

**Aus dem Deutschen Rheumaforschungszentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Bestimmung von Prädiktoren für das Outcome der
juvenilen idiopathischen Arthritis**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anja Fröhlich

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. A. Zink

2. Prof. Dr. med. G. Horneff

3. Prof. Dr. med. habil. M. Borte

Datum der Promotion: 30.11.2012

Inhalt

1	<u>Einleitung</u>	S.9
1.1	Definition der juvenilen idiopathischen Arthritis	S.9
1.2	Klassifikation	S.9
1.3	Uveits bei der JIA	S.11
1.4	Häufigkeit der JIA	S.12
1.5	Genetischer Hintergrund und Pathogenese der JIA	S.13
1.5.1.1	Bedeutung des MHC-Komplexes bei der JIA	S.15
1.5.1.2	Bedeutung der Zytokine bei der JIA	S.16
1.6	Prognose der JIA	S.17
1.7	Bekannte Prädiktoren für das Outcome der JIA	S.19
1.7.1	Klinische Faktoren und Laborparameter	S.19
1.7.2	Genetische Faktoren	S.19
1.7.2.1	HLA	S.19
1.7.2.2	Zytokine	S.20
1.8	Motivation und Aufgabenstellung	S.21
2	<u>Material und Methoden</u>	S.22
2.1	Patientenkohorte und Studienablauf	S.22
2.2	Erfassungsinstrumente	S.23
2.2.1	Klassifikationskriterien	S.23
2.2.2	Steinbrocker Funktionsstatus	S.23
2.2.3	Health Assessment Questionnaire (Deutsche Version)	S.24
2.2.4	Remissionskriterien nach Pinals	S.25
2.3	Laborparameter	S.26
2.4	HLA- und Zytokintypisierung	S.26
2.5	Statistik	S.27

3	Ergebnisse	S.29
3.1	Patientenkohorte	S.29
3.2	Dropout-Analyse	S.30
3.3	Beschreibung der Patientenkohorte zu Betreuungsbeginn	S.30
3.3.1	Patientencharakteristika zu Betreuungsbeginn	S.30
3.3.2	Gelenkbefall zu Betreuungsbeginn	S.31
3.3.3	Steinbrocker Funktionsstatus zu Betreuungsbeginn	S.32
3.3.4	Uveitis zu Betreuungsbeginn	S.33
3.3.5	Laborbefunde zu Betreuungsbeginn	S.33
3.4	Beschreibung der Patientenkohorte zum Follow-Up	S.34
3.4.1	Patientencharakteristika zum Follow-Up	S.34
3.4.2	Aktive Arthritis zum Follow-Up	S.35
3.4.3	Schmerzende und geschwollene Gelenke zum Follow-Up	S.35
3.4.4	Bewegungseingeschränkte Gelenke zum Follow-Up	S.36
3.4.5	Gelenkbefall im Krankheitsverlauf	S.37
3.4.6	Uveitis	S.37
3.4.7	Medikamentöse Therapie zum Follow-Up	S.38
3.4.8	Beurteilung der Krankheitsaktivität aus Sicht des Arztes	S.38
3.4.9	Beurteilung des körperlichen Funktionsstatus aus Sicht des Arztes	S.39
3.4.10	Beurteilung des körperlichen Funktionsstatus aus Sicht des Patienten	S.40
3.4.11	Labor zum Follow-Up	S.41
3.4.12	Häufigkeit der HLA-Polymorphismen	S.42
3.4.13	Häufigkeit der Zytokin-Polymorphismen	S.45
3.5	Prädiktoren	S.47
3.5.1	Prädiktoren für Krankheitsaktivität	S.48
3.5.1.1	Klinische Parameter	S.48
3.5.1.2	Laborparameter	S.51
3.5.1.3	HLA-Polymorphismen	S.52
3.5.1.4	Zytokin-Polymorphismen	S.54
3.5.1.5	Logistische Regression	S.54
3.5.2	Prädiktoren für den körperlichen Funktionsstatus	S.55

3.5.2.1	Klinische Parameter	S.55
3.5.2.2	Laborparameter	S.57
3.5.2.3	HLA-Polymorphismen	S.59
3.5.2.4	Zytokin-Polymorphismen	S.59
3.5.2.5	Logistische Regression	S.60
3.5.3	Prädiktoren für die Uveitis	S.61
3.5.3.1	Klinische Parameter	S.61
3.5.3.2	Laborparameter	S.62
3.5.3.3	HLA-Polymorphismen	S.63
3.5.3.4	Zytokin-Polymorphismen	S.64
3.5.3.5	Logistische Regression	S.64

4 Diskussion S.66

4.1	Prädiktoren für Krankheitsaktivität und körperlichen Funktionsstatus	S.67
4.1.1	Klinische Merkmale	S.67
4.1.1.1	Subtyp	S.67
4.1.1.2	Geschlecht	S.69
4.1.1.3	Erkrankungsalter	S.70
4.1.1.4	Erstvorstellung beim Kinderrheumatologen	S.70
4.1.1.5	Initialer Gelenkbefall	S.71
4.1.2	Laborparameter	S.73
4.1.3	Genetische Marker	S.74
4.1.3.1	HLA-Polymorphismen	S.74
4.1.3.2	Zytokin-Polymorphismen	S.76
4.2	Prädiktoren für die Uveitis	S.82
4.2.1	Klinische Merkmale und Laborparameter	S.83
4.2.1.1	Subtyp	S.83
4.2.1.2	Geschlecht	S.83
4.2.1.3	Erkrankungsalter	S.84
4.2.1.4	Erstvorstellung beim Kinderrheumatologen	S.84
4.2.1.5	Initialer Gelenkbefall	S.84

4.2.1.6	Labor	S.85
4.2.2	Genetische Marker	S.85
4.2.2.1	HLA-Polymorphismen	S.85
4.2.2.2	Zytokin-Polymorphismen	S.86
4.3	Abschließende Fehlerdiskussion	S.87
5	<u>Zusammenfassung</u>	S.89
6	<u>Literaturverzeichnis</u>	S.91
7	<u>Danksagung</u>	S.107
8	<u>Lebenslauf</u>	S.108

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
ANA	Antinukleäre Antikörper
And. Arthr.	Andere Arthritis
BB	Blutbild
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CRP	C-reaktives Protein
d.h.	das heißt
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DRFZ	Deutsches Rheumaforschungszentrum
EAA	Enthesitis-assoziierte Arthritis
ges.	gesamt
HAQ	Health Assessment Questionnaire
Hk	Hämatokrit
HLA	Human Leukocyte Antigen
Hrsg.	Herausgeber
Ig	Immunglobulin
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
JSpA	Juvenile Spondylarthritis
k.A.	keine Angabe
LJ	Lebensjahr
MHC	Major Histocompatibility Complex
mind.	mindestens
n	Anzahl
NRS	Numerische Rating Skala
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PA	Polyarthritis
PA neg	seronegative Polyarthritis

PA pos	seropositive Polyarthritits
part.	partiell
PSO	Psoriasisarthritis
Rf	Rheumafaktor
s.o.	siehe oben
sog.	So genannte
SSO	Sequence Specific Oligonucleotide Typing
SSP	Sequence Specific Primer Typing
s.u.	siehe unten
Syst. Arthr.	Systemische Arthritis
Tab.	Tabelle
unvollst.	unvollständig
u/o	und/oder
USA	United States of America
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z.T.	zum Teil

1 Einleitung

1.1 Definition der juvenilen idiopathischen Arthritis

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) stellt ein heterogenes Krankheitsbild bei Kindern und Jugendlichen dar, das durch eine Entzündung eines oder mehrerer Gelenke mit einer Mindestdauer von 6 Wochen und unklarer Ätiologie gekennzeichnet ist. Die Diagnose JIA setzt voraus, dass andere mit einer Gelenkentzündung einhergehende Erkrankungen (z.B. Trauma, Infektion, Tumorerkrankung) ausgeschlossen sind. Das Erkrankungsalter liegt definitionsgemäß vor Vollendung des 16. Lebensjahres.

Kriterien für die Definition einer Gelenkentzündung (= Arthritis) sind Schwellung und/oder Bewegungseinschränkung mit Schmerzen eines Gelenks.

Innerhalb der JIA gibt es verschiedene Erkrankungsformen (Subtypen), die sich in ihren klinischen Merkmalen und Krankheitsverläufen voneinander unterscheiden. Die Subtypen weisen einen unterschiedlichen genetischen Hintergrund auf, womit sie sich nicht nur untereinander, sondern auch von der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenenalters abgrenzen. Die Zuordnung zu einer bestimmten Subgruppe der JIA erfolgt unter Berücksichtigung klinischer und laborchemischer Befunde nach den ersten 6 Erkrankungsmonaten.

1.2 Klassifikation

Die JIA stellt sich klinisch in sehr unterschiedlichen Ausprägungsformen und Befallsmustern dar. Bis heute ist die Ätiopathogenese unklar. Eine Klassifikation der Erkrankung bzw. ihrer Subtypen ist notwendig, weil es keinen krankheitskennzeichnenden Befund bzw. diagnostischen Standardtest gibt. Im Laufe der Jahre wurden verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt, die eine Vereinheitlichung der Terminologie möglich machen sollten, so z.B. das ACR-Klassifikationssystem (American College of Rheumatology) und das EULAR-Klassifikationssystem (European League Against Rheumatism). Die Einteilung erfolgt heute international unter Anwendung der ILAR-Klassifikationskriterien (International League of Associations for Rheumatology). Da es auch mittels ILAR-Kriterien nicht

immer möglich ist, eine eindeutige Zuordnung eines Symptomenkomplexes zu einer Subgruppe zu erreichen, werden die nicht eindeutig klassifizierbaren Fälle in die Subgruppe „Andere Arthritis“ eingeteilt.

Zur Klassifizierung in ILAR-Kategorien müssen verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt werden. Die hier dargestellte Einteilung bezieht sich auf die 1997 in Südafrika beschlossenen Kriterien, weil diese den in dieser Studie durchgeführten Untersuchungen zugrunde liegen (Petty et al.1998). Seitdem ist die Klassifikation erneut überarbeitet worden.

Systemische Arthritis (Syst. Arthr.):

Arthritis und intermittierendes Fieber bis 39°C und darüber über mindestens 14 Tage und mindestens eines der folgenden Kriterien: flüchtiger Hautausschlag, generalisierte Lymphknotenschwellung, Hepato- oder Splenomegalie, Serositis.

Oligoarthritis (OA):

Arthritis von 1-4 Gelenken innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate; bleibt es bei 1-4 betroffenen Gelenken im Krankheitsverlauf, spricht man von *persistierender Oligoarthritis*, kommt es nach den ersten 6 Monaten Erkrankungsdauer im Verlauf zu mehr als 4 betroffenen Gelenken, bezeichnet man diesen Subtyp als *erweiterte (extended) Oligoarthritis*.

Ausschlusskriterien: 1, 2, 3, 4, 5 (s.u.).

Rheumafaktor-negative Polyarthritis (PA neg, seronegative PA):

Arthritis von mehr als 4 Gelenken innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate und kein laborchemischer Nachweis von Rheumafaktoren.

Ausschlusskriterien: 4, 5.

Rheumafaktor-positive Polyarthritis (PA pos, seropositive PA):

Arthritis von mehr als 4 Gelenken innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate und laborchemischer Nachweis von Rheumafaktoren (2 x im Abstand von 3 Monaten).

Ausschlusskriterium: 5.

Psoriasisarthritis (PSO):

Arthritis und Vorliegen einer Psoriasis der Haut oder Arthritis und Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Symptome: Daktylitis, psoriatische Nagelveränderungen, Psoriasis bei einem Verwandten ersten Grades.

Ausschlusskriterien: 4, 5.

Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA):

Arthritis und Enthesitis, d.h., Entzündung am Knochenansatz von Sehnen, Bändern, Gelenkkapseln oder Faszien oder Arthritis oder Enthesitis und mindestens zwei der folgenden Kriterien: Druckschmerz über den Iliosakralgelenken und/oder entzündlicher Rückenschmerz lumbosakral, HLA-B27-Nachweis, HLA-B27-assoziierte Erkrankung bei einem Angehörigen 1. oder 2. Grades, männliches Geschlecht mit Erkrankungsbeginn > 8 Jahren, akute anteriore Uveitis.

Ausschlusskriterien: 1, 5.

Andere Arthritis (And. Arthr.):

Arthritis, die keiner oder mehr als einer Kategorie zugeordnet werden kann.

Ausschlusskriterien

1. Hautärztlich bestätigte Psoriasis bei einem Angehörigen 1. oder 2. Grades
2. Arthritis bei einem HLA-B27-positiven Jungen mit Erkrankungsalter > 8 Jahre
3. HLA-B27-assoziierte Erkrankung (Sacroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, ankylosierende Spondylitis, anteriore Uveitis) bei einem Angehörigen 1. oder 2. Grades
4. IgM-Rheumafaktor-Nachweis
5. Zeichen der systemischen Arthritis

1.3 Uveitis bei der JIA

Bei der anterioren Uveitis (Synonym: Iridozyklitis), einer Entzündung der vorderen Augenabschnitte, handelt es sich um eine häufige extraartikuläre Manifestation der JIA. Während es auch Uveitiden infektiöser und „idiopathischer“ Genese gibt, ist die JIA die am häufigsten zu einer Uveitis führende Systemerkrankung. Etwa 13% der JIA-

Patienten entwickeln diese folgenschwere Form der Augenentzündung im Verlauf ihrer Erkrankung. 90% der JIA-Patienten mit Uveitis entwickeln sie innerhalb der ersten 4 Jahre nach Ausbruch der Arthritis (Bolt et al. 2008, Grassi et al. 2007).

Das Auftreten einer Uveitis ist gefürchtet, denn sie birgt auch heute noch ein hohes Risiko für Komplikationen mit resultierendem Visusverlust. Folgeschäden umfassen z.B. Katarakt, Glaukom, Bandkeratopathien und Synechien und werden in ca. 25 – 50% der Fälle beobachtet. Klinisch ist die Uveitis in der Regel bei der OA und der seronegativen PA symptomlos („weißes Auge“, keinerlei Beschwerden), was eine rechtzeitige Diagnose und Therapie häufig erschwert. Demgegenüber äußert sie sich bei EAA-Patienten mit Symptomen wie Rötung der Bindehaut, Schmerzen und Lichtscheu.

Die Prognose der Uveitis ist noch immer als eher schlecht zu beurteilen, auch wenn die Häufigkeit von Komplikationen aufgrund der zunehmend aggressiveren Therapie zurückgegangen ist. Bekannte Risikofaktoren sind der ILAR-Subtyp (bis zu 80% der JIA-Patienten mit Uveitis haben eine OA), ein Arthritisbeginn vor dem 4. Lebensjahr und ANA-Positivität (Heiligenhaus 2007).

Um Patienten mit hohem Uveitis-Risiko noch besser früh zu erkennen und dementsprechend risikoadaptierten Kontrolluntersuchungen zuzuführen, sowie rechtzeitig und adäquat therapeutisch eingreifen zu können, ist es notwendig, weitere Prädiktoren zu finden. Neben klinischen Parametern sind hierbei auch genetische Faktoren, wie HLA-Polymorphismen und Zytokin-Polymorphismen interessant. In dem Wissen, dass TNF- α bei Entzündungsreaktionen von vielen Zellen des Immunsystems freigesetzt wird und zudem weitere Entzündungszellen und –mediatoren sowie die Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen induziert, kommen in jüngster Zeit bereits TNF- α -Inhibitoren bei der therapierefraktären Uveitis zum Einsatz, deren Wirksamkeit in Studien überprüft wird. Wären beim Patienten evtl. „Hochrisikopolymorphismen“ bekannt, könnte früher aggressiv behandelt werden. Bisläng ist die Studienlage zur Assoziation von TNF- α - und anderen Zytokin-Polymorphismen mit dem Auftreten der Uveitis bzw. von Polymorphismen mit prädiktivem Wert für deren Verlauf jedoch spärlich.

1.4 Häufigkeit der JIA

Innerhalb der Gruppe der chronischen, entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ist die JIA, das „Gelenkrheuma“, die häufigste Erkrankung im Kindes- und Jugendalter.

In Europa ist von einer Inzidenz von etwa 10 pro 100 000 Kinder < 16 Jahren pro Jahr sowie einer Prävalenz von 100 pro 100 000 auszugehen (Manners, Bowyer 2002, Oen 2000, Oen, Cheang 1996). In Deutschland gibt es etwa 1400 Neuerkrankungsfälle der JIA jährlich und insgesamt etwa 14 000 betroffene Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren (Minden 2007). Die Angaben zu Inzidenz und Prävalenz schwanken je nach Studie erheblich. Dies liegt zum einen in der Art der Erhebung begründet, hat aber zudem ethnische bzw. geografische Ursachen. In Asien ist die JIA seltener zu finden als in Nordamerika und Europa. Innerhalb Europas gibt es ein Nord-Süd-Gefälle mit einer Häufung des Auftretens in den skandinavischen Ländern. Auch bei Betrachtung der Subgruppen der JIA ist ein regional unterschiedliches Verteilungsmuster in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens zu beobachten. Die häufigste Form der JIA in Europa ist die OA, von der ca. 50% der Patienten zu Beginn der Erkrankung betroffen sind. In anderen Bevölkerungsgruppen, wie Afrikanern, Asiaten und nordamerikanischen Ureinwohnern ist hingegen die PA die häufiger auftretende Unterform der JIA (Glass, Giannini 1999, Oen 2000). Diese ethnischen Unterschiede unterstreichen die Existenz einer genetischen Prädisposition für die Erkrankung.

Abgesehen von der EAA, die beim männlichen Geschlecht häufiger auftritt und der systemischen Arthritis mit einer ausgeglichenen Geschlechterverteilung, handelt es sich bei der JIA um eine mädchenwendige Erkrankung (Oen et al. 2002, Flato et al. 2006, Glass, Giannini 1999). Die OA und die seronegative PA betreffen eher das Kleinkind- und Vorschulalter während die EAA und die seropositive PA eher im späteren Kindesalter (> 8 Jahre) auftreten (Adib et al. 2008).

1.5 Genetischer Hintergrund und Pathogenese der JIA

Pathogenetisch ist die JIA eine Autoimmunerkrankung (Ausnahme: systemische Form der JIA). Der gängigen Theorie zufolge kommt eine Autoimmunkrankheit auf dem Boden einer genetischen Prädisposition durch Kontakt mit auslösenden Umweltfaktoren zum Ausbruch, wobei der genaue Entstehungsweg noch unbekannt ist.

Die Annahme äußerer Auslöser wird u.a. durch die Beobachtung gestützt, dass es saisonale bzw. jahrgangsabhängige Erkrankungsgipfel gibt (Kaipiainen-Seppänen, Savolainen 2001, Oen et al. 1995). In Bezug auf die JIA sind hieraus resultierend beispielsweise Infektionen mit Influenza A und Mykoplasmen als auslösende Umweltfaktoren angeschuldete worden (Kaipiainen-Seppänen, Savolainen 2001,

Pritchard et al. 1988). Auch der sozioökonomische Status und die Anzahl an Geschwisterkindern sowie ein mütterlicher Nikotinabusus in der Schwangerschaft werden als auslösende Faktoren diskutiert (Jaakkola et al. 2005, Nielsen et al. 1999).

Hinweise für eine der JIA zugrunde liegende genetische Prädisposition ergeben sich u.a. aus Zwillings- und Geschwisterstudien. Einer finnischen Studie zufolge, in der das Risiko für Geschwisterkinder, an der JIA zu erkranken, untersucht wurde, betrug die Konkordanzrate für eineiige Zwillinge 25% (Savolainen et al. 2000). Gleichgeschlechtliche Zwillingspärchen zeigen hinsichtlich Erkrankungsbeginn, Subtyp, Anzahl der betroffenen Gelenke und Verlauf der JIA gute Übereinstimmungen. Im Mittel differieren sie im Alter bei Erkrankungsausbruch mit wenigen Monaten. Hinsichtlich des Subtyps zu Beginn der Erkrankung und im Krankheitsverlauf gibt es hohe Konkordanzraten bis 100% (Pralhad et al. 2000). Bei Nicht-Zwillings-Geschwistern gibt es größere Unterschiede hinsichtlich des Ausbruchs der Erkrankung. Das Alter bei Erkrankungsbeginn unterscheidet sich Literaturangaben zufolge im Durchschnitt um 2,8 Jahre. Bezüglich des Subtyps der Erkrankung weisen sie ebenfalls große Ähnlichkeit auf mit Konkordanzraten von 76% (Moroldo et al. 1997). Die höheren Übereinstimmungen in den Erkrankungsmerkmalen bei eineiigen Zwillingen gegenüber Nicht-Zwillings-Geschwistern sprechen für eine genetische Komponente in der Pathogenese der JIA (Pralhad et al. 2000).

Ein weiteres Indiz für die Bedeutung der Genetik bei der Entstehung der JIA ist die Tatsache, dass es bei JIA-Patienten bzw. in deren Familien eine höhere Prävalenz weiterer Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ I, Zöliakie oder Autoimmunthyreoiditiden gibt. Dementsprechend sind Genpolymorphismen, die mit der JIA assoziiert sind, auch bei Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen gefunden worden (Pralhad, Glass 2008).

Auf immunologischer Ebene haben die Erkenntnisse der letzten Jahre dazu geführt, dass sich ein zunehmend detaillierteres Bild der bei der JIA beteiligten pathogenetischen Mechanismen erkennen lässt. Wesentlicher Aspekt der Autoimmunerkrankung ist der Verlust der körpereigenen Selbst-Toleranz, also der Fähigkeit des eigenen Immunsystems zu erkennen, welche Antigene fremd und welche körpereigen sind. Bei der JIA geht man davon aus, dass es sich um eine T-Zell-vermittelte Autoimmunreaktion handelt. Auslöser für diese T-Zell-Aktivierung ist die Präsentation eines Peptids über den Major-Histocompatibility-Complex (MHC) antigenpräsentierender Zellen. Bei gesunden Menschen würde durch diesen

Mechanismus keine Autoimmunreaktion ausgelöst werden (Dannecker, Wagner 2007). Eine zusätzliche Rolle in der Ausprägung der Autoimmunreaktion spielen u.a. Zytokin- bzw. Zytokinrezeptor-Polymorphismen.

Die systemische Arthritis bildet als einziger Subtyp pathogenetisch eine Ausnahme: Im Gegensatz zu den anderen Verlaufsformen der JIA kommt es hier zu einer antigenunabhängigen, überschießenden Aktivierung des angeborenen Abwehrsystems. Die Immunreaktion wird dabei durch Granulozyten, Monozyten und Makrophagen unter Mitwirkung proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-6, IL-18 und TNF- α vermittelt.

1.5.1.1 Bedeutung des MHC-Komplexes bei der JIA

Von besonderem Interesse sind genetische Untersuchungen, die sich auf den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Polymorphismen bestimmter Oberflächenantigene der an immunologischen Abläufen beteiligten Zellen und der Erkrankung beziehen. Bei diesen Oberflächenantigenen handelt es sich um die MHC-Proteine (oder auch Human Leukocyte Antigen, HLA) und zwar neben wenigen bedeutsamen MHC-Klasse-I-Proteinen (HLA-A, -B, -C), wie beispielsweise HLA-A2 und -B27, v.a. um die MHC-Klasse-II-Proteine (HLA-DR, -DP, -DQ). Diese Bindungsproteine präsentieren den an der Immunreaktion beteiligten Zellen, u. a. T-Zellen, Antigene. Ist diese Präsentation z.B. aufgrund von Polymorphismen des MHC-Komplexes verändert, so kann dies zu einer abweichenden Immunreaktion führen, eben einer Autoimmunreaktion. Hierbei könnte auch ein mangelndes „Aussortieren“ von durch „fehlerhafte“ Präsentation von Antigenen über den MHC-Komplex aktivierten T-Lymphozyten eine Rolle spielen (Haas et al. 1991). MHC und HLA können synonym verwendet werden.

Die MHC-Klasse-II-Proteine folgender Gene werden u.a. mit der JIA in Verbindung gebracht; sie liegen auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 (Forre, Smerdel 2002):

- DRB1
- DQA1
- DQB1
- DPB1

Die HLA-Region ist bei JIA-Patienten bisher am besten untersucht. Es konnten zahlreiche Assoziationen von bestimmten HLA-Polymorphismen mit den Subgruppen der JIA gefunden werden, wobei es neben HLA-Polymorphismen, die die Empfänglichkeit (Suszeptibilität) für die Erkrankung erhöhen auch Polymorphismen gibt, die sich protektiv auswirken (Tab.39). Im Folgenden seien hierzu einige Beispiele aus der Literatur genannt:

DRB1*08 ist häufig mit der JIA assoziiert (Flato et al. 2006, Runstadler et al. 2003, Thomson et al 2002, Forre, Smerdel 2002). Subgruppenspezifisch ergeben sich weitere Assoziationen, wobei die OA am besten untersucht ist: Ein MHC-Klasse-I-Allel, das HLA-A2 wurde gehäuft bei der frühkindlichen OA gefunden (Ekkehard, Scholz 1998, Oen et al. 1982). Weitere Assoziationen entstammen den HLA-Regionen DR/DQ (DRB1*08, *11, *1301) und DP (DPB1*0201). DRB1*01 und DRB1*08 fanden sich gehäuft bei der prognostisch ungünstigen polyartikulären Verlaufsform der OA, während sich DRB1*04 und *07 hinsichtlich der OA protektiv auswirken (Forre, Smerdel, 2002).

DPB1*0301 und DRB1*08 treten häufiger bei der seronegativen PA auf, während die seropositive PA im Gegensatz zu den anderen Subtypen mit DRB1*04 assoziiert ist. Diese Assoziation stützt die Annahme, dass es sich bei diesem Subtypen um die juvenile Form der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen handelt (Pralhad, Glass 2008, Forre, Smerdel 2002, Glass, Giannini 1999). Die EAA ist eine mit HLA-B27 assoziierte Erkrankung mit Allel-Frequenzen bei den Patienten von 60-90%. Eine weitere bekannte Assoziation ist die mit DRB1*01, während DPB1*02 bei der EAA seltener auftritt, also als protektiver Faktor gewertet wird (Flato et al. 2006, Burgos-Vargas 2002, Thomson et al. 2002).

Die Erfassung des genetischen Hintergrundes der JIA ist aufgrund seiner Vielschichtigkeit schwierig. Allein das HLA-System ist hochkomplex. Dem HLA-DR-Genlocus werden 17% des genetischen Risikos für die Entstehung einer JIA zugeschrieben (Pralhad et al. 2000). Darüberhinaus existieren weitere (Non-HLA-) Gene, die pathogenetisch eine Rolle spielen. Hierzu gehören neben Genen wie dem PTPN22 auch Zytokinpolymorphismen.

1.5.1.2 Bedeutung der Zytokine bei der JIA

Zytokine sind als Botenstoffe für die Signalübertragung zwischen Zellen verantwortlich. Sie ermöglichen die Einleitung und Unterhaltung einer immunologischen bzw.

autoimmunologischen Reaktion und haben einen Einfluss auf Krankheitsprozesse. Eine Variante im Zytokin-kodierenden Gen kann eine vermehrte oder verminderte Zytokin-Expression bewirken. Je nach „Aufgabe“ des Zytokins, also z. B. Entzündung oder Entzündungshemmung, resultieren aus dieser Über- oder Unterexpression entsprechende Auswirkungen auf den (autoimmunologischen) Krankheitsprozess. Dabei wäre nicht nur ein unabhängiger Einfluss eines Zytokin-Polymorphismus denkbar, sondern darüber hinaus auch eine risikosteigernde Verknüpfung mit dem Vorhandensein bestimmter HLA-Polymorphismen. In der Gelenkflüssigkeit und im Serum von Patienten mit JIA sind erhöhte Zytokin-Level gefunden worden (Lepore et al. 1994, Grom et al. 1996). Im Zusammenhang mit der JIA wurden dort z.B. das proinflammatorische Zytokin TNF- α und das antiinflammatorisch wirksame Zytokin IL-10 untersucht. Zytokine mit sowohl pro- als auch antiinflammatorischen Funktionen sind das TGF- β , IL-6 (mit Überwiegen der proinflammatorischen Komponente) und Interferon- γ .

Im Gegensatz zu den HLA-Polymorphismen gibt es weniger reproduzierbare Daten zu Assoziationen von Zytokin-Polymorphismen mit der JIA. Lediglich Polymorphismen im für TNF- α kodierenden Gen TNFA sowie IL-6- und IL-10-Polymorphismen waren in einzelnen Studien mit der JIA assoziiert (Pralhad, Glass 2008, Zeggini et al. 2002, Ozen et al. 2001, Date et al. 1999).

Da die Zytokine einen wesentlichen Bestandteil der inflammatorischen Reaktion darstellen, ist es wahrscheinlich, dass der Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten durch seine individuelle, genetisch determinierte Zytokinproduktion beeinflusst wird. Wären „Hochrisikopolymorphismen“ für einen schlechten Krankheitsverlauf bekannt, könnte durch entsprechend angepasste aggressive Therapie das Outcome der Patienten verbessert werden. Derzeit sind jedoch noch keine Zytokinpolymorphismen bekannt, die reproduzierbar als Prädiktoren für den Verlauf der Erkrankung eingesetzt werden können.

1.6 Prognose der JIA

Die Prognose der JIA hat sich in den letzten Jahren gebessert. Die Mortalitätsrate ist deutlich zurückgegangen. Vor 1980 lag die Letalität für Kinder mit JIA bei 4%, für Kinder mit systemischer Arthritis sogar bei 14% (Stoeber 1981). Hauptursachen für Todesfälle waren Komplikationen wie Infektionen und die Entwicklung einer Amyloidose. Dank der

verbesserten therapeutischen Optionen wurden in neueren Studien zur Langzeitprognose rheumatischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter keine Sterbefälle mehr verzeichnet. Die Langzeitmorbidity ist hingegen nach wie vor beträchtlich und somit prognosebestimmend. Neben der visusbedrohenden Uveitis und den direkten Arthritis-bedingten Folgeschäden wie Gelenkdestruktionen und Bewegungseinschränkungen, kommen erkrankungsbedingte Folgeerscheinungen wie die sowohl medikamentös als auch durch Bewegungsmangel verursachte Osteoporose oder die mit der lang anhaltenden Krankheitsdauer einhergehenden lokalen bzw. generellen Wachstumsstörungen hinzu (Minden et al. 2007). Die Teilnahme am sozialen bzw. beruflichen Leben ist im Vergleich zu altersgleichen Kontrollgruppen eher reduziert (Flato et al. 2002). Obwohl JIA-Patienten im Vergleich zu Kontrollen gleich qualifiziert sind, sind ihre Arbeitslosenraten höher (Flato et al. 2003 Oen 2002). Patienten mit JIA scheinen stärker seelisch belastet und in ihrem Selbstvertrauen beeinträchtigt als die Normalbevölkerung, wobei es auch Untersuchungen gibt, die dies nicht bestätigen können (Solari et al. 2008, Noll et al. 2000). Will man Aussagen zur Prognose treffen, geht es um die Beurteilung des allgemeinen Krankheitsstatus des Patienten, z.B. hinsichtlich Krankheitsaktivität und körperlicher Funktionsfähigkeit bzw. der Lebensqualität des Patienten im Alltag. Um das Outcome der Patienten messen zu können kommen Scores wie der HAQ bzw. CHAQ (Kindesalter) zur Bestimmung der Funktionsfähigkeit und Messinstrumente zur Bewertung der subjektiv empfundenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL, health-related quality of life) wie der SF-36 bzw. CHQ (Child health questionnaire) zum Einsatz.

Eine möglichst genaue Abschätzung der Prognose schon zu Beginn der Erkrankung hat eine hohe klinische Relevanz. Zum einen können Patienten und Eltern entsprechend gut aufgeklärt und beraten werden. Zum anderen würde das Wissen um einen schweren Verlauf der Erkrankung mit hohen zu erwartenden funktionellen Folgeschäden den Einsatz eines frühen, aggressiven Therapieregimes rechtfertigen. Derzeit gibt es vier für die JIA zugelassene Medikamente, deren Nebenwirkungsprofil gerade im Hinblick auf die Langzeitauswirkungen jedoch noch nicht endgültig abzuschätzen ist (Horneff et al. 2010). Die neuen therapeutischen Möglichkeiten verlangen somit nach besseren Prädiktoren, um eine risikoangepasste Therapie durchführen zu können.

1.7 Bekannte Prädiktoren für das Outcome der JIA

In verschiedenen Studien sind in den letzten Jahren Untersuchungen durchgeführt worden, die darauf abzielten, Prädiktoren für den Verlauf der Erkrankung zu finden. Im Folgenden werden diese kurz zusammengefasst. Nach wie vor fehlt es jedoch an reproduzierbaren Parametern, die den Verlauf der Erkrankung sicher vorhersagen können.

1.7.1 Klinische Faktoren und Laborparameter

Es konnte gezeigt werden, dass es bestimmte klinische Merkmale gibt, deren Vorhandensein bereits beim Erkrankungsbeginn einen schlechten Krankheitsverlauf vorhersagen. Am besten reproduzierbar ist der prädiktive Wert des Subtyps. Die systemische Arthritis und ein polyartikulärer Gelenkbefall zu Erkrankungsbeginn sind Prädiktoren für eine persistierende Krankheitsaktivität, ein polyartikulärer Verlauf ist hinweisend für spätere körperliche Funktionseinschränkungen (Adib et al. 2005). Haben OA-Patienten generell gesehen ein besseres Outcome als Patienten mit systemischer Arthritis oder PA, so trifft dies jedoch für die extended Form nicht zu, die je nach Studie bis zu 50% der OA-Patienten entwickeln. Auch EAA-Patienten haben gegenüber der OA ein schlechtes Outcome. Für beide Subgruppen existieren Studien, in denen der initiale Gelenkbefall und hohe Entzündungswerte am Erkrankungsbeginn als Prädiktoren für ein schlechtes Outcome gefunden werden konnten (Flato et al. 2006, Ravelli, Martini 2003, Guillaume et al. 2000). Weitere klinische und laborchemische Parameter wie beispielsweise das Geschlecht oder das Erkrankungsalter sowie der Nachweis von Rf oder ANA sind untersucht und vereinzelt als Prädiktoren nachgewiesen worden. Insgesamt sind die Ergebnisse jedoch wenig konsistent (Flato et al. 2006, Adib et al. 2005, Selvaag et al. 2005, Flato et al. 2003, Ravelli, Martini 2003).

1.7.2 Genetische Faktoren

1.7.2.1 HLA

Während Assoziationen von bestimmten HLA-Polymorphismen mit den Subtypen der JIA mittlerweile wiederholt untersucht und belegt wurden (Tab.39), sind Studien, die auf

das Auffinden von genetischen Faktoren mit prädiktivem Wert für den Verlauf der Erkrankung abzielen, rar. Die wenigen Ergebnisse zur prädiktiven Funktion einzelner HLA-Polymorphismen sollen im Folgenden kurz dargestellt werden:

DRB1*08 scheint ein Prädiktor für ein Persistieren der Erkrankung zu sein. B27 ist ein Prädiktor für erosive Veränderungen bzw. die Entwicklung einer Sakroiliitis (Flato et al. 2002 und 2003). DRB1*1101 ist ein Prädiktor für die Entwicklung einer Uveitis, während DRB1*0101 einen protektiven Faktor darstellt (Forre, Smerdel 2002). Bei der OA ist DRB1*01 als Prädiktor für erosive Veränderungen identifiziert worden (Flato et al. 2003). DPB1*02 schützt bei der EAA vor der Entwicklung einer Sakroiliitis, während DRB1*08 hier wie schon bei der JIA-Gesamtgruppe einen Prädiktor für eine ausbleibende Remission darstellt (Flato et al. 2006).

1.7.2.2 Zytokine

Bisher gibt es kaum Untersuchungen zum prädiktiven Wert von Zytokinpolymorphismen.

IL6 -174G/G hat sich als Prädiktor für Schmerz und TGF- β 1 Codon 25 G/G als Prädiktor für das Ausbleiben frühzeitiger radiologisch nachweisbarer Gelenkveränderungen erwiesen (Oen et al.2005). Das 173C-Allel des Macrophage migration inhibitory factor (MIF) scheint ein Prädiktor für ein schlechtes Ansprechen auf eine Therapie mit intraartikulären Steroiden bei OA-Patienten zu sein (Vivarelli et al. 2007).

Obwohl sie im Vergleich zu Kontrollgruppen nicht häufiger bei JIA-Patienten auftraten, zeigten die zuvor genannten Polymorphismen einen Einfluss auf das Outcome der Patienten. Hieraus wurde in früheren Studien abgeleitet, dass Zytokinpolymorphismen keine prädisponierenden Faktoren für die Entstehung der Erkrankung zu sein scheinen, wohl aber aufgrund der auf ihnen beruhenden vermehrten oder verminderten Sekretion für das Outcome bei JIA-Patienten Bedeutung haben. Sie könnten sich also als Verlaufsprädiktoren eignen. Da die Studienlage bisher begrenzt ist, wurden Auswertungen zu Zytokin-Polymorphismen bei der JIA in der vorliegenden Arbeit mit vorgenommen.

1.8 Motivation und Aufgabenstellung

Fast die Hälfte der Patienten mit JIA hat noch Beschwerden im Erwachsenenalter, einhergehend mit chronischer körperlicher Behinderung, psychosozialen Belastungen und erhöhter Mortalität (Sullivan 2007, Thomas et al. 2003). Zur Minimierung der Langzeitfolgen ist eine risikoadaptierte Therapie erforderlich.

Seit der Einführung der Biologika stehen Medikamente zur Verfügung, die einerseits großes therapeutisches Potential besitzen, andererseits jedoch noch nicht vollständig hinsichtlich unerwünschter Wirkungen abgeschätzt werden können. Das Auffinden von Prädiktoren für das Outcome wäre eine wichtige Entscheidungshilfe im therapeutischen Vorgehen. Folgende Fragestellungen liegen dieser Arbeit zugrunde:

- Lassen sich a) klinische, b) laborchemische, c) genetische Faktoren als Prädiktoren für das Outcome hinsichtlich Remission und Funktion der JIA in der hier untersuchten Kohorte identifizieren bzw. bestätigen?
- Gibt es Parameter, die sich als prädiktiv für das Auftreten einer Uveitis erweisen?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkohorte und Studienablauf

Die in dieser Arbeit erfolgten Berechnungen basieren auf der von Minden et al. in den Jahren 1998 bis 2001 durchgeführten Studie zur Langzeitprognose entzündlich-rheumatischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Die damals erhobenen Untersuchungsbefunde und Daten standen für die vorliegende Untersuchung zur Verfügung.

Im Besonderen sollte im Rahmen dieser Arbeit geprüft werden, ob es klinische, laborchemische und genetische Patientenmerkmale gibt, die als Prädiktoren für das Outcome nach durchschnittlich 16 Jahren Krankheitsdauer dienen können. Der Studienablauf bzw. die Erhebung der Daten sei im Folgenden kurz dargestellt:

Die Studie umfasste eine bevölkerungsbasierte Stichprobe aus Patienten mit JIA aus dem Gebiet der ehemaligen DDR. Aufgrund einer in der DDR bestehenden Überweisungspflicht für Kinder mit Verdacht auf eine rheumatologische Erkrankung an ein Fachzentrum ist davon auszugehen, dass fast jedes erkrankte Kind aus Berlin an der II. Kinderklinik für Kinder- und Jugendmedizin Berlin-Buch gesehen wurde, weil sich dort zum damaligen Zeitpunkt das größte kinderrheumatologische Spezialzentrum befand. Somit ist von einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe auszugehen. Die in den Jahren von 1978 bis 1988 an die II. Kinderklinik Berlin-Buch überwiesenen Patienten, die vor 1985 geboren worden waren und nach den ILAR-Kriterien eine JIA hatten, wurden anhand der archivierten Krankenakten ermittelt (n = 260). In dieser Gruppe waren alle in diesem Zeitraum neu erkrankten Berliner Kinder mit enthalten.

In den Erhebungsjahren 1998-2000 wurden die den hier dargestellten Untersuchungen zugrunde liegenden Daten erfasst. Sie wurden bei Jugendlichen und Erwachsenen erhoben, die zum Befragungszeitpunkt mind. 14 Jahre alt waren. Vor der Einbestellung in die Kinderklinik und am Untersuchungstag waren von den Patienten Fragebögen auszufüllen, die Fragen zum aktuellen Krankheitszustand, zu sozioökonomischen Aspekten inklusive beruflicher und Familiensituation, zur Abklärung depressiver Verstimmungen und zum Alltag mit der Erkrankung enthielten. Zusätzlich erfolgte die Durchführung eines standardisierten Interviews, in dem nochmals auf den aktuellen Krankheitszustand, Komplikationen und auf die bisher erfolgte Therapie

(medikamentöse, krankengymnastische und ergotherapeutische Behandlungen) eingegangen wurde.

Im Rahmen der ausführlichen krankheitsbezogenen medizinischen Untersuchung wurden die Bewegungsumfänge der Gelenke mittels der Neutral-Null-Methode erhoben. Im Anschluß wurde den Patienten Blut abgenommen, um Blutbild, CRP und BSG zur laborchemischen Überprüfung der Entzündungsaktivität zu bestimmen. Auch immunologische Parameter wie der ANA-Titer und der Rf sowie die Immunglobulinkonzentrationen wurden nochmals ermittelt. Mit dem Einverständnis der Patienten wurde auch Blut für genetische Analysen entnommen.

Die zum Erhebungszeitpunkt gewonnenen Daten wurden um die retrospektiv erhobenen Daten zum Erkrankungsbeginn und zur Krankheitsvorgeschichte ergänzt. Hierzu gehörten neben spezifischen Patientencharakteristika wie z.B. Alter und Geschlecht auch die im Verlauf befallenen Gelenke bzw. der Funktionsstatus zu Betreuungsbeginn.

2.2 Erfassungsinstrumente

2.2.1 Klassifikationskriterien

Als Erkrankungsbeginn wurde der Zeitpunkt definiert, an dem erstmals Gelenkbeschwerden bzw. systemische Beschwerden vom behandelnden Arzt/von der behandelnden Ärztin dokumentiert wurden. Bei Persistenz der Arthritis über sechs Wochen ohne bekannte Ursache, d.h. unter Ausschluss spezifischer Ursachen wie z.B. Infektionen, wurde die Erstdiagnose JIA gestellt. Nach einer Verlaufsbeobachtung von in der Regel sechs Monaten Krankheitsdauer erfolgte dann die Zuordnung zu einer Subklasse. In der zugrunde liegenden Studie wurden nachträglich die ILAR-Kriterien als heute allgemein anerkannte Klassifikationskriterien angewandt und konnten so bei den hier vorgelegten Untersuchungen Verwendung finden (Petty et al. 1998).

2.2.2 Steinbrocker Funktionsstatus

Als Erfassungsinstrument zur Beurteilung des körperlichen Zustands der Patienten am Betreuungsbeginn und zum Follow-Up fand der Steinbrocker Funktionstest (1949) Anwendung. Hierbei erfolgt eine Einteilung in 4 Klassen. Klasse I beinhaltet volle

Aktivität, d.h., der Patient ist vollständig in der Lage, alle Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen (Selbstpflege, berufliche und nichtberufliche Tätigkeiten). Befindet sich der Patient in Klasse II, so ist er trotz Behinderung oder Schmerzen oder eingeschränkter Mobilität in einem oder mehr Gelenken in der Lage zur Durchführung der üblichen Selbstpflege und beruflichen Aktivitäten. Hinsichtlich nicht beruflicher Tätigkeiten bestehen Einschränkungen. In der Klasse III sind sowohl die beruflichen als auch die nichtberuflichen Aktivitäten limitiert, Selbstpflegeaktivitäten jedoch noch uneingeschränkt möglich. Steinbrocker-Klasse-IV schließlich bedeutet, dass alle Aktivitäten des Alltags eingeschränkt sind, der Patient ist bettlägerig oder rollstuhlabhängig.

2.2.3 Health Assessment Questionnaire (Deutsche Version)

Der Health Assessment Questionnaire (HAQ) stellt das für die aktuelle Untersuchung entscheidende Erhebungsinstrument dar und wird deshalb ausführlicher erklärt.

Beim HAQ handelt es sich um einen Fragebogen zur Messung der funktionellen Behinderung eines Patienten. Er enthält Fragen zur subjektiven Einschätzung der körperlichen Funktionsfähigkeit. Zum Follow-Up wurde der HAQ bei den Patienten erhoben.

Es werden 8 Tätigkeitsbereiche des täglichen Lebens in Frageform behandelt. Diese können auf einer 4-stufigen Skala beantwortet werden. Innerhalb der Antwortkategorien gilt 0 = ohne jede Schwierigkeit, 1 = mit einigen Schwierigkeiten, 2 = mit großen Schwierigkeiten und 3 = nicht dazu in der Lage. Der höchste erreichte Wert bei den 2-3 Fragen zu jeder der 8 Einzelkategorien ergibt den Wert dieser Komponente. Bei Angabe von Hilfsmitteln oder der Hilfe anderer Personen bei Tätigkeiten der jeweiligen Kategorie wird der Wert auf 2 erhöht, wenn der Ausgangswert 0 oder 1 beträgt. Wäre der Endwert der Kategorie bereits 2 oder 3, erfolgt durch die Angabe von Hilfsmitteln oder Inanspruchnahme einer anderen Person keine weitere Erhöhung. Durch Addieren der Einzelkomponentenwerte und anschließende Division durch 8 (Anzahl der Tätigkeitsbereiche) erhält man den persönlichen HAQ-Wert des Patienten.

Ein Score von 0 bedeutet uneingeschränkte Funktionsfähigkeit, ein Score von 3 maximale Funktionseinschränkung (Lautenschläger et al. 1997).

Folgende Bereiche werden abgefragt:

1. Ankleiden und Körperpflege
2. Aufstehen
3. Essen und Trinken
4. Gehen
5. Hygiene
6. Erreichen von Gegenständen
7. Greifen
8. Andere Tätigkeiten

2.2.4 Remissionskriterien nach Pinals

Für die Festlegung der Remission wurden die Remissionskriterien nach Pinals et al. (1981) verwendet. Der Patient befand sich hiernach in Remission, wenn mindestens 5 der 6 Remissionskriterien vorlagen und zudem seit mind. 2 Monaten keine Rheumamedikamente mehr eingenommen wurden. Erweitert wurden die Pinals-Kriterien für diese Untersuchung insofern, dass kein entzündlicher Rückenschmerz vorliegen durfte und keine Uveitis. Eine partielle Remission lag vor, wenn die Remissionskriterien erfüllt waren, der Patient jedoch noch Medikamente einnahm.

Als Remissionskriterien gelten nach Pinals:

1. Morgensteifigkeit unter 15 min.
2. Keine Müdigkeit innerhalb von 6 Stunden nach dem Aufstehen
3. Keine Arthralgien
4. Kein Druck- oder Bewegungsschmerz der Gelenke
5. Keine weiche Schwellung der Gelenke oder Sehnenscheiden
6. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit < 20mm/h

Die Krankheitsaktivität aus Sicht des Arztes wurde anhand der Remissionskriterien nach Pinals bestimmt.

2.3 Laborparameter

Bei der Vorstellung in der II. Kinderklinik Berlin-Buch erfolgten bei den Patienten Blutentnahmen zur standardisierten Bestimmung der Laborparameter (BB, BSG, CRP, Immunglobuline, Eiweißelektrophorese, ANA, Rf). Die Laborwerte zum Erkrankungsbeginn wurden retrospektiv aus den Krankenakten erfasst. Die antinukleären Antikörper (ANA) wurden durch indirekte Immunfluoreszenz auf HEP-2-Zellen bestimmt, die Rheumafaktoren mittels kinetischer Nephelometrie ermittelt.

Dargestellt sind nur die für die weitere Analyse verwendeten und zuvor gruppierten Laborparameter mit den entsprechend gewählten Cutoff-Punkten (Tab.1).

Laborwert	Normwert	Erhöht bzw. erniedrigt
BSG (mm/h)	1-20	>20
CRP (mg/l)	0-10	>10
α 2-Globulin (g/l)	5-9	> 9
Hk (%)	30-40	< 30
Leukozytenzahl (Gpt/l)	4-12	> 12
Thrombozytenzahl (Gpt/l)	150-400	> 400
IgG (g/l)	8-15	> 15
ANA*	Negativ	positiv

Tab. 1:

Gewählte Referenzwerte für Laborparameter

* als positiv wurden Titer von \geq 1:160 gewählt

2.4 HLA- und Zytokintypisierung

Mit dem Ziel, genetische Analysen der Patienten durchzuführen, erfolgten zum Follow-Up nach Aufklärung und Einverständnis Blutentnahmen für anschließende Genotypisierungen. Es standen 191 Blutproben von Patienten mit JIA für die Genotypisierung zur Verfügung. Die Bestimmung von DRB1 erfolgte durch Dr. med. K. Minden. Die Genloci B27, DQA1, DQB1 und DPB1 und die Zytokinpolymorphismen wurden mit Unterstützung der Blutbank der Charite Berlin unter Leitung von Frau Dr. rer. nat. C. Schönemann bestimmt. Für die Laboranalysen fand die SSP-PCR-Methode Anwendung (Sequence Specific Primer Typing).

2.5 Statistik

Die Berechnungen wurden mit dem statistischen Computerprogramm SPSS NR. 15 (Statistical Package for the Social Sciences) durchgeführt. Die Häufigkeiten der HLA- und Zytokinpolymorphismen sowie die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mit EXCEL berechnet.

Hinsichtlich der für die aktuellen Berechnungen ausgenommenen Patienten wurde eine Drop-Out-Analyse vorgenommen. Geschlecht, Alter und Subtyp der Erkrankung wurden ermittelt und die prozentualen Häufigkeiten mit der Verteilung der Gesamtgruppe verglichen. Hierfür fanden der Chi-Quadrat-Test und der T-Test für den Mittelwertvergleich Anwendung.

Die Auswertung erfolgte zunächst deskriptiv, um einen Überblick über die zu analysierenden Daten zu bekommen. Hierzu wurden einfache Häufigkeitstabellen angewendet.

Assoziationen zwischen HLA- bzw. Zytokin-Häufigkeiten und JIA-Subgruppen wurden mit Hilfe von Konfidenzintervallvergleichen ermittelt. Lag die Häufigkeit des im Interesse stehenden Allels in der Bevölkerung außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls der errechneten Häufigkeit des Allels in der Patientengruppe, so wurde eine positive bzw. negative Assoziation angenommen. Als Bevölkerungsgruppe dienten bei den HLA-Bestimmungen gesunde Blutspender ($n = 14835$), bei den Zytokinen Referenzdaten für die kaukasische Normalbevölkerung von Cinek et al. 2004.

Als Outcomeparameter wurden Merkmale gewählt, die den Gesundheitszustand des Patienten zum Follow-Up beschreiben. Als Maß für die Krankheitsaktivität des Patienten zum Follow-Up diente das Merkmal „Remission“ (ja/nein), für den Grad der körperlichen Beeinträchtigung infolge der Erkrankung wählten wir den „HAQ“ (0/>0). Ein gesondertes Interesse bestand darin, Risikofaktoren für die Entwicklung einer Uveitis zu erkennen; dementsprechend wurde das Merkmal „Uveitis“ (ja/nein) als weiterer Outcomeparameter festgelegt.

Zur Identifizierung von klinischen, laborchemischen und genetischen Prädiktoren wurden die unten aufgeführten Merkmale der Patienten zu Betreuungsbeginn auf einen möglicherweise bestehenden Zusammenhang mit den oben beschriebenen Outcome-Parametern (Remission, HAQ, Uveitis) getestet (Tab. 2). Zunächst wurden bivariate Analysen durchgeführt, um aus den umfangreich vorliegenden Variablen diejenigen Merkmale herauszufiltern, die am wahrscheinlichsten einen Einfluss auf die

festgelegten Outcomeparameter haben. Hierfür wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Als signifikant galten Werte mit $p < 0,05$.

Im Anschluß erfolgte zur Sicherung die multivariate Testung mittels logistischer Regression. Geprüft wurde, ob sich die in der bivariaten Testung gefundenen Zusammenhänge bei Berücksichtigung weiterer Variablen auflösen bzw. bestätigen lassen, um somit klinische, laborchemische und genetische Prädiktoren für das Outcome der JIA zu bestimmen. Bei einer Odds Ratio von > 1 wurde ein erhöhtes Risiko für die untersuchten Merkmale angenommen, bei einer Odds Ratio < 1 ein erniedrigtes. Auch hier galten P-Werte von $< 0,05$ als signifikant.

Variable	Gruppierung
Dauer bis zum 1. Rheumatologenkontakt nach Beginn der Erkrankung	$\leq / > 6$ Monate
ILAR-Subtyp*	Syst. Arthr., OA, PA neg, EAA
Erkrankungsalter	$\leq / > 6$ Jahre
Geschlecht	weiblich/ männlich
Initialer Hand-, Hüft-, Sprung-, Kniegelenksbefall*	ja / nein
CRP, BSG	normal / pathologisch (erhöht)
Leukozyten, Thrombozyten, Hämatokrit*	normal / pathologisch (erhöht/erniedrigt)
ANA-Titer	normal / erhöht
Rheumafaktor	positiv / negativ
HLA- und Zytokinpolymorphismen*	positiv (spezifischer Typ vorhanden) / negativ (spezifischer Typ nicht vorhanden)

Tab. 2:

Gruppierung der Variablen für die bivariaten Analysen

*die Parameter wurden einzeln betrachtet

3 Ergebnisse

3.1 **Patientenkohorte**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 191 Patienten statistisch ausgewertet. Diese 191 Patienten entstammten einer bevölkerungsbasierten Stichprobe von Patienten mit JIA, die in den Jahren 1978 – 1988 aufgrund ihrer Erkrankung in der Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie Berlin-Buch behandelt wurden. Von den 260 rekrutierten Patienten konnten 191 für die Auswertungen berücksichtigt werden (Abb.1.). Dies entspricht 73,5% der Patienten.

Mindestalter für den Einschluss in die Studie war 14 Jahre, wobei die meisten Studienteilnehmer bereits das Erwachsenenalter erreicht hatten (Mittelwert 23 Jahre). Zum Erhebungszeitpunkt waren durchschnittlich 16,5 Jahre seit dem Erkrankungsausbruch vergangen (Follow-Up).

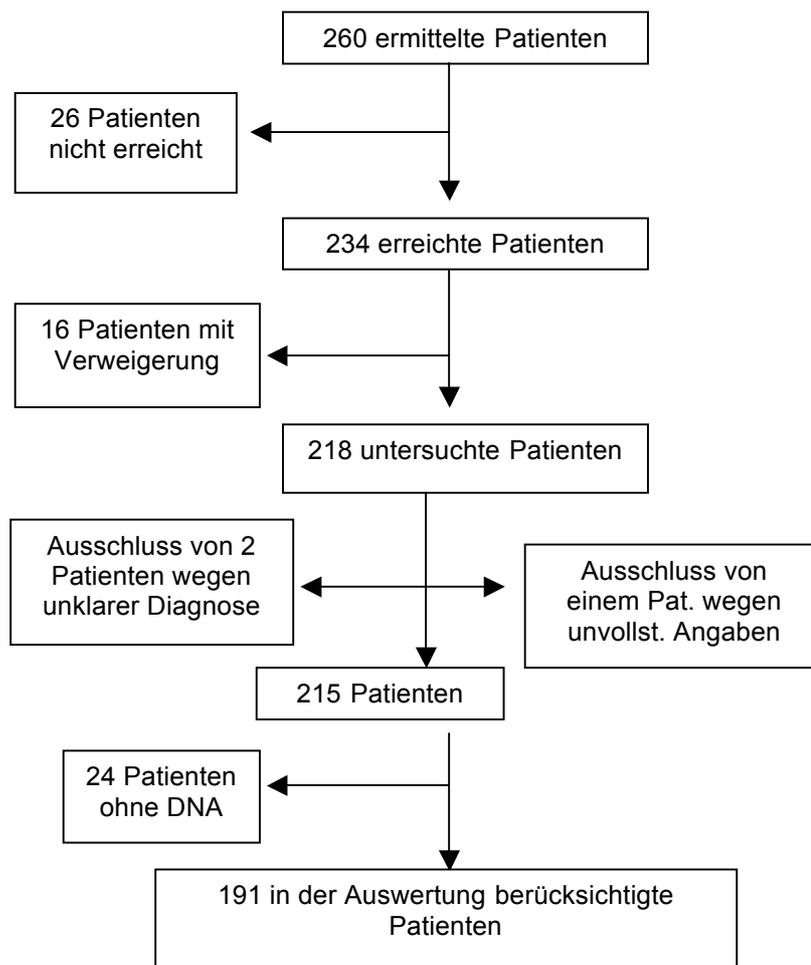


Abbildung 1: Erreichungsgrad der Patientenkohorte

3.2 Dropout-Analyse

Den aktuellen Untersuchungen lagen Ausgangsdaten aus der Studie von Minden et al. (2001) zur Langzeitprognose entzündlich-rheumatischer Krankheiten im Kindesalter zugrunde. Von den 260 potentiell für die Untersuchung zur Verfügung stehenden Patienten wurden für die jetzigen Berechnungen jene Patienten ausgenommen, die nicht erreichbar waren, nicht teilnehmen wollten oder keine klare Diagnose aufwiesen sowie die Patienten, für die keine DNA und damit keine Daten zu HLA- bzw. Zytokin-Polymorphismen vorlagen (n = 69). 35 Patienten (50,7%) waren männlichen, 34 (49,3%) weiblichen Geschlechts. Die Altersverteilung differierte nicht (im Mittel 23 Jahre alt). Hinsichtlich des Subtyps fanden sich unter den für die Untersuchung nicht zur Verfügung stehenden Patienten mehr OA-Fälle, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten um eine Selektion schwererer Fälle handelt

3.3 Beschreibung der Patientenkohorte zu Betreuungsbeginn

3.3.1 Patientencharakteristika zu Betreuungsbeginn

Etwas über die Hälfte der Patienten waren weiblichen Geschlechts (Tab. 3). Bei der OA und der seronegativen PA dominierten die Mädchen, während von der EAA häufiger die Jungen betroffen waren. Die Unterschiede waren signifikant (vgl. OA/EAA bzw. PANeg/EAA mit $p=0,01$ bzw. $< 0,01$). Bei der systemischen Arthritis zeigte sich keine Geschlechtsdifferenz. Die Patienten mit EAA erkrankten signifikant später als die Patienten mit OA ($p=0,01$). Im Durchschnitt wurden die Patienten 12 Monate nach Erkrankungsausbruch erstmals einem Rheumatologen vorgestellt, der Median lag allerdings bei 4 Monaten. 56% der Patienten sahen erstmals nach 4 Monaten Krankheitsdauer einen spezialisierten Fachkollegen. Etwa $\frac{1}{4}$ der Patienten wurde erstmals nach einem Jahr in rheumatologische Behandlung gegeben und ca. 15% der Patienten erst nach ca. 2 Jahren.

ILAR-Subgruppe	N	%	Weibl. (%)	Alter bei Erkrankung in Jahren (Median, Range)	Dauer bis 1. Rheumatol.-Kontakt in Monaten (Median, Range)
Syst. Arthr.	26	14	50	4 (0-15)	2,5 (0-90)
OA	77	40	61	4 (1-14)	4 (0-127)
PA pos.	3	2	100	12 (12-13)	4 (4-18)
PA neg	25	13	84	7 (1-12)	6,5 (1-66)
PSO	2	1	0	13,5 (12-15)	11 (3-19)
EAA	27	14	22	10 (4-14)	3 (0-72)
And. Arthr.	31	16	48	8 (1-15)	3 (0-106)
JIA gesamt	191	100	55	6 (0-15)	4 (0-127)

Tab. 3:

Charakteristika der Patienten zu Betreuungsbeginn

Syst. Arthr. = Systemische Arthritis, OA = Oligoarthritis, PA pos = rheumafaktorpositive Arthritis, PA neg = rheumafaktornegative Arthritis, PSO = Psoriasisarthritis, EAA = Enthesitis-assoziierte Arthritis, Andere = Andere Arthritis

3.3.2 Gelenkbefall zu Betreuungsbeginn

Von den 191 Patienten hatten, unabhängig von der Zuordnung zu den JIA-Kategorien, zu Betreuungsbeginn 134 (71%) einen oligoartikulären und 38 (20%) einen polyartikulären Gelenkbefall. 23% der Patienten wiesen initial einen Befall des Handgelenks auf, 7% des Hüftgelenks, 38% des Sprunggelenks und 57% des Kniegelenks. 12% der Patienten zeigten zu Erkrankungsbeginn einen solitären Kniegelenksbefall. Damit hatten insgesamt 81% der Patienten initial eine Arthritis mit Beteiligung von mindestens einem der zuvor genannten großen Gelenke.

Ein Teil der Patienten war bereits vor der Erstvorstellung in der Kinderklinik mit Glukokortikoiden behandelt worden, was u.a. erklärt, warum sich 9% der Patienten initial ohne aktives Gelenk präsentierten (s. Tab. 4).

ILAR-Subgruppe	Kein betroffenes Gelenk	1 - 4 betroffene Gelenke	> 4 betroffene Gelenke
Syst. Arthr.	6 (23)	12 (46)	8 (31)
OA*	5 (7)	68 (90)	3 (4)**
PA pos.*	0	1 (33)	1 (33)
PA neg.	1 (4)	6 (24)	18 (72)
PSO	0	2 (100)	0
EAA	2 (7)	23 (85)	2 (7)
And. Arthr.	3 (10)	22 (71)	6 (19)
JIA gesamt	17 (9)	134 (71)	38 (20)

Tab. 4:

Anzahl der betroffenen Gelenke n (%) bei Erstvorstellung in der Einrichtung (189 Patienten)

*zu 2 Patienten fehlen die Angaben

**Patienten mit extended OA, die erst nach > 6 Monaten in der Klinik gesehen wurden

3.3.3 Steinbrocker Funktionsstatus zu Betreuungsbeginn

Patienten mit PA hatten am häufigsten schwere Funktionseinschränkungen (Tab. 5). Patienten mit OA waren überwiegend unbeeinträchtigt bzw. leichtgradig funktionell beeinträchtigt. Im Gegensatz zur OA-Gruppe waren Patienten mit seronegativer PA häufiger funktionell schwer beeinträchtigt und fanden sich entsprechend häufiger in Steinbrocker-Klasse III (28 vs. 5%).

ILAR-Subgruppe	Klasse I	Klasse II	Klasse III	Klasse IV
Syst. Arthr.	11 (42)	12 (46)	2 (8)	1 (4)
OA	15 (20)	58 (75)	4 (5)	0
PA pos.	0	1 (33)	2 (67)	0
PA neg.	2 (8)	16 (64)	7 (28)	0
PSO	0	2 (100)	0	0
EAA	6 (22)	20 (74)	1 (4)	0
And. Arthr.	3 (10)	23 (74)	4 (13)	1 (3)
JIA ges.	37 (19)	132 (69)	20 (11)	2 (1)

Tab. 5:

Häufigkeit der Patienten Anzahl n (%) und Steinbrocker-Funktionsklassen zu Erkrankungsbeginn

3.3.4 Uveitis zu Betreuungsbeginn

Die Häufigkeit der Augenbeteiligung wurde bei der Erstvorstellung in der Klinik nicht erfasst, weil die Überweisung zur ophthalmologischen Untersuchung in der Regel erst durch den Kinderreumatologen erfolgte.

3.3.5 Laborbefunde zu Betreuungsbeginn

Insgesamt standen von gut 80% der Patienten u.a. BSG-, Hk-, CRP-, alpha-2-Globulin-, Leukozyten-, Gammaglobulin- und Thrombozytenwerte und von gut 50% der Patienten IgA-, IgG- und IgM-Werte zur Verfügung. ANA wurde innerhalb der ersten 6 Beobachtungsmonate bei fast allen Patienten bestimmt (99,5%). Ein Rheumafaktor wurde initial bei 6% der Patienten nachgewiesen (bei der seropositiven PA und der anderen Arthritis). Aufgrund der niedrigen Fallzahlen wurde der Rheumafaktor nicht in den Auswertungen berücksichtigt. Zusätzlich ist die OA-Gruppe dargestellt (Tab. 6).

Laborparameter	Anzahl vorhandener	Anzahl vorhandener
	Patientenwerte n (%)	Patientenwerte n (%)
	JIA-Gesamtgruppe	OA-Gruppe
BSG	156 (81,7)	66 (85,7)
Hk	157 (82,2)	66 (85,7)
CRP	156 (81,7)	66 (85,7)
Alpha-2-Globulin	155 (81,2)	65 (84,4)
Leukozyten	157 (82,2)	66 (85,7)
Thrombozyten	157 (82,2)	66 (85,7)
IgG	102 (53,4)	36 (46,8)
ANA	190 (99,5)	76 (98,7)

Tab. 6:

Laborwerte bei Erkrankungsbeginn

Von den Patienten, zu denen Daten vorlagen, hatten die Hälfte erhöhte CRP-Werte und über 2/3 erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeiten. Die Patienten, von denen Laborwerte fehlten, unterschieden sich bezüglich der Krankheitsaktivität und des körperlichen

Funktionszustandes zum Follow-Up nicht von den Patienten, von denen Laborwerte vorlagen (Tab. 7).

ILAR-Subgr.	BSG ↑	CRP ↑	α -2-Glob. ↑	Hk ↓	Leukozytose	Thrombozytose	IgG ↑	ANA +
Syst.	21	15	15	12	13	6	1	2
Arthr.	(95,5)	(71,4)	(68,2)	(54,5)	(59,1)	(27,3)	(6,3)	(7,7)
OA	43	29	24	17	2	5	8	45
	(65,2)	(43,9)	(36,9)	(25,8)	(3,0)	(7,6)	(22,2)	(59,2)
PA pos	1	2	1	1	0	0	0	1
	(50,0)	(100,0)	(50,0)	(50,0)				(33,3)
PA neg	11	11	8	4	2	1	4	8
	(64,7)	(64,7)	(47,1)	(23,5)	(11,8)	(5,9)	(33,3)	(32,0)
PSO	0	0	0	0	0	0	0	0
EAA	15	11	12	2	3	2	1	3
	(68,2)	(47,8)	(54,5)	(8,7)	(13,0)	(8,7)	(6,3)	(11,1)
And. Arthr.	18	10	9	3	1	2	5	11
	(72,0)	(40,0)	(36,0)	(12,0)	(4,0)	(8,0)	(26,3)	(35,5)
JIA ges.	109	78	69	39	21	16	19	70
	(69,9)	(50,0)	(44,5)	(24,8)	(13,4)	(10,2)	(18,6)	(36,8)

Tab. 7:

Anzahl n (%) Patienten mit pathologischen Laborwerten zu Betreuungsbeginn

3.4 Beschreibung der Patientenkohorte zum Follow-Up

3.4.1 Patientencharakteristika zum Follow-Up

Zum Erhebungszeitpunkt waren durchschnittlich 16,5 Jahre seit dem Erkrankungsausbruch vergangen (Tab. 8). Die meisten Patienten (93%) hatten das Erwachsenenalter erreicht.

ILAR-Subgruppe	Alter zum Follow-Up in Jahren (Median, Range)	Beschwerdedauer in Jahren (Median, Range)
Syst. Arthr.	21 (14-31)	17 (10-28)
OA	21 (14-34)	17 (10-30)
PA pos	29 (24-32)	17 (11-20)
PA neg*	22 (14-32)	16 (11-27)
PSO	30,5 (30-31)	17 (15-19)
EAA	25 (17-35)	14 (10-25)
And. Arthr.	25 (15-34)	16 (11-29)
JIA ges.	23 (14-35)	16 (10-30)

Tab. 8:

Patientencharakteristika zum Follow-Up

*Zu einem Patienten fehlt die Angabe zur Beschwerdedauer (n=24 Pat.)

3.4.2 Aktive Arthritis zum Follow-Up

Zum Zeitpunkt der Befragung hatten knapp 40% der Patienten noch eine aktive Arthritis in mind. einem Gelenk. Im Mittel wiesen die Patienten zwei aktive Gelenke auf, d.h., zwei Gelenke waren von Schmerz und Bewegungseinschränkung und/oder Schwellung betroffen (Median 0, range 0-22).

3.4.3 Schmerzende und geschwollene Gelenke zum Follow-Up

Zum Follow-Up hatten 30% (n=58) der Patienten noch mind. ein geschwollenes Gelenk, 35% (n=66) hatten noch mind. ein schmerzendes Gelenk. 44% der Patienten wiesen einen oligoartikulären und 26% einen polyartikulären Gelenkbefall auf (Tab. 9). 30% der Patienten, die sich unter Anwendung der Pinals-Kriterien nicht in Remission befanden, hatten kein schmerzendes oder geschwollenes Gelenk mehr. Da eine erweiterte Form der Pinals-Kriterien Anwendung fand, sind hier Patienten mit beispielsweise florider Uveitis oder entzündlichem Rückenschmerz mit erfasst. Von den Patienten, die sich zum Follow-Up in Remission befanden, hatte definitionsgemäß keiner mehr ein schmerzendes oder geschwollenes Gelenk.

ILAR-Subgruppe	0 betroffene Gelenke	1 - 4 betroffene Gelenke	> 4 betroffene Gelenke
Syst. Arthr.	18 (69)**	6 (23)**	2 (8)**
OA	51 (66)**	17 (22)**	9 (12)**
PA pos.	0	0	3 (100)**
PA neg.	11 (44)**	7 (28)**	7 (28)**
PSO	1 (50)**	0	1 (50)**
EAA	17 (63)**	8 (30)**	2 (7)**
And. Arthr.	19 (61)**	8 (26)**	4 (13)**
Patienten in kompletter Remission	77 (99)	1 (1) *	0
Patienten mit aktiver Erkrankung (nicht in Remission)	31 (30)***	45 (44)***	27 (26)***
Alle Patienten	117 (61)****	46 (24)****	28 (15)****

Tab. 9:

Anzahl der Patienten absolut und in Prozent () mit schmerzenden und/oder geschwollenen Gelenken zum Follow-Up

* nichtrheumatisch bedingt

** Anteil von Gesamtzahl der Subgruppe

*** Anteil von Gesamtzahl der Patienten ohne Remission (103)

**** Anteil von Gesamtzahl der Patienten insgesamt

3.4.4 Bewegungseingeschränkte Gelenke zum Follow-Up

57% (n=109) der Patienten, also über die Hälfte, hatten zum Erhebungszeitpunkt Bewegungseinschränkungen bzw. Kontrakturen in mind. einem Gelenk (s. Tab. 10). Im Mittel wiesen die untersuchten Patienten Bewegungseinschränkungen in 4 Gelenken auf, der Medianwert lag bei 1. Die Gelenkeinschränkungen waren zwar medizinisch nachweisbar, funktionell jedoch beim überwiegenden Teil der Patienten kaum von Bedeutung, wie die Ergebnisse zur körperlichen Funktionseinschränkung (s.u.) zeigen.

ILAR-Subgruppe	1 – 4	> 4
	bewegungseingeschränkte Gelenke	bewegungseingeschränkte Gelenke
Syst. Arthr.	6 (23%)**	10 (39%)**
OA	22 (29%)**	9 (12%)**
PA pos.	0	3 (100%)**
PA neg.	5 (20%)**	15 (60%)**
PSO	0	1 (50%)**
EAA	9 (33%)**	9 (33%)**
And. Arthr.	12 (39%)**	8 (26%)**
Patienten in kompletter Remission	18 (23%)**	4 (5%)**
Patienten mit aktiver Erkrankung (nicht in Remission)	36 (32%)***	51 (45%)***
Alle Patienten	54 (28%)****	55 (29%)****

Tab. 10:

Anzahl der Patienten absolut und in Prozent () mit bewegungseingeschränkten Gelenken zum Follow-Up

** Anteil von Gesamtzahl der Subgruppe

*** Anteil von Gesamtzahl der Patienten ohne Remission (104)

**** Anteil von Gesamtzahl der Patienten insgesamt

3.4.5 Gelenkbefall im Krankheitsverlauf

In der Gesamtgruppe der JIA hatten initial 71% der Patienten einen oligoartikulären Gelenkbefall, zum Erhebungszeitpunkt noch 24%. In der OA-Gruppe hatten von den 77 Patienten mit initial max. 4 betroffenen Gelenken im Verlauf 23 (30%) eine extended OA entwickelt (mehr als 4 betroffene Gelenke).

3.4.6 Uveitis

Von den untersuchten 191 Patienten hatten 28 (15%) im Krankheitsverlauf eine Uveitis durchgemacht. Die Hälfte der Fälle mit Uveitis entfiel auf die Gruppe der OA-Patienten. Ein weiteres Viertel der Patienten, die eine Uveitis entwickelten, hatte eine EAA. Die Komplikationsrate war mit 54% hoch bei insgesamt kleiner Fallzahl (Tab. 11).

Subgruppe	Uveitis im Krankheitsverlauf	Komplikationen
Syst. Arthr.	0	0
OA	14 (50)	9 (64)
PA pos.	0	0
PA neg.	3 (11)	1 (33)
PSO	0	0
EAA	7 (25)	3 (43)
And. Arthr.	4 (14)	2 (50)
JIA ges.	28 (100)	15 (54)

Tab. 11:

Patienten n (%) mit Uveitis bzw. Uveitis-bedingten Komplikationen im Krankheitsverlauf

Unter den Patienten, die Komplikationen infolge einer Uveitis entwickelten, wurde in 11 Fällen subjektiv eine Sehinderung beklagt, wobei das objektive Ausmaß derselben nicht dokumentiert wurde. In 8 Fällen kam es zu einer Linsentrübung, 2 Patienten entwickelten Bandkeratopathien, 3 Patienten hatten Synechien, 3 ein sekundäres Glaukom und einer eine Phthisis bulbi.

3.4.7 Medikamentöse Therapie zum Follow-Up

Von den 191 befragten Patienten nahmen zum Erhebungszeitpunkt noch 21% nichtsteroidale Antirheumatika ein. 12% erhielten eine Cortison-Therapie. 25% der Patienten bekamen ein Präparat aus der Gruppe der so genannten Basistherapeutika, davon nahmen 27 (56%) Methotrexat, 13 (28%) Sulfasalazin, 6 (12%) Azathioprin, 4 (8%) Chloroquin/Hydroxychloroquin, 2 (4%) Goldpräparate und 1 (2%) Ciclosporin A ein. 4 der 191 JIA-Patienten erhielten noch eine lokale Uveitis-Therapie.

3.4.8 Beurteilung der Krankheitsaktivität aus Sicht des Arztes

Von den OA-Patienten befanden sich zum Erhebungszeitpunkt mehr als die Hälfte in Remission (Abb.2), wohingegen dies bei Patienten mit seronegativer PA bzw. EAA signifikant seltener der Fall war ($p = 0,04$ bzw. $0,003$). In der vorliegenden Auswertung erreichten Patienten mit systemischer Arthritis häufiger die Remission als Patienten mit EAA ($p = 0,02$).

Nach durchschnittlich 16 Jahren Krankheitsdauer hatten somit 59% der Patienten noch immer eine aktive Erkrankung (Abb.2).

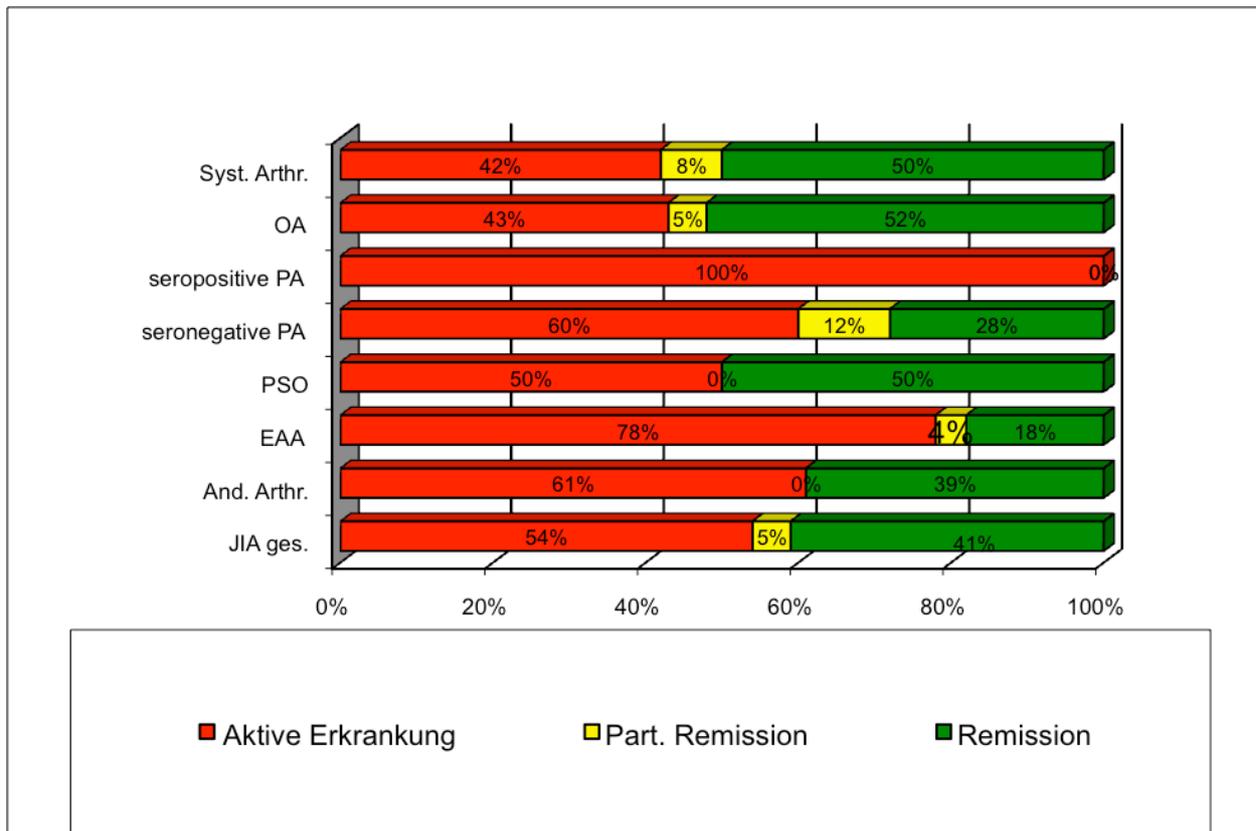


Abb. 2:

Patienten in Remission bzw. mit aktiver Erkrankung zum Follow-Up
 Patienten in part. Remission hier separat aufgeführt

3.4.9 Beurteilung des körperlichen Funktionsstatus aus Sicht des Arztes

Zum Follow-Up wiesen die Patienten eine bessere körperliche Funktionsfähigkeit als zum Erkrankungsbeginn auf (Tab.12). Während zu Beginn der Erkrankung noch die meisten Patienten der Steinbrocker Klasse II zugeteilt wurden, erreichten zum Follow-Up die meisten Patienten einen Funktionsstatus der Klasse I (vollständig in der Lage, alle Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen). Die Gruppe derer, die einen schlechten Funktionsstatus aufwiesen (Klasse III und IV) blieb annähernd gleich (11,5% vs 10%). Ein Patient fand sich in Steinbrocker-Klasse IV, war also rollstuhlabhängig.

Subgruppe	Klasse I	Klasse II	Klasse III	Klasse IV
Syst. Arthr.	15 (58)	7 (27)	4 (15)	0
OA	47 (61)	26 (34)	3 (4)	1 (1)
PA pos.	0	1 (33)	2 (67)	0
PA -	12 (48)	7 (28)	6 (24)	0
PSO	1 (50)	0	1 (50)	0
EAA	15 (56)	10 (37)	2 (7)	0
And. Arthr.	18 (58)	13 (42)	0	0
JIA ges.	108 (57)	64 (33,5)	18 (9)	1 (0,5)

Tab. 12:

Häufigkeit der Patienten Anzahl n (%) verteilt auf die Steinbrocker-Funktionsklassen zum Follow-Up

3.4.10 Beurteilung des körperlichen Funktionsstatus aus Sicht des Patienten

Zum Follow-Up wiesen 63% der Patienten überhaupt keine körperlichen Funktionseinschränkungen auf (HAQ = 0). 93% der Befragten erzielten einen Score von unter 1. Im Mittel lagen die Werte bei 0,22, der Median sogar bei 0. Bei 13 Patienten (7%) bestanden zum Erhebungszeitpunkt eigenen Angaben zufolge starke Funktionseinschränkungen (HAQ > 1). Hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit wiesen die OA-Patienten (persistend und extended Form sind hier zusammengefasst worden) die besten Ergebnisse auf (Abb.3): Im Vergleich zur seronegativen PA bzw. zur EAA waren sie häufiger vollkommen unbeeinträchtigt in ihrer Funktionsfähigkeit ($p=0,05$ bzw. $p=0,02$).

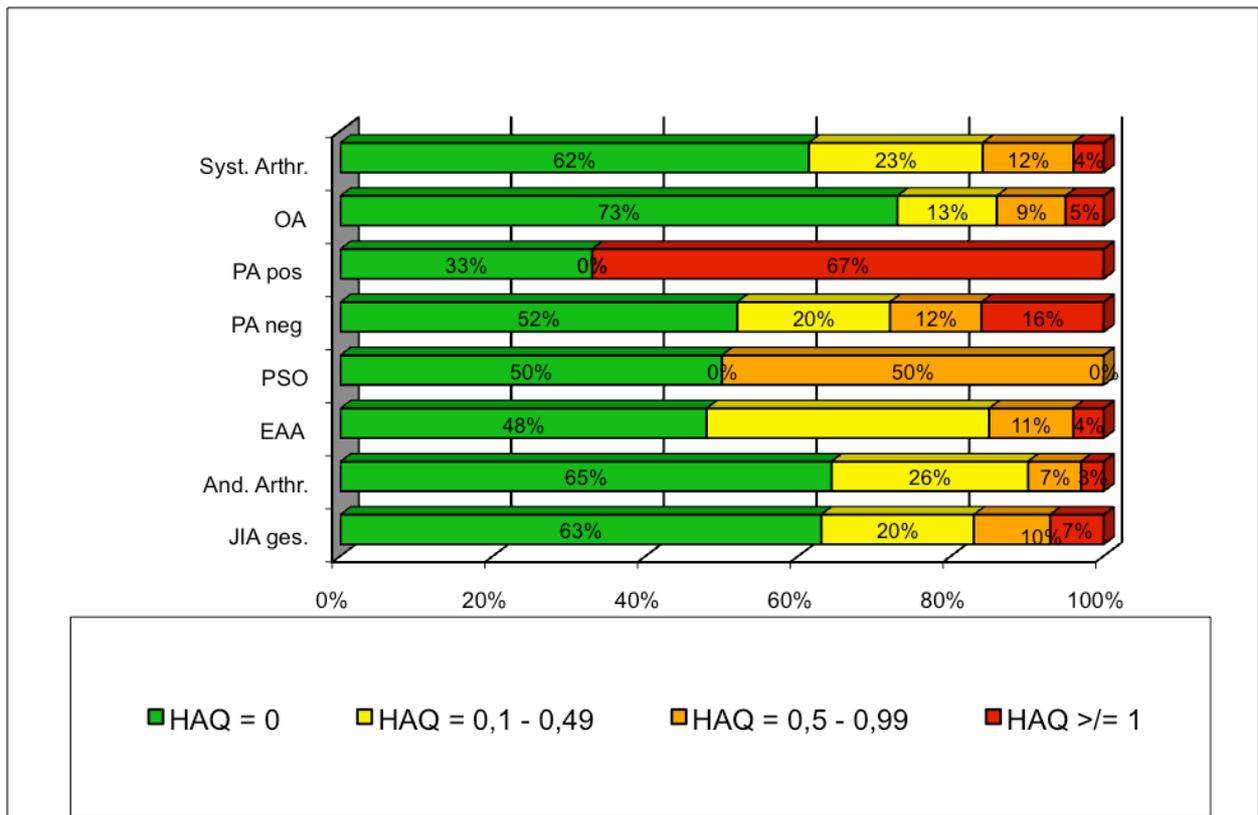


Abb. 3:

HAQ-Score für die einzelnen ILAR-Subgruppen zum Follow-Up in Prozent

3.4.11 Labor zum Follow-Up

Im Vergleich zu den Laborbestimmungen zum Erkrankungsbeginn hatten zum Erhebungszeitpunkt deutlich weniger Patienten CRP- oder BSG-Erhöhungen als Ausdruck der Entzündungsaktivität im Blut. Der Anteil betrug immerhin noch etwa ein Fünftel (Tab.13).

ILAR-Subgr.	BSG ↑	CRP ↑	Hb ↓	Thrombozytose	Leukozytose	IgG ↑	ANA +
Syst.	3	7	5	0	2	1	4
Arthr.	(11,5)	(26,9)	(19,2)		(8,3)	(3,8)	(15,4)
OA	18	13	8	2	1	77	30
	(23,4)	(16,9)	(10,5)	(2,6)	(1,4)	(100)	(40,0)
PA pos.	1	1	2	1	0	3	0
	(33,3)	(33,3)	(66,7)	(33,3)		(100,0)	
PA neg.	4	5	1	0	0	25	4
	(16,0)	(20,0)	(4,0)			(100,0)	(16,0)
PSO	1	1	1	0	0	2	0
	(50,0)	(50,0)	(50,0)			(100,0)	
EAA	7	8	3	0	3	27	3
	(25,9)	(29,6)	(11,1)		(11,5)	(100,0)	(11,1)
Andere	5	8	2	1	3	31	8
Arthr.	(16,1)	(25,8)	(6,5)	(3,3)	(10,0)	(100,0)	(25,8)
JIA ges.	39	43	22	4	9	1	49
	(20,4)	(22,5)	(11,6)	(2,1)	(4,9)	(0,5)	(25,9)

Tab. 13:

Patienten mit pathologischen Laborwerten zum Follow-Up n (%)

3.4.12 Häufigkeit der HLA-Polymorphismen

Von 191 Patienten gab es Daten zu 30 HLA-Genorten und 21 Zytokin-Genorten (s. Tabellen 14 und 16). Bestimmt wurden HLA-B27, HLA-DRB1, HLA-DPB1, HLA-DQB1 und HLA-DQA1.

Die Häufigkeit des Auftretens des jeweiligen Allels wurde mit der Häufigkeit des Auftretens bei einer Kontrollgruppe gesunder Blutspender (n=14 835) verglichen. Zum Vergleich der Fälle mit den Kontrollen wurden die Konfidenzintervalle der Mittelwerte verwendet. Tab. 14 zeigt die Unterschiede in der Vorkommenshäufigkeit der Allele in der Kontrollgruppe und allen JIA-Fällen bzw. einzelnen Subgruppen.

Allel	JIA gesamt	Syst. Arthr.	OA	PA neg.	EAA	Bevölkerung
HLA-B27	n = 64	0	n=15	n=6	n=26	9,48
f	33,5	0	19,5	24,0	96,3	
CI	27,2-40,5	0	12,2-29,7	11,5-43,4	81,7-99,3	
DRB1*01	n=50	n=4	n=18	n=7	n=9	21,08
f	26,6	16,0	23,4	28,0	34,6	
CI	20,8-33,3	6,4-34,7	15,3-34,0	14,3-47,6	19,4-53,8	
*02	n=49	n=6	n=18	n=8	n=7	30,09
f	26,1	24,0	23,4	32,0	26,9	
CI	20,3-32,8	11,5-43,4	15,3-34,0	17,2-51,6	13,7-46,1	
*03	n=44	n=7	n=19	n=4	n=7	19,42
f	23,4	28,0	24,7	16,0	26,9	
CI	17,9-30,0	14,3-47,6	16,4-35,4	6,4-34,7	13,7-46,1	
*04	n=32	n=10	n=7	n=4	n=7	24,48
f	17,0	40,0	9,1	16,0	26,9	
C	12,3-23,0	23,4-59,3	4,5-17,6	6,4-34,7	13,7-46,1	
*05	n=54	n=6	n=24	n=9	n=7	28,4
f	28,7	24,0	31,2	36,0	26,9	
CI	22,7-35,6	11,5 - 43,4	21,9-42,2	20,2-55,5	13,7-46,1	
*06	n=48	n=8	n=23	n=5	n=6	25,8
f	25,5	32,0	29,9	20,0	23,1%	
CI	19,8-32,2	17,2-51,6	20,8-40,8	8,9-39,1	11,0-42,1	
*07	n=21	n=2	n=8	n=3	n=1	23,69
f	11,2	8,0	10,4	12,0	3,8	
CI	7,4-16,5	2,2-25,0	5,4-19,2	4,2-30,0	0,7-18,9	
*08	n=33	n=1	n=23	n=3	n=3	6,20
f	17,5	4,0	29,9	12,0%	11,5	
CI	12,8-23,6	0,7-19,5	20,8-40,8	4,2-30,0	4,0-29,0	
*09	n=5	n=1	n=2	0	0	1,93
f	2,7	4,0	2,6	0	0	
CI	1,1-6,1	0,7-19,5	0,7-9,0	0	0	
*10	n=1	n=1	0	0	n=1	1,62
f	0,5	4,0	0	0	3,8	
CI	0,1-3,0	0,7-19,5	0	0	0,7-18,9	
DPB1*01	n=12	n=2	n=6	n=1	n=1	14,53
f	6,3	7,7	7,8	4,0	3,7	
CI	3,6-10,7	2,1-24,1	3,6-16,0	0,7-19,5	0,7-18,3	
*02	n=59	n=7	n=29	n=8	n=6	26,63
f	30,9	26,9	37,7	32,0	22,2	
CI	24,8-37,8	13,7-46,1	27,7-48,8	17,2-51,6	10,6-40,8	
*03	n=42	n=5	n=13	n=9	n=7	18,81
f	22,0	19,2	16,9	36,0	25,9	
CI	16,7-28,4	8,5-37,9	10,1-26,8	20,2-55,5	13,2-44,7	
*04	n=152	n=19	n=61	n=21	n=21	89,94
f	79,6	73,1	79,2	84,0	77,8	
CI	73,9-85,3	53,9-86,3	68,9-86,8	65,3-93,6	59,2-89,4	
*05	n=2	0	n=2	0	0	4,10
f	1,0	0	2,6	0	0	
CI	0,2-3,7	0	0,7-9,0	0	0	
*06	n=4	0	n=3	0	n=1	3,17
f	2,1	0	3,9	0	3,7	
CI	0,8-5,3	0	1,3-10,8	0	0,7-18,3	
DQA1*01	n=127	n=19	n=45	n=19	n=17	88,53
f	66,5	73,1	58,4	76,0	63,0	
CI	59,8-73,2	53,9-86,3	47,3-68,8	56,6-88,5	44,2-78,5	
*02	n=21	n=2	n=8	n=3	n=1	21,56
f	11,0	7,7	10,4	12,0	3,7	
CI	7,3-16,2	2,1-24,1	5,4-19,2	4,2-30,0	0,7-18,3	

Allel	JIA gesamt	Syst. Arthr.	OA	PA neg.	EAA	Bevölkerung
*03	n=41	n=10	n=11	n=4	n=8	28,35
f	21,5	38,5	14,3	16,0	29,6	
CI	16,2-27,8	22,4-57,5	8,2-23,8	6,4-34,7	15,9-48,5	
*04	n=34	0	n=23	n=5	n=3	6,50
f	17,8	0	29,9	20,0	11,1	
CI	13,0-23,8	0	20,8-40,8	8,9-39,1	3,9-28,1	
*05	n=99	n=15	n=44	n=9	n=14	44,27
f	51,8	57,7	57,1	36,0	51,9	
CI	44,8-58,8	38,9-74,5	46,0-67,6	20,2-55,5	34,0-69,3	
*06	n=1	0	n=1	0	0	0,41
f	0,5	0	1,3	0	0	
CI	0,1-2,9	0	0,2-7,0	0	0	
DQB1*02	n=52	n=8	n=22	n=4	n=7	39,94
f	27,2	30,8	28,6	16,0	25,9	
CI	21,4-33,9	16,5-50,0	19,7-39,5	6,4-34,7	13,2-44,7	
*03	n=77	n=12	n=32	n=10	n=11	61,89
f	40,3	46,2	41,6	40,0	40,7	
CI	33,6-47,4	28,8-64,5	31,2-52,7	23,4-59,3	24,5-59,3	
*04	n=13	0	n=5	n=4	n=2	5,86
f	6,8	0	6,5	16,0	7,4	
CI	4,0-11,3	0	2,8-14,3	6,4-34,7	2,1-23,4	
*05	n=32	n=3	n=10	n=5	n=6	26,22
f	16,6	11,5	13,0	20,0	22,2	
CI	12,1-22,7	4,0-29,0	7,2-22,3	8,9-39,1	10,6-40,8	
*06	n=17	n=3	n=8	n=2	n=1	40,25
f	8,9	11,5	10,4	8,0	3,7	
CI	5,6-13,8	4,0-29,0	5,4-19,2	2,2-25,0	0,7-18,3	

Tab. 14:

Häufigkeit des Auftretens einzelner HLA-Allele in Prozent, Anzahl n absolut in Klammern und Angabe des 95%-Konfidenzintervalls; fett: Kontrolle (Häufigkeit in der Bevölkerung) außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls

Wegen der geringen Fallzahl wurden hinsichtlich der subgruppenspezifischen Auswertungen die Patienten mit PSO und mit seropositiver PA, sowie die Gruppe der and. Arthr. wegen ihrer Inhomogenität nicht berücksichtigt.

Im Folgenden sind die positiven und negativen Assoziationen zur besseren Übersicht nochmals zusammengestellt (Tab. 15).

Die Assoziation von HLA-B27 mit der EAA war hoch (96% positiv). Patienten mit EAA waren signifikant häufiger HLA-B27-positiv ($p < 0,001$) als die Patienten der anderen Subgruppen. Im Vergleich zur Normalbevölkerung trat HLA-B27 auch bei den OA-Patienten häufiger auf (s. Tab. 15).

	n	*Positive Assoziaton	*Negative Assoziation
JIA gesamt	191	B27, DRB1*08, DQA1*04, DQA1*05	DRB1*04, DRB1*07, DPB1*01, DPB1*04, DPB1*05, DQA1*01, DQA1*02, DQA1*03, DQB1*02, DQB1*03, DQB1*05, DQB1*06
OA	77	B27, DRB1*08, DPB1*02, DQA1*04, DQA1*05	DRB1*04, DRB1*07, DPB1*04, DQA1*01, DQA1*02, DQA1*03, DQB1*02, DQB1*03, DQB1*05, DQB1*06
PA neg.	25	DPB1*03, DQA1*04, DQB1*04	DQB1*02, DQB1*03, DQB1*06
EAA	27	B27	DRB1*07, DPB1*04, DQA1*01, DQA1*02, DQB1*03, DQB1*06
Syst. Arthr.	26	/	DPB1*04, DQB1*06

Tab. 15:

Assoziationen zwischen HLA-Allelen und JIA-Subgruppen

*Positive Assoziation = bei Nachweis des Allels besteht erhöhte Suszeptibilität für die Erkrankung

*Negative Assoziation = der Nachweis des Allels gilt als protektiver Faktor hinsichtlich der Entwicklung der Erkrankung

3.4.13 Häufigkeit der Zytokin-Polymorphismen

Analog zu den HLA-Analysen findet sich in Tab. 16 eine Übersicht über die Allelhäufigkeiten der Zytokinpolymorphismen. Als bevölkerungsbezogene Referenzdaten dienen die Zahlen von Cinek et al. (2004) für die tschechische kaukasische Normalbevölkerung.

Allel	JIA gesamt	Syst. Arthr.	OA	PA neg.	EAA	Kaukasische gesunde Kontrollen
TNF-alpha - 308						
A,A	n=6	n=1	n=2	n=1	n=1	3
f	3,1	3,9	2,6	4,0	3,7	
CI	0,7-5,6	0,7-18,9	0,7-9,0	0,7-19,5	0,7-18,3	
A,G	n=62	n=10	n=24	n=7	n=10	28
f	32,5	38,5	31,2	28,0	37,0	
CI	25,8-39,1	22,4-57,5	21,9-42,2	14,3-47,6	21,5-55,8	
G,G	n=116	n=15	n=49	n=15	n=15	69
f	60,7	57,7	63,6	60,0	55,6	
CI	53,8-67,7	38,9-74,5	52,5-73,5	40,7-76,6	37,3-72,4	
TGF-beta Codon 10 + 869						
C,C	n=27	n=4	n=7	n=5	n=7	15
f	14,1	15,4	9,1	20,0	25,9	
CI	9,2-19,1	6,2-33,5	4,5-17,6	8,9-39,1	13,2-44,7	
C,T	n=88	n=12	n=39	n=9	n=11	46
f	46,1	46,2	50,6	36,0	40,7	
CI	39,0-53,1	28,8-64,5	39,7-61,5	20,2-55,5	24,5-59,3	
T,T	n=67	n=9	n=28	n=9	n=8	40
f	35,1	34,6	36,4	36	29,6	
CI	28,3-41,8	19,4-53,8	26,5-47,5	20,2-55,5	15,9-48,5	
TGF-beta Codon 25 + 915						
G,G	n=156	n=23	n=70	n=15	n=20	86
f	81,7	88,5	90,9	60,0	74,1	
CI	76,2-87,2	71,0-96,0	82,4-95,5	40,7-76,6	55,3-86,2	
C,G	n=26	n=23	n=4	n=8	n=6	12
f	13,6	7,7	5,2	32,0	22,2	
CI	8,7-18,5	2,1-24,1	2,0-12,6	17,2-51,6	10,6-40,8	
C,C	0	0	0	0	0	2
f						
CI						
IL-10 - 1082						
ACC, ACC	n=14	n=2	n=6	n=3	n=1	k.A.*
f	7,3	7,7	7,8	12,0	3,7	
CI	3,6-11,0	2,1-24,1	3,6-16,0	4,2-30,0	0,7-18,2	
ACC,ATA	n=17	n=1	n=7	n=3	n=1	k.A.*
f	8,9	3,8	9,1	12,0	3,7	
CI	4,9-12,9	0,7-18,9	4,5-17,6	4,2-30,0	0,7-18,2	
ATA,ATA	n=10	n=2	n=6	n=1	0	k.A.*
f	5,2	7,7	7,8	4,0		
CI	25,3-38,5	13,7-46,1	21,9-42,2	20,2-55,5		
GCC,ACC	n=61	n=7	n=24	n=9	n=7	k.A.*
f	31,9	26,9	31,2	36,0	25,9	
CI	13,3-24,4	13,7-46,1	8,2-23,8	4,2-30,0	15,9-48,5	
GCC,ATA	n=36	n=7	n=11	n=3	n=8	k.A.*
f	18,8	26,9	14,3	12,0	29,6	
CI	14,2-25,6	11,0-42,1	16,4-35,4	2,2-25,0	15,9-48,5	
GCC,GCC	n=38	n=6	n=19	n=2	n=8	k.A.*
f	19,9	23,1	24,7	8,0	29,6	
CI	12,8-23,8	11,0-42,1	12,2-29,7	8,9-39,1	15,9-48,5	

Allel	JIA gesamt	Syst. Arthr.	OA	PA neg.	EAA	Kaukasische gesunde Kontrollen
IL-6 - 174						
C,C	n=35	n=6	n=15	n=5	n=3	19
	f 18,3	23,1	19,5	20,0	11,1	
	CI 12,8-23,8	11,0-42,1	12,2-29,7	8,9-39,1	3,9-28,1	
C,G	n=90	n=10	n=40	n=10	n=14	51
	f 47,1	38,5	51,9	40,0	51,9	
	CI 40,0-54,2	22,4-57,5	41,0-62,7	23,4-59,3	34,0-69,3	
G,G	n=53	n=10	n=18	n=7	n=8	29
	f 27,7	38,5	23,4	28,0	29,6	
	CI 21,4-34,1	22,4-57,5	15,3-34,0	14,3-47,6	15,9-48,5	
IFN-gamma + 874						
A,A	n=37	n=6	n=16	n=6	n=3	k.A.*
	f 19,4	23,1	20,8	24,0	11,1	
	CI 13,8-25,0	11,0-42,1	13,2-31,1	11,5-43,4	3,9-28,1	
A,T	n=96	n=12	n=43	n=8	n=14	k.A.*
	f 50,3	46,2	55,8	32,0	51,9	
	CI 43,2-57,4	28,8-64,5	44,7-66,4	17,2-51,6	34,0-69,3	
T,T	n=49	n=6	n=16	n=9	n=9	k.A.*
	f 25,7	23,1	20,8	36,0	33,3	
	CI 19,5-31,8	11,0-42,1	13,2-31,1	20,2-55,5	18,6-52,2	

Tab. 16:

Häufigkeit des Auftretens einzelner Zytokinpolymorphismen in Prozent, Anzahl absolut in Klammern und Angabe des 95%-Konfidenzintervalls; fett: Kontrolle außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls

*keine Angabe = fehlende Bevölkerungskontrollen

Eine positive Assoziation fand sich zwischen TGF-beta, Codon 25 (G, G) und TGF-beta und Codon 25 (C, G) und der seronegativen PA. Eine negative Assoziation fand sich für TNF-alpha, Position - 308 (G, G) und die Gesamt-JIA-Gruppe. Zu IL-10 und IFN-gamma lagen keine Vergleichszahlen aus der kaukasischen Normalbevölkerung vor (Tab.16).

3.5 Prädiktoren

Wir prüften, inwiefern ausgewählte Faktoren (potentielle Prädiktoren) einen Einfluss auf die Krankheitsaktivität und die körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten zum Follow-Up hatten.

3.5.1 Prädiktoren für Krankheitsaktivität

Als Outcomeparameter wurde das Merkmal Remission (bzw. ausbleibende Remission) gewählt, weil es einen wichtigen Parameter zur Abbildung der Krankheitsaktivität zum Follow-Up darstellt. Patienten in partieller Remission (Remission unter laufender medikamentöser Therapie) wurden in die Gruppe der Patienten mit eingeschlossen, die sich nicht in Remission befanden. Im Hinblick auf eine potentielle prädiktive Funktion wurden klinische Parameter, Laborparameter und genetische Marker (HLA-Gene und Zytokin-Gene) untersucht.

3.5.1.1 Klinische Parameter

Geprüft wurde, ob ausgewählte klinische Parameter eine Remission begünstigen. Dabei fand sich kein signifikanter Einfluss des Alters zu Beginn der Erkrankung und des Geschlechts auf das Erreichen einer Remission. Patienten, die innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate bei einem Rheumatologen vorgestellt worden waren, wiesen im Vergleich mit später vorgestellten Patienten zum Erhebungszeitpunkt nicht signifikant häufiger eine Remission auf. In der JIA-Gesamtgruppe ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem initialen Gelenkbefallsmuster (oligo-/ polyartikulär) und dem Erreichen der Remission nachweisen (Tab. 17 und 18).

In den bivariaten Auswertungen zeigte sich, dass Patienten mit einem initialen Hüftgelenksbefall sich zum Follow-Up signifikant seltener in Remission befanden (Tab. 17). Die Ergebnisse hielten jedoch der Überprüfung in der multivariaten Auswertung nicht stand, hier ergaben sich keine Signifikanzen.

Zahlenmäßig stellte die Gruppe der OA-Patienten die größte Subgruppe dar. Im Verlauf wies knapp ein Drittel der Patienten dieser Subgruppe eine Mitbeteiligung von mehr als 4 Gelenken auf (extended OA). Diese gingen signifikant seltener in die Remission als Patienten mit persistierender OA (Tab. 19).

Unter den erfassten klinischen Parametern konnte innerhalb der OA-Gruppe kein Prädiktor für das Erreichen einer Remission auffindig gemacht werden. (Tab. 18).

Klinische Parameter	Patienten n	Remission ja n (%)	P
1. Rheumatologen - Kontakt <= 6 Monate	125	56 (45)	0,15
1. Rheumatologen - Kontakt > 6 Monate	65	22 (34)	
Alter bei Erkrankungsbeginn <= 6 Jahre	97	41 (42)	0,77
Alter bei Erkrankungsbeginn > 6 Jahre	93	37 (40)	
Weibliches Geschlecht	105	44 (42)	0,74
Männliches Geschlecht	86	34 (40)	
Handgelenksbefall bei Erstvorstellung	43	12 (28)	0,05
Hüftgelenksbefall bei Erstvorstellung	14	2 (14)	0,04
Sprunggelenksbefall bei Erstvorstellung	72	23 (32)	0,07
Kniegelenksbefall bei Erstvorstellung	108	40 (37)	0,24
Oligoartikulärer Beginn		60 (43)	0,29
Polyartikulärer Beginn		18 (35)	

Tab. 17:

Klinische Einflussfaktoren für Remission zum Follow-Up, p signifikant < 0,05, bivariate Analyse
JIA-Gesamtgruppe

Klinische Parameter	Patienten n	Remission ja n (%)	P
1. Rheumatologen - Kontakt <= 6 Monate	54	31 (57)	0,21
1. Rheumatologen - Kontakt > 6 Monate	23	9 (39)	
Alter bei Erkrankungs- beginn <= 6 Jahre	54	25 (46)	0,14
Alter bei Erkrankungs- beginn > 6 Jahre	23	15 (65)	
Weibliches Geschlecht	47	22 (47)	0,35
Männliches Geschlecht	30	18 (60)	
Handgelenksbefall bei Erstvorstellung	9	2 (22)	0,08
Hüftgelenksbefall bei Erstvorstellung	2	0	0,23
Sprunggelenksbefall bei Erstvorstellung	23	10 (44)	0,46
Kniegelenksbefall bei Erstvorstellung	54	27 (50)	0,63

Tab. 18:

Klinische Einflussfaktoren für Remission zum Follow-Up, p signifikant < 0,05, bivariate Analyse
OA-Gruppe

Klinische Parameter	Patienten n	Remission ja n (%)	P
Persistierende OA	54	38 (70)	0,00
Extended OA	23	2 (9)	

Tab. 19:

OA-Verlaufsform als Einflussfaktor für Remission zum Follow-Up, p (signifikant < 0,05), bivariate Analyse

In den bivariaten Auswertungen zeichnete sich ein Einfluss des ILAR-Subtyps hinsichtlich des Erreichens einer Remission ab (Tab. 20). Die Rf-positive PA und die PSO wurden wegen der niedrigen Fallzahlen und die Gruppe and. Arthr. wegen ihrer Inhomogenität bei dieser Berechnung nicht berücksichtigt.

Patienten mit seronegativer PA ($p = 0,04$) und EAA-Patienten ($p = 0,003$) waren signifikant seltener in Remission als Patienten mit OA. Im Vergleich zur systemischen Arthritis befanden sich die Patienten mit EAA ebenfalls signifikant seltener in Remission ($p = 0,02$), allerdings waren die Fallzahlen sehr klein.

ILAR-Subgruppe	Patienten n	Remission ja n (%)	P
OA	77	40 (62)	0,86
Syst. Arthr.	26	13 (50)	
OA	77	40 (52)	0,04
PA negativ	25	7 (28)	
OA	77	40 (52)	0,003
EAA	27	5 (19)	
EAA	27	5 (19)	0,02
Syst. Arthr.	26	13 (50)	
EAA	27	5 (19)	0,42
PAneg.	25	7 (28)	
PAneg	25	7 (28)	0,12
Syst. Arthr.	26	13 (50)	

Tab. 20:

ILAR-Subtyp als Einflussfaktor für Remission zum Follow-Up, p signifikant < 0,05, bivariate Analyse

3.5.1.2 Laborparameter

Nicht von allen Patienten standen Laborwerte vom Erkrankungsbeginn zur Verfügung (s.o.). Diejenigen Parameter, die am häufigsten bei Patienten bestimmt worden waren, wurden gruppiert und anschließend in die weitere Auswertung mit einbezogen (s. Tab. 7 und 21).

Laborparameter	Patienten n	Remission ja n (%)	P
BSG zu Beginn Norm	47	19 (40)	0,21
BSG zu Beginn erhöht	109	46 (42)	
Hk zu Beginn Norm	118	48 (41)	0,14
Hk zu Beginn erniedrigt	39	17 (44)	
CRP zu Beginn Norm	78	36 (46)	0,35
CRP zu Beginn erhöht	78	28 (36)	
α2-Globulin zu Beginn Norm	86	37 (43)	0,08
α2-Globulin zu Beginn erhöht	69	27 (39)	
Leukozyten zu Beginn Norm	123	49 (40)	0,23
Leukozyten zu Beginn erhöht	21	11 (52)	
Thrombozyten zu Beginn Norm	141	59 (42)	0,746
Thrombozyten zu Beginn erhöht	16	6 (38)	
IgG zu Beginn Norm	83	34 (41)	0,63
IgG zu Beginn erhöht	19	9 (47)	
ANA zu Beginn Norm	120	50 (42)	0,82
ANA zu Beginn erhöht	70	28 (40)	

Tab. 21:

Laborchemische Einflussaktoren für Remission zum Follow-Up, p signifikant < 0,05, bivariate Analyse JIA-Gesamtgruppe

Es wurden alle Subgruppen untersucht. Die größte Subgruppe, die OA-Gruppe, ist separat dargestellt (Tab.22): Von 66 Patienten (86%) dieser Subgruppe standen BSG-, Hk-, CRP-, Leukozyten- und Thrombozytenwerte zur Verfügung, von 65 Patienten (84%) α2-Globulin-, von 36 Patienten (47%) IgG- und von 76 Patienten (99%) ANA-Werte (s.o.). Es fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den getesteten Laborwerten und dem Erreichen einer Remission. Somit hatten messbare

Laborveränderungen zum Erkrankungsbeginn weder in der JIA-Gesamtgruppe, noch in der OA-Gruppe, eine prädiktive Aussagekraft hinsichtlich des späteren Outcomes.

Laborparameter	Patienten n	Remission ja n (%)	P
BSG zu Beginn Norm	23	13 (57)	0,68
BSG zu Beginn erhöht	43	22 (51)	
Hk zu Beginn Norm	49	27 (55)	0,57
Hk zu Beginn erniedrigt	17	8 (47)	
CRP zu Beginn Norm	37	22 (60)	0,24
CRP zu Beginn erhöht	29	13 (45)	
α2-Globulin zu Beginn Norm	41	21 (51)	0,82
α2-Globulin zu Beginn erhöht	24	137 (54)	
Leukozyten zu Beginn Norm	58	31 (53)	0,23
Leukozyten zu Beginn erhöht	2	2 (100)	
Thrombozyten zu Beginn Norm	59	32 (54)	0,30
Thrombozyten zu Beginn erhöht	5	3 (60)	
IgG zu Beginn Norm	28	16 (57)	0,36
IgG zu Beginn erhöht	8	6 (75)	
ANA zu Beginn Norm	31	20 (65)	0,09
ANA zu Beginn erhöht	45	20 (44)	

Tab. 22:

Laborchemische Einflussfaktoren für Remission zum Follow-Up, p signifikant < 0,05, bivariate Analyse OA-Gruppe

3.5.1.3 HLA-Polymorphismen

Alle HLA-Polymorphismen wurden unabhängig von bestehenden Assoziationen mit der JIA hinsichtlich einer eventuellen prädiktiven Funktion geprüft. Inwieweit sie signifikant häufiger oder seltener bei Patienten auftraten, die zum Follow-Up in Remission waren und somit prognostischen Wert hinsichtlich der Krankheitsaktivität nach > 15 Jahren Krankheitsdauer aufwiesen, wurde mittels bi- bzw. anschließenden multivariaten Analysen berechnet. Hier dargestellt sind nur die signifikanten Ergebnisse für die JIA-Gesamtgruppe und die OA-Gruppe.

HLA-DPB1*03- und DRB1*03-negative Patienten gingen signifikant häufiger in Remission als Patienten, die diese Polymorphismen haben (siehe hierzu auch Tab. 23). HLA-B27-positive Patienten gingen seltener in Remission ($p = 0,01$).

Allel	Patienten n	Remission ja n (%)	P-Wert
DPB1*03-positiv	42	11 (26)	0,03
DPB1*03-negativ	149	67 (45)	
DRB1*03-positiv	44	12 (27)	0,04
DRB1*03-negativ	144	66 (46)	
B27-positiv	64	18 (28)	0,01
B27-negativ	127	60 (47)	

Tab. 23:

HLA-Polymorphismen als Einflussfaktoren für die Remission zum Follow-Up,
Darstellung der signifikanten Allele, bivariate Analyse
JIA-Gesamtgruppe

In der Gruppe der OA-Patienten fand sich ein von der JIA-Gesamtgruppe abweichendes Ergebnis (Tab.24). In den bivariaten Analysen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen DQA1*03-Positivität bei OA-Patienten und dem Eintreten in die Remission.

Allel	Patienten n	Remission ja n (%)	P-Wert
DQA1*03-positiv	11	9 (82)	0,03
DQA1*03-negativ	66	31 (47)	

Tab. 24:

HLA-Polymorphismen als Einflussfaktoren für die Remission zum Follow-Up,
Darstellung der signifikanten Allele, bivariate Analyse
OA-Gruppe

Innerhalb der OA-Gruppe hatten DQA1*03-positive Patienten häufiger die prognostisch günstigere persistierende Verlaufsform ($p=0,03$), was sich aufgrund des insgesamt

seltener Auftretens dieses Allels bei der extended OA in den multivariaten Testungen nicht reproduzieren ließ.

3.5.1.4 Zytokin-Polymorphismen

Analog zu den HLA-Allelen prüften wir, ob es Zytokin-Polymorphismen gibt, die das Erreichen einer Remission begünstigen. Dies ließ sich für das Vorhandensein von TGF- β Codon 10 C, C zeigen. Patienten mit diesem Polymorphismus befanden sich zum Erhebungszeitpunkt signifikant häufiger in Remission als Patienten, die diesen Polymorphismus nicht aufwiesen (Tab.25). Obwohl alle Polymorphismen statistisch überprüft wurden, sind hier wieder nur die signifikanten Ergebnisse dargestellt.

Zytokinpolymorphismus	Patienten n	Remission ja n (%)	P-Wert
TGF-beta Codon 10			
Genotyp C, C	27	18 (67)	0,003
Genotyp T, C und T, T	155	55 (36)	

Tab. 25:

Zytokin-Polymorphismen als Einflussfaktoren für die Remission zum Follow-Up,
Darstellung der signifikanten Allele, bivariate Analyse
JIA-Gesamtgruppe

3.5.1.5 Logistische Regression

Um aus der Fülle an Daten jene herauszufiltern, die am ehesten potentielle Prädiktoren darstellen könnten, waren zunächst bivariate Berechnungen erfolgt. In den darauf folgenden multivariaten Analysen überprüften wir die Merkmale, die in den bivariaten Tests signifikante oder grenzwertig signifikante Werte ergeben hatten.

Der einzige klinische Parameter, der sich in bezug auf das Erreichen einer Remission auch in den multivariaten Analysen als signifikant erwies, war der ILAR-Subtyp ($p = 0,007$). Patienten mit EAA kamen signifikant seltener in die Remission als OA-Patienten ($p = 0,001$). Die Laborparameter waren entsprechend der sich in den bivariaten

Analysen abzeichnenden Tendenz nicht von prädiktivem Wert. Das Fehlen von DRB1*03 war ein Prädiktor für das Erreichen der Remission ($p= 0,027$). Bei der Untersuchung der Zytokin-Polymorphismen zeigte in der multivariaten Testung die Negativität von TGF- β Codon 10 C,C eine signifikante Assoziation mit dem Erreichen der Remission ($p < 0,001$).

In Tab. 26 sind die Prädiktoren für das Erreichen der Remission zusammengefasst.

Untersuchte Parameter	Multivariate OR (95% CI)	Analyse P
ILAR-Subtyp		0,007
OA	1	
Syst. Arthr.	1,34 (0,43-4,17)	0,608
PA neg	0,39 (0,12-1,33)	0,132
EAA	0,12 (0,04-0,44)	0,001
Andere	0,42 (0,17-1,04)	0,061
Init. Handgelenksbefall	2,28 (0,88-5,92)	0,090
HLA-DRB1*03-Negativität	2,58 (1,11-5,98)	0,027
HLA-DPB1*03-Negativität	2,32 (0,98-5,50)	0,056
TGF β + 869C/C- Negativität	0,15 (0,05-0,43)	< 0,001

Tab. 26:
Prädiktoren für Remission nach einer mittleren Erkrankungsdauer von 16 Jahren

3.5.2 Prädiktoren für körperlichen Funktionsstatus

Analog zum Erreichen der Remission wurde zur Prüfung des körperlichen Funktionsstatus zum Follow-Up der HAQ als Outcomeparameter getestet.

3.5.2.1 Klinische Parameter

Wie zuvor in bezug auf das Erreichen der Remission wurden klinische Parameter auf eine potentielle prädiktive Funktion hin untersucht. Erneut wurden bivariate Analysen den multivariaten vorangestellt, um die Merkmale heraus zu filtern, die am wahrscheinlichsten einen Einfluss auf die Funktionsfähigkeit haben. Auch hier wurden

aufgrund der Fallzahl nur die JIA-Gesamtgruppe und die Gruppe der OA-Patienten berücksichtigt (Tab. 27 und 28).

Klinische Parameter	Patienten n	Patienten mit HAQ = 0 zum Follow-Up n (%)	P
1. Rheumatologen - Kontakt <= 6 Monate	125	88 (70)	0,005
1. Rheumatologen - Kontakt > 6 Monate	65	32 (49)	
Alter bei Erkrankungsbeginn <= 6 Jahre	97	62 (64)	0,881
Alter bei Erkrankungsbeginn > 6 Jahre	93	58 (62)	
Weibliches Geschlecht	105	63 (60)	0,452
Männliches Geschlecht	86	57 (66)	
Handgelenksbefall bei Erstvorstellung	43	24 (56)	0,29
Hüftgelenksbefall bei Erstvorstellung	14	3 (21)	0,001
Sprunggelenksbefall bei Erstvorstellung	72	41 (57)	0,218
Kniegelenksbefall bei Erstvorstellung	108	72 (67)	0,229
Oligoartikulärer Beginn	138	90 (65)	0,316
Polyartikulärer Beginn	53	30 (57)	

Tab. 27:

Klinische Einflussfaktoren für HAQ = 0 zum Follow-Up, p signifikant < 0,05, bivariate Analyse JIA-Gesamtgruppe

Klinische Parameter	Patienten n	HAQ = 0	P
1. Rheumatologen - Kontakt <= 6 Monate	54	42 (78)	0,16
1. Rheumatologen - Kontakt > 6 Monate	23	14 (61)	
Alter bei Erkrankungs- beginn <= 6 Jahre	54	37 (69)	0,27
Alter bei Erkrankungs- beginn > 6 Jahre	23	19 (83)	
Weibliches Geschlecht	47	33 (70)	0,61
Männliches Geschlecht	30	23 (77)	
Handgelenksbefall bei Erstvorstellung	9	4 (44)	0,06
Hüftgelenksbefall bei Erstvorstellung	2	0	0,07
Sprunggelenksbefall bei Erstvorstellung	23	15 (65)	0,41
Kniegelenksbefall bei Erstvorstellung	54	39 (72)	1,0

Tab. 28:

Klinische Einflussfaktoren für HAQ = 0 zum Follow-Up, p signifikant < 0,05, bivariate Analyse OA-Gruppe

Während sich in der OA-Subgruppe keine Risikofaktoren fanden, zeigten sich bei Prüfung der JIA-Gesamtgruppe zwei signifikante klinische Einflussfaktoren:

Patienten, die innerhalb eines Zeitraums von max. 6 Monaten erstmals im Krankheitsverlauf einem Rheumatologen vorgestellt worden waren, hatten signifikant häufiger einen unbeeinträchtigten körperlichen Funktionsstatus als Patienten, die später als 6 Monate nach Erkrankungsbeginn erstmals von einem spezialisierten Fachkollegen gesehen wurden. Der initiale Hüftgelenksbefall ging ebenfalls mit einem signifikant schlechteren körperlichen Funktionsstatus zum Follow-Up einher (Tab. 27).

Bei der Untersuchung der Subklassen zeigte sich, dass Patienten mit OA gegenüber EAA-Patienten signifikant häufiger einen unbeeinträchtigten körperlichen Funktionszustand mit einem HAQ-Score = 0 hatten (Tab.29).

ILAR-Subgruppe	Patienten n	HAQ = 0 n (%)	P
OA	77	56 (73)	0,28
Syst. Arthr.	26	16 (62)	
OA	77	56 (73)	0,05
PA negativ	25	13 (52)	
OA	77	56 (73)	0,02
EAA	27	13 (48)	
EAA	27	13 (48)	0,33
Syst. Arthr.	26	16 (62)	
EAA	27	13 (48)	0,78
PAneg.	25	13 (52)	
PAneg	25	13 (52)	0,49
Syst. Arthr.	26	16 (62)	

Tab. 29:

ILAR-Subtyp als Einflussfaktor für HAQ = 0 zum Follow-Up, p (signifikant < 0,05), bivariate Analyse

3.5.2.2 Laborparameter

Unter der Annahme, dass Laborparameter, die eine entzündliche Aktivität zu Beginn der Erkrankung kennzeichnen, einen Einfluss auf den körperlichen Funktionsstatus zum Follow-Up haben könnten, wurden diese in bivariaten Analysen untersucht (Tab. 30 und

31). Hierzu gehörten BSG, CRP, α 2-Globulin sowie Blutbildparameter. Darüberhinaus untersuchten wir die ANA und IgG.

Laborparameter	Patienten n	HAQ = 0 n (%)	P
BSG zu Beginn Norm	47	29 (62)	0,76
BSG zu Beginn erhöht	109	70 (64)	
Hk zu Beginn Norm	118	76 (64)	0,54
Hk zu Beginn erniedrigt	39	23 (9)	
CRP zu Beginn Norm	78	51 (65)	0,51
CRP zu Beginn erhöht	78	47 (60)	
α 2-Globulin zu Beginn Norm	86	59 (69)	0,12
α 2-Globulin zu Beginn erhöht	69	39 (57)	
Leukozyten zu Beginn Norm	123	80 (65)	0,61
Leukozyten zu Beginn erhöht	13	7 (54)	
Thrombozyten zu Beginn Norm	141	90 (64)	0,55
Thrombozyten zu Beginn erhöht	16	9 (56)	
IgG zu Beginn Norm	83	51 (61)	0,57
IgG zu Beginn erhöht	19	13 (68)	
ANA zu Beginn Norm	120	71 (59)	0,14
ANA zu Beginn erhöht	70	49 (70)	

Tab. 30:

Laborchemische Einflussfaktoren für HAQ = 0 zum Follow-Up, p signifikant < 0,05, bivariate Analyse JIA-Gesamtgruppe

Alle Subgruppen wurden in die Berechnungen mit einbezogen. Separat dargestellt ist aufgrund der Fallzahl wiederum nur die OA-Gruppe. Weder in der JIA-Gesamtgruppe, noch in der OA-Gruppe, ließ sich ein Zusammenhang zwischen den zum Erkrankungsbeginn erhobenen Laborwerten und dem körperlichen Funktionsstatus zum Follow-Up finden.

Laborparameter	Patienten n	HAQ = 0 n (%)	P
BSG zu Beginn Norm	23	17 (74)	0,87
BSG zu Beginn erhöht	43	3 (72)	
Hk zu Beginn Norm	49	37 (76)	0,39
Hk zu Beginn erniedrigt	17	11 (65)	
CRP zu Beginn Norm	37	29 (78)	0,24
CRP zu Beginn erhöht	29	19 (66)	
α 2-Globulin zu Beginn Norm	41	29 (71)	0,71
α 2-Globulin zu Beginn erhöht	24	18 (75)	
Leukozyten zu Beginn Norm	58	44 (76)	0,06
Leukozyten zu Beginn erhöht	2	2 (100)	
Thrombozyten zu Beginn Norm	61	45 (74)	0,51
Thrombozyten zu Beginn erhöht	5	3 (60)	
IgG zu Beginn Norm	28	21 (75)	0,45
IgG zu Beginn erhöht	8	7 (88)	
ANA zu Beginn Norm	31	23 (74)	0,93
ANA zu Beginn erhöht	45	33 (73)	

Tab. 31:

Laborchemische Einflussfaktoren für HAQ = 0 zum Follow-Up, p signifikant < 0,05, bivariate Analyse OA-Gruppe

3.5.2.3 HLA-Polymorphismen

Alle bei den Patienten bestimmten HLA-Allele (Polymorphismen der HLA-Loci B27, DRB1, DPB1, DQA1 und DQB1) wurden hinsichtlich eines Zusammenhangs mit dem körperlichen Outcome in bivariaten Analysen getestet. Es fand sich kein signifikantes Ergebnis in bezug auf die körperliche Funktionsfähigkeit.

3.5.2.4 Zytokin-Polymorphismen

Auch bei den Zytokin-Polymorphismen wurden alle vorhandenen Daten in bivariate Analysen einbezogen (TNF- α , TGF- β Codon 10 und 25, IL-10, IL-6 und IFN- γ). Wie schon bei den HLA-Allelen wurde in Positivität und Negativität für den jeweiligen Polymorphismus gruppiert. In unseren Analysen fanden sich keine signifikanten

Zusammenhänge zwischen den untersuchten Zytokinpolymorphismen und dem körperlichen Funktionsstatus bei Follow-Up.

3.5.2.5 Logistische Regression

Um Prädiktoren für den körperlichen Funktionszustand zum Follow-Up zu bestimmen, erfolgten multivariate Analysen.

Diesen Berechnungen zufolge stellt die späte Vorstellung beim Rheumatologen (> 6 Monate nach Beginn der Beschwerden) einen unabhängigen Risikofaktor für eine schlechte körperliche Funktionsfähigkeit nach 16 Jahren Krankheitsdauer dar (p = 0,006).

Auch der initiale Hüftgelenksbefall erreichte Signifikanzniveau: Patienten mit einer Hüftgelenksarthritits zu Krankheitsbeginn hatten signifikant seltener einen unbeeinträchtigten körperlichen Funktionszustand zum Follow-Up (p=0,007).

Patienten mit EAA hatten seltener als OA-Patienten einen unbeeinträchtigten Funktionszustand zum Follow-Up (p = 0,042). Die Ergebnisse sind in Tab. 32 zusammengefasst.

Untersuchte Parameter	Multivariate OR (95% CI)	Analyse P
ILAR-Subtyp		
OA	1	
Syst. Arthr.	1,494 (0,56-4,00)	0,425
PA neg	1,733 (0,63-4,74)	0,284
EAA	2,632 (1,03-6,70)	0,042
Andere	1,427 (0,59-3,44)	0,428
Dauer bis zum 1. Rheumatologenkontakt > 6 Monate	2,247 (1,19-4,25)	0,013
Initialer Hüftgelenksbefall	6,364 (1,68-24,16)	0,007

Tab. 32:

Prädiktoren für ein schlechtes körperliches Outcome (HAQ > 0) nach einer mittleren Erkrankungsdauer von 16 Jahren

3.5.3 Prädiktoren für Uveitis

Neben den Outcomeparametern Remission und HAQ wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit nach klinischen, laborchemischen und genetischen Risikofaktoren für das Auftreten einer Uveitis gesucht. Dazu erfolgten analog den Berechnungen zur Krankheitsaktivität und dem körperlichen Funktionszustand bivariate und multivariate Analysen.

3.5.3.1 Klinische Parameter

Im Folgenden sind die Ergebnisse zu den klinischen Einflussfaktoren für das Auftreten einer Uveitis dargestellt (Tab.33).

Klinische Parameter	Patienten n	Uveitis ja	P
1. Rheumatologen - Kontakt \leq 6 Monate	125	15 (11)	0,38
1. Rheumatologen - Kontakt $>$ 6 Monate	65	12 (17)	
Alter bei Erkrankungs- beginn \leq 6 Jahre	97	15 (16)	0,53
Alter bei Erkrankungs- beginn $>$ 6 Jahre	93	11 (12)	
Weibliches Geschlecht	105	13 (12)	0,67
Männliches Geschlecht	86	13 (15)	
Initialer Handgelenksbefall	43	2 (5)	0,07
Initialer Hüftgelenksbefall	14	2 (14)	1,0
Initialer Sprunggelenksbefall	72	15 (21)	0,03
Initialer Kniegelenksbefall	108	17 (16)	1,0
Oligoartikulärer Beginn	138	22 (16)	0,16
Polyartikulärer Beginn	53	4 (8)	

Tab. 33:

Klinische Einflussfaktoren für das Auftreten einer Uveitis zum Follow-Up, p signifikant $<$ 0,05, bivariate Analyse

JIA-Gesamtgruppe

In der JIA-Gesamtgruppe erwies sich der initiale Sprunggelenksbefall als Risikofaktor für das Auftreten einer Uveitis ($p = 0,03$). Im Gegensatz dazu fand sich in der OA-

Gruppe kein signifikanter Zusammenhang klinischer Merkmale mit dem Auftreten einer Uveitis (Tab. 34).

Klinische Parameter	Patienten n	Uveitis ja	P
1. Rheumatologen - Kontakt \leq 6 Monate	54	8 (15)	0,51
1. Rheumatologen - Kontakt $>$ 6 Monate	23	5 (22)	
Alter bei Erkrankungs- beginn \leq 6 Jahre	54	11 (20)	0,32
Alter bei Erkrankungs- beginn $>$ 6 Jahre	23	2 (9)	
Weibliches Geschlecht	47	5 (11)	0,12
Männliches Geschlecht	30	8 (27)	
Initialer Handgelenksbefall	9	1 (11)	0,70
Initialer Hüftgelenksbefall	2	1 (50)	0,31
Initialer Sprunggelenksbefall	23	7 (30)	0,05
Initialer Kniegelenksbefall	54	9 (17)	1,0

Tab. 34:

Klinische Einflussfaktoren für das Auftreten einer Uveitis zum Follow-Up, p signifikant $<$ 0,05, bivariate Analyse

OA-Gruppe

Aufgrund der geringen Zahl an Patienten mit Uveitis in unserer Kohorte untersuchten wir nicht, ob das Vorliegen einer bestimmten Subgruppe einen Einfluss auf das Auftreten dieser Augenentzündung hatte.

3.5.3.2 Laborparameter

Bivariate Berechnungen erfolgten auch zu den Laborwerten, die am Beginn der Erkrankung erhoben worden waren. Weder in der JIA-Gesamtgruppe, noch in der OA-Gruppe fand sich ein Einfluss der initialen Laborwerte auf die Entwicklung einer Uveitis (Tab. 35, nur JIA-Gesamtgruppe).

Laborparameter	Patienten n	Uveitis ja n (%)	P
BSG zu Beginn Norm	47	4 (9)	0,36
BSG zu Beginn erhöht	109	15 (14)	
Hk zu Beginn Norm	118	16 (14)	0,59
Hk zu Beginn erniedrigt	39	4 (10)	
CRP zu Beginn Norm	78	10 (13)	1,0
CRP zu Beginn erhöht	78	10 (13)	
α2-Globulin zu Beginn Norm	86	10 (12)	0,79
α2-Globulin zu Beginn erhöht	69	9 (13)	
Leukozyten zu Beginn Norm	123	16 (13)	0,29
Leukozyten zu Beginn erhöht	21	1 (5)	
Thrombozyten zu Beginn Norm	141	19 (14)	0,41
Thrombozyten zu Beginn erhöht	16	1 (6)	
IgG zu Beginn Norm	83	9 (11)	0,07
IgG zu Beginn erhöht	19	5 (26)	
ANA zu Beginn Norm	120	12 (10)	0,09
ANA zu Beginn erhöht	70	13 (19)	

Tab. 35:

Laborchemische Einflussfaktoren für das Auftreten einer Uveitis zum Follow-Up, p signifikant < 0,05, bivariate Analyse
JIA-Gesamtgruppe

3.5.3.3 HLA-Polymorphismen

Zu allen HLA-Polymorphismen erfolgten bivariate Analysen, um Risikofaktoren für das Auftreten einer Uveitis zu bestimmen. Die signifikanten Allele sind in Tab. 36 und 37 dargestellt.

DR11+12(DR5)-positive Patienten hatten signifikant häufiger eine Uveitis, sowohl in der JIA-Gesamtgruppe als auch in der OA-Gruppe. OA-Patienten, die DQA1*05-positiv waren, hatten ebenfalls signifikant häufiger eine Uveitis (Tab.37).

Allel	Patienten n	Uveitis ja n (%)	P-Wert
DR11+12(5)- positiv	54	12 (22)	0,02
DR11+12(5)- negativ	134	13 (10)	

Tab. 36:

HLA-Polymorphismen als Einflussfaktoren für das Auftreten einer Uveitis zum Follow-Up, Darstellung der signifikanten Allele, bivariate Analyse
JIA-Gesamtgruppe

Allel	Patienten n	Uveitis ja n (%)	P-Wert
DR11+12(5)- positiv	24	8 (33)	0,01
DR11+12(5)- negativ	53	5 (9)	
DQA1*05-positiv	44	11 (25)	0,03
DQA1*05-negativ	33	2 (6)	

Tab. 37:

HLA-Polymorphismen als Einflussfaktoren für das Auftreten einer Uveitis zum Follow-Up, Darstellung der signifikanten Allele, bivariate Analyse
OA-Gruppe

3.5.3.4 Zytokin-Polymorphismen

Auch alle vorhandenen Zytokin-Polymorphismen wurden in Hinblick auf einen möglichen Einfluss auf die Entstehung einer Uveitis in bivariaten Analysen geprüft. In unserer Untersuchung fanden sich jedoch keine signifikanten Assoziationen zwischen Zytokin-Polymorphismen und der Entwicklung einer Uveitis.

3.5.3.5 Logistische Regression

Die in den bivariaten Analysen signifikanten oder grenzwertig signifikanten Variablen wurden nachfolgend in einer multivariaten Analyse untersucht.

Untersuchte Parameter	Multivariate	Analyse
	OR (95% CI)	P
ILAR-Subtyp		
OA	1	
Syst. Arthr.	0,000	1,0
PA neg	0,43 (0,10-1,76)	0,24
EAA	1,06 (0,32-3,49)	0,93
Andere	0,67 (0,19-2,34)	0,53
Initialer Sprunggelenksbefall	3,11 (1,23-7,89)	0,017
DRB1*11+*12(5)	3,12 (1,25-7,81)	0,015

Tab. 38:

Prädiktoren für die Uveitis bei einer mittleren Erkrankungsdauer von 16 Jahren

Hier zeigte sich der initiale Sprunggelenksbefall als ein Prädiktor für das Auftreten einer Uveitis ($p=0,017$). Als einziger genetischer Marker konnte HLA-DR5 (nach neuer Nomenklatur DR11+12) als Prädiktor identifiziert werden (Tab.38).

4 **Diskussion**

Die juvenile idiopathische Arthritis ist die häufigste chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen und eine der häufigsten Ursachen einer erworbenen Behinderung. Über Verlauf und Langzeitkonsequenzen der JIA und deren bestimmende Einflussfaktoren ist trotz der relativen Häufigkeit dieser sehr heterogenen Erkrankung bisher wenig bekannt. Einerseits kann die Erkrankung mild verlaufen und ohne Folgeschäden abklingen, andererseits kann sie chronisch aktiv voranschreiten und zu Organschäden, signifikanten Funktionsminderungen, einer eingeschränkten Teilhabe im Alltag und damit einer verminderten Lebensqualität führen. Nach Studien der letzten 8 Jahre weisen zwischen 40% und 60% der JIA-Patienten nach mehr als 15 Jahren Krankheitsdauer noch eine aktive Erkrankung auf. Mindestens jeder 4. Betroffene hat erosive Gelenkveränderungen entwickelt und 10% bis 37% der jungen Erwachsenen sind bei Alltagsaktivitäten auf Hilfe und Unterstützung angewiesen (Ravelli 2004, Flato et al. 2003).

Die Patienten mit ungünstiger Prognose früh identifizieren zu können ist für ein optimales Therapiemanagement elementar. Somit ließe sich eine risikoangepasste Therapie realisieren: Patienten mit ungünstiger Prognose könnten früh intensiv behandelt, Patienten mit günstiger Prognose vor „Über“-Therapie bewahrt werden. Gerade im Hinblick auf einen differenzierten Einsatz inzwischen verfügbarer biologischer Therapien (z.B. Antizytokintherapien) haben Prognosefaktoren heute eine immense Bedeutung.

Entsprechend hat man in vielen Untersuchungen zur JIA in den letzten Jahren versucht, Risikofaktoren für eine ungünstige Prognose ausfindig zu machen. Die Ergebnisse differieren allerdings, was auf wahre Unterschiede in den untersuchten Patientenkollektiven, insbesondere aber auf methodische Gründe (Fehlen einer einheitlichen Klassifikation, Outcomedefinition und –messung) zurückzuführen ist. Einige Verlaufsprädiktoren (z.B. polyartikulärer Gelenkbefall, Erhöhung laborchemischer Entzündungsparameter, Seropositivität) wurden zwar ermittelt, dennoch lässt sich die Prognose der JIA heute noch nicht zuverlässig vorhersagen (Ravelli 2004).

Die umfangreichen Daten einer bevölkerungsbasierten und über einen Zeitraum von über 15 Jahren beobachteten JIA-Kohorte boten sich an, um nach Einflussfaktoren auf

den Verlauf und die Langzeitprognose der JIA zu suchen. Als Outcomefaktoren wurden, analog zu anderen großen Outcomestudien, die persistierende Krankheitsaktivität bzw. das Vorliegen einer Remission und eine Funktionsminderung gewählt. Zudem untersuchten wir Risikofaktoren für die Entwicklung einer Uveitis als häufige extraartikuläre Manifestation der JIA.

4.1 Prädiktoren für Krankheitsaktivität und körperlichen Funktionsstatus

4.1.1 Klinische Merkmale

4.1.1.1 Subtyp

Unter den klinischen Parametern, deren prädiktive Aussagekraft im Hinblick auf das Outcome untersucht wurde, ist wiederholt die grundlegende prognostische Bedeutung des ILAR-Subtyps deutlich geworden. Studien der letzten 10 Jahre zeigen, dass das Outcome je nach Subtyp unterschiedlich ist (Ravelli 2004).

In Übereinstimmung mit den Literaturangaben waren in der vorliegenden Untersuchung Patienten mit OA am häufigsten in Remission. Insbesondere Patienten mit der persistierenden Form haben im Vergleich zu den anderen Subklassen bessere Chancen auf ein Ausheilen der Erkrankung. Etwa 50% der OA-Patienten sind beim Eintritt ins Erwachsenenalter in Remission. Für die Patienten mit persistierender OA ist die Wahrscheinlichkeit, nach 15 Jahren Krankheitsdauer in Remission zu gehen noch höher, sie liegt bei 80% (Adib et al. 2005). Von den Patienten mit seropositiver PA war keiner zum Erhebungszeitpunkt in Remission, allerdings war die Fallzahl sehr klein. Bei den Polyarthritiden kommt es sehr häufig zu einem Fortbestehen der Erkrankung. Patienten mit polyartikulärem Gelenkbefall zu Erkrankungsbeginn haben noch in 75% der Fälle eine aktive Erkrankung bei Erreichen der Volljährigkeit (Zak, Petersen 1999). Am schlechtesten sind die Chancen auf ein Ausheilen der Erkrankung für Patienten mit seropositiver PA, die nur in 0 – 15% eine Remission erzielen (Ravelli 2004). Im Vergleich zu den OA-Patienten zeigten Patienten mit seronegativer PA bzw. EAA in der vorliegenden Untersuchung signifikant häufiger ein Persistieren der Krankheitsaktivität. Für die EAA ließ sich dies auch in den multivariaten Analysen bestätigen. Der ILAR-Subtyp war ein Prädiktor für das Erreichen einer Remission. Ähnliche Ergebnisse finden sich in anderen Untersuchungen, bei denen die EAA ebenfalls mit einem eher

schlechten Outcome assoziiert worden ist, insbesondere, wenn das Vorhandensein genetischer Marker wie HLA-DRB1*08 und das Fehlen von DPB1*02 hinzukommen (Flato et al. 2006). Die systemische Arthritis persistiert in etwa 50% der Fälle bis ins Erwachsenenalter und nimmt eher komplizierte und langfristige Verläufe (Adib et al. 2005).

In der vorliegenden Auswertung hatten Patienten mit EAA gegenüber OA-Patienten einen signifikant schlechteren körperlichen Funktionszustand, sodass sich wie schon in anderen Studien auch in unserer Auswertung die EAA als prognostisch ungünstiger Subtyp darstellte (vgl. Flato et al. 2006). Patienten mit oligoartikulärem Gelenkbefall hatten in ca. $\frac{3}{4}$ der Fälle keinerlei körperliche Einschränkungen zum Follow-Up gegenüber ca. der Hälfte der Fälle mit seronegativer PA bzw. EAA. Auch in unserer Untersuchung erwies sich also die OA hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit als prognostisch günstiger als die PA.

Insgesamt hat sich die körperliche Funktionsfähigkeit der JIA-Patienten seit den 1970er Jahren deutlich verbessert, was hauptsächlich auf verbesserte therapeutische Interventionsmöglichkeiten zurückzuführen ist. Damals wiesen 15-20% der Patienten einen hohen Grad an körperlicher Behinderung auf (Steinbrocker-Klassen III und IV). Seit den 1990er Jahren waren es nur noch 5-12%, bei Patienten mit initial polyartikulärem Befall noch deutlich mehr mit 37% (Oen 2002, Minden et al. 2001). In jüngeren Studien ist eine weitere Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus zu verzeichnen: Nur noch 3% der Patienten wiesen eine schwere körperliche Funktionseinschränkung auf gegenüber 23% mit mittlerer und 74% ohne jede körperliche Beeinträchtigung (Magni-Manzoni et al. 2007). Noch immer ist jedoch davon auszugehen, dass eine signifikante Anzahl an JIA-Patienten (etwa 30%) beim Übertritt in das Erwachsenenalter Folgeschäden der Erkrankung erlitten haben und durch die Erkrankung nicht unwesentlich in ihrem subjektiven Wohlbefinden beeinträchtigt sind (Fantini et al. 2003, Flato et al. 2002). OA-Patienten sind dabei gegenüber den Patienten mit polyartikulären Verlaufsformen deutlich begünstigt. Sie weisen seltener schwere körperliche Funktionseinschränkungen auf und es zeigen sich seltener radiologisch sichtbare Gelenkveränderungen. Die Ausnahme bildet die extended OA-Form. Diese Patienten entwickeln häufiger schwere Funktionsbeeinträchtigungen und erosive Gelenkveränderungen (Ravelli 2004). Ein Befall der oberen Extremität, mehr als ein betroffenes Gelenk, ein symmetrischer Gelenkbefall, sowie eine hohe Entzündungsaktivität (hohe BSG) zu Erkrankungsbeginn (> 6 Monate anhaltend)

wurden als Prädiktoren für ein schlechtes Outcome bei dieser schweren Verlaufsform der OA gefunden (Ravelli, Martini 2003, Guillaume et al. 2000).

Bei der systemischen Arthritis gibt es eine große Bandbreite im körperlichen Outcome mit sowohl sehr guten funktionellen Ergebnissen als auch starken körperlichen Einschränkungen, entsprechend den prognostisch günstigen monocyclischen Verläufen bzw. prognostisch ungünstigen intermittierenden und persistierenden Verläufen. Die schlechteste Prognose hat die Rheumafaktor-positive PA. 40 – 80% der Patienten entwickeln Gelenkdestruktionen und bleibende funktionelle Beeinträchtigungen mit HAQ-Werten > 1,5 (Ravelli 2004, Oen et al. 2003, Ravelli, Martini 2003, Oen 2002). Patienten mit EAA weisen verglichen mit der OA und der PA einen schlechteren körperlichen Funktionsstatus auf. Zudem zeigte sich, dass Faktoren wie weibliches Geschlecht, ein Verwandter 1. Grades mit ankylosierender Spondylitis in der Familienanamnese und eine hohe Anzahl initial betroffener Gelenke zu einer zusätzlichen Verschlechterung der Prognose führten (Flato et al. 2006).

4.1.1.2 Geschlecht

Generell gesehen ist die JIA eine mädchenwendige Erkrankung. Lediglich die EAA betrifft häufiger Jungen. Beim M. Still ist das Geschlechterverhältnis ausgeglichen. Diese Häufigkeitsverteilung fand sich auch in der vorliegenden Auswertung. Hingegen ließ sich kein signifikanter Hinweis auf eine prognostische Aussagekraft des Geschlechts für das Eintreten in die Remission und kein Einfluss des Geschlechts auf den körperlichen Funktionsstatus zum Follow-Up ermitteln, weder für die JIA-Gesamtgruppe noch für die OA-Gruppe.

Insbesondere für den Outcomeparameter „Remission“ entsprechen diese Resultate denen aus der Literatur. Zwar wies das weibliche Geschlecht in einzelnen Studien eine schlechtere Prognose auf, v.a. bei der rheumafaktorpositiven PA und der EAA und weibliche Patienten zeigten zum Follow-Up häufiger ein Persistieren der Krankheitsaktivität als männliche (Flato et al. 2006, Adib et al. 2005, Martini 2003, Gäre, Fasth 1995). In anderen Studien konnte allerdings kein Einfluss des Geschlechts auf die Krankheitsaktivität nachgewiesen werden (Adib et al. 2005, Ravelli und Martini 2003 Zak, Pedersen 1999). Betrachtet man das funktionelle Outcome der Patienten unabhängig von der Krankheitsaktivität, gibt es mehr Hinweise darauf, dass das Geschlecht eine Rolle spielen könnte, wobei auch hier keine einheitlichen Aussagen

bzw. nicht reproduzierte Aussagen existieren. Das weibliche Geschlecht ist in einer Studie als Prädiktor für ein schlechtes körperliches Outcome identifiziert worden. Insbesondere bei der EAA wiesen Mädchen zum Follow-Up einen schlechteren Funktionsstatus auf. Das männliche Geschlecht zeigte sich bei der seronegativen PA begünstigt, Jungen hatten weniger körperliche Einschränkungen. Männliche Patienten mit systemischer Arthritis zeigten hingegen ein schlechteres körperliches Outcome (Flato et al. 2002 und 2003, Oen et al. 2003).

4.1.1.3 Erkrankungsalter

Unseren Untersuchungen zufolge ließ sich keine prädiktive Funktion des Erkrankungsalters für das Erreichen einer Remission oder für den körperlichen Funktionsstatus finden.

In der Literatur gehen die Ergebnisse diesbezüglich auseinander. Es gibt Untersuchungen, dass ein junges Erkrankungsalter prognostisch ungünstig hinsichtlich des Erreichens der Remission ist, aber auch entgegengesetzte Studienergebnisse, die keinen Einfluss des Erkrankungsalters auf die Remission erkennen lassen (Fantini et al. 2003, Flato et al. 2003). In den 1970er Jahren ist ein junges Erkrankungsalter als Risikofaktor für einen schlechten körperlichen Funktionsstatus zum Follow-Up benannt worden (Oen et al. 2002). In späteren Untersuchungen ließ sich keine Korrelation des Erkrankungsalters mit der körperlichen Funktionsfähigkeit mehr nachweisen (Ravelli, Martini 2003). Insgesamt werden die Ergebnisse zur prädiktiven Funktion des Erkrankungsalters in den verschiedenen Studien als zu inkonsistent angesehen, um eine eindeutige Aussage dazu ableiten zu können (Adib et al. 2005)

4.1.1.4 Erstvorstellung beim Kinderrheumatologen

In Deutschland bestand 2007 eine durchschnittliche Latenz von 5 Monaten (Mittelwert) vom Ausbruch der Erkrankung bis zur ersten Vorstellung bei einem Rheumatologen, in Großbritannien von 4,6 Monaten Latenz bis zum ersten Spezialistenkontakt (Minden 2009, Adib et al. 2008, Thornton et al. 2008). In der vorliegenden Studie lag der Median bei 4 Monaten. Fast ein Viertel der Patienten unserer Kohorte wurde erstmals nach einem Jahr Krankheitsdauer einem Kinderrheumatologen vorgestellt, womit sich ebenso unbefriedigende Zahlen wie in Großbritannien fanden (Adib et al. 2008). Die

Patienten mit systemischer Arthritis werden aufgrund des schlechten Allgemeinzustands im Vergleich zu den anderen Subgruppen früher vorgestellt. Bei den Psoriasisarthritiden, die initial häufig einen milderen Gelenkbefall zeigen, erfolgt die Erstvorstellung tendenziell später (Adib et al. 2008, Thornton et al. 2008). Diese Verteilung fand sich auch in unserer Auswertung. Da nur die Hälfte bis 2/3 der Patienten zu Erkrankungsbeginn erhöhte Entzündungsparameter aufweisen und gerade jüngere Kinder z.T. nicht über Schmerzen klagen, ist es nahe liegend, dass bei Schwellungen von Finger- oder Zehengelenken zunächst beispielsweise Bagatelltraumata vermutet werden bzw. der Symptomatik allgemein längere Zeit keine Bedeutung beigemessen wird. Im Gegensatz zu einer italienischen Studie, in der die Wahrscheinlichkeit, in Remission zu gehen, mit der zeitlichen Verzögerung bis zur Vorstellung bei einem medizinischen Spezialisten korrelierte (Fantini et al. 2003), ließ sich in unserer Untersuchung kein Einfluss auf die Krankheitsaktivität zum Follow-Up finden. Allerdings erwies sich die späte Vorstellung bei einem Kinderrheumatologen in der vorliegenden Studie als Prädiktor für eine schlechte körperliche Funktion. Patienten, die später als 6 Monate nach Erkrankungsbeginn erstmals einem spezialisierten Fachkollegen vorgestellt wurden, hatten eine signifikant schlechtere körperliche Funktionsfähigkeit zum Follow-Up. Auch einer kanadischen Studie zufolge hatten Patienten mit schlechterem Zugang zu spezialisierter medizinischer Versorgung ein schlechteres funktionelles Outcome (Oen et al. 2002). Diese Ergebnisse unterstützen die Bedeutung einer frühen und interdisziplinären Therapie zur Verhinderung von Gelenkschädigungen und Komplikationen sowie von körperlichen Behinderungen mit langfristigen und kostenintensiven Folgen. Hierfür ist die frühzeitige Vorstellung beim Kinderrheumatologen erforderlich.

4.1.1.5 Initialer Gelenkbefall

Inwieweit nicht nur die Anzahl der initial befallenen Gelenke (oligo-/polyartikulär), sondern auch das Gelenkbefallsmuster (symmetrisch/asymmetrisch, Befall bestimmter großer Gelenke) eine prognostische Rolle spielen, ist in den vergangenen Jahren untersucht worden. In unserer Auswertung fand sich keine prädiktive Aussagekraft des Gelenkbefalls (oligo-/polyartikulär) für eine persistierende Krankheitsaktivität oder den körperlichen Funktionsstatus zum Follow-Up. Demgegenüber hat sich in anderen Studien ein polyartikulärer Gelenkbefall zu Beginn der Erkrankung als prognostisch

ungünstig erwiesen (Flato et al. 2003). Er war häufig mit dem Ausbleiben der Remission assoziiert und hat sich als Prädiktor für körperliche Behinderungen der Patienten erwiesen (Magni-Manzoni et al. 2007, Adib et al. 2005, Flato et al. 2003). Ein Teil der Patienten in unserer Studie wurde vor der Erstvorstellung in der Kinderrheumatologie und damit vor der Ersterfassung mit Glukokortikoiden behandelt. Hierdurch sind möglicherweise weniger initial betroffene Gelenke dokumentiert worden, was sich wiederum auf die prädiktive Aussagekraft des Gelenkbefalls zu Erkrankungsbeginn ausgewirkt haben könnte.

Für die einzelnen Subtypen gibt es typische Gelenkbefallsmuster. Ein symmetrischer Gelenkbefall ist charakteristisch für die PA. Dieses Gelenkbefallsmuster scheint mit einer schlechten Prognose assoziiert zu sein (Ravelli, Martini 2003). Aber auch bei der OA ist ein symmetrisches Gelenkbefallsmuster mit dem Ausbleiben der Remission assoziiert worden (Al-Matar et al. 2002). Zudem erwies sich ein symmetrisches Gelenkbefallsmuster in einer Studie als prädiktiver Faktor für körperliche Behinderung (Adib et al. 2005, Flato et al. 2003). Während der symmetrische Gelenkbefall in der von uns durchgeführten Studie nicht als potentieller Risikofaktor untersucht worden ist, prüften wir einzelne ausgewählte große Gelenke hinsichtlich einer prognostischen Aussagekraft. Die Häufigkeit der initial betroffenen Gelenke in unserer Kohorte stimmt hinsichtlich der Zahlen für den initialen Hüftgelenkbefall (7% vs. 6%) und Handgelenkbefall (23% vs. 24%) recht gut mit der Verteilung anderer Patientenkollektive überein (vgl. Flato et al. 2003). Sowohl der initiale Handgelenk- als auch der initiale Hüftgelenkbefall waren mit dem Ausbleiben der Remission in der JIA-Gesamtgruppe assoziiert; es ergaben sich jedoch keine Signifikanzen für die OA-Gruppe allein bzw. in der multivariaten Testung. In einer anderen Studie hat sich ein Sprunggelenkbefall innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate bei der EAA als prädiktiver Faktor für das Ausbleiben der Remission erwiesen (Flato et al. 2006). Bei der OA waren in einer Studie der Befall der oberen Extremität, ein symmetrisches Gelenkbefallsmuster und mehr als ein betroffenes Gelenk zu Erkrankungsbeginn häufig mit der Entwicklung einer extended OA verbunden. Der initiale Handgelenkbefall war prädiktiv für eine ausbleibende Remission (Al-Matar et al. 2002, Guillaume et al. 2000). Diese Ergebnisse fanden sich in unserer Untersuchung nicht.

Demgegenüber erwies sich der initiale Hüftgelenkbefall in unserer Kohorte als prädiktiver prognostischer Faktor für ein schlechtes körperliches Outcome (HAQ > 0) zum Follow-Up. Die prädiktive Bedeutung des initialen Hüftgelenkbefalls für die spätere

körperliche Funktionsfähigkeit findet durch die Ergebnisse anderer Autoren Bestätigung (Flato et al. 2003). Als gewichtstragendes, funktionell sehr relevantes Gelenk, unterliegt das Hüftgelenk schnell einem Verschleiß. Unsere Untersuchung unterstreicht somit die Bedeutung einer intensiven Therapie bei bestehendem Hüftgelenkbefall.

4.1.2 Laborparameter

Viele Laborparameter sind auf prognostische Aussagekraft hin untersucht worden, wie beispielsweise Entzündungsparameter, Blutbildparameter, Antikörper incl. des Rf und der ANA (Adib et al. 2008). Auch in der vorliegenden Arbeit sind Laborparameter, die auf das Vorliegen einer akuten oder chronischen Entzündungsaktivität hinweisen, untersucht worden. Keiner der untersuchten Parameter hatte jedoch eine prädiktive Aussagekraft hinsichtlich der Outcomeparameter HAQ und Remission.

Nicht alle Patienten zeigen initial erhöhte Entzündungswerte. In der vorliegenden Studie hatten 30% (BSG) bzw. 50% (CRP) der Patienten normale Werte, in einer britischen Studie fanden sich in 35% der Fälle normale Entzündungsparameter am Beginn der Erkrankung (Adib et al. 2008). Bei der systemischen Arthritis und der OA scheint die Verknüpfung einer andauernden Erhöhung der Entzündungsparameter in den ersten 6 Erkrankungsmonaten mit einer ungünstigen Prognose gut belegt (Singh-Grewal et al. 2006, Flato et al. 2003, Guillaume et al. 2000).

Im Gegensatz zu der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenenalters ist der Nachweis von Rf bei der JIA sehr selten, er liegt bei < 5% der Fälle (Flato et al. 2003, Ravelli, Martini 2003). Die rheumafaktorpositive PA stellt eine schwere Verlaufsform der JIA dar, die dem frühen Beginn der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenenalters entspricht und mit ausgeprägter Beeinträchtigung des Patienten verbunden ist. Insofern ist es nicht verwunderlich, dass sich das Vorhandensein des Rheumafaktors, der bei diesem Patientenkollektiv charakteristisch ist, als ungünstiger Prädiktor herausgestellt hat (Flato et al. 2003, Gäre, Fasth 1995). In unserer Kohorte war kein Patient mit rheumafaktorpositiver PA zum Follow-Up in Remission. Aufgrund der niedrigen Fallzahl konnte der Rf hinsichtlich seiner prädiktiven Funktion nicht statistisch ausgewertet werden.

Die ANA sind bei ca. 50% der Patienten mit JIA positiv. Betrachtet man die OA-Gruppe allein, so finden sich sogar bei 75% der Patienten positive ANA-Titer (Flato et al. 2003, Guillaume et al. 2000). In unserer Kohorte wiesen am Erkrankungsbeginn etwas über

ein Drittel der Patienten positive ANA-Titer auf. Der Nachweis von ANA hatte keine prädiktive Funktion hinsichtlich des Outcomes, weder in der JIA-Gesamtgruppe noch in der OA-Gruppe. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer französischen Studie zur OA (Guillaume et al. 2000). Die ANA-positiven Patienten zeigten in anderen Untersuchungen einen längeren aktiven Krankheitsverlauf (Oen et al. 2003). Dagegen hat sich der Nachweis von ANA als Prädiktor für die Entwicklung einer Uveitis erwiesen und wird dementsprechend bei der Risikostratifizierung mit berücksichtigt (Heiligenhaus et al. 2007).

4.1.3 Genetische Marker

4.1.3.1 HLA-Polymorphismen

Zunächst wurden in der vorliegenden Arbeit die Allelfrequenzen der Patienten untersucht. Trotz der kleinen Fallzahl fanden sich mehrere der aus der Literatur bekannten HLA-Assoziationen auch in dieser deutschen Kohorte, wie beispielsweise das DRB1*08. Aber auch in den subgruppenspezifischen Auswertungen konnten gute Übereinstimmungen gefunden werden (vgl. Tbl 15).

Neben der genaueren genetischen Beschreibung der JIA-Subgruppen, hat man sich in den letzten Jahren um das Auffinden von Polymorphismen mit Vorhersagewert für das Outcome der Patienten bemüht. Die publizierten Ergebnisse hierzu sind bisher rar. Daher sind neben den konventionellen Laborparametern in der vorliegenden Arbeit auch genetische Marker auf ihren prädiktiven Wert hin untersucht worden. Es fand sich kein Einfluss von HLA-Polymorphismen auf das körperliche Outcome der Patienten zum Follow-Up. Hinsichtlich der Krankheitsaktivität konnten wir in multivariaten Analysen DRB1*03-Negativität als Prädiktor für das Erreichen der Remission identifizieren. 2/3 der OA-Patienten einer kuwaitischen Studie zeigten eine Assoziation mit DRB1*03 (Alsaeid et al. 2006). Hinsichtlich eines prädiktiven Wertes dieses Polymorphismus finden sich jedoch bisher keine Ergebnisse aus anderen Studien.

Weitere Einflussfaktoren fanden sich nur in der bivariaten Auswertung. Patienten, die die Polymorphismen DPB1*03 und B27 nicht aufwiesen, waren häufiger in Remission. Bei der OA war DQA1*03 in den bivariaten Testungen ein Einflussfaktor für das Erreichen der Remission. DQA1*03-positive Patienten hatten häufiger eine persistierende OA. In den multivariaten Testungen ließ sich DQA1*03 nicht als

Prädiktor bestätigen, möglicherweise aufgrund des insgesamt seltenen Auftretens dieses Polymorphismus in unserer Kohorte. Zudem kann man nicht sicher sagen, ob eventuell auch ein mit DQA1*03 gekoppeltes Allel für den hier gefundenen Effekt verantwortlich ist.

In den letzten Jahren konnten nur wenige genetische Marker mit prädiktivem Wert für die JIA beschrieben werden: DRB1*08 wurde als Prädiktor für das Persistieren der Erkrankung und in Kombination mit HLA-B27 als Risikofaktor für erosive Gelenkdestruktionen beschrieben (Flato et al. 2003). DPB1*02-Negativität und das Vorhandensein von HLA-B27 erwiesen sich als prädiktive Faktoren hinsichtlich der Entwicklung einer Sakroiliitis (Flato et al. 2006).

Insgesamt ist es nicht einfach, die Ergebnisse zu gefundenen HLA-Polymorphismen bei der JIA zu vergleichen. Neben Unterschieden im Studiendesign und in der Klassifikation der JIA bedingt auch der polygenetische Hintergrund der Erkrankung an sich Probleme bei der Identifizierung einzelner prädiktiver Genpolymorphismen. Die in dieser Studie analysierten HLA-Polymorphismen wurden mittels der SSP-Methode untersucht. Mittlerweile existieren hochauflösendere Verfahren. Somit ist die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse auch aufgrund der methodischen Unterschiede und der geringen Power bei kleiner Fallzahl schwierig.

JIA-Subgruppe	Erhöhte Suszeptibilität	Protectiv
Systemische Arthritis	DRB1*04, DRB1*11, DQA1*05	-
Persistierende OA	DRB1*08, DRB1*11, DRB1*13, DPB1*0201, DQA1*0103, DQA1*04, DQA1*05, DQB1*04	DRB1*04, DRB1*07, DQA1*02, DQA1*03
Extended OA	A2, DRB1*01, DRB1*08, DRB1*11, DPB1*0201, DQA1*04, DQB1*04	DRB1*04, DQA1*0102, DQA1*03
PA negativ	A2, DRB1*08, DPB1*03, DQA1*04	-
PA positiv	DRB1*04, DQA1*03, DQB1*03	DRB1*07, DQA1*02
PSO	DRB1*01, DQA1*0101, DQB1*05	DRB1*04, DQA1*03
EAA	B27, DRB1*01, DQA1*0101, DQB1*05	DPB1*0201

Tab. 39:

Assoziationen zwischen JIA-Subtypen und HLA-Allelen (Pralhad, Glass 2008, Thomson et al. 2002)

4.1.3.2 Zytokin-Polymorphismen

Die für die Signalübermittlung zwischen Immunzellen verantwortlichen Zytokine sind bei JIA-Patienten sowohl im Blut als auch in der Synovialflüssigkeit nachweisbar. Genetische Polymorphismen in den Zytokin-Genen können eine abweichende Genexpression und infolgedessen Zytokinproduktion zur Folge haben (Keul et al. 1998, Rooney et al. 1999, Woo et al. 2002). Für die vorliegende Untersuchung wurden Zytokine ausgewählt, die bekanntermaßen bei der autoimmunologischen Entzündungsreaktion eine Rolle spielen und somit von funktioneller Relevanz für die Ausbildung bzw. die Schwere des Krankheitsverlaufs bei JIA-Patienten sein könnten. Hierzu gehörten Genpolymorphismen von TNF- α , TGF- β , IL-6, IL-10 und IFN- γ . Analog zu den HLA-Analysen prüften wir Zytokin-Polymorphismen hinsichtlich ihrer Assoziation mit den Subtypen der JIA. Weiterhin könnte das Vorliegen eines bestimmten Zytokin-Polymorphismus sich entsprechend der überwiegenden immunologischen Eigenschaft als risikoerhöhender oder protektiver Einflussfaktor auf den Krankheitsprozess auswirken und somit prädiktive Aussagen zum Krankheitsgeschehen ermöglichen.

TNF- α wird von zahlreichen Zellen im Rahmen einer Entzündungsreaktion produziert und hat ebenso zahlreiche Funktionen zur Unterhaltung derselben, induziert aber auch die Produktion antiinflammatorischer Zytokine. Es bewirkt klinische Effekte wie z.B. Fieber, Krankheitsgefühl, Hypotonie bis hin zum Schock sowie Kachexie. Bei der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen konnten zentrale pathogenetische Vorgänge wie die Proliferation von Synoviozyten und die Produktion von Enzymen, die eine Verdickung der Synovia und eine Gelenkzerstörung hervorrufen, durch TNF- α induziert nachgewiesen werden (Williams et al. 1992). Aber auch bei der JIA fanden sich Hinweise für eine pathogenetische Beteiligung von TNF- α (Grom et al. 1996). Wie die für die MHC-Moleküle kodierenden Gene befindet sich das für den Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) kodierende Gen auf Chromosom 6, und zwar zwischen den Genorten für HLA-A und HLA-DRB1 (Zeggini et al. 2002). Für den TNF- α -Polymorphismus an Position -308 A, A (seltener Polymorphismus) ist eine vermehrte TNF- α -Produktion nachgewiesen worden (Wilson et al. 1997, Larcombe et al. 2004). Auch das Konzentrationsverhältnis von TNF- α und seinem Rezeptor hat Einfluss auf den immunologischen Prozess: Sind im Verhältnis mehr membranständige Rezeptoren präsent, kommt es in der Folge zu schwereren TNF- α -vermittelten Reaktionen, wie z.B.

Gelenkdestruktionen (Rooney et al. 2000). Zudem denkbar ist eine risikoerhöhende Verknüpfung bestimmter TNF- α -Polymorphismen und HLA-Polymorphismen, deren Genorte in unmittelbarer Nachbarschaft des TNF- α -Gens liegen (Verweij 1999, Newton et al. 2002). Zu den neueren antirheumatischen Medikamenten, den sog. „Biologicals“, gehören auch TNF- α -Antagonisten wie Infliximab und Etanercept. Ihre gute Wirkung spricht u.a. dafür, dass TNF- α -Polymorphismen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und Unterhaltung einer JIA spielen (Lovell et al. 2000). Patienten mit dem -308 G, G-Genotypen sprechen einer deutschen Studie zufolge besser auf eine Therapie mit Etanercept an (Schmeling, Horneff 2007). Allerdings existieren auch kontroverse Ergebnisse zum Ansprechen auf TNF-alpha-Inhibitoren in Zusammenhang mit einem bestimmten Polymorphismus aus anderen Studien (Cimaz et al. 2007).

Es gibt nur wenige Erkenntnisse zur Assoziation von TNF- α -Polymorphismen mit dem Erkrankungsrisiko bei JIA-Patienten. TNF- α -238A ist mit der PSO assoziiert, TNF- α -308A ist bei der seronegativen PA seltener als bei gesunden Kontrollpersonen gefunden worden (Schmeling et al. 2006). TNF- α +851A trat häufiger bei Patienten mit persistierender OA auf (Zeggini et al. 2002). In einer japanischen Studie wurden die Allele von TNF- α -1.031C, -863A und -857T häufiger bei der systemischen Arthritis nachgewiesen (Date et al. 1999). Die in unserer Untersuchung nachweisbare negative Assoziation von TNF- α -308 G, G und der Gesamtgruppe der JIA erreichte in den bi- und multivariaten Auswertungen kein Signifikanzniveau. Da es sich bei dem G, G-Genotyp um den Polymorphismus handelt, der eine niedrige Sekretionsrate des proinflammatorischen TNF- α bedingt, ist diese Tendenz durchaus interessant und sollte in größeren Studienpopulationen im Hinblick auf ein besseres Outcome überprüft werden. Bei türkischen Patienten ist der TNF- α -308G \rightarrow A-Polymorphismus einer Studie zufolge mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Diese Assoziation konnte bei tschechischen Patienten zwar nicht gefunden werden, aber bei einem portugiesischen Patientenkollektiv war das -308 A-Allel mit höhergradiger körperlicher Behinderung, höherer BSG und einer höheren Krankheitsaktivität assoziiert (Mourao et al. 2009, Ozen et al. 2004). In unserer deutschen Kohorte fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen diesem Polymorphismus und Outcomeparametern wie HAQ und Remission. Somit konnte TNF- α nicht als Prädiktor für das Outcome der Patienten identifiziert werden. Ethnische Unterschiede könnten hier mit eine Rolle spielen.

IL-6 wird von T-Zellen, Monozyten und Fibroblasten gebildet und hat Funktionen innerhalb der frühen Phase der unspezifischen und spezifischen Immunität. Es spielt eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung einer Arthritis, was in Tierversuchen gezeigt werden konnte (Wong et al. 2003). Darüber hinaus korreliert es mit der Entwicklung einer Thrombozytose und der Erhöhung von Akute-Phase-Proteinen wie dem CRP (De Benedetti et al. 1991). Insbesondere der Polymorphismus an Position -174 in der Promotorregion des IL-6-Gens hat Einfluss auf die IL-6-Produktion (Fishman et al. 1998). Interessant ist die positive Korrelation des hochsekretorischen IL6-174G/G-Genotyps mit der Schmerzstärke des Patienten, bedingt diese doch wiederum häufig ein schlechteres funktionelles Outcome (Oen et al. 2003 und 2005).

In unserer Untersuchung gab es keine Assoziation positiver oder negativer Art zwischen IL-6-Polymorphismen und Subtypen der JIA und keine prädiktive Funktion. Möglicherweise beruht dies auf der kleinen Fallzahl an Patienten mit systemischer Arthritis in unserer Stichprobe. Bei der systemischen Arthritis konnten bisher keine eindeutigen Assoziationen mit HLA-Allelen gefunden werden (Glass, Giannini 1999), wohl aber mit Zytokin-Polymorphismen, v.a. mit IL-6. Patienten mit systemischer Arthritis haben während der aktiven Erkrankungsphase erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen im Vergleich zu Kontrollen (DeBenedetti et al 1991). Bekannt ist die Assoziation des -174G- Polymorphismus dieses proinflammatorischen Zytokins mit Still-Patienten. Eine Häufung von IL6 -174G fand sich insbesondere bei Patienten, die nach dem 5. Lebensjahr erkrankt sind (Ogilvie et al. 2003). Patienten, die vor dem 5. Lebensjahr erkrankten zeigten eine signifikant verminderte Häufigkeit für die (niedrig-sezernierende) -174C-Mutation (Fishman et al. 1998). Erste Studien zum Einsatz von IL-6-Rezeptor-Antikörpern bei der systemischen Arthritis des Kindesalters zeigten sehr gute Ergebnisse, was die bedeutende Rolle von IL-6 bei diesem Subtypen der JIA unterstützt (Yokota et al. 2008, Woo et al. 2005). Allerdings wurden nicht nur in der vorliegenden Untersuchung, sondern auch in anderen Untersuchungen mit größeren Fallzahlen keine Assoziationen von IL-6-Polymorphismen mit der JIA gefunden (Donn et al. 2001).

IFN- γ wird im Rahmen von Autoimmunerkrankungen, aber auch bei Trauma, Infektionen oder Krebserkrankungen, von NK-Zellen und T-Zellen gebildet. Neben immunologischen Aufgaben wie der Stimulierung proinflammatorischer T-Zellen bewirkt Interferon- γ beispielsweise auch eine Hochregulierung der HLA-Expression und eine

gesteigerte Produktion von TNF- α . Gegensätzliche Wirkungen finden sich im Mausmodell zur kollagen-induzierten autoimmunen Arthritis: bei lokaler IFN- γ Applikation resultiert ein Arthritis-fördernder Effekt, während sich bei systemischer Applikation ein protektiver Effekt feststellen lässt. Zudem fördert IFN- γ die Proliferation von Synovialzellen, hemmt aber auch Metalloproteinasen und schützt in vitro vor Knochenresorption (Billiau 1996).

Wir konnten keinen prädiktiven Wert von IFN- γ -Polymorphismen für die JIA bzw. ihren Verlauf nachweisen und können damit Ergebnisse anderer Untersucher bestätigen (Oen et al. 2005, Cinek et al. 2004, Donn et al. 2000).

IL-10 hemmt die Produktion zahlreicher proinflammatorischer Zytokine, darunter auch TNF- α , IL-6 und IFN- γ . Zudem hemmt es die Expression von HLA-DR, DP und DQ. Bei Mäusen wird die Ausprägung einer Arthritis durch Hinzufügen von IL-10 gehemmt (Brennan 1999). OA-Patienten mit dem ATA-Haplotyp bilden weniger IL-10. Dieser Polymorphismus ist mit der Schwere der Erkrankung assoziiert, denn er findet sich häufiger bei Patienten mit extended OA als bei Patienten mit persistierender OA (Crawley et al. 1999). Bei der systemischen Arthritis führt eine erhöhte Prävalenz des IL-10-1082A-Polymorphismus zu einer verminderten Produktion von IL-10 und einer konsekutiv verminderten Entzündungshemmung (Fife et al 2006). In unserer Studienpopulation fand sich ebenso wie in anderen Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ATA-Haplotypen und einem bestimmten Subtyp der JIA oder deren Prognose (Donn et al. 2000).

TGF- β ist ein Zytokin, das sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften aufweist.

In der vorliegenden Auswertung war das niedrig-sekretorische TGF- β Codon 10 C,C ein Prädiktor für eine Remission der Patienten zum Follow-Up. Geht man von einer überwiegend protektiven Funktion von TGF- β aus, ist dieses Ergebnis widersprüchlich, würde man doch eher ein schlechtes Outcome bei Vorliegen des niedrig-sekretierenden Polymorphismus annehmen und ein gutes Outcome bei Vorliegen der hoch-sekretorischen Variante.

Im Tiermodell führen intraartikuläre TGF- β -Injektionen zu synovialer Fibrose und Synovitis, umschriebenen Knorpelnekrosen, Knorpeldestruktion und -ossifikation und zur Einlagerung von Proteoglykanen (Hulth et al. 1996). Letztendlich kommt es also zu

einer Zerstörung des Gelenkknorpels und der Ausbildung einer Arthrose. In anderen Studien wurde ein eher protektiver Effekt auf die Entwicklung einer Arthritis nachgewiesen (Kuruvilla et al. 1991, Scharstuhl et al. 2002). Zudem existieren umfangreiche Daten zur antiinflammatorischen Wirkung von TGF- β . Es hemmt Kollagenasen und Metalloproteasen der Bindegewebsmatrix, Enzyme, die maßgeblich an der Umstrukturierung und Zerstörung von Bindegewebe beteiligt sind (Oen et al. 2005, Blobe et al. 2000, Kuruvilla et al. 1991). Untersuchungen an Knock-out-Mäusen haben gezeigt, dass das Fehlen von TGF- β zu einer ausgeprägten Inflammation mit konsekutivem Multiorganversagen sowie einer Hochregulation der MHC-Expression führt (Kulkarnie, Karlsson 1993). Zudem scheint TGF- β die Expression von MHC-Proteinen zu unterdrücken. Das Fehlen von TGF- β führt zu einer Dysregulation der MHC-Expression, ein Vorgang, der bei Autoimmunerkrankungen eine Rolle spielen könnte (Geiser et al. 1993).

Die starke antiinflammatorische Komponente von TGF- β bei der JIA wurde durch eine Studie bestätigt, in der das hochsekretorische TGF- β Codon 25 GG mit weniger ausgeprägten Gelenkdestruktionen assoziiert war (Oen et al. 2005). Diese starke antiinflammatorische Funktion von TGF- β konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden, denn das niedrig sekretorische TGF- β Codon 10 C, C war ein Prädiktor für das Erreichen einer Remission ($p=0,000$).

Wie die unterschiedlichen Ergebnisse der o.g. Studien zum TGF-beta zeigen, kann nicht sicher beantwortet werden, welche Komponente (pro- oder antiinflammatorisch) zu welchem Zeitpunkt im Verlauf der JIA überwiegt, auch, wenn für die protektive Funktion mehr Daten vorliegen.

Da TGF- β Codon 10 C, C insgesamt selten auftritt, und auch die entsprechende Fallzahl in unserer Kohorte recht niedrig war, müssen die Ergebnisse in größeren Patientenkollektiven überprüft werden. Es fanden sich keine weiteren Assoziationen zwischen Zytokin-Polymorphismen und dem Outcome der JIA.

Im Folgenden werden ausgewählte, in den letzten Jahren publizierte Studien im Vergleich zur eigenen Arbeit zusammengefasst, welche Outcomeprädiktoren für die JIA ermittelten (Tab.40). Diese unterscheiden sich im Studien-Design einschließlich der untersuchten Patientenkollektive und im Follow-Up.

Autor, Jahr	Anzahl Patienten	Erkrankungsform	Outcomeparameter	Prädiktoren
Fantini et al. 2003	683	JCA	Remission	Früher Rheumatologenkontakt (< 1 Jahr)
Flato et al. 2003***	268	JRA	Persistierende Krankheitsaktivität/ Gelenkerosionen	Junges Erkrankungsalter, hohe Anzahl initial betroffener Gelenke, BSG-Erhöhung, Rf
			Persistierende Krankheitsaktivität	DRB1*08
			Gelenkerosionen	symmetrische Arthritis, DRB1*08 + HLA-B27
			Körperliche Behinderung	weibliches Geschlecht, symmetrische Arthritis Hüftgelenksbeteiligung, BSG-Erhöhung, Rf
		OA-JRA	Gelenkerosionen	DRB1*01
Oen et al., 2003	393	JRA	Schlechter körperlicher Funktionsstatus bei syst. Arthr.	Männliches Geschlecht
			Schlechter körperlicher Funktionsstatus bei OA	Wohnen im Reservat, frühe Gelenkveränderungen
			Besserer körperlicher Funktionsstatus bei PANeg.	Männliches Geschlecht, Wohnen in der Stadt
			Kürzere aktive Krankheitsdauer bei PApos.	Männliches Geschlecht
Al-Matar et al. 2001	205	Oligo-JRA	Polyartikulärer Verlauf	Früher Sprunggelenks- u/o Handgelenksbefall, symmetrischer Gelenkbefall, BSG-Erhöhung
Guillaume et al. 2000	207	OA	Polyartikulärer Verlauf	2-4 betroffene Gelenke initial, Arthritis der oberen Extremität, erhöhte BSG
			Gelenkdestruktion	BSG > 100mm/h
Spiegel et al. 2000	111	Systemische Arthritis	Schlechter körperlicher Funktionsstatus	Fieber, Kortikosteroide, Thrombozytose 6 Monate nach der Erstvorstellung
Zak et al. 2000	65	JCA	Schlechter körperlicher Funktionsstatus, chirurgische Eingriffe	Krankheitsdauer, Subtyp (anderer als OA), Therapie mit syst. Steroiden

Autor, Jahr	Anzahl Patienten	Erkrankungsform	Outcomeparameter	Prädiktoren
Gäre, Fasth, 1995	124	JCA	Anhaltende Krankheitsaktivität	Weibliches Geschlecht, kurze und sehr lange Krankheitsdauer
Vorliegende Auswertung	191	JIA	Persistierende Krankheitsaktivität	EAA
			Remission	Fehlen von DRB1*03, TGF- β Codon 10 C, C, ILAR-Subtyp
			körperlicher Funktionsstatus	Dauer bis zum ersten Rheumatologenkontakt > 6 Monate, initialer Hüftgelenksbefall

Tab. 40: Untersuchungen zu Prädiktoren der JIA

***DRB-Locus mit SSO bestimmt, B27 serologisch bestimmt

4.2 Prädiktoren für die Uveitis

Die Uveitis ist als häufigste extraartikuläre Manifestation der JIA nicht selten visusbedrohend und somit ebenfalls entscheidend für die Prognose des JIA-Patienten. Derzeit existieren nur wenige Untersuchungen zu Prädiktoren für die Entwicklung einer Uveitis bei JIA. Die bestehenden Analysen konzentrieren sich v.a. auf klinische Merkmale wie den ILAR-Subtyp, das Erkrankungsalter und den Nachweis von ANA. Sie sind als Risikofaktoren identifiziert worden und bilden die Grundlage für die Empfehlungen zum Uveitis-Screening bei JIA-Patienten (Heiligenhaus et al. 2007). Untersuchungen zu genetischen Prädiktoren gibt es kaum. Aktuellen Daten zufolge kommt es in 25-50% der Fälle zu visusbedrohenden Komplikationen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, Kriterien zu finden, mit deren Hilfe sich das Risiko sowohl für die Entwicklung als auch für einen schlechten Verlauf der Augenentzündung möglichst genau abschätzen lässt, um entsprechend therapeutisch reagieren zu können. In der vorliegenden Arbeit wurde trotz der recht kleinen Fallzahl nach klinischen und genetischen Prädiktoren für die Uveitis gesucht. Die Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert.

4.2.1 Klinische Merkmale und Laborparameter

4.2.1.1 Subtyp

Unseren Berechnungen zufolge stellte nach der OA mit 50% der Uveitis-Fälle die EAA mit 25% die zweithäufigste von der Uveitis betroffene Gruppe dar, gefolgt von der anderen Arthritis (14%) und der seronegativen PA (11%). Allerdings sind einige Patienten mit Glukokortikoiden vorbehandelt worden, was die Erfassung von Uveitis-Fällen beeinträchtigt haben könnte. Aus den Erhebungen der letzten Jahre weiß man, dass die Uveitis in Deutschland als extraartikuläre Manifestation der JIA in etwa 13% der Patienten mit JIA auftritt. Betrachtet man anhand der bundesweiten Kerndokumentation von 4500 Patienten die einzelnen Subgruppen separat, weisen etwa 25 % der Patienten mit extended OA eine Uveitis auf, 16% der Patienten mit persistierender OA, gefolgt von 11% der Patienten mit anderer Arthritis, 10% der PSO-Patienten, 7% der Patienten mit EAA und 4% der Patienten mit seronegativer PA. Bei der seropositiven PA und der systemischen Arthritis ist sie sehr selten. Der ILAR-Subtyp hat sich als Prädiktor für die Entwicklung einer Uveitis herausgestellt, wobei insbesondere für die persistierende OA ein 20-fach, für die extended OA ein 30-fach erhöhtes Risiko nachgewiesen wurde (Heiligenhaus et al. 2007).

In der vorliegenden Arbeit wurde ein erwachsenes Patientenkollektiv hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit der Uveitis untersucht. Da die Uveitis bei der EAA oft erst später im Krankheitsverlauf auftritt, finden sich im Vergleich zu anderen Untersuchungen mehr Uveitis-Patienten mit EAA. Eine prädiktive Funktion des ILAR-Subtyps für die Entwicklung einer Uveitis ließ sich aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht darstellen.

4.2.1.2 Geschlecht

In der vorliegenden Analyse waren beide Geschlechter gleich häufig von der Uveitis betroffen. Literaturangaben zufolge betrifft die Uveitis häufiger das weibliche Geschlecht, multivariat findet sich in der hier vorgelegten Untersuchung aber keine Signifikanz (Bolt et al. 2008, Grassi et al. 2007, Heiligenhaus et al. 2007, Malagon 1991). Möglicherweise wirkt sich hier aufgrund der Auswertung eines Erwachsenenkollektivs der höhere Anteil an EAA-Patienten aus, die eher spät im

Krankheitsverlauf eine Uveitis entwickeln und bei denen das männliche Geschlecht überwiegt.

4.2.1.3 Erkrankungsalter

Auch hinsichtlich des Erkrankungsalters könnte der höhere Anteil an EAA-Patienten mit Uveitis im vorliegenden Erwachsenenkollektiv eine Auswirkung auf die Ergebnisse gehabt haben. Weder in der OA-Gruppe, noch in der JIA-Gesamtgruppe konnte in der vorliegenden Arbeit ein Einfluss des Erkrankungsalters auf die Entwicklung einer Uveitis nachgewiesen werden. In stichprobenstarken Untersuchungen anderer Autoren zeigte sich ein frühes Erkrankungsalter als prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer Uveitis (Heiligenhaus et al. 2007). In weniger fallzahlstarken Studien war ein frühes Erkrankungsalter ebenfalls mit der Entwicklung einer Uveitis assoziiert, erreichte aber keine Signifikanz in der multivariaten Analyse (Bolt et al. 2008, Grassi et al. 2007, Zak et al. 2003). Auch bei der OA wurde ein junges Erkrankungsalter als Prädiktor für die Uveitis gezeigt (Zulian et al. 2002).

4.2.1.4 Erstvorstellung beim Kinderrheumatologen

In der vorliegenden Auswertung fand sich kein Zusammenhang zwischen der Erstvorstellung beim Kinderrheumatologen und der Entwicklung einer Uveitis. Auch in der Literatur lassen sich hierzu keine Hinweise finden.

4.2.1.5 Initialer Gelenkbefall

Im Gegensatz zum artikulären Outcome ist der Einfluss des initialen Gelenkbefalls auf das okuläre Outcome bisher kaum untersucht worden. In unserer Untersuchung erwies sich der initiale Sprunggelenkbefall als prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer Uveitis. Obwohl sich dieses Ergebnis aus der multivariaten Testung ergab, müssen angesichts der kleinen Fallzahl Zweifel bestehen bleiben, ob sich hierin nicht doch eher die Subgruppen widerspiegeln, in denen die Uveitis überhaupt häufig auftritt. Bei Patienten mit extended OA tritt die Uveitis am häufigsten auf. Als Risikofaktor für die Entwicklung einer extended OA hat sich der initiale Sprunggelenkbefall erwiesen

(Minden et al. 2007, Felici et al. 2005, Al-Matar et al. 2002). Größere Kollektive müssen zur Bestätigung untersucht werden.

4.2.1.6 Labor

In unserer Auswertung fand sich kein Einfluss von Laborparametern, insbesondere ANA oder BSG auf die Entwicklung einer Uveitis. Wiederholt ist belegt worden, dass ANA-Positivität ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Uveitis bei der JIA ist, unter den Subgruppen insbesondere bei der OA (Grassi et al. 2007, Zulian et al. 2002, Zak et al. 2003, Malagon et al. 1992). In multivariaten Analysen konnte sie als Prädiktor für die Entwicklung einer Uveitis identifiziert werden (Bolt et al. 2008, Heiligenhaus et al. 2007). Auch gibt es Untersuchungen, denen zufolge eine hohe BSG zu Erkrankungsbeginn mit der Entwicklung einer Uveitis assoziiert ist; dies konnte in der stichprobenstärksten Studie jedoch nicht bestätigt werden (Heiligenhaus et al. 2007, Grassi et al. 2007, Zulian et al. 2002). Die Aussagefähigkeit unserer Ergebnisse ist aufgrund der kleinen Fallzahl begrenzt.

4.2.2 Genetische Marker

4.2.2.1 HLA-Polymorphismen

In unserer Untersuchung hat sich DR5 (DRB1*11) als Prädiktor für das Auftreten einer Uveitis in der JIA-Gesamtgruppe erwiesen. Dieses Ergebnis wird gestützt durch verschiedene Studien, in denen DR5 (insbesondere DRB1*1104) für ein erhöhtes Risiko, an einer Uveitis zu erkranken, verantwortlich gemacht werden konnte (Grassi et al. 2007, Melin-Aldana et al. 1992, Malagon et al. 1992).

Weitere Assoziationen zwischen Polymorphismen der HLA-A-, B- und DRB1-Loci und der Entwicklung einer Uveitis wurden bisher gefunden (Zulian et al. 2002, Säilä et al. 2000). Unter den DRB1-Polymorphismen fanden sich insbesondere Assoziationen von DR1, DR8 (DRB1*08), DR4 und DR7 mit der Ausbildung einer Uveitis bei JIA-Patienten. Sie scheinen protektive Faktoren im Hinblick auf die Entstehung der Erkrankung zu sein. DRB1*11 (DR5) und DRB1*13 (DR6) wurden als Risikofaktoren bei der OA identifiziert (Zeggini et al. 2006, Zulian et al. 2002, Malagon et al. 1992). Trotz

der kleinen Fallzahl können wir uns hinsichtlich DRB1*11 (DR5) den Ergebnissen anderer Studiengruppen anschließen.

4.2.2.2 Zytokin-Polymorphismen

Während es bereits wenige klinische Studien zur Assoziation bzw. prädiktiven Funktion von HLA-Polymorphismen für die Entwicklung einer Uveitis bei JIA-Patienten gibt, sind diese für Zytokin-Polymorphismen derzeit ausstehend. Auch die vorliegende Arbeit konnte aufgrund der kleinen Fallzahl keine neuen Erkenntnisse liefern.

Derzeit existieren praktisch keine Studien zur prognostischen Kraft von Zytokinpolymorphismen hinsichtlich der Entwicklung einer Uveitis bei JIA-Patienten.

Bei erwachsenen Patienten sind erhöhte Zytokinlevel im Kammerwasser und Serum von Uveitis-Patienten gefunden worden (Takase et al. 2006, Ooi et al. 2005). Insbesondere die auch in unserer Studie untersuchten proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IFN- γ und IL-6 sind in erhöhter Konzentration bei verschiedenen nichtinfektiösen Uveitisformen nachgewiesen worden (Greiner, Amer 2008). Behandlungserfolge beim Einsatz von Antizytokintherapien führen dazu, dass die diagnostische Bestimmung von Zytokinprofilen in der Ophthalmologie zunehmend von Interesse ist. Beispielsweise hat sich ein Anstieg der IL-10-Produktion im peripheren Blut innerhalb von zwei Wochen nach Therapiebeginn als Prognosefaktor für ein Therapieansprechen auf TNF- α -Inhibitoren erwiesen. So ist auch in der Erwachsenenophthalmologie die Bedeutung des Auffindens von Zytokinpolymorphismen mit potentiell prädiktivem Wert für den Verlauf der Uveitis zur Abschätzung des Therapiebedarfs und damit zur Optimierung der Behandlung erkannt worden. TNF- α -Polymorphismen an den Positionen -238 und -308 sind bei B27-positiven Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Uveitis assoziiert worden (Greiner, Amer 2008). Die Kombination von IFN- γ +874 TT und IL-10 -1082 AA, also die Kombination aus einem IFN- γ „high-producer“-Polymorphismus und einem „low-producer“-Polymorphismus des protektiv wirkenden IL-10 bedingen ein 6-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Uveitis (Stanford et al. 2004).

4.3 Abschließende Fehlerdiskussion

Solange die pathogenetischen Grundlagen der JIA nicht vollständig entschlüsselt sind, bleiben klinische Beobachtungsstudien unverzichtbar. Der Vergleich klinischer und epidemiologischer Untersuchungen zur JIA ist jedoch durch verschiedene Einflussfaktoren gestört, was z.T. die Aussagekraft der Ergebnisse erschwert.

Die in den letzten Jahren nicht einheitlich verwendeten Klassifikationssysteme sind als Fehlerquelle einleitend bereits erwähnt worden. Unterschiede in den untersuchten Patientenkollektiven (z.B. bevölkerungs- versus klinikbezogene Kollektive, Ethnizität, geografische Herkunft) müssen berücksichtigt werden. Abweichende methodische Untersuchungsansätze, wie z.B. die nicht einheitliche Wahl bzw. Definition von Outcomeparametern und unterschiedliche Fallzahlen führen zu Problemen bei der Vergleichbarkeit der Studienergebnisse.

Zu berücksichtigen bleibt auch, dass sich die hier diskutierten Erkenntnisse vorwiegend auf die Prä-Biologika-Ära beziehen. In den letzten 10 Jahren hat sich das therapeutische Regime deutlich gewandelt. Standen bis in die Mitte der 1990er Jahre drei Medikamentengruppen zur Verfügung, nämlich die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), die Glukokortikoide und die konventionellen Basistherapeutika, gibt es mittlerweile eine zusätzliche therapeutische Option durch die Einführung der sog. Biologicals (z.B. Antizytokintherapien). Es ist davon auszugehen, dass sich das Outcome gerade schwerer erkrankter Patienten in der jüngeren Vergangenheit deutlich gebessert hat, sodass sich hier möglicherweise statistische Zusammenhänge verschoben haben könnten.

Insgesamt gesehen muß man feststellen, dass die meisten Ergebnisse zu genetischen Polymorphismen nicht gut reproduziert sind. Verschiedene Typisierungsmethoden zur Bestimmung der genetischen Polymorphismen müssen beim Vergleich der Studienergebnisse berücksichtigt werden. Entscheidender noch für die unzureichende Reproduzierbarkeit gefundener Assoziationen erscheinen aber die zu kleinen Fallzahlen. In jüngster Vergangenheit gibt es erste Ansätze zur genomweiten Suche nach relevanten Polymorphismen (Hinks et al. 2008). Internationale Kooperationen sind erforderlich, um hierfür entsprechend große Patientenkollektive zusammenzustellen und sichere Erkenntnisse zu krankheitsassoziierten Genpolymorphismen zu erlangen. Zudem sind deutschlandweite prospektive Multicenterstudien zu fordern, um ein

Risikoprofil für JIA-Patienten erstellen zu können und hiervon ausgehend die Therapie und das Outcome für die Betroffenen zu verbessern.

5 **Zusammenfassung**

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Ihre Gesamtprävalenz wird heute mit etwa 0,1% angenommen. Der JIA bzw. ihren nach der aktuellen ILAR-Klassifikation definierten sieben Subgruppen werden verschiedene Arthritisformen zugeordnet. Zwischen den Arthritisformen, aber auch innerhalb der einzelnen JIA-Subgruppen bestehen große Unterschiede hinsichtlich des Verlaufes der Erkrankung. Während die JIA bei einem Teil der Patienten innerhalb weniger Monate oder Jahre zum Stillstand kommt, schreitet die Erkrankung bei anderen chronisch voran, bleibt bis ins Erwachsenenalter hinein aktiv und führt zu dauerhaften Behinderungen, Organschäden und einer eingeschränkten Teilhabe. Bisher ist es nicht sicher möglich zu Erkrankungsbeginn die Patienten zu identifizieren, die einen ungünstigen Verlauf entwickeln werden und deshalb frühzeitig von einer intensiven Therapie profitieren würden.

Deshalb wurde die vorliegende Arbeit mit dem Ziel durchgeführt, Verlaufsprädiktoren für die JIA ausfindig zu machen. Hierfür wurden bereits vorhandene Daten einer 16-Jahres-Follow-up Studie herangezogen, d.h. retrospektiv anhand der Krankenakten erfasste Parameter vom Krankheitsbeginn und im Rahmen einer Nachuntersuchung und Befragung erhobene Parameter zum Follow-up. Die erfassten klinischen, laborchemischen und genetischen Merkmale wurden dann auf ihren prädiktiven Wert hinsichtlich des Outcomes untersucht.

Als Outcome-Parameter dienten die Merkmale Remission bzw. persistierende Krankheitsaktivität und Funktionszustand zum Follow-Up sowie die Entwicklung einer Uveitis als schwerwiegende extraartikuläre Manifestation. Zu den untersuchten klinischen Merkmalen gehörten die Dauer bis zum ersten Rheumatologenkontakt, das Erkrankungsalter, Geschlecht und der initiale Gelenkbefall. Neben allgemeinen Laborparametern (z.B. BSG, CRP, Hk, α -2-Globulin, Leukozyten, Thrombozyten, IgG, ANA) wurden auch genetische Polymorphismen der Patienten bestimmt und auf den prädiktiven Wert hin untersucht. Wir wählten HLA-Allele (B27, DRB1, DPB1, DQA1 und DQB1) und Zytokin-Polymorphismen (TNF- α -308, IL-6 -174, IFN- γ +874, IL-10 -1082 und TGF- β +869 und +915) mit funktioneller Relevanz. Die Merkmale, die zunächst

bivariat signifikante Korrelationen mit den Outcomeparametern zeigten, wurden in multivariaten Tests überprüft.

In den multivariaten Analysen waren das Fehlen von HLA-DRB1*03 und TGF- β Codon 10 C,C mit dem Erreichen einer Remission assoziiert. Der einzige klinische Parameter, der mit dem Eintreten in die Remission korrelierte, war der ILAR-Subtyp. Klinische Parameter, die mit einem schlechten körperlichen Funktionsstatus korrelierten, waren ein erstmaliger Rheumatologenkontakt nach mehr als 6 Monaten Krankheitsdauer, eine Enthesitis-assoziierte Arthritis und der initiale Hüftgelenkbefall. Weder HLA- noch Zytokin-Polymorphismen waren mit dem Funktionsstatus assoziiert.

Innerhalb der OA-Gruppe war DQA1*03 mit der persistierenden Verlaufsform assoziiert, was sich möglicherweise aufgrund des insgesamt seltenen Auftretens dieses Allels in unserer Kohorte in den multivariaten Testungen nicht reproduzieren ließ.

Der initiale Sprunggelenkbefall und DR5 (DRB1*11+12)-Positivität korrelierten mit der Entwicklung einer Uveitis. Es fanden sich jedoch keine Assoziationen mit Zytokin-Polymorphismen.

Aus unseren Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die frühe Überweisung von pädiatrischen Patienten mit Arthritis unklarer Genese an eine kinderrheumatologische Einrichtung ein besseres Outcome für die Patienten bewirkt, möglicherweise, aufgrund einer schnelleren Diagnostik und adäquaten Therapieeinleitung. Bei initialem Hüftgelenkbefall sprechen unsere Untersuchungen für eine engmaschige Verlaufsbeobachtung und eher frühzeitige intensive Behandlung, um bleibende Funktionseinschränkungen der Patienten zu verhindern.

Bezüglich der in dieser Studie gefundenen genetischen Prädiktoren können derzeit noch keine Schlussfolgerungen für die klinische Praxis gezogen werden. Hier sind Multicenterstudien erforderlich, um genetische Risikofaktoren sicher bestimmen zu können. Die Ergebnisse dieser Auswertung sollten im Rahmen prospektiver Studien überprüft werden. Die vorliegende Untersuchung hat die Vorarbeit für eine prospektive Kohortenstudie geliefert.

6

Literaturverzeichnis

Adib N, Hyrich K, Thornton J, Lunt M, Davidson J, Gardner-Medwin J, Foster H, Baildam E, Wedderburn L, Thomson W. Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jul;47(7):991-5. Epub 2008 Apr 16.

Albert ED, Scholz S. Juvenile arthritis: genetic update. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998 May;12(2):209-18.

Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, Malleson PN, Schroeder ML, Cabral DA. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Oct;46(10):2708-15.

Alsaeid K, Haider MZ, Sharma PN, Ayoub EM. The prevalence of human leukocyte antigen (HLA) DR/DQ/DP alleles in Kuwaiti children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2006 Jan;26(3):224-8. Epub 2005 Feb 10.

Billiau A. Interferon-gamma in autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1996 Jun;7(1):25-34.

Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1350-8.

Bolt IB, Cannizzaro E, Seger R, Saurenmann RK. Risk factors and longterm outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in Switzerland. *J Rheumatol*. 2008 Apr;35(4):703-6. Epub 2008 Feb 15.

Brennan FM. Interleukin 10 and arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Apr;38(4):293-7.

Brunner HI, Ivaskova E, Haas JP, Andreas A, Keller E, Hoza J, Havelka S, Scholz S, Sierp G, Albert ED. Class I associations and frequencies of class II HLA-DRB alleles by RFLP analysis in children with rheumatoid-factor-negative juvenile chronic arthritis. *Rheumatol Int.* 1993;13(2):83-8.

Burgos-Vargas, R. Juvenile onset spondyloarthropathies: therapeutic aspects. *Ann Rheum Dis.* 2002 Dec;61 Suppl 3:iii33-9.

Cimaz R, Cazalis MA, Reynaud C, Gerloni V, Zulian F, Biggioggero M, Martini G, Pontikaki I, Fantini F, Mouglin B, Miossec P. IL1 and TNF gene polymorphisms in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):900-4. Epub 2007 Feb 26.

Cinek O, Vavrinová P, Striz I, Drevínek P, Sedláková P, Vavrinec J, Slavcev A. Association of single nucleotide polymorphisms within cytokine genes with juvenile idiopathic arthritis in the Czech population. *J Rheumatol.* 2004 Jun;31(6):1206-10.

Crawley E, Kon S, Woo P. Hereditary predisposition to low interleukin-10 production in children with extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2001 May;40(5):574-8.

Crawley E, Kay R, Sillibourne J, Patel P, Hutchinson I, Woo P. Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999 Jun;42(6):1101-8.

Date Y, Seki N, Kamizono S, Higuchi T, Hirata T, Miyata K, Ohkuni M, Tatsuzawa O, Yokota S, Joo K, Ueda K, Sasazuki T, Kimura A, Itoh K, Kato H. Identification of a genetic risk factor for systemic juvenile rheumatoid arthritis in the 5'-flanking region of the TNF α gene and HLA genes. *Arthritis Rheum.* 1999 Dec;42(12):2577-82.

Dannecker G, Wagner N in: Lentze/Schaub/Schulte/Spranger (Hrsg.), Pädiatrie, Grundlagen und Praxis, 660-662, Springer, Berlin Heidelberg 2007

De Benedetti F, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio GR, Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991 Sep;34(9):1158-63.

Donn RP, Shelley E, Ollier WE, Thomson W; British Paediatric Rheumatology Study Group. A novel 5'-flanking region polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001 Aug;44(8):1782-5.

Donn RP, Barrett JH, Farhan A, Stopford A, Pepper L, Shelley E, Davies N, Ollier WE, Thomson W. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis. British Paediatric Rheumatology Study Group. *Arthritis Rheum.* 2001 Apr;44(4):802-10.

Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. *J Rheumatol.* 2003 Mar;30(3):579-84.

Felici E, Novarini C, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Magnani A, Bozzola E, Buoncompagni A, Martini A, Ravelli A. Course of joint disease in patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2005 Sep;32(9):1805-10.

Fernandez-Viña MA, Fink CW, Stastny P. HLA antigens in juvenile arthritis. Pauciarticular and polyarticular juvenile arthritis are immunogenetically distinct. *Arthritis Rheum.* 1990 Dec;33(12):1787-94.

Fife MS, Gutierrez A, Ogilvie EM, Stock CJ, Samuel JM, Thomson W, Mack LF, Lewis CM, Woo P. Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(5):R148.

Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, Woo P. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest.* 1998 Oct 1;102(7):1369-76.

Flatø B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Førre Ø, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov;54(11):3573-82.

Flatø B, Lien G, Smerdel A, Vinje O, Dale K, Johnston V, Sørskaar D, Moum T, Ploski R, Førre Ø. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheumatol.* 2003 Feb;30(2):386-93.

Flatø B, Smerdel A, Johnston V, Lien G, Dale K, Vinje O, Egeland T, Sørskaar D, Førre Ø. The influence of patient characteristics, disease variables, and HLA alleles on the development of radiographically evident sacroiliitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):986-94.

Førre O, Smerdel A. Genetic epidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(3):123-8.

Frosch und Roth in: Norbert Wagner/Günther Dannecker (Hrsg.), *Pädiatrische Rheumatologie*, 177-181, Springer, Heidelberg 2007

Gäre BA, Fath A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. I. Onset and disease process. *J Rheumatol.* 1995 Feb;22(2):295-307.

Geiser AG, Letterio JJ, Kulkarni AB, Karlsson S, Roberts AB, Sporn MB. Transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1) controls expression of major histocompatibility genes in the postnatal mouse: aberrant histocompatibility antigen expression in the pathogenesis of the TGF-beta 1 null mouse phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Nov 1;90(21):9944-8.

Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum.* 1999 Nov;42(11):2261-8.

Grassi A, Corona F, Casellato A, Carnelli V, Bardare M. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. *J Rheumatol.* 2007 May;34(5):1139-45. Epub 2007 Mar 1.

Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, Emery H, Passo MH, Glass DN, Bowlin T, Edwards C 3rd. Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1996 Oct;39(10):1703-10.

Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Aug;43(8):1858-65.

Haas JP in: Norbert Wagner/Günther Dannecker (Hrsg.), *Pädiatrische Rheumatologie*, 36-42, Springer, Heidelberg 2007

Haas JP, Truckenbrodt H, Paul C, Hoza J, Scholz S, Albert ED. Subtypes of HLA-DRB1*03, *08, *11, *12, *13 and *14 in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis (EOPA) with and without iridocyclitis. *Clin Exp Rheumatol.* 1994 Sep-Oct;12 Suppl 10:S7-14.

Haas JP, Andreas A, Rutkowski B, Brunner H, Keller E, Hoza J, Havelka S, Sierp G, Albert ED. A model for the role of HLA-DQ molecules in the pathogenesis of juvenile chronic arthritis. *Rheumatol Int.* 1991;11(4-5):191-7.

Heiligenhaus A, Neudorf U in: Norbert Wagner/Günther Dannecker (Hrsg.), *Pädiatrische Rheumatologie*, 243-253, Springer, Heidelberg 2007

Hinks A, Barton A, Shephard N, Eyre S, Bowes J, Cargill M, Wang E, Ke X, Kennedy GC, John S, Worthington J, Thomson W; British Society of Paediatric and Adolescent Rheumatology Study Group. Identification of a novel susceptibility locus for juvenile idiopathic arthritis by genome-wide association analysis. *Arthritis Rheum.* 2009 Jan;60(1):258-63.

Horneff G, Hospach T, Dannecker G, Föll D, Haas JP, Girschick H, Huppertz HI, Keitzer R, Laws HJ, Minden K, Trauzeddel R, Michels H. Therapie mit TNF- α -Inhibitoren. Bewertung des Malignomrisikos. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2010. 158:372-377.

Hulth A, Johnell O, Miyazono K, Lindberg L, Heinegård D, Heldin CH. Effect of transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor-BB on articular cartilage in rats. *J Orthop Res.* 1996 Jul;14(4):547-53.

Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol.* 2005 Jun;34(3):664-71. Epub 2005 Jan 13.

Kaipainen-Seppänen O, Savolainen A. Changes in the incidence of juvenile rheumatoid arthritis in Finland. *Rheumatology (Oxford).* 2001 Aug;40(8):928-32.

Katsikis PD, Chu CQ, Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. Immunoregulatory role of interleukin 10 in rheumatoid arthritis. *J Exp Med.* 1994 May 1;179(5):1517-27.

Keul R, Heinrich PC, Müller-newen G, Muller K, Woo P. A possible role for soluble IL-6 receptor in the pathogenesis of systemic onset juvenile chronic arthritis. *Cytokine.* 1998 Sep;10(9):729-34.

Kulkarni AB, Karlsson S. Transforming growth factor-beta 1 knockout mice. A mutation in one cytokine gene causes a dramatic inflammatory disease. *Am J Pathol.* 1993 Jul;143(1):3-9.

Kuruvilla AP, Shah R, Hochwald GM, Liggitt HD, Palladino MA, Thorbecke GJ. Protective effect of transforming growth factor beta 1 on experimental autoimmune diseases in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Apr 1;88(7):2918-21.

Larcombe L, Rempel JD, Dembinski I, Tinckam K, Rigatto C, Nickerson P. Differential cytokine genotype frequencies among Canadian Aboriginal and Caucasian populations. *Genes Immun*. 2005 Mar;6(2):140-4.

Lautenschläger J, Mau W, Kohlmann T, Raspe HH, Struve F, Brückle W, Zeidler H. [Comparative evaluation of a German version of the Health Assessment Questionnaire and the Hannover Functional Capacity Questionnaire]. *Z Rheumatol*. 1997 May-Jun;56(3):144-55.

Lepore L, Pennesi M, Saletta S, Perticarari S, Presani G, Prodan M. Study of IL-2, IL-6, TNF alpha, IFN gamma and beta in the serum and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1994 Sep-Oct;12(5):561-5.

Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Mar 16;342(11):763-9.

Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebø B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *J Rheumatol*. 2005 Oct;32(10):1918-22.

Magni-Manzoni S, Pistorio A, Labò E, Viola S, Garcia-Munitis P, Panigada S, Visconti C, Buoncompagni A, Martini A, Ravelli A. A longitudinal analysis of physical functional disability over the course of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug;67(8):1159-64. Epub 2007 Oct 26.

Maksymowych WP, Gorodezky C, Olivo A, Alaez C, Wong C, Burgos-Vargas R, Sanchez-Corona J, Ramos-Remus C, Russell AS. HLA-DRB1*08 influences the development of disease in Mexican Mestizo with spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 1997 May;24(5):904-7.

Malagon C, Van Kerckhove C, Giannini EH, Taylor J, Lovell DJ, Levinson JE, Passo MH, Ginsberg J, Burke MJ, Glass DN. The iridocyclitis of early onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis: outcome in immunogenetically characterized patients. *J Rheumatol.* 1992 Jan;19(1):160-3.

Malleson PN, Oen K, Cabral DA, Petty RE, Rosenberg AM, Cheang M. Predictors of pain in children with established juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr 15;51(2):222-7.

Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol.* 2002 Jul;29(7):1520-30.

Melin-Aldana H, Giannini EH, Taylor J, Lovell DJ, Levinson JE, Passo MH, Ginsberg J, Burke MJ, Glass DN. Human leukocyte antigen-DRB1*1104 in the chronic iridocyclitis of pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1992 Jul;121(1):56-60.

Minden K. Juvenile arthritis – clinical features and aspects of health care. *Arthritis + rheuma* 2009;29:63-69

Minden K in: Norbert Wagner/Günther Dannecker (Hrsg.), *Pädiatrische Rheumatologie*, 177-181, Springer, Heidelberg 2007

Minden K, Mingels A, Niewerth M, Heiligenhaus A, Ganser G. Juvenile idiopathische Arthritis und Uveitis: Epidemiologie einschließlich der Daten aus der Kerndokumentation. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007; 224: 469-472

Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Schöntube M, Zink A. Burden and cost of illness in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Jul;63(7):836-42.

Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Döring E, Meincke J, Schöntube M, Zink A. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2000 Sep;27(9):2256-63.

Moroldo MB, Tague BL, Shear ES, Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpairs. *Arthritis Rheum.* 1997 Nov;40(11):1962-6.

Mourão AF, Caetano-Lopes J, Costa P, Canhão H, Santos MJ, Pinto P, Brito I, Nicola P, Cavaleiro J, Teles J, Sousa A, Gomes JM, Branco J, da Costa JT, Pedro JG, de Queiroz MV, Fonseca JE. Tumor necrosis factor-alpha -308 genotypes influence inflammatory activity and TNF-alpha serum concentrations in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2009 Apr;36(4):837-42. Epub 2009 Jan 22.

Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, Prahalad S, Passo MH, Giannini EH, Glass DN. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis Rheum.* 1999 Sep;42(9):1843-53.

Newton J, Brown MA, Milicic A, Ackerman H, Darke C, Wilson JN, Wordsworth BP, Kwiatkowski D. The effect of HLA-DR on susceptibility to rheumatoid arthritis is influenced by the associated lymphotoxin alpha-tumor necrosis factor haplotype. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1):90-6.

Nielsen HE, Dørup J, Herlin T, Larsen K, Nielsen S, Pedersen FK. Epidemiology of juvenile chronic arthritis: risk dependent on sibship, parental income, and housing. *J Rheumatol.* 1999 Jul;26(7):1600-5.

Noll RB, Kozlowski K, Gerhardt C, Vannatta K, Taylor J, Passo M. Social, emotional, and behavioral functioning of children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Jun;43(6):1387-96.

Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Nickerson P, Reed M. Cytokine genotypes correlate with pain and radiologically defined joint damage in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Sep;44(9):1115-21. Epub 2005 May 18.

Oen K, Reed M, Malleson PN, Cabral DA, Petty RE, Rosenberg AM, Cheang M. Radiologic outcome and its relationship to functional disability in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Apr;30(4):832-40.

Oen K., Malleson P, Cabral D., Rosenberg A., Petty R., Reed M., Schroeder M., Cheang M.. Early Predictors of Longterm Outcome in Patients with Juvenile Rheumatoid Arthritis: Subset-Specific Correlations. *J Rheumatol*. 2003 Mar;30(3):585-93.

Oen K. Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Jul;16(3):347-60.

Oen K. Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. *Curr Opin Rheumatol*. 2000 Sep;12(5):410-4.

Oen K, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin Arthritis Rheum*. 1996 Dec;26(3):575-91.

Oen K, Fast M, Postl B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975-92: cycles in incidence. *J Rheumatol*. 1995 Apr;22(4):745-50.

Ogilvie EM, Fife MS, Thompson SD, Twine N, Tsoras M, Moroldo M, Fisher SA, Lewis CM, Prieur AM, Glass DN, Woo P. The -174G allele of the interleukin-6 gene confers susceptibility to systemic arthritis in children: a multicenter study using simplex and multiplex juvenile idiopathic arthritis families. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11): 3202-6.

Oliveira S, Ravelli A, Pistorio A, Castell E, Malattia C, Prieur AM, Saad-Magalhães C, Murray KJ, Bae SC, Joos R, Foeldvari I, Duarte-Salazar C, Wulffraat N, Lahdenne P, Dolezalova P, de Inocencio J, Kanakoudi-Tsakalidou F, Hofer M, Nikishina I, Ozdogan H, Hashkes PJ, Landgraf JM, Martini A, Ruperto N. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study. *Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)*. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb 15;57(1):35-43.

Ooi KG, Galatowicz G, Towler HM, Lightman SL, Calder VL. Multiplex cytokine detection versus ELISA for aqueous humor: IL-5, IL-10, and IFN γ profiles in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Jan;47(1):272-7.

Ozen S, Alikasifoglu M, Bakkaloglu A, Duzova A, Jarosova K, Nemcova D, Besbas N, Vencovsky J, Tuncbilek E. Tumour necrosis factor alpha G \rightarrow A -238 and G \rightarrow A -308 polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Feb;41(2):223-7.

Paul C, Schoenwald U, Truckenbrodt H, Bettinotti MP, Brännler G, Keller E, Nevinny-Stickel C, Yao Z, Albert ED. HLA-DP/DR interaction in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Immunogenetics*. 1993;37(6):442-8.

Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, Maldonado-Cocco J, Suarez-Almazor M, Orozco-Alcala J, Prieur AM. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*. 1998 Oct;25(10):1991-4.

Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, , Glass DN, Goldenberg J, Xiaohu He, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-2.

Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1981 Oct;24(10):1308-15.

Prahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008 Jul 21;6:11.

Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Sep;16(5):588-94.

Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, Thompson SD, Glass DN, Giannini EH. Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Nov;43(11):2611-2.

Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, Thompson SD, Giannini EH, Glass DN. Juvenile rheumatoid arthritis: linkage to HLA demonstrated by allele sharing in affected sibpairs. *Arthritis Rheum.* 2000 Oct;43(10):2335-8.

Pratsidou-Gertsi P, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spyropoulou M, Germeis A, Adam K, Taparkou A, Siamopoulou A, Drakou C, Konstantinidis T, Prieur AM, Stavropoulos-Giokas C. Nationwide collaborative study of HLA class II associations with distinct types of juvenile chronic arthritis (JCA) in Greece. *Eur J Immunogenet.* 1999 Aug;26(4):299-310.

Pritchard MH, Matthews N, Munro J. Antibodies to influenza A in a cluster of children with juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1988 Jun;27(3):176-80.

Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, Sibilia J, Koné-Paut I, Gandon-Laloum S, LeBideau M, Bader-Meunier B, Mouy R, Debré M, Landais P, Prieur AM. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr;48(4):1093-101.

Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2004 May-Jun;22(3):271-5.

Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003 Sep-Oct;21(5 Suppl 31):S89-93.

Rooney M, Varsani H, Martin K, Lombard PR, Dayer JM, Woo P. Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors in juvenile chronic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Apr;39(4):432-8.

Runstadler JA, Säilä H, Savolainen A, Leirisalo-Repo M, Aho K, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, Seldin MF. Analysis of MHC region genetics in Finnish patients with juvenile idiopathic arthritis: evidence for different locus-specific effects in polyarticular vs pauciarticular subsets and a shared DRB1 epitope. *Genes Immun.* 2003 Jul;4(5): 326-35.

Scharstuhl A, Glansbeek HL, van Beuningen HM, Vitters EL, van der Kraan PM, van den Berg WB. Inhibition of endogenous TGF-beta during experimental osteoarthritis prevents osteophyte formation and impairs cartilage repair. *J Immunol.* 2002 Jul 1;169(1):507-14.

Schmeling H, Horneff G. Tumour necrosis factor alpha promoter polymorphisms and etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2007 Feb;27(4):383-6. Epub 2006 Sep 2.

Selvaag AM, Lien G, Sørskaar D, Vinje O, Førre Ø, Flatø B. Early disease course and predictors of disability in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis: a 3 year prospective study. *J Rheumatol.* 2005 Jun;32(6):1122-30.

Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1595-601.

Smerdel A, Ploski R, Flatø B, Musiej-Nowakowska E, Thorsby E, Førre Ø. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is primarily associated with HLA-DR8 but not DQ4 on the DR8-DQ4 haplotype. *Ann Rheum Dis.* 2002 Apr;61(4):354-7.

Solari N, Viola S, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Vitale R, Ruperto N, Ullmann N, Filocamo G, Martini A, Ravelli A. Assessing current outcomes of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study in a tertiary center sample. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov 15;59(11):1571-9.

Stanford MR, Vaughan RW, Kondeatis E, Chen Y, Edelsten CE, Graham EM, Wallace GR. Are cytokine gene polymorphisms associated with outcome in patients with idiopathic intermediate uveitis in the United Kingdom? *Br J Ophthalmol*. 2005 Aug;89(8):1013-6.

Stoeber E. Prognosis in juvenile chronic arthritis. Follow-up of 433 chronic rheumatic children. *Eur J Pediatr*. 1981 Feb;135(3):225-8.

Stoll ML, Lio P, Sundel RP, Nigrovic PA. Comparison of Vancouver and International League of Associations for rheumatology classification criteria for juvenile psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan 15;59(1):51-8.

Sullivan KE. Inflammation in juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Aug;33(3):365-88.

Thomas E, Symmons DP, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: a 20 year followup study. *J Rheumatol*. 2003 May;30(5):958-65.

Thomson W, Barrett JH, Donn R, Pepper L, Kennedy LJ, Ollier WE, Silman AJ, Woo P, Southwood T; British Paediatric Rheumatology Study Group. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Oct;41(10):1183-9.

Thomson W, Donn R. Juvenile idiopathic arthritis genetics - what's new? What's next? *Arthritis Res*. 2002;4(5):302-6. Epub 2002 Aug 5.

Thornton J, Lunt M, Ashcroft DM, Baidam E, Foster H, Davidson J, Gardner-Medwin J, Beresford MW, Symmons D, Thomson W, Elliott RA. Costing juvenile idiopathic arthritis: examining patient-based costs during the first year after diagnosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jul;47(7):985-90. Epub 2008 Apr 16.

Verweij CL. Tumour necrosis factor gene polymorphisms as severity markers in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999 Nov;58 Suppl 1:I20-6.

Verweij CL, Huizinga TW. Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms and rheumatic diseases. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):923-6.

Vivarelli M, D'Urbano LE, Insalaco A, Lunt M, Jury F, Tozzi AE, Ravelli A, Martini A, Donn R, De Benedetti F. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) and oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (o-JIA): association of MIF promoter polymorphisms with response to intra-articular glucocorticoids. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Sep-Oct;25(5):775-81.

Williams RO, Feldmann M, Maini RN. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Oct 15;89(20):9784-8.

Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Apr 1;94(7):3195-9.

Wong PK, Campbell IK, Egan PJ, Ernst M, Wicks IP. The role of the interleukin-6 family of cytokines in inflammatory arthritis and bone turnover. *Arthritis Rheum*. 2003 May;48(5):1177-89.

Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, Southwood T, Leone V, Livermore P, Wythe H, Thomson D, Kishimoto T. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(6):R1281-8. Epub 2005 Sep 15.

Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):998-1006.

Zak M, Fledelius H, Pedersen FK. Ocular complications and visual outcome in juvenile chronic arthritis: a 25-year follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003 Jun;81(3):211-5.

Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Feb;39(2):198-204.

Zeggini E, Thomson W, Kwiatkowski D, Richardson A, Ollier W, Donn R; British Paediatric Rheumatology Study Group. Linkage and association studies of single-nucleotide polymorphism-tagged tumor necrosis factor haplotypes in juvenile oligoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Dec;46(12):3304-11.

Zeggini E, Packham J, Donn R, Wordsworth P, Hall A, Thomson W; BSPAR Study Group. Links. Association of HLA-DRB1*13 with susceptibility to uveitis in juvenile idiopathic arthritis in two independent data sets. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Aug;45(8):972-4. Epub 2006 Feb 22.

Zulian F, Martini G, Falcini F, Gerloni V, Zannin ME, Pinello L, Fantini F, Facchin P. Early predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2002 Nov; 29(11): 2446-53.

7

Danksagung

Mein allerherzlichster Dank gilt zu allererst Frau Dr. med. K. Minden für die sehr gute und kompetente Betreuung. Ebenso danke ich Frau M. Niewerth für ihre Hilfe bei statistischen Fragestellungen. Beide haben mich durch ihre gute Laune, Freundlichkeit, Ansprechbarkeit, Hilfsbereitschaft, Engelsgeduld, konstruktive Kritik, Humor und ihren Optimismus immer wieder motiviert weiter zu machen.

Frau Dr. med. C. Sengler danke ich für die kritische Durchsicht der Arbeit.

Des Weiteren danke ich Frau PD Dr. med. rer. nat. C. Schönemann und Frau G. Diederich, die mir einen Einblick in die Laborarbeit und die gängigen Typisierungsmethoden ermöglicht haben.

Besonderer Dank gilt meinem Mann Nico für seine Unterstützung und sein Verständnis trotz ausgefallener Urlaube und Wochenenden.

8 **Lebenslauf**

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

Erklärung

„Ich, Anja Fröhlich, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Bestimmung von Prädiktoren für das Outcome der juvenilen idiopathischen Arthritis 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