine osteodensitometrischen Messungen statt, sondern retrospektive Analysen der tatsächlich aufgetretenen Frakturen als mögliche Folge einer sekundären Osteoporose im Kindesalter.

Nach Abschluss der Analyse dieser Studie standen ebenfalls Daten einer neueren Studie von Burnham et al. zur Frakturinzidenz einer großen pädiatrischen Kohorte (N=1939) mit Arthritis zur Verfügung. Als Grundlage diente eine große Datenbank englischer Allgemeinmediziner (General Practice Research Database). Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Inzidenz von Frakturen bei Kindern und Jugendlichen mit Arthritis im Vergleich zu Kontrollen (15, 44). Es muss allerdings beachtet werden, dass die Diagnose der Arthritis bei den betrachteten Probanden nicht korrekt nach den ILAR Kriterien klassifiziert wurde. Außer dem Alter, dem Geschlecht und der medikamentösen Therapie wurden keine weiteren Einflussfaktoren auf die Frakturinzidenz untersucht. Die Frakturinzidenz der britischen Kontrollen wurden von Cooper et al. der gleichen Datenbank entnommen.

4.1 Frakturprävalenz

Die Frakturprävalenz der untersuchten Kohorte ist nur im Vergleich mit Referenzwerten gesunder Kinder sinnvoll zu bewerten. Zu Beginn dieser Studie war eine zeitgleiche Erhebung von Frakturprävalenzdaten einer gesunden Kontrollgruppe an verschiedenen Berliner Schulen geplant, aber leider nicht realisiert worden. Um einen Vergleich mit Kontrollen dennoch zu ermöglichen, wurden die beiden einzigen zum Zeitpunkt dieser Untersuchung verfügbaren Studien von Landin (50) aus Skandinavien und Jones (51) aus Neuseeland der Literatur entnommen. Aufgrund mangelnder deutscher Daten zur Frakturprävalenz gesunder Kinder wurde eine Kontrollgruppe aus der eigenen Kohorte extrahiert, die alle Kinder vor dem EB einschließt. Somit kann ein Vergleich zweier Kohorten mit gleichen Umweltbedingungen und ethnischen Einflüssen gewährleistet werden.

Im Vergleich mit der schwedischen Kontrollgruppe von Landin kann nur eine geschlechterspezifische Gesamtprävalenz im Altersintervall von 0 bis 16 Jahren betrachtet werden, da keine konkreten Fallzahlen der Jungen und Mädchen angegeben wurden. Deshalb kann auch kein Signifikanztest angewendet werden. Die Frakturprävalenz der männlichen Patienten weist dabei keinen Unterschied zu der männlicher Kontrollen auf (Landin-Jungen 42 %, Rheuma-Jungen 41 %). Im Gegensatz dazu fallen die Mädchen der Patientengruppe mit einer höheren Frakturrate auf (Landin-Mädchen 27 %, Rheuma-Mädchen 43 %). Die von Landin für die Mädchen angegebene Frakturprävalenz ist verglichen mit der der Jungen sehr niedrig und unterscheidet sich darin sowohl von der Studie von Jones (51) als auch von der Kontrollgruppe Buch. Bei letzteren Gruppen treten deutlich geringere geschlechtsspezifische Unterschiede auf. Da aus den Daten von Landin keine altersspezifischen Gruppen von Jungen und Mädchen gewonnen werden konnten, kann die Frakturrate nicht näher differenziert werden. Landin hob hervor, dass sich am häufigsten Spielunfälle ereignen, u.a. durch Skate Boarding und Roller Skating, die vorwiegend Unterarmfrakturen bedingen. An zweiter Stelle stehen Sportunfälle, die sich hauptsächlich beim Fußball ereignen. Diese Sportarten wurden in jenen Jahren (1975-1979) hauptsächlich von Jungen ausgeübt. Seitdem hat die Anzahl der fußballspielenden Mädchen in Schweden stark zugenommen. Ähnlich wie in Finnland spielen solche Sportarten wie Eishockey, Skilaufen, Ballspiele und Jogging in Schweden auch für Mädchen eine Rolle (60). Es ist deshalb zu vermuten, dass auch bei den Mädchen in den letzten Jahren häufiger Frakturen auftraten (50, 61).

Die neuseeländische Studie von Jones et al. ist bezüglich der Datenlage für einen Vergleich wesentlich besser geeignet. Die Autoren geben die Frakturprävalenz sowohl für den gesamten Beobachtungszeitraum (0-18 Jahre) als auch für kleinere Zeitintervalle an. In allen Fällen sind konkrete Fallzahlen für Signifikanztests vorhanden. Im Altersintervall von 0-18 Jahren weist die Gruppe Rheuma eine signifikant **niedrigere** Frakturprävalenz als die Gruppe Jones auf (41 % vs. 48 %). Dieser Unterschied wird von den männlichen Patienten dominiert, erreicht geschlechtsspezifisch - aufgrund der zu geringen Fallzahlen der Gruppe Rheuma - jedoch nicht das Signifikanzniveau. Es ist auffällig, dass die Kontrollgruppe von Jones eine deutlich höhere Frakturprävalenz angibt als Landin. Die erhobenen Daten entstanden zwar in annähernd den gleichen Jahren (1972-1991), es ist aber zu vermuten, dass in Neuseeland andere gefährlichere Hochrisikosportarten, wie sie aus australischen Publikationen bekannt sind, unter den Jugendlichen populär sind als in Skandinavien. Dazu zählen Football, Rugby, Cricket und Surfen (62).

Außerdem kann der geografische Einfluss bedeutsam sein, weshalb der Vergleich mit deutschen Patienten kritisch zu bewerten ist. Cooper et al. wiesen selbst innerhalb von Großbritannien regionale Unterschiede der Fraktur-Inzidenzrate um bis zu 50 % nach (63).

Die Frakturprävalenz in Abhängigkeit vom Alter ermöglicht eine qualitativ bessere Vergleichbarkeit der Patienten dieser Kohorte mit den Kontrollgruppen von Jones und Buch. Die Gruppe Rheuma stellt eine inhomogene Gruppe dar, da die Erkrankung in einem unterschiedlichen Alter begann (vgl. Abb. 2). Deshalb wurden sie in Zwei- bzw. Dreijahresintervalle eingeteilt, die ausschließlich Patienten umfassen, die während des gesamten Altersintervalls erkrankt waren. Hier ergaben sich sowohl für die einzelnen Geschlechter als auch für die Gesamtheit folgende Unterschiede:

1. Höhere Frakturprävalenz im Alter von 9-10 Jahren

Die Kontrolljungen von Jones weisen ihren Gipfel der Frakturhäufigkeit im Alter von 13-14 J. auf, die Kontrollmädchen schon im jüngeren Alter von 11-12 J. Das Gleiche gilt auch für die Kontrollgruppe Buch; es gibt (mit Ausnahme der Mädchen im Alter von 7-8 J.) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kontrollgruppen. Diese Ergebnisse zum Verlauf der Inzidenzrate der Kontrollen decken sich mit denen anderer Studien. Cooper et al. ermittelten einen Gipfel der Frakturinzidenz der britischen Jungen im Alter von 13-15 Jahren und der britischen Mädchen im Alter von 10-12 Jahren (63). Allerdings ist die Inzidenzrate von Cooper in allen Altersgruppen deutlich niedriger als die von Landin und Jones und der Kontrollgruppe

aus Buch. Bailey et al. wiesen in ihrer Studie nach, dass der Häufigkeitsgipfel distaler Radiusfrakturen bei gesunden Kindern im Alter von 10-14 J. liegt (64). Bei den Jungen ist er höher und tritt etwas später im Alter von 14 J. auf, während die Mädchen einen niedrigeren Gipfel bereits mit 12 J. aufweisen. Genau in dieser Zeit konnten sie auch die größte Wachstumsgeschwindigkeit nachweisen und die höchste Sportaktivität. In Übereinstimmung mit anderen Autoren kann der Frakturhäufigkeitsgipfel gesunder Kinder in diesem Alter durch eine relative Knochenfragilität verursacht worden sein. Es wird vermutet, dass sie durch eine zeitliche Dissoziation zwischen dem Knochenwachstumsschub einerseits und einer dabei verzögerten Mineralisation andererseits hervorgerufen wird (65, 66). Im Gegensatz zu den gesunden Kindern liegt für die Patienten mit JIA und anderen rheumatischen Erkrankungen dieser Studie der Gipfel der Frakturhäufigkeit in der Altersklasse 9-10 J. und erreicht bei beiden Geschlechtern die gleiche Höhe. In dieser Altersklasse weisen die Patienten sogar eine **höhere** Frakturprävalenz auf als die Kinder beider Kontrollen. Das gilt sowohl für die Gesamtheit als auch für die beiden Geschlechter, der Unterschied zur Kontrollgruppe ist aber bei den Jungen stärker ausgeprägt als bei den Mädchen.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich deutlich von denen Burnhams et al. aus Großbritannien (44). Burnham und Kollegen ermittelten aus den Eintragungen der General Practice Research Database ein signifikant erhöhtes Frakturrisiko für Patienten mit Arthritis in den adoleszenten Jahren (10-20) und im Alter über 45 Jahre gegenüber den Kontrollen.

Bei den Patienten der eigenen Studie ereignet sich der Gipfel der Frakturhäufigkeit signifikant früher im präpubertären Alter von 9-10 Jahren. Interessant ist, dass bei einem Erkrankungsbeginn im nahezu gleichen Alter von 6-10 J. das Frakturrisiko signifikant höher ist als bei Erkrankungsbeginn im jüngeren oder älteren Alter (siehe Tab. 24). Diese Beobachtung veranlasst zu der Annahme, dass es bei diesen Patienten schon früh nach EB durch die ungewohnte krankheitsbedingte Einschränkung ihrer körperlichen Beweglichkeit häufiger zu Sturzunfällen kommt. In dieser Studie konnte zwar für alle Altersklassen zusammen kein signifikanter Einfluss einer Krankheitsdauer von <1, <2, <3 oder <4 Jahren auf das Frakturrisiko nachgewiesen werden. Es ist aber vorstellbar, dass ein zeitlicher Zusammenhang zwischen EB und erhöhtem Frakturrisiko nur in diesem Altersintervall (6-10 J.) besteht. Die Kinderrheumatologen der II. Kinderklinik Berlin Buch beobachteten, dass die Kinder mit einer neu aufgetretenen Arthritis das betroffene schmerzhaft Gelenk unbewusst in einer Schonhaltung fixieren, die eine gewisse muskuläre Dysbalance verursacht und die betroffene Extremität immobilisiert (1). Murray et al. beobachteten über 12 Jahre bei 103 Patienten mit JIA, die ≥ 1 Fraktur (23 %) erlitten, dass sich diese schon

früh im Krankheitsverlauf ereigneten (42). Roth et al. zeigten kürzlich in einer Longitudinalstudie, dass bei Patienten mit JIA durch eine Reduktion der Muskelmasse ein sekundärer Knochenverlust stattfindet, der sich besonders zu Beginn der Erkrankung manifestiert (38). Der Knochenverlust äußert sich initial in einer Abnahme der trabekulären Dichte hauptsächlich in der Nähe des Arthritisgelenkes (33). Dieser Effekt war bei Polyarthritispatienten stärker ausgeprägt als bei Oligoarthritispatienten, weil diese durch die größere Krankheitsaktivität nicht in der Lage waren, sportlich aktiv zu werden. Interessanterweise scheint die Knochenmasse präpubertärer Kinder auf einen Zuwachs an Muskelmasse durch vermehrte Sportaktivitäten besser anzusprechen als die peri- oder postpubertärer Kinder (67). Das wurde durch Bass et al. anhand seiner Studie an präpubertären weiblichen Turnerinnen bestätigt. Die Turnerinnen zeigten einen größeren Knochenquerschnitt am Unterarm, obwohl sie kleiner waren als die inaktiven Kontrollen. Außerdem trat bei den Turnerinnen eine signifikant höhere Knochendichte an den Extremitäten und der Wirbelsäule auf (68). Verschiedene Studien zeigten, dass Sportübungen mit kräftigen Stoßvorgängen wie Rugby, Fußball, Dauerlauf, Turnen, Kraftsport und Bodybuilding (weight bearing exercises) den größten Anstieg der Knochenmasse bei Jugendlichen hervorruft im Vergleich zu Schwimmern und Ruderern (69, 70). Eventuell führt das Fehlen dieses Stimulus bei den in diesem Alter (6-10 J.) erkrankten Patienten zu einer überdurchschnittlichen Verzögerung des Aufbaus der Knochenmasse im Vergleich zu gesunden Kindern.

Die in den letzten Jahren erfolgten Untersuchungen der Arbeitsgemeinschaft um Prof. Schönau (Köln) bestätigen einen signifikanten Einfluss des über die Sehnen am Knochen wirkenden Muskelzuges auf den Knochenaufbau und -erhalt (71, 15, 72). Dabei haben die mechanischen Faktoren wie die Muskelkraft und nicht das Körpergewicht einen entscheidenden Einfluss auf die Verformung des Knochens, die wiederum die Knochenbildung stimuliert und damit den wichtigsten Schutz vor Osteopenie und Osteoporose bildet. Das Verständnis vom Wirken dieser Faktoren beruht insbesondere auf der Arbeit von Wolff (73). Demnach ruft eine auf den Knochen einwirkende Kraft eine Deformation desselben hervor. Diese Deformation bewirkt eine Dehnung der intermolekularen Bindungen des Knochens (Verformung), der der Knochen mit einer elastischen Kraft widersteht (Spannung). Der Knochen unterliegt dabei einer permanenten mikroarchitektonischen Adaptation an die einwirkenden Kräfte und beweist damit seine enorme biologische Plastizität. Diese physiologische Einheit von Muskel und Knochen beschrieb H. Frost schon 1987 in seinem "Utah Paradigm" (71). Es bildete die Grundlage für Interventionsstudien an Erwachsenen, bei denen durch ein Trainingsprogramm die Muskelkraft gezielt gesteigert

werden konnte. Die Muskelmasse stellte den stärksten Prädiktor für die Knochenmasse dar und spielt damit eine wichtige pathogenetische Rolle bei der Entstehung der Osteoporose (74, 15, 75, 76, 77).

Die Autoren Schiessl et al. stellten bei gesunden prä-, peri-, und postpubertären Kindern und Jugendlichen fest, dass der Aufbau der Knochenmasse linear mit dem Aufbau der Muskelmasse erfolgt. Mit dem Einfluss der Östrogenwirkung während der Menarche verschiebt sich bei den weiblichen Jugendlichen das Verhältnis aber zugunsten des Knochenaufbaues (78). Das bestätigten argentinische Autoren anhand osteodensitometrischer Daten. Sie konstatierten hypothetisch, dass dadurch eine Kalziumreserve für eine spätere Schwangerschaft und Stillzeit angelegt wird (79).

Die weiblichen Kontrollen von Jones und Landin zeigten im Pubertätsalter eine deutlich niedrigere Frakturprävalenz als der männliche Vergleich. Das wird durch die britische Kohorte von Cooper bestätigt (63). Die eigenen Ergebnisse widerlegen einen geschlechtsspezifischen Einfluss auf das Frakturrisiko rheumatisch erkrankter Kinder. Jungen und Mädchen sind durch ihre Erkrankung gleichermaßen eingeschränkt in ihrer Mobilität.

2. Niedrigere Frakturprävalenz im Alter ab 11 Jahren

Im Gegensatz zu den Kontrollen fällt ab dem Alter von >10 J. eine deutliche Abnahme der Frakturprävalenz der eigenen Patienten auf. Die Patienten der Gruppe Rheuma zeigen im Alter von 11-17 Jahren eine signifikant **niedrigere** Frakturprävalenz als die Kontrollgruppe von Jones. Insbesondere zeigen die männlichen Patienten im Pubertätsalter von 13-14 J. und die weiblichen Patienten im post-pubertären Alter von 15-17 J. eine signifikant **niedrigere** Frakturprävalenz als die Jungen bzw. Mädchen der Kontrollgruppe Jones. Ein ähnliches Bild zeigt sich im Vergleich mit der Kontrollgruppe Buch, auch wenn das Signifikanzniveau - aufgrund zu kleiner Fallzahlen - nur im Alter von 11-12 J. (bei der Gesamtgruppe und den Mädchen) erreicht wird.

Es ist anzunehmen, dass die Ergebnisse von Roth et al. zum Tragen kommen. Sie wiesen in einer Longitudinalstudie zum ersten Mal nach, dass sich im Verlauf von 4 J. der Erkrankung an JIA die Knochenfestigkeit durch eine periostale Expansion kompensatorisch wieder erhöht (38). Außerdem erhöht sich die Beweglichkeit der betroffenen Gelenke und die Muskelkraft der Kinder unter der antirheumatischen Therapie wie Boström und Kollegen bei Kindern mit JIA nach intraartikulären Kortikoidinjektionen und Haugenberg unter Glukokortikoidtherapie nachwiesen (80, 81).

Henderson et al. und Takken et al. stellten fest, dass Kinder mit JIA signifikant weniger körperlich aktiv sind als gleichaltrige gesunde Kinder, deren Teilnahme an Spiel- und Sportaktivitäten in der Pubertätszeit besonders hoch ist (82, 83, 84, 85). Außerdem wiesen sie darauf hin, dass JIA-Patienten seltener an anstrengenden Sportarten und organisierten Sportaktivitäten teilnehmen als gesunde Kinder. Takken hob hervor, dass die Kinder mit einer hohen Krankheitsaktivität am wenigsten körperlich aktiv sind. Hackett untersuchte die Art der Freizeitaktivität von Kindern mit JIA (86). Bei ihnen spielen passive Tätigkeiten wie Fernsehen und Computerspiele eine größere Rolle als Aktivitäten im Freien. Es fiel auf, dass bereits Kinder mit mildem Krankheitsverlauf deutlich weniger aktiv Sport treiben als gesunde. Damit sinkt die Sturz- und Unfallgefahr deutlich.

Inwiefern der Grad der körperlichen Aktivität der Kinder einen Einfluss auf die Knochendichte des gesamten Körpers, insbesondere der Wirbelsäule und der Hüfte hat, wurde in einer australischen Studie an 321 gesunden Kindern untersucht. Es stellte sich heraus, dass sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen signifikant häufiger Frakturen des Handgelenkes und des Unterarmes auftraten je länger passive Tätigkeiten wie Fernsehen und Videosehen sowie Computerspielen stattfanden. Durch vermehrte Teilnahme an Sportaktivitäten erhöhte sich das Frakturrisiko für Hand- und Oberarmfrakturen nur bei Jungen. Das wurde mit einer höheren Risikobereitschaft beim Sport erklärt. Bemerkenswert war die Tatsache, dass eine moderate körperliche Aktivität signifikant vor Frakturen bei beiden Geschlechtern schützte (62, 87).

Die Patienten mit JIA und anderen rheumatischen Erkrankungen der vorliegenden Studie wurden im Rahmen eines multidisziplinären Therapiekonzeptes der Klinik für Kinderreumatologie Berlin Buch betreut. Die nichtmedikamentösen Therapieformen Physio- und Ergotherapie wurden aufgrund ihrer großen Bedeutung gleichwertig neben der medikamentösen Therapie und frühzeitig im Krankheitsverlauf eingesetzt. Bei fehlenden kontrollierten Studien erfolgte das physiotherapeutische Vorgehen in unterschiedlichen Kombinationen subjektiv je nach Symptomatik und Aktivitätszustand der Erkrankung. Die Physiotherapie beinhaltete in erster Linie die klassische Krankengymnastik und wurde ergänzt durch physikalische Maßnahmen (Kryo- und Wärmetherapie). Bei der Krankengymnastik standen passive und assistive Bewegungen der betroffenen Gelenke zur Kontrakturvermeidung, Schmerzlinderung, Verbesserung der Beweglichkeit und zur Kräftigung der insuffizienten Muskulatur (Dehntechniken) im Vordergrund. Bei akuter Arthritis eignete sich mit Hilfe einer feindosierten Kräftigung der Schlingentisch und die Traktionsbehandlung sowie das Bewegungsbad besonders gut. Im chronischen Stadium ergänzten geräte-

gestützte krankengymnastische Übungen, neurophysiologische Techniken, myofasziale Release-techniken und die manuelle Therapie die Behandlung. Obwohl Langzeitstudien zu juveniler Arthritis und körperlicher Aktivität noch ausstehen, belegen Erfahrungen vieler pädiatrischer Rheumatologiezentren den positiven Effekt dosierter sportlicher Aktivität auf die muskuläre, ossäre und emotionale Stabilität der chronisch kranken Kinder. Im Akutstadium der rheumatischen Arthritis empfehlen Kinderrheumatologen eher gelenkentlastende Sportarten wie Schwimmen, Fahrradfahren und isometrische Übungen innerhalb kontrollierter Übungsprogramme. Immobilisation ist in jedem Fall zu vermeiden. Im inaktiven Stadium der Erkrankung erweisen sich Sportarten wie z.B. Langlauf oder Turnen als geeignet. Leistungssport und Mannschaftssport sollten aufgrund zu starker Stoßbelastung bzw. zu hohem Verletzungsrisiko nicht betrieben werden (88).

Im ganzheitlichen Therapiekonzept der Klinik für Kinderrheumatologie Berlin Buch spielte die Ergotherapie eine eigenständige Rolle. Schwerpunkte lagen vor allem in der Therapie der Hand-, Daumen- und Fingergelenke. Im Einzelnen wurden hier beispielsweise gelenkmobilisierende Fingerübungen, motorisches Funktionstraining der Hand und belastungsmindernde Hilfsmittel eingesetzt (88).

Es ist anzunehmen, dass die Patienten dieser Studie durch die frühzeitige Einbeziehung in ein umfassendes Therapiekonzept trotz ihrer schweren chronisch-entzündlichen Erkrankung eine Balance zwischen Aktivität und Inaktivität erreichen, die im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einem normalen Knochenwachstum beigetragen hat.

Das Wirken der verschiedenen Einflussfaktoren ist in Abb. 33 schematisch dargestellt.

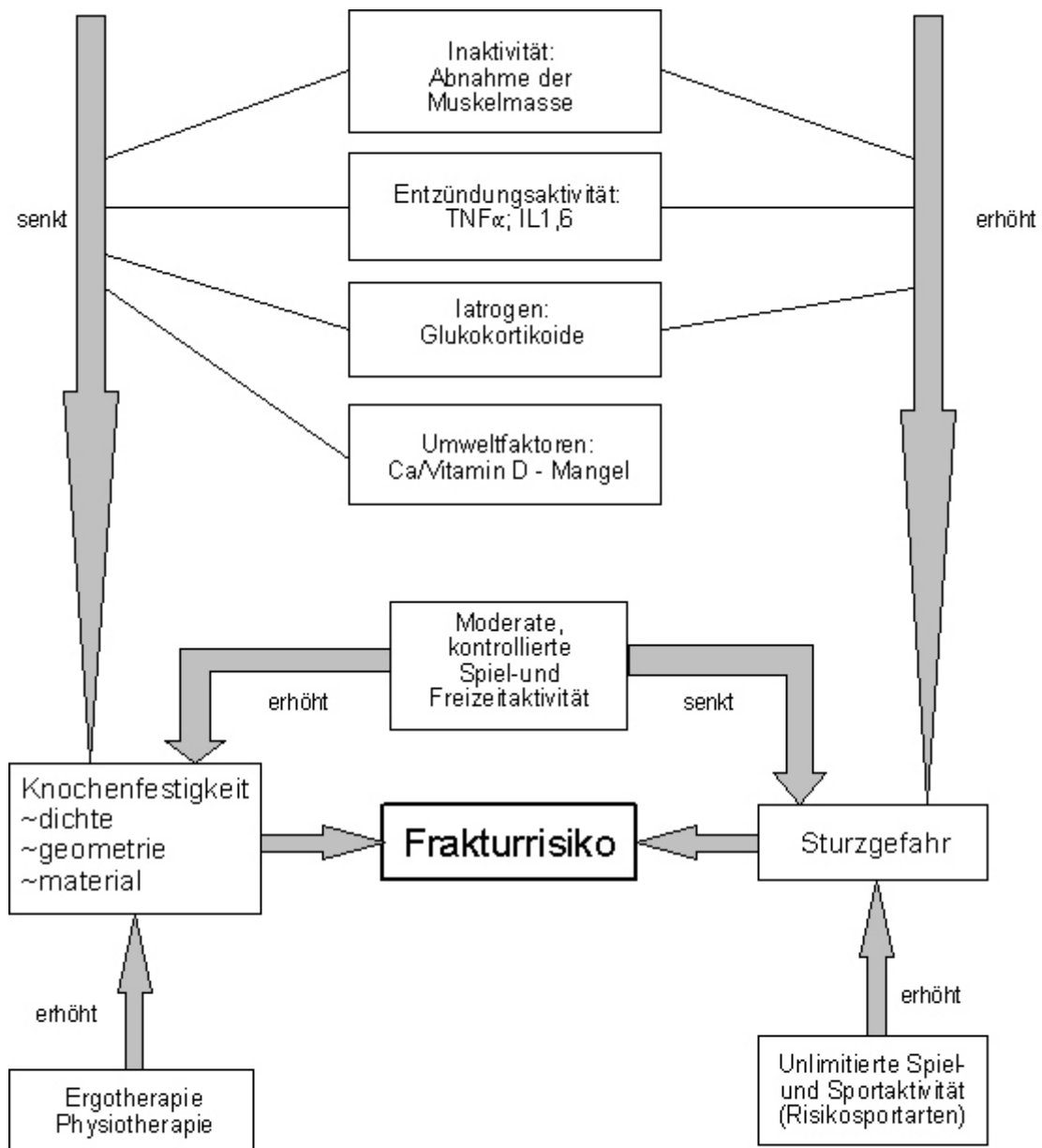


Abb. 33 Einflüsse auf das Frakturrisiko.

4.2 Frakturlokalisation

In der vorliegenden Arbeit erfolgte weiterhin eine Unterteilung der Frakturen in ihre Lokalisation. Wie bei gesunden Kindern dominieren auch bei den rheumatisch erkrankten Kindern Frakturen der langen Röhrenknochen. Am häufigsten traten Frakturen der oberen Extremität an Radius und Ulna auf, wie sie typischerweise im Kindesalter nach einem substantiellen Trauma entstehen (89). Das bestätigt auch die englische Untersuchung von Burnham et al. der großen englischen Kohorte von Kindern mit Arthritis (44). Die Verteilung der Frakturlokalisationen deckt sich gut mit den Ergebnissen der Studien an gesunden Kindern von Jones, Landin und Cooper.

Häufige Lokalisationen osteoporosebedingter Frakturen wie sie im Erwachsenenalter vorwiegend am Achsen skelett und Schenkelhals des Femur vorkommen, traten vergleichsweise sehr selten auf (90, 91).

Bei den rheumatisch erkrankten Kindern dieser Studie ereigneten sich Wirbelkörperfrakturen nur bei 2 Patienten (1,5 %). Im ersten Fall handelte es sich um eine röntgenologisch nachgewiesene osteoporotische Fraktur unter langjähriger Glukokortikoidtherapie bei Systemischer Arthritis. Im anderen Fall war ursächlich ein starkes Trauma zu eruieren. Schenkelhalsfrakturen konnten aufgrund der ungenauen anamnestischen Angaben der Patienten nicht genau differenziert werden. Auch in der von Burnham untersuchten englischen Kohorte trat nur in einem Fall eine vertebrale Fraktur auf. In den früheren Studien von Elsasser, Murray und Varonos waren erhöhte vertebrale Frakturinzidenzen bei Kindern mit JIA mit schweren, langandauernden Krankheitsverläufen und Glukokortikoidtherapie assoziiert (39, 42, 40).

Pepmueller et al. beobachteten 1996 in einer umfassenden Studie bei Kindern mit JIA mittels DXA signifikant erniedrigte Knochendichtewerte hauptsächlich am kortikalen Knochen der Extremitäten im Vergleich zu gesunden Kindern. Interessanterweise korrelierte die fettfreie Körpermasse (lean body mass) mit der Knochendichte der Extremitäten (16). Das wird durch die Ergebnisse der jüngeren Untersuchungen von Roth et al. zur Knochengometrie von Radius und Ulna bei Kindern mit JIA mittels pQCT unterstützt. Diese zeigten eine deutliche Abnahme der Kortikalisdicke, der Muskelquerschnittsfläche und der Muskelkraft und bestätigten damit den starken Einfluss der Muskelkraft auf das periphere Skelettsystem bei Kindern mit JIA genauso wie bei gesunden. Eine Verminderung der trabekulären Knochendichte bei JIA zeigte sich nur in der Umgebung entzündeter Gelenke (33, 34).

Bei den Patienten dieser Studie traten am häufigsten Unterarmfrakturen auf, gefolgt von Finger- und Mittelhandfrakturen und Frakturen des Femurs und der Tibia/Fibula. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe von Jones aus Neuseeland (51) ereigneten sich bei den Patienten mit 13,3 % (von allen Frakturen gesamt) häufiger Zehen- und Mittelfußfrakturen als bei den Kontrollen. Die erhöhte Häufigkeit peripherer Skelettfrakturen bei den pädiatrischen Patienten wird vermutlich wie bei gesunden Kindern hauptsächlich durch Sturzunfälle bedingt und nicht wie im Erwachsenenalter durch eine Osteoporose.

Im Gegensatz zur postmenopausalen und senilen Osteoporose sind die Knochenveränderungen bei Kindern mit JIA und anderen rheumatischen Erkrankungen sekundärer Genese. Im höheren Lebensalter führen andere pathophysiologische Mechanismen primär zur Osteoporose und folgender Fraktur. Während bei der postmenopausalen Osteoporose hauptsächlich durch den dramatischen Östrogenabfall eine erhöhte Knochenresorption resultiert, bedingen im Alter >70 J. eine verminderte Mobilität, eine Beeinträchtigung der Osteoblastenfunktion, ein defekter Vitamin D-Metabolismus, ungenügende Kalziumzufuhr und ein sekundärer Hyperparathyreoidismus die Involutionsosteoporose. Nach dem 70. Lebensjahr sind auch die Röhren- und Beckenknochen betroffen (13, 92).

4.3 Prädiktoren der Frakturprävalenz

Veränderungen des Knochens bei JIA und anderen rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter können aus verschiedenen Gründen entstehen: z. B. Ernährungsdefizite, mangelnde Muskelkraft, hormonelle Störungen, Zytokinwirkung, Wachstumsretardierung und Glukokortikoidtherapie (15, 93).

In dieser Studie wurden retrospektiv nur einzelne Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf das Frakturrisiko untersucht.

4.3.1 Einfluss der Krankheitsaktivität

Die Krankheitsaktivität der Patienten konnte in unserer Analyse nur anhand der laborchemischen Entzündungsparameter ESG und CrP sowie der Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis retrospektiv beurteilt werden.

Der Einfluss dieser Parameter wurde sowohl univariat ab Erkrankungsbeginn als auch multivariat ab der Geburt per Cox-Regression untersucht. Die Patienten mit **höherer** mittlerer ESG, **höherem** mittlerem CrP und größerer Anzahl betroffener Gelenke zeigten ein signifikant **niedrigeres** Frakturrisiko in der multivariaten Analyse. Von allen Prädiktoren hat das mittlere CrP den stärksten Einfluss auf die Frakturprävalenz. Diese Ergebnisse werden von der univariaten Analyse gestützt. Das CrP ist als Akutes-Phase-Protein ein empfindlicher, aber unspezifischer Indikator für entzündliche Prozesse. Entzündungsmediatoren wie z.B. das IL-6 stimulieren seine Synthese, so dass das CrP innerhalb kurzer Zeit ansteigt. Nach einer antirheumatischen Therapie normalisiert es sich früher als die ESG und gilt deshalb als zuverlässiger Marker bei der Verlaufskontrolle. Die Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die Patienten mit einer aktiven Arthritis und einer hohen Anzahl betroffener Gelenke in ihrer physischen Mobilität so stark eingeschränkt sind, dass sich seltener Frakturen durch Sturzunfälle ereignen. Damit beeinflusst die Krankheitsaktivität nur sekundär das Frakturrisiko.

In den bereits bekannten Knochendichteuntersuchungen bei Kindern mit JIA erlangten die untersuchten Parameter eine unterschiedliche Bedeutung. Die ESG und die Anzahl der betroffenen Gelenke korrelierte signifikant mit einer erniedrigten Knochendichte (gemessen mit DXA) z.B. bei 105 adoleszenten Patienten mit JIA und bei 229 jungen Erwachsenen mit einer anamnestischen JIA, die von Lien et al. in je einer Langzeitstudie beobachtet wurden (14, 22). Hohe ESG-Werte und eine hohe Anzahl betroffener Gelenke fanden sich auch bei je 30 % präpubertärer und postpubertärer Mädchen mit JIA, bei denen Henderson et al. eine signifikant niedrigere Knochendichte nachwies. Das betraf hauptsächlich Patienten mit einem aktiven polyartikulären Verlauf. Interessanterweise zeigte sich auch hier gleichzeitig ein signifikanter prädiktiver Einfluss der Sportaktivität und der fettfreien Körpermasse auf die Knochendichte des gesamten Körpers (94).

Geringe Korrelationen der Knochendichte mit der ESG oder dem CrP wiesen Çeliker et al. anhand von DXA-Messungen der LWS an 28 Patienten mit JIA nach (58). Auf die Schwierigkeit

der realen Erfassung der Krankheitsaktivität wiesen auch Ruperto et al. hin, die eine niedrige Sensitivität der Entzündungsmarker ESG und CrP nachwiesen (95).

Aufgrund der phasenhaft verlaufenden inflammatorischen Prozesse der juvenilen rheumatischen Erkrankungen können Einzel- und selbst Mehrfachmessungen von laborchemischen Entzündungsparametern kaum ein integratives Maß für einen langjährigen Krankheitsverlauf liefern.

4.3.2 Bedeutung der Diagnose

Im Vergleich der Frakturhäufigkeiten der verschiedenen Subgruppen der JIA sowie der anderen Diagnosegruppen stellen sich weder in der Gesamtgruppe noch geschlechterspezifisch signifikante Unterschiede heraus.

Die Patienten mit einem erfahrungsgemäß schwereren Krankheitsverlauf wie die Polyarthritiden (PA), Systemische Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA) erleiden in etwa einen gleich hohen Anteil an Frakturen. Die Anzahl der Patienten mit Persistierender Oligoarthritiden (OA) entspricht im Mittel der der Patienten mit PA und EAA und ist deshalb sehr gut mit ihnen vergleichbar. Die Frakturhäufigkeit der OA-Patienten ist geringfügig niedriger als bei den anderen beiden Subgruppen. Auch die Patienten mit parainfektösen Arthritiden und Patienten mit Kollagenosen und anderen rheumatischen Erkrankungen weisen einen ähnlich hohen Frakturanteil auf. Es fällt allerdings auf, dass bei den Patienten ohne nachweisbare Entzündungsaktivität, aber auch schmerzhaft eingeschränkter Gelenkbeweglichkeit (Arthralgien) deutlich mehr Frakturen auftreten als im Durchschnitt in allen anderen Gruppen. In der Cox Regression bestätigte sich ein signifikant höheres Frakturrisiko für die Arthralgie-Gruppe (RR = 2,8). Bei allen Kindern dieser Gruppe waren einzelne große Gelenke betroffen, die rezidivierend, aber nicht dauerhaft schmerzten. Vermutlich nahmen diese Kinder häufiger an aktiven Freizeitsportarten teil als die Arthritiskinder, so dass sich Frakturen durch Unfälle häufiger ereignen konnten. Sie erkrankten im Durchschnitt 1,7 Jahre später als die Arthritispatienten und nähern sich damit dem Altersgipfel der Frakturhäufigkeit gesunder Kinder. Angesichts der geringen Fallzahl (N=18) sollte dieses Ergebnis nicht überbewertet werden.

Ein Vergleich mit der Literatur ist nicht direkt möglich, da entsprechende Daten zu Frakturinzidenzen bei JIA generell fehlen. In den Arbeiten von Zak et al., Lien et al., Pepmueller et al. und French et al. wurden signifikant niedrigere Knochendichtewerte (BMD mittels DXA) bei jungen

Erwachsenen mit polyartikulärem Verlauf der JIA nachgewiesen als bei oligoartikulärem Verlauf (23, 16, 21, 14, 96, 97). In den jüngeren muskuloskelettalen Untersuchungen von Roth et al. zeigten sich ebenfalls deutlich erniedrigte Werte der trabekulären Knochendichte (mittels pQCT) bei Kindern mit PA im Vergleich zu Kindern mit OA und Systemischer Arthritis, die eine normale Knochendichte aufwiesen. Die Muskelquerschnittsfläche hatte bei den Kindern mit Systemischer Arthritis und PA am meisten abgenommen. Diese Veränderungen sistierten auch am längsten bei den polyartikulären Verlaufsformen (33, 38).

Aus einer Untersuchung zu den Langzeitfolgen von JIA am gleichen pädiatrischen Krankenhaus der vorliegenden Studie ging hervor, dass die Krankheitsaktivität der verschiedenen Subgruppen nicht signifikant differierte. Es zeigten sich aber bei den Patienten mit PA und EAA niedrigere Remissionsraten als in den anderen Subgruppen. Insgesamt wurden gute Langzeitergebnisse in allen Subgruppen erzielt. Sehr schwere Krankheitsverläufe traten seltener auf als Jahrzehnte früher (3). Jetzt, nach weiteren 20 Jahren sind durch verbesserte antirheumatische Therapieoptionen weitaus mildere Verläufe der JIA anzunehmen. In der vorliegenden Studie konnte weder eine spezielle Subgruppe der JIA noch eine andere rheumatische Erkrankung im Kindesalter für ein erhöhtes Frakturrisiko herausgestellt werden.

4.3.3 Einfluss der Therapie

Bei der Therapie der JIA spielt der Einsatz systemischer Glukokortikoide (GK) nach wie vor eine große Rolle. Sie können als schnell wirksame Substanzen bei hochaktiver Gelenkentzündung eingesetzt werden, um den Zeitraum bis zum Wirkungseintritt der antirheumatischen Basistherapie zu überbrücken. Bei Systemischer Arthritis erfolgt bei Erstmanifestation und im Rezidiv in der Regel eine Hoch-Dosis-Therapie oder Pulstherapie mit systemischen GK. Bei OA-Patienten mit einer rheumatischen Uveitis ist bei Ineffektivität der Lokalthherapie der Einsatz systemischer GK sinnvoll. In der Langzeitbehandlung bei Kindern ist neben der oft irreversiblen Wachstumshemmung und einer erhöhten Infektionsgefährdung die Knochenmineralisationsstörung eine bedeutende Komplikation. Osteoporose und dadurch bedingte Frakturen können die Folge sein (98). Unter den medikamentösen Therapeutika weisen Glukokortikoide den stärksten katabolen Effekt auf den Knochen auf (33).

Die Auswirkungen der GK auf den Knochenmetabolismus verlaufen über verschiedene Pathomechanismen, die sowohl die Knochenformation als auch die Knochenresorption betreffen. Der bedeutendste Effekt der GK auf die Knochenformation entsteht durch die direkte Hemmung der Osteoblastenproliferation, -differenzierung und -funktion. Eine erhöhte Knochenresorption durch die Steigerung der Osteoklastenfunktion und verminderte Apoptose der Osteoklasten ist möglicherweise nur ein temporäres Phänomen während der ersten 6-12 Monate. Außerdem kommt es zu einer verminderten intestinalen Kalziumresorption, einer gesteigerten renalen Kalziumausscheidung, einer verminderten Sekretion gonadaler Steroide und möglicherweise zu einer Entstehung von aseptischen Knochennekrosen. Die Abnahme der aktiven Zyklen des Remodelings führt auch zu einer progressiven Degradation der Mikroarchitektur. Eine weitere typische Nebenwirkung der GK wurde an den Muskeln beobachtet. GK führen zu einem signifikanten Verlust an Muskelmasse und -stärke, was eine zusätzliche indirekte Wirkung auf die Knochenmasse bewirkt. Direkte und indirekte Effekte der GK auf die Proteinsynthese bedingen eine verminderte Muskelkraft (99).

Studien an Erwachsenen haben gezeigt, dass der Knochenverlust in den ersten 6-12 Monaten besonders hoch ist und hauptsächlich der trabekuläre Knochen der Wirbelsäule, des Femur und der Rippen betroffen ist. In der Langzeitbehandlung mit hohen Dosen von GK tritt bei bis zu 50 % der erwachsenen Patienten eine glukokortikoidinduzierte Osteoporose auf (13, 100).

Durch verschiedene ältere Querschnittsstudien ist bekannt, dass auch Kinder mit JIA, die mit GK behandelt wurden, eine Reduktion besonders des trabekulären Knochens des Femur und der Wirbelsäule aufweisen (37, 39, 40, 58, 59, 60, 101). Teilweise wurde eine relativ stärkere Abnahme der Knochenmasse im Bereich der Lendenwirbelsäule unter GK beobachtet (102). Demgegenüber fanden van Staa et al. kürzlich in der großen englischen Datenbank hauptsächlich Humerusfrakturen bei Kindern unter GK Therapie. Das Frakturrisiko war unter Hoch-Dosis-GK-Therapie innerhalb eines kurzen Zeitraumes (3-12 Monate) deutlich erhöht. Nach dem Ende der Therapie bestand kein erhöhtes Risiko mehr (103, 104). Die GK-induzierten Effekte auf das periphere Skelett sind bei JIA noch nicht ausreichend untersucht. Roth et al. fanden keine signifikanten Unterschiede in der Knochendichte, -geometrie und -stärke (pQCT) bei JIA mit und ohne GK-Therapie.

Im Gegensatz dazu zeigten die Kinder mit JIA und anderen rheumatischen Erkrankungen der vorliegenden Studie ein signifikant **niedrigeres** Frakturrisiko unter systemischer Hoch-Dosis GK-

Therapie (high dose). Das betraf vorrangig die Patienten mit einer höheren Krankheitsaktivität, da bei ihnen ein signifikant höheres CrP und eine größere Anzahl betroffener Gelenke auftrat. Die stärkste prognostische Kraft auf das Frakturrisiko zeigte das CrP. Nach einer Therapiedauer von 2 und 3 Jahren trat ein signifikant **niedrigeres** Frakturrisiko auf. Es zeigte sich keine Korrelation des Frakturrisikos mit einer Niedrig-Dosis GK-Therapie (low dose).

Das CrP steigt mit zunehmender Entzündungsaktivität und ist damit ein sensitiver Marker der Krankheitsaktivität. Vorstellbar ist, dass sich gerade die Kinder, die mit hohen Dosen von GK behandelt werden aufgrund ihrer hohen Krankheitsaktivität mit schmerzhafter Bewegungseinschränkung ihrer Gelenke weniger an Spiel- und Sportaktivitäten beteiligen (vgl. Abschnitt 4.1). Somit fehlen adäquate Traumata, die periphere Frakturen verursachen, wie sie hauptsächlich bei den Patienten dieser Studie auftraten. Typische GK-induzierte Frakturen an der Wirbelsäule wie sie bei Erwachsenen und auch bei schweren und langandauernden Verläufen der JIA beobachtet wurden, traten in dieser Studie nur in 2 Fällen auf und erreichen damit keine statistische Bedeutung. Die Unfallgefahr scheint bei mangelnder Bewegung minimal zu sein. Es bleibt zu vermuten, dass die Frakturen der vorliegenden Patientenkohorte in erster Linie traumatisch und nicht osteoporotisch bedingt sind. Eindeutige Daten zur Verifizierung osteoporotisch bedingter peripherer Skelettfrakturen bei JIA und anderen rheumatisch bedingten Erkrankungen im Kindesalter fehlen bisher.

Möglicherweise sind die Ergebnisse im Zusammenhang mit der Einführung neuer antirheumatischer Therapieoptionen (TNF- α -Blocker) in den letzten Jahren zu sehen, wovon die jüngeren Patienten dieser Studie mit einer hohen Krankheitsaktivität wie z. B. bei Polyarthritiden profitierten.

Dafür sprechen die Ergebnisse einer jüngeren finnischen Studie an 62 Patienten mit JIA, die alle mit systemischen GK im Mittel über 2 Jahre behandelt wurden. Ein Drittel der Patienten erhielt außerdem eine Therapie mit TNF- α Blockern. Weder die Dauer noch die Dosis der GK-Therapie korrelierte signifikant mit der BMD (DXA). Während die älteren Studien eine hohe Prävalenz von Osteopenie und Osteoporose bei JIA beschrieben, zeigte diese prospektive Studie von 2007 eine niedrige Osteoporoseprävalenz und ein normales Wachstum der JIA-Kinder unter GK-Therapie. Allerdings wurden auch in 10 % der Fälle asymptotische Wirbelkörperfrakturen beobachtet. Damit bleibt die sekundäre Osteoporose unter dem Einfluss systemischer GK auch unter den jüngsten Therapieentwicklungen eine ernstzunehmende Komplikation (105).

Die mit systemischen GK über mindestens 4 Wochen therapierten Patienten der vorliegenden Studie erhielten generell eine Substitution mit Vitamin D und Kalzium. Da unter Glukokortikoidwirkung nachweislich eine zusätzliche Störung des Vitamin D- und Kalziummetabolismus entsteht, könnte ein möglicher präventiver Effekt erzielt worden sein. In der Literatur sind dazu widersprüchliche Meinungen zu finden. In kleinen, nichtkontrollierten, älteren pädiatrischen Studien stieg die BMD unter Vitamin D und Kalzium meist nicht konsistent (15). Kotaniemi et al. beobachtete anhand von BMD-Messungen (DXA) einen positiven Effekt der Kalziumsubstitution an der Wirbelsäule (60). Auch Warady et al. stellten eine Zunahme der BMD unter Kalzium- und Vitamin D Substitution an der Wirbelsäule bei mit GK behandelten Patienten mit JIA fest (106). Bei Erwachsenen wird die Substitution unter GK-Therapie eindeutig empfohlen, welches im Wesentlichen auf zwei Studien von Sambrook und Homik et al. beruht (15).

Interessanterweise fand Haugeberg et al. in einer Doppelblindstudie an Erwachsenen mit Rheumatoïdarthritis einen signifikant geringeren Knochenverlust unter niedrig dosierter Prednisolontherapie im ersten Jahr der Erkrankung. Vermutlich bewirkt die initiale Prednisolontherapie durch den antiinflammatorischen Effekt sogar einen osteoprotektiven Effekt. Ab dem zweiten Jahr war kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar (107). Dies kann aber noch nicht als gesichert angesehen werden, insbesondere für Kinder mit JIA fehlen entsprechende Untersuchungen.

Trotz der weitverbreiteten Anwendung von Glukokortikoiden existieren bisher keine verlässlichen Daten über eine Schwellendosis und Therapiedauer, bei der ein signifikanter Knochenverlust bei Kindern mit JIA auftritt. Im Erwachsenenalter scheint die Niedrig-Dosis GK-Therapie mit Dosen von $\leq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent/Tag ≤ 6 Monaten keinen signifikanten Knochenverlust zu bewirken. Die Studienergebnisse liefern dazu kontroverse Ergebnisse, da die Schwellendosis individuell sehr variiert (99). In der pädiatrischen Rheumatologie existieren ausschließlich Empfehlungen in Anlehnung an die Leitlinien des 1. Europäischen Workshops zur GK-Therapie für die Behandlung bei Erwachsenen vom April 2001. Danach werden bei Kindern unter einer oralen Niedrig-Dosis-GK-Therapie $< 0,2$ mg/kg/Tag Prednisolonäquivalent voraussichtlich keine bis minimale Langzeitnebenwirkungen erwartet (11, 98). Generell sollte bei Kindern die individuell niedrigste, aber noch wirksame Glukokortikoiddosis bis zum Wirkungseintritt der antirheumatischen Basistherapie verwendet werden.

Ein Problem aller pädiatrischen Studien ist die geringe Patientenzahl und die Heterogenität in Dosis und Dauer der Glukokortikoidapplikation (15). Das erschwert die Vergleichbarkeit mit den

eigenen Ergebnissen. Der Effekt von Krankheitsaktivität (Zytokinwirkung) und Glukokortikoiden auf den Knochenmetabolismus ist nur schwer zu trennen (108).

4.4 Prävention und Schlussfolgerung

Bereits im Kindes- und Jugendalter ist die Entstehung einer Osteoporose möglich. Die Juvenile Idiopathische Arthritis und andere rheumatische Erkrankungen verursachen eine der häufigsten sekundären Formen der Osteoporose. Häufig handelt es sich erst um eine Osteopenie, die eine sich im späteren Erwachsenenalter entwickelnde Osteoporose bedingt. Sie ist die häufigste metabolische Skeletterkrankung im höheren Lebensalter und betrifft 26 % der >50jährigen Personen in Deutschland (109). Diese hohe Zahl Betroffener wird durch den demografischen Wandel noch verstärkt werden und erlangt damit eine noch größere sozioökonomische Bedeutung (110).

Für das diagnostische Vorgehen zur rechtzeitigen Identifikation einer Osteopenie/Osteoporose bei Patienten mit pädiatrisch-rheumatologischen Erkrankungen existiert noch kein einheitlicher Algorithmus. Die apparative Diagnostik mittels DXA oder pQCT ist aufgrund von Complianceproblemen und fehlenden Referenzkollektiven erst ab einem Alter von 6 Jahren sinnvoll möglich (15).

Im Konsensuspapier der Arbeitsgemeinschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie von Roth et al. wird eine weiterführende Diagnostik bei Patienten mit JIA < 6 Jahren nur bei aufgetretener Fraktur empfohlen, während bei allen ≥ 6 Jahren mit einer Oligoarthritis ohne Remission oder einer Polyarthritis bzw. Systemischen Form eine regelmäßige Messung der Knochendichte durchgeführt werden sollte. Die eigenen Ergebnisse sprechen für ein frühzeitiges Screening, das alle Subgruppen der JIA und andere Formen rheumatischer Erkrankungen einschließt. Voraussetzung ist immer eine individuelle und differenzierte Diagnostik, außerdem eine konsequente antirheumatische Therapie und eine ausgewogene Ernährung.

Die Erkenntnisse, dass auch bei JIA ein erheblicher Anteil des Knochenverlustes durch den Muskelverlust hervorgerufen wird, sollten in der Prävention ebenfalls genutzt werden. Interventionsstudien an Erwachsenen mit Rheumatoider Arthritis haben gezeigt, dass außer der Muskelkraft auch die Entzündungsreaktion und die Zytokinprofile durch ein Trainingsprogramm positiv

beeinflusst werden (111, 112). Die pädiatrisch-rheumatologischen Patienten sollten über die Teilnahme an Krankengymnastik zur Wiedererlangung der Gelenkbeweglichkeit hinaus an Sportprogrammen teilnehmen, die gezielt Muskelkraft und Leistung steigern (15).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Frakturen bei rheumatisch erkrankten Kindern häufig auftreten, im Vergleich mit den hier ausgewählten neuseeländischen Kontrollen aber nicht häufiger als bei gesunden Kindern. Es treten vorrangig periphere Skelettfrakturen auf wie bei gesunden Kindern. Sturzunfälle spielen dabei vermutlich eine große Rolle. Um eine sichere Aussage zur osteoporoseassoziierten Frakturprävalenz bei rheumatisch erkrankten Kindern zu erheben, bedarf es prospektiver deutscher Longitudinalstudien mit Parallelmessungen der Knochendichte (pQCT) und der radiologischen Diagnostik auftretender Frakturen bei rheumatisch erkrankten und gesunden Kindern gleicher Herkunft und Alterszusammensetzung.

Die eigenen Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung präventiver Maßnahmen zum Schutz vor Osteoporose bei rheumatisch erkrankten Kindern. Sie sind im Rahmen der konsequenten Umsetzung medikamentöser und nichtmedikamentöser Maßnahmen bei der Therapie der JIA und anderer rheumatischer Erkrankungen im pädiatrischen Rheumatologiezentrum der II. Kinderklinik Berlin Buch zu sehen. Eine frühzeitige Diagnose und antirheumatische Therapie, eine konsequente Kalzium- und Vitamin D Supplementation bei allen Patienten, bei denen über mindestens vier Wochen eine systemische GK-Therapie appliziert worden ist, eine frühzeitige adäquate Ergotherapie und umfassende Physiotherapie bei allen Patienten schaffen eine günstige Voraussetzung zur Prävention von Frakturen. Das zeigt sich gerade bei den Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität. Die vorliegende Studie ist deshalb auch als ein Erfolg der Arbeit der Kinderrheumatologen der II. Kinderklinik Berlin Buch zu sehen.

5 Zusammenfassung

Die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung im Kindesalter ist die Juvenile Idiopathische Arthritis. Durch die Krankheitsaktivität, Immobilität sowie die Therapie mit Glukokortikoiden besteht ein höheres Risiko, eine Osteoporose zu entwickeln. Das daraus folgende erhöhte Frakturrisiko wurde durch eine Analyse der Frakturprävalenz der verschiedenen Subgruppen der JIA und anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen erstmalig anhand einer großen Kohorte pädiatrischer Patienten untersucht und mit der Frakturhäufigkeit gesunder Kinder verglichen.

In der II. Kinderklinik des Helios-Klinikums Berlin Buch wurden 421 Patienten mit JIA und 88 Patienten mit anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen nach anamnestischen Frakturen befragt. Außerdem wurden das Alter bei Erkrankungsbeginn, die Krankheitsdauer, Parameter der Krankheitsaktivität sowie die Dosis und Dauer der systemischen Glukokortikoidtherapie erfasst. Der Einfluss dieser prognostischen Variablen auf die Frakturprävalenz wurde mit Methoden der multivariaten Analyse wie der Cox-Regression untersucht. Die Frakturprävalenz der Patienten wurde mit neuseeländischen und schwedischen Kontrollgruppen aus der Literatur verglichen. Eine dritte Kontrollgruppe entstammt der eigenen Kohorte vor dem Auftreten erster Frakturen.

Es berichteten insgesamt 38,3 % über ≥ 1 Fraktur. Bei 21,8 % der 509 Patienten ereigneten sich 135 Frakturen nach dem Beginn der rheumatischen Erkrankung. Das Geschlecht und die Krankheitsdauer stellten keinen signifikanten Einfluss auf die Frakturprävalenz dar. Ebenso gibt es keine signifikanten Unterschiede der Frakturprävalenz zwischen den einzelnen Subgruppen der JIA und den verschiedenen anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

Frakturen der oberen Extremität traten mit 65,2 % deutlich häufiger auf als Frakturen der unteren Extremität mit 31,1 %. Dabei ereigneten sich Unterarmfrakturen wie bei gesunden Kindern am häufigsten. Über typische osteoporoseassoziierte Frakturen wie Wirbelkörper- und Oberschenkelhalsfrakturen berichteten nur 1,5 % der Patienten. Finger- und Zehenfrakturen traten tendenziell geringfügig häufiger auf als bei den Kontrollen.

Insgesamt ist die Frakturprävalenz der Patienten bis zum Alter von 8 Jahren mit denen gesunder vergleichbar, im Alter von 9-10 Jahren ist sie höher und im Alter von 11-17 Jahren ist sie niedriger. Das gemittelte Inzidenzratenverhältnis (IRR) über ein größeres Altersintervall ist

niedriger als das der neuseeländischen Vergleichsgruppe (IRR=0.72 im Alter von 5-17 Jahren) und das der Vergleichsgruppe aus Berlin Buch (IRR=0,93 im Alter von 5-14 Jahren).

Von allen Prädiktoren hat bei der multivariaten Analyse das CrP einen höchst signifikanten Einfluss auf die Frakturprävalenz. Die Patienten mit einem höheren mittleren CrP weisen ein geringeres Frakturrisiko auf als die Patienten mit niedrigerem CrP. Für die ESG, die Anzahl der betroffenen Gelenke, die Therapie mit Glukokortikoiden, das Geschlecht, das Alter und die Krankheitsdauer ergab sich keine signifikante prognostische Stärke. Die Therapie mit systemischer hochdosierter Glukokortikoidtherapie korrelierte mit dem mittleren CrP-Wert positiv, erhöhte aber nicht das Frakturrisiko. Auch die Dauer der GK-Therapie zeigte keinen signifikanten Einfluß.

In dieser Studie wurde zum ersten Mal an einer großen pädiatrischen Patientenzahl mit rheumatischen Erkrankungen gezeigt, dass sich Frakturen im Vergleich mit gesunden Kindern nur im Anfangsstadium - insbesondere im Alter von 9 bis 10 Jahren - häufiger ereignen, während es im weiteren Verlauf der Erkrankung zu keiner erhöhten Frakturprävalenz kommt.

Dieses Resultat entstand unter dem Einfluss allgemeiner Maßnahmen zur Osteoporoseprophylaxe sowie unter Berücksichtigung gezielter physio- und ergotherapeutischer Behandlungen. Die eher moderate körperliche Aktivität schützte die Patienten vor einer Zunahme traumatisch bedingter Frakturen im Pubertätsalter wie es bei gesunden Kindern durch die vermehrte Teilnahme an Sportaktivitäten zu beobachten ist. Darüber hinaus sind prospektive klinische Studien zur exakteren Evaluierung des Einflusses aller bekannten Parameter der Krankheitsaktivität, der Therapie mit antirheumatischer Basistherapie sowie systemischer Glukokortikoidtherapie und Maßnahmen der Muskelaktivierung auf den Knochen rheumatisch erkrankter Kinder notwendig.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Minden K, Biedermann T, Schöntube M. Häufigkeit und Nomenklatur chronischer Gelenkentzündungen im Kindesalter. *Päd* 2001;7:254-259.
- [2] Minden K, Zink A. Epidemiologische Aspekte chronischer Arthritiden im Kindesalter. *Arthritis + Rheuma* 2000;20:90-8.
- [3] Minden et al. Long-Term outcome in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthr Rheum* 2002;46,9:2392-401.
- [4] Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the propose classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-4.
- [5] Michels H. Nomenklatur und Klassifikation rheumatischer Erkrankungen im Kindesalter. *Arthritis + Rheuma* 2000;20:70-89.
- [6] Pilz I. Juvenile Idiopathische Arthritis. In: Thumb, Bröll, Czurda, Siegmeth, Smolen, Hrsg. *Praktische Rheumatologie*. 4 Aufl.; Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 2001.
- [7] Häfner R. Psoriasisarthritis bei Kindern. *Arthritis + Rheuma* 2000;20:108-113.
- [8] Biedermann T. Spondylarthropathien im Kindesalter. *Arthritis + Rheuma* 2000;20:99-106.
- [9] Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia, USA: W. B. Saunders Company, 2001:214-17.
- [10] Clifton O, Bingham III. The pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation. *J Rheumatol* 2002; 29 Suppl. 64:3-9.
- [11] Oppermann J, Möbius D, Stejspal F. Behandlungsstrategien bei Juveniler Chronischer Arthritis. *Arthritis+Rheuma* 2000;20:30-44.
- [12] Schönau E. The peak bone mass concept: is it still relevant? *Pediatr Nephrol* 2004;19: 825-31.
- [13] Bartl R, Bartl C. *Osteoporose-Manual. Diagnostik, Prävention und Therapie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2004.

- [14] Lien G, Flatoe B, Johnston V et al. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthr Rheum* 2003;48(8):2214-23.
- [15] Roth J, Bechthold S, Borte G, Dressler F, Girschick H, Borte M. Diagnose, Prophylaxe und Therapie der Osteoporose bei juveniler idiopathischer Arthritis. *Z Rheumatol* 2007; 66:434-40.
- [16] Pepmueller PH, Cassidy JT, Allen SH, Hillmann LSl. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1996;39:746-57.
- [17] Cassidy JT, Hillman LS. Abnormalities in skeletal growth in children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Ped Rheumatol* 1997;23(3):499-517.
- [18] Cassidy JT. Osteopenia and Osteoporosis in children. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:245-50.
- [19] Rabinovich CE. Bone mineral status in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27 Suppl. 58:34-7.
- [20] Lien G, Selvaag AM, Flatö B et al. A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early JIA. *Arthr Rheum* 2005;52(3):833-40.
- [21] Zak M, Hassager C, Lovell DJ et al. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis:a cross-sectional long-term follow up study. *Arthr Rheum* 1999;42:790-798.
- [22] Haugen M, Lien G, Flatoe B et al. Young adults with Juvenile Arthritis in remission attain normal peak bone mass at the lumbar spine and forearm. *Arthr Rheum* 2000;43(7):1504-10.
- [23] French AR, Mason T, Nelson AM et al. Osteopenia in adults with a history of Juvenile Rheumatoid Arthritis. A population based study. *J Rheumatol* 2002;29:1065-70.
- [24] Thornton J, Ashcroft D, O'Neill T et al. A systematic review of the effectiveness of strategies for reducing fracture risk in children with juvenile idiopathic arthritis with additional data on long-term risk of fracture and cost of disease management. *Health Technol Assess* 2008;12(3).
- [25] Ringe JD. Osteoporose. Thieme, Stuttgart, New York; 1995.

- [26] WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
- [27] Felsenberg D. Struktur und Funktion des Knochens. Stützwerk aus Kollagen und Hydroxylapatit. *Pharmazie unserer Zeit* 2001;30:488-94.
- [28] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95.
- [29] Chan YY, Bishop NJ. Clinical management of childhood osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2002; 56:280-86.
- [30] Schönau E, Saggese G, Peter F et al. From bone biology to bone analysis. *Horm Res* 2004;61:257-69.
- [31] Scheunemann I, Dannecker GE, Roth J. Phalangeal bone ultrasound is of limited value in patient with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2006;45:1125-8.
- [32] Rauch F, Bishop N. Juvenile Osteoporosis. In: Favus MJ, Bikle DD et al., ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 6th ed. Washington, D.C. ASBMR, 2006; 54: 293-6.
- [33] Roth J, Palm C, Scheunemann I, Ranke MB, Schweizer R, Dannecker GE. Musculoskeletal abnormalities of the forearm in patients with JIA relate mainly to bone geometry. *Arthr Rheum* 2004;50:1277-85.
- [34] Bechtold S, Ripperger P, Dalla Pozza R, et al. Musculoskeletal and functional muscle-bone analysis in children with rheumatic disease using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 2005;16:757-63.
- [35] Cetin A, Celiker R, Dinçer F, Ariyürek M. Bone mineral density in children with Juvenile Chronic Arthritis. *Clin Rheum* 1998;17:551-3.
- [36] Hopp R, Degan J, Gallagher C, Cassidy JT. Estimation of bone mineral density in children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1235-9.
- [37] Falcini F et al. The primary role of steroids on the osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis patients evaluated by dual energy X-ray absorptiometry. *J Endocrinol. Invest* 1996;19:165-9.
- [38] Roth J, Linge M, Tzaribachev N, Schweizer R, Kuemmerle-Deschner J. Musculoskeletal abnormalities in juvenile idiopathic arthritis - a 4-year longitudinal study. *Rheumatology*

2007; 46:1180-4.

- [39] Elsasser U, Wilkins B, Hesp R, Thurnham DI, Reeve J, Ansell BM. Bone rarefraction and crush fractures in juvenile chronic arthritis. *Arch Dis Child* 1982;57(5):377-80.
- [40] Varonos S, Ansell BM, Reeve J. Vertebral collapse in JCA: Its relationship with Glucocorticoidtherapy. *Calcif Tissue Int* 1987;41:75-8.
- [41] Reeve J et al. Biochemical prediction of changes in spinal bone mass in juvenile chronic arthritis treated with glucocorticoids. *J Rheum* 1993;20(7):1189-95.
- [42] Murray KJ, Boyle RJ, Woo P. Pathological fractures and osteoporosis in a cohort of 103 systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients. *Arthr Rheum* 2000;43(9):119. (Abstract 214)
- [43] Mäenpää H, Savolainen A, Lehto MUK, Belt EA. Multiple stress fractures in a young girl with chronic idiopathic arthritis. Extended case report. *Joint Bone Spine* 2001;68:438-42.
- [44] Burnham JM, Shults H, Weinstein R, Lewis JD, Leonard MB. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1074-9.
- [45] Hilgers RD, Bauer P, Scheiber V. Einführung in die Medizinische Statistik. Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 2002.
- [46] Wassertheil-Smoller S. Biostatistics and Epidemiology. 3rd ed. Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 2003.
- [47] Dempster H, Porepa M, Young N, Feldman BM. The clinical meaning of functional outcome scores in children with Juvenile Arthritis. *Arthr Rheum* 2001;44;8:1768-74.
- [48] Giannini E, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in Juvenile Arthritis. *Arthr Rheum* 1997;40(7):1202-9.
- [49] Bühl A, Zöfel P. SPSS Version 10. München: Addison Wesley Verl., 2000.
- [50] Landin LA. Epidemiology of Children's Fractures. *Journal of Pediatric Orthopaedics Part B* 1997;6:79-83.
- [51] Jones IE, Williams SM, Dow N, Goulding A. How many children remain fracture free during growth? A longitudinal study of children and adolescents participating in the Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study. *Osteoporosis International*

- 2002;13:990-95.
- [52] Michels H. What is low-dose corticoid therapy in JIA? A worldwide, questionnaire-based survey. *Z Rheumatol* 2000;59(2):II/127-130.
- [53] Hüsler J, Zimmermann H. *Statistische Prinzipien für medizinische Projekte*. 3., erw. Aufl. - Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Huber, 2001.
- [54] Guggenmoos-Holzmann I, Wernecke KD. *Medizinische Statistik*. Berlin; Wien; Blackwell Wiss.-Verl., 1995.
- [55] Cox DR, Oakes D. *Analysis of Survival Data*. London: Chapman and Hall, 1984.
- [56] Collett D. *Modelling survival data in medical research*. 2nd ed.; London: Chapman and Hall, 2003.
- [57] Burnham JM, Shults J, Sargent S et al. JRA is associated with Decreased Trabecular Density, Cortical Dimensions and bone strength. ACR annual meeting Orlando 2003, San Antonio 2004.
- [58] Çeliker R, Bal S, Bakkaloğlu A et al. Factors playing a role in the development of decreased bone mineral density in juvenile chronic arthritis. *Rheumatol Int* 2003;23:127-9.
- [59] Badley BWD, Ansell BM. Fractures in Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1960;9:135-42.
- [60] Kotaniemi A, Savolainen A, Kröger H, Kautiainen H, Isomäki H. Weight-bearing physical activity, Calcium intake, Systemic glucocorticoids, Chronic inflammation and body constitution as determinants of lumbar and femoral bone mineral in JCA. *Scand J Rheumatol* 1999;28:19-26.
- [61] Landin LA. Fracture patterns in children. Analysis of 8 682 fractures with special reference to incidence, etiology and secular changes in a Swedish urban population 1950-1979. *Acta Orthop Scand* 1983;54 suppl:202.
- [62] Ma D, Jones G. Television, Computer and Video Viewing; Physical activity; and Upper limb fracture risk in children: A population-based case control study. *J Bone Miner Res* 2003;18(11):1970-7.
- [63] Cooper C, Dennison EM, Leufkens HGM, Bishop N, v Staa TP. Epidemiology of childhood fractures in Britain: A study using the General Practice Research Database. *J Bone Miner Res* 2004;19(12):1976-81

- [64] Bailey DA, Wedge JH, McCulloch RG, Martin AD, Bernhardson SC. Epidemiology of fractures of the distal end of the radius in children as associated with growth. *J Bone Joint Surg* 1989; 71-A(8):1225-30.
- [65] Goulding A. Risk factors for fractures in normally active children and adolescents. *Med Sport Sci.* 2007;51:102-20.
- [66] Baroncelli GI, Saggese G. Critical ages and stages of puberty in the accumulation of spinal and femoral bone mass: the validity of bone mass measurements. *Horm Res* 2000;54 (suppl 1):2-8.
- [67] Kannus P, Haapasalo H, Sankelo M et al. Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. *Ann Intern Med* 1995;123:27-31.
- [68] Bass S, Pearce G, Bradney M et al. Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res* 1998;13(3):500-507.
- [69] Morel J, Combe B, Francisco J, Bernard J. Bone mineral density of 704 amateur sportsmen involved in different physical activities. *Osteoporos Int* 2001;12:152-7.
- [70] Nelson DA, Norris SA, Gilsanz V. Childhood and adolescence. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* ASBMR 2006;9:55-63.
- [71] Frost HM, Schoenau E. The "Muscle Bone Unit" in children and adolescents: a 2000 overview. *J Ped Endocr Metab* 2000;13:571-90.
- [72] Schönau E. Problems of bone analysis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1998;12:420-29.
- [73] Frost HM: Wolff's law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod* 1994;64:175-88
- [74] Häkkinen A, Sokka T, Kautiainen H, Kotaniemi A, Hannonen. Sustained maintenance of exercise induced muscle strength gains and normal bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis: a 5 year follow up. *Ann Rheum Dis* 2004;63:910-16.
- [75] Runge M, Felsenberg D. Bewegungsprogramm zur Prävention von Stürzen und Frakturen. *Arthritis+Rheuma* 2006;26:239-47.

- [76] Thomas A, Wagner M, Pöll C, Weber CS, Felsenberg D, Deter HC. Psychologische Faktoren und physiologische Stressreagibilität während 8- wöchiger Immobilisation bei gesunden männlichen Probanden. *Psychother Psych Med* 2005;55.
- [77] Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1.Redefining Wolff's law:the bone modeling problem. *Anat Rec* 1990;226:403-13.
- [78] Schiessl H, Frost HM, Jee WSS. Estrogen and bone muscle strength and mass relationship. *Bone* 1998;22:1-6.
- [79] Zanchetta JR, Plotkin H, Alvarez-Figueira ML. Bone mass in children: normative values for the 2.20 year old population. *Bone* 1995;16:393-9.
- [80] Boström E, Hagelberg S, Haglund-Akerlind Y. Effect of joint injections in children with juvenile idiopathic arthritis: evaluation by 3D-gait analysis. *Acta Paediatr* 2004;93:906-10.
- [81] Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR. Reduced Loss of Hand Bone Density with prednisolone in early rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2005;165:1293-7.
- [82] Kraus R, Schneidmüller D, Röder C. Häufigkeit von Frakturen der langen Röhrenknochen im Wachstumsalter. *Deutsches Ärzteblatt* 2005;12:661-5.
- [83] Lyons AR, Sellstrom E, Delahunty AM, loeb M, Varilo S. Incidence and cause of fractures in European districts. *Arch Dis Child* 2000;82:452-55.
- [84] Henderson CJ, Lovell DJ, Specker BL, Campaigne BN. Physical Activity in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis: Quantification and Evaluation. *Arthritis Care Res* 1995;8:114-9.
- [85] Tacken T, van der Net J, Kuis W, Helders PJM. Physical activity and health related physical fitness in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:885-9.
- [86] Hackett Janine. Perceptions of Play and Leisure in Junior School Aged Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: What are the Implications for Occupational Therapy? *British Journal of Occupational Therapy* 2003;66:303-10.
- [87] Davies JH, Evans BAJ, Gregory JW. Bone mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child* 2005;90:373-78.

- [88] Banholzer D, Nirmaier K, Ganser G, Bureck W. Physiotherapie, physikalische Therapie, Ergotherapie. In: Wagner N, Dannecker G. Pädiatrische Rheumatologie. 1. Auflage, Berlin, Springer, 2007:522-64.
- [89] Kraus R, Schneidmüller D, Röder C. Häufigkeit von Frakturen der langen Röhrenknochen im Wachstumsalter. Deutsches Ärzteblatt 2005;102;12:661-5.
- [91] Harvey N, Earl S, Cooper C. Epidemiology of osteoporotic fractures. In: Murray JF. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6. Auflage, Washington, ASBMR, 2006:244-8.
- [92] Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. The type I/ typeII model for involutional osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis. 2. Auflage, Orlando, Academic Press, 2001:49-58.
- [93] Bachrach LK. Osteoporosis in childhood and adolescence. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis. 2. Auflage, Orlando, Academic Press, 2001:151-67.
- [94] Henderson CJ, Specker BL, Sierra RI, Campaigne BN, Lovell DJ. Predictors of Total-body bone mineral density in non-corticosteroid-treated prepubertal children with JRA. Arthr Rheum 1997;40:1967-75.
- [95] Ruperto N, Ravelli A, Migliavacca D et al. Responsiveness of clinical measures in children with Oligoarticular Juvenile Chronic Arthritis. J Rheumatol 1999;26:1827-30.
- [96] Minden K, Kiessling U, Listing J. Prognosis of patients with JCA and Juvenile Spondylarthropathy. J Rheumatol 2000;27:2256-63.
- [97] Cimaz R. Osteoporosis in childhood rheumatic diseases: prevention and therapy. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16(3):397-409.
- [98] v Schnakenburg K. Leitlinie Rheumatologie. In: Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. München, Urban und Fischer Verlag, 2005
- [99] Leong GM, Center JR, Henderson NK, Eisman JA. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis.2. Auflage, San Diego, California, Academic Press, 2001:169-193.
- [100] Sambrook PN. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Murray JF. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.6. Auflage, Washington

DC, ASBMR, 2006:296-302.

- [101] Pereira RMR, Corrente JE, Chahade WH, Yoshinari NH. Evaluation by dual X-ray absorptiometry (DXA) of bone mineral density in children with JCA. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1998;16:495-501.
- [102] Kotaniemi A, Savilainen A, Kautiainen H, Kroeger H. Estimation of central osteopenia in children with chronic polyarthritis treated with glucocorticoids. *Pediatrics* 1993;91:1127-30.
- [103] Staa van TP, Cooper C, Leufkens HGM, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res* 2003;18;5:913-18.
- [104] Staa van TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
- [105] Valta H, Lahdenne P, Jalanko H, Aalto K, Mäkitie O. Bone health and growth in glucocorticoid- treated patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:831-6.
- [106] Warady BD, Lindsley CB, Robinson RG, Lukert BP. Effects of nutritional supplementation on bone mineral status of children with rheumatic diseases receiving corticosteroid therapy. *J Rheumatol* 1993;21:530-5.
- [107] Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early Rheumatoid Arthritis. *Arch Intern Med.* 2005;165:1293-7.
- [108] Munns CFJ, Cowell CT. Prevention and treatment of osteoporosis in chronically ill children. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005;5(3):262-72.
- [109] Häussler B, Gothe H, Mangiapane S, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. Ergebnisse der BoneEVA-Studie. *Deutsches Ärzteblatt* 2006;103(39):2120-6.
- [110] Farahmand P, Ringe JD. Osteoporose- Diagnostische und therapeutische Strategien. *CME* 2006;3(3):11-23.
- [111] Häkkinen A, Sokka T, Kautiainen H et al.. Sustained maintenance of exercise induced muscle strength gains and normal BMD in patients with early rheumatoid arthritis: a 5 year follow up. *Ann Rheum Dis* 2004;63:910-16

[112] Singh-Grewal D, Wrigth V, Bar-Or O, Feldman BM. Pilot study of fitness training and exercise testing in polyarticular childhood arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;55:364-72

Selbständigkeitserklärung

„Ich, Maren Arndt, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Frakturprävalenz bei Kindern und Jugendlichen mit Juveniler Idiopathischer Arthritis und anderen rheumatischen Erkrankungen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationen

Arndt M, Biedermann T, Minden K, Bock O. Frakturprävalenz von Kindern mit Juveniler Idiopathischer Arthritis. 15. Tagung der AG für Kinder- und Jugendrheumatologie, Dresden; 2005.

Danksagung

Die wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit leitete Herr Prof. Dr. med. D. Felsenberg. Mein besonderer Dank gilt ihm für die Überlassung des Dissertationsthemas, seine umfangreichen und detaillierten fachlichen Hinweise, die die Vollendung dieser Arbeit ermöglichten.

Herrn Dr. O. Bock möchte ich vielmals für die hilfsbereite Betreuung danken. Durch seine vielfältigen fachlichen Anregungen und Ideen hat er maßgeblich am Zustandekommen dieser Arbeit mitgewirkt.

Mein Dank gilt außerdem in besonderer Weise den pädiatrischen Kollegen der II. Kinderklinik des Helios-Klinikums Berlin Buch, insbesondere Herrn Dr. T. Biedermann und Frau Dr. K. Minden, die mir stets hilfreich bei der Datenerfassung und Erörterung des Themas zur Seite standen.

Frau D. Huscher als Mitarbeiterin des Deutschen Rheumaforschungszentrums bin ich ebenfalls zu großem Dank verpflichtet. Ihre kompetente und aufopferungsvolle Hilfeleistung ermöglichte die Lösung statistischer Probleme.

Herzlich danken möchte ich meiner Familie für die verständnisvolle Unterstützung und die zahlreichen Aufmunterungen, dank derer diese Arbeit fertig gestellt wurde.