

# 17. Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie

Insel Hombroich, 01.–03. November 2007

1

## Fallvorstellung: Chorea Sydenham

E. Binder, J. Brunner

Pädiatrie I, Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Innsbruck

**Einführung:** Bereits im Mittelalter wurde der Sohn des römischen Kaisers Diokletion von der damals beschriebenen Tanzwut vom heiligen St. Vitus geheilt – mit dem rheumatischen Fieber wurde die Chorea minor erst 1802 assoziiert (Bright R. *et al.* Trans Med-Chir Soc London 1838).

**Kasuistik:** Im November vorigen Jahres wurde die 12-jährige Patientin C.A. an unserer Klinik aufgrund plötzlich einschließender, blitzartig unkontrollierter Bewegungen sowie massiver Verschlechterung der schulischen Leistungen mit auffälligen Schriftbild vorstellig. Sie klagte über bereits mehrere Wochen andauernde Halsschmerzen, welche nicht antibiotisch behandelt wurden. In der Kultur des Rachenabstrichs konnten hämolysierende Streptokokken der Gruppe A nachgewiesen und erhöhte ASL- sowie Antistrepto-DNAse-B-Titer bestimmt werden. Im MRI wurden multiple subkortikale bzw. im peripheren Marklager gelegene umschriebene Signalintensivierungen befundet und in er Echokardiographie ein Mitralklappenprolaps I° diagnostiziert. Nach antibiotischer Therapie mit Penicillin und ausschleichender Cortisongabe ist die Patientin derzeit unter Dauertherapie mit Penicillin beschwerdefrei.

**Diskussion:** Die Chorea minor zählt neben dem Fieber, einer Arthritis, Karditis und der Hautbeteiligung in Form eines Erythema marginatum oder subkutaner Knoten zu den zur Diagnosefindung des rheumatischen Fiebers herangezogenen Jones-Kriterien, deren Inzidenz im Rahmen einer rheumatischen Erkrankung heute bei 26% liegt und vor allem in Ländern mit niedrigem sozioökonomischen Standard weiterhin ein großes Problem darstellt (Eshel *et al.* Eur J Pediatr 1993). Ähnlich wie bei der Karditis des rheumatischen Fiebers gibt es zur Pathogenese der Chorea minor Hypothesen eines „molecular mimicry“. Als Auslöser der typischerweise 4 Wochen nach einer Streptokokkeninfektion auftretenden Bewegungsmuster der Chorea Sydenham wird eine Kreuzreaktivität zwischen vor allem in den Basalganglien vorkommenden Lysoangliosiden und Streptokokkenantigenen vermutet (Kirvan *et al.* Nature Medicine); dies liefert einen Anhaltspunkt für weitere Forschungsansätze. Sehr viele Daten sind über das gute Ansprechen der Chorea auf Penicillin publiziert, welches im Anschluss an die Akutphase als Dauermedikation über mindestens 5 Jahre und in komplizierten Verläufen bis zum Erwachsenenalter verordnet wird.

2

## MMR-vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept

S.M. Borte<sup>1</sup>, U.G. Liebert<sup>2</sup>, M. Borte<sup>3</sup>, U. Sack<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin, Universität Leipzig, <sup>2</sup>Institut für Virologie, Universität Leipzig, <sup>3</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) represents a heterogeneous group of disorders characterized by chronic inflammatory arthritis and turns out to be the most common rheumatic disease seen in childhood worldwide. The multidisciplinary management of JIA is founded on anti-inflammatory and immunomodulating drugs. However, infection is one of the leading causes of morbidity and mortality in JIA. The risks of serious adverse events following vaccination and the immunogenicity of vaccines at all have been a matter of controversy and there is some reluctance to vaccination that needs to be enlightened. We intended to document the course of humoral and cell-mediated immunity to measles-mumps-rubella-vaccination (MMR) in healthy children and adolescents and to evaluate potential influences of low-dose Methotrexate therapy and Etanercept treatment in JIA on the success of immunization and maintenance of long-term immunity. Therefore, production of IFN- $\gamma$  by T memory cells upon *in vitro* stimulation with measles, mumps and rubella antigens and seroprevalence of virus-specific IgG antibodies were investigated in PBMC and plasma from 22 healthy children and 16 children with JIA being treated with lowdose Methotrexate alone or in combination with Etanercept. Our results indicate that MMR-vaccination induced immunity in childhood is characterized by a steady decline of humoral immunity and development of long-term cell-mediated immunity. Low-dose MTX therapy following completed MMR-vaccination was proven not to impact Th1-like cell-mediated immunity *in vitro*. Furthermore, neither low-dose MTX nor Etanercept treatment during the course of vaccination showed to markedly interfere with the intended outcome of immunization and generation of long-term cell-mediated immunity to MMR. No cases of serious adverse events following MMR-vaccination were observed. In conclusion, these results argue in favour of MMR-vaccination in children with JIA using live, attenuated vaccines to ensure protection from infection and to prevent morbidity and mortality related to these diseases.

3

**Childhood stroke reveals Takayasu's arteriitis – Diagnostic delay can cause catastrophic complications**J. Brunner<sup>1</sup>, D. Armstrong<sup>2</sup>, B. Feldman<sup>2</sup>, R. Schneider<sup>2</sup>, S. Benseler<sup>2</sup><sup>1</sup>Pediatric Rheumatology, Department of Pediatrics, Medical University of Innsbruck, Austria, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

Takayasu's arteriitis (TA) is a granulomatous inflammation of the aorta and its major branches. Clinical presentation in adults is characterized by symptoms due to stenosis or aneurysms of the involved vessels. Children may present with organ specific or with nonspecific systemic features. Therefore linking the symptoms with the diagnosis TA may turn out to be a challenge in pediatric patients. The disease can develop massive complications when the diagnosis is missed and the consecutive treatment starts with a delay. We present a 9,5 year old girl who developed eight episodes of stroke before the diagnosis of TA was established and proper anti-inflammatory treatment was initiated. TA in children has a different presentation from adults and may cause catastrophic complications. Therefore TA has to be considered in children presenting with stroke.

4

**Childhood stroke signals CNS vasculitis**

J. Brunner, M. Prelog, M. Sailer-Höck, L.B. Zimmerhackl

Pädiatrische Rheumatologie, Medizinische Universität Innsbruck

Vasculitis of the central nervous system (CNS) is a catastrophic condition in children and presents the clinician with a diagnostic challenge. CNS vasculitis may occur as an isolated phenomenon of unknown cause (*primary CNS vasculitis*) or may be associated with an identifiable systemic condition (*secondary CNS vasculitis*). Stroke is main outcome of CNS vasculitis. We report on a 12 year old white boy who presented with a months long history of multiple recurrent strokes with hemiparesis and nervus VI palsy. The blood cell count, the erythrocyte sedimentation rate, the chest X-ray and chest-CT were normal. The titers for ANA and ANCA were negative. The differential diagnosis included infection and malignancy. The MRI revealed multiple non-hemorrhagic infarctions. Conventional angiography was typical for vasculitis. Therapy with prednisolone, cyclophosphamide and mycophenolatmofetil resulted in clinical remission. CNS vasculitis is a differential diagnosis for stroke. Thus CNS vasculitis should not be underestimated because of its catastrophic complications.

5

**Chitotriosidase activity in juvenile sarcoidosis**

J. Brunner, S. Scholl-Bürgi, M. Prelog, M. Sailer-Höck, L.B. Zimmerhackl

Pädiatrische Rheumatologie, Medizinische Universität Innsbruck

**Background:** Sarcoidosis is an inflammatory disorder of unknown aetiology identifiable by the formation of confluent noncaseating granulomas. It is characterized by lymphocyte and macrophage activation and migration into involved organs. Chitotriosidase belongs to the chitinase protein family and is secreted by activated macrophages. The chitinases are able to catalyze the hydrolysis of chitin or chitin-like substrates such as 4-methylumbelliferyl-chitotrioside.

**Methods:** Chitotriosidase activity was determined using the substrate 4-methylumbelliferyl-DNNN-triacetylchitotriosiose (MUBGlc-Nac, SIGMA Chemical Co). The substrate and serum were incubated in a citrate/phosphate buffer. The reaction was stopped by adding glycine buffer. The fluorescence of 4-methylumbelliferone was evaluated by a fluorimeter at excitation of 365 nm and emission of 430 nm

**Results:** We report about chitotriosidase measurements in patients with juvenile sarcoidosis. They presented a serum chitotriosidase level up to 1658 nmol/h/ml at disease onset before therapy. Erythrocyte se-

dimentation rate (ESR) and angiotensine converting enzyme were elevated. Under medication clinical activity improved, ESR and ACE were normalized. The chitotriosidase levels were below 700 nmol/h/ml. The chitotriosidase level in normal healthy donors was <500 nmol/h/ml.

**Conclusion:** Serum chitotriosidase levels could be a marker for disease activity in sarcoidosis.

6

**Chitotriosidase activity in juvenile idiopathic arthritis**

J. Brunner, S. Scholl-Bürgi, M. Prelog, M. Sailer-Höck, L.B. Zimmerhackl

Pädiatrische Rheumatologie, Medizinische Universität Innsbruck

**Background:** Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is an inflammatory joint disease of unknown aetiology. The pathogenesis is driven by T and B cells. The role of macrophages remains unclear. Chitotriosidase belongs to the chitinase protein family and is secreted by activated macrophages. The chitinases are able to catalyze the hydrolysis of chitin or chitin-like substrates such as 4-methylumbelliferyl-chitotrioside.

**Methods:** Chitotriosidase activity was determined using the substrate 4-methylumbelliferyl-DNN N-triacetylchitotriosiose (MUBGlc-Nac, SIGMA Chemical Co). The substrate and serum were in a citrate/phosphate buffer. The reaction was stopped by adding glycine buffer. The fluorescence of 4-methylumbelliferone was evaluated by a fluorimeter at excitation of 365 nm and emission of 430 nm.

**Results:** We report about chitotriosidase measurements in patients with JIA. The chitotriosidase level in synovial fluid was up to 2000 nmol/h/ml at disease onset before therapy. The level in sera was below 600 nmol/h/ml.

**Conclusion:** Serum chitotriosidase levels could represent the activity of macrophages in the synovial fluid in JIA.

7

**Wirksamkeit und Verträglichkeit von Etanercept und Methotrexat oder Etanercept bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis**F. De Bock<sup>1</sup>, I. Foeldvari<sup>2</sup>, H.J. Girschick<sup>3</sup>, R. Küster<sup>1</sup>, H. Michels<sup>4</sup>, D. Möbius<sup>5</sup>, H. Schmeling<sup>6</sup>, G. Horneff<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung Pädiatrie, Asklepios Klinik Sankt Augustin, <sup>2</sup>Universitäts-Kinderklinik Eppendorf, Hamburg, <sup>3</sup>Universitätskinderklinik, Luitpold-Krankenhaus, Würzburg, <sup>4</sup>Kinderklinik und Rheuma-Kinderklinik der Rummelsberger Anstalten, Garmisch-Partenkirchen, <sup>5</sup>Poliklinik für Kinderheilkunde, Medizinische Fakultät, Martin Luther Universität, Halle (Saale), <sup>6</sup>Kinderklinik, Carl-Thiem-Klinikum, Cottbus

Die Kombination von Etanercept und Methotrexat wird häufiger bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) eingesetzt als eine Etanercept-Monotherapie. Anhand der Enbrel-Registerdaten werden Verträglichkeit und Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit der Monotherapie verglichen.

**Patienten und Methoden:** Die vorliegende Studie umfasst 718 bis Ende 2006 registrierte JIA-Patienten (Spanne 2–18 Jahre), von denen mindestens 1 Folgeuntersuchung vorlag. 558 Patienten erhielten ETA und MTX, 137 Patienten nur ETA. Der therapeutische Erfolg wurde mittels PedACR-Scores 12 Monate nach Therapiebeginn, Dauer der Morgensteifigkeit und Höhe der CRP-Spiegel untersucht. Patienten mit vorzeitigem Therapieende wegen unzureichender Wirkung wurden in der „Intention-to-treat“-Analyse als Non-Responder gezählt.

**Ergebnisse:** Patienten mit Kombinationstherapie hatten vor Beginn der ETA-Therapie eine größere Krankheitslast und erhielten häufiger Corticosteroide (66% vs. 45%, p<0.01). In dieser Gruppe überwog seronegative Polyarthritis (14% vs. 5%, p<0.05), in der Monotherapiegruppe Enthesitis-related-Arthritis (ERA) (20% vs. 13%, p<0.05). Nach nur 12 Monaten Therapie hatten ca. ein Drittel der Patienten beider Gruppen keine schmerzhaften, geschwollenen, aktiven Gelenke und keine Morgensteifigkeit sowie normale Blutsenkungsgeschwindigkeit. Nach 12 Monaten erreichten 85%/77%/62% der Patienten der Kombinations-

therapiegruppe gegenüber 56%/51%/49% Patienten der Monotherapiegruppe einen PedACR-Score von je 30/50/70 ( $p < 0.001$  für PedACR 30 bzw. 50,  $p = 0.051$  für PedACR 70). In der Kombinationsgruppe (ETA plus MTX) konnten prozentual mehr Patienten als in der ETA-Monotherapiegruppe (28% vs. 16%,  $p < 0.05$ ) die Behandlung mit oralen Corticosteroiden beenden. Bei ERA-Patienten waren die Ergebnisse beider Therapieregime vergleichbar. In der Kombinationsgruppe (558 Patienten) traten 26 infektiöse und 19 nicht-infektiöse ernsthafte Ereignisse (SAEs) auf. In der Monotherapiegruppe (137 Patienten) wurden 2 infektiöse und 5 nicht-infektiöse SAEs beobachtet (kein Unterschied).

**Schlussfolgerungen:** Die Aktivität und Schwere der Krankheit verbesserte sich in beiden Gruppen deutlich. Bei initial ausgeprägteren Krankheitsaktivitätsparametern in der Kombinationsgruppe scheint die Kombinationstherapie von ETA und MTX effektiver. Bei eingeschränkter Aussagekraft eines Registers im Vergleich zu einer Studie scheint die Kombination somit eine höhere Wirksamkeit zu haben, bei vergleichbar guter Verträglichkeit.

## 8 Lungenfunktion bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis unter Methotrexattherapie

F. Dressler, C. Leiskau, A. Thon

Kinderklinik der Medizinischen Hochschule, Hannover

**Einleitung:** Methotrexat (MTX) kann bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis zu einer interstitiellen Pneumonitis führen. Bei Kindern und Jugendlichen tritt dies sehr selten auf, die Datenlage zur Frage pulmonaler Nebenwirkungen von MTX bei Kindern und Jugendlichen ist aber begrenzt.

**Methodik:** Wir analysierten retrospektiv Lungenfunktionsuntersuchungen (Lufu; jährlich durchgeführt) bei 68 Patienten (45 Mädchen, 23 Jungen; mittleres Alter 7,5 Jahre) mit juveniler idiopathischer Arthritis unter Methotrexat-Therapie. Aus Altersgründen konnte zu Beginn der MTX-Therapie nur bei 37 Patienten eine Untersuchung erfolgen. Die Behandlungsdauer mit MTX betrug im Mittel 68,3 Monate (range: 9–171 Monate), die kumulative Dosis im Durchschnitt 3,9 g (range: 0,4–12,9 g). Die Patienten erhielten 2–12 Lufu (Mittel 5,1).

**Statistik:** Die Auswertung erfolgte mittels gepaarter t-Teste und mit Regressionsanalyse für den Zusammenhang zwischen kumulativer MTX-Dosis und Ergebnissen der aktuellsten Lufu.

**Ergebnisse:** Insgesamt fanden sich erfreulich wenige signifikante Veränderungen der Lufu im Verlauf unter MTX. Insbesondere war die CO-Diffusionskapazität als Marker für interstitielle Prozesse in den ersten beiden Jahren nach Therapiebeginn unbeeinflusst. Ab dem 3. Therapiejahr kam es bei sehr kleinen Fallzahlen von 5 bzw. 3 zu leichten Abfällen. Vitalkapazität (VC), Einsekundenexpirationsgeschwindigkeit (FEV<sub>1</sub>), expiratorische Flusswerte (MEF<sub>25</sub> und MEF<sub>25/75</sub>) sowie thorakales Gasvolumen zeigten keine wesentlichen Veränderungen. Es fand sich keine Korrelation zwischen kumulativer MTX-Dosis und den gemessenen Parametern der Lungenfunktion.

**Schlussfolgerung:** Zusammenfassend unterstützen unsere Daten die relative Sicherheit einer MTX-Therapie bei juveniler idiopathischer Arthritis auch bei langer Therapiedauer und hoher kumulativer Dosis. Höhere Fallzahlen im Langzeitverlauf sind aber erforderlich, um insbesondere interstitielle Veränderungen durch MTX auszuschließen.

## 9 Untersuchung von Biotherapeutika in einem Protein Biochip Modell: „off target“ Aktivität der TNF- $\alpha$ Inhibitoren Adalimumab, Etanercept und Infliximab

O. Feyen<sup>1</sup>, A. Lueking<sup>2</sup>, A. Kowald<sup>3</sup>, C. Stephan<sup>3</sup>, H.E. Meyer<sup>3</sup>, D. Delbeck<sup>1</sup>, U. Göbel<sup>1</sup>, T. Niehues<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Jeffrey Modell Immundefektzentrum, Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie, HHU Düsseldorf, <sup>2</sup>Protagen AG, Dortmund, <sup>3</sup>Medizinisches Proteom Zentrum, Ruhr-Universität Bochum

**Einleitung:** Monoklonale Antikörper binden nicht nur an das Epitop, gegen das sie generiert worden sind, sondern auch außerhalb dieser Epitope (sog. „off target activity“). TNF- $\alpha$  Inhibitoren werden zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen eingesetzt und können in seltenen Einzelfällen Nebenwirkungen (z. B. Herzinsuffizienz, medikamentös induzierter Lupus erythematodes) zeigen.

**Material und Methoden:** Protein Biochips (UNichip<sup>®</sup> AV-400) wurden mit zwei therapeutischen Antikörpern (Humira<sup>®</sup>, Adalimumab und Remicade<sup>®</sup>, Infliximab) und einem therapeutischen Fusionsprotein (Enbrel<sup>®</sup>, Etanercept) inkubiert, um die off target activity zu detektieren. Zur Kontrolle der Bindungsaktivität wurde die Signalintensität von 10 pmol/ $\mu$ l TNF- $\alpha$  Antigen spot als 100% bewertet, das Signalstärkenprofil der untersuchten Biotherapeutika wurde in Relation dazu errechnet (Signal/TNF- $\alpha$ ) $\times$ 100.

**Resultate:** Etanercept zeigt im Vergleich zur Bindung an TNF- $\alpha$  eine auffällig starke Affinität zu 10 weiteren Proteinen (20–33% TNF- $\alpha$  Erkennung). Interessanterweise sind 6 dieser Proteine an der ribosomalen Assemblierung beteiligt (nucleolar protein 5A, RNA polymerase III polypeptide K, ribosomal protein L17, ribosomal protein L7, EBNA1 binding protein 2 und zinc finger protein 151). Adalimumab bindet auch an diese 6 ribosomalen Proteine, allerdings mit einer geringeren Affinität (12–18%). 4 weitere Proteine, die im Wesentlichen an der ribosomalen Proteinsynthese beteiligt sind (similar to heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1, Xenopus transcription factor IIIA homologue, ribosomal protein S3a und ribosomal protein S24) binden ebenfalls. Infliximab bindet mit nur niedriger Affinität (8%) an ein Protein (amino-terminal enhancer of split). Obgleich nur die Minorität der Proteine (10/24 Proteine) einen Bezug zu Ribosomen zeigt, ist dies dennoch die Gruppe mit der ausgeprägtesten Affinität zu TNF- $\alpha$  Inhibitoren.

**Zusammenfassung:** Das Protein Biochip Modell bietet die Chance, Biotherapeutika auf „off target activity“ zu screenen. TNF- $\alpha$  Inhibitoren haben in diesem Modell „off target activity“ u. a. gegen ribosomale Proteine. Inwieweit diese „off target activity“ klinische Nebenwirkungen voraussagen kann ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

## 10 Sklerodermiforme Hautveränderungen im Kindesalter

B. Fiebig<sup>1</sup>, C.M. Hedrich<sup>1</sup>, S. Sallmann<sup>1</sup>, N. Bruck<sup>1</sup>, C. Pfeiffer<sup>2</sup>, G. Hahn<sup>3</sup>, G. Heubner<sup>4</sup>, M. Gahr<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kinderklinik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, <sup>2</sup>Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, <sup>3</sup>Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, <sup>4</sup>Kinderabteilung, Kreiskrankenhaus, Freital

Differentialdiagnostische Überlegungen bei sklerodermiformen Hautveränderungen ziehen eine Vielzahl von Erkrankungen mit Beteiligung der Haut und des Bindegewebes in Betracht. Assoziiert sind diese Hautveränderungen häufig mit systemischen Autoimmunerkrankungen, wie z. B. der systemischen Sklerodermie, dem Lupus erythematodes und weiteren Differentialdiagnosen wie der GvHD, Karzinoiden oder Porphyrien. Die Pathogenese der Erkrankungen bleibt weiterhin unklar. Zu finden sind Dysfunktionen des Immunsystems, der Endothelzellen und der Fibroblasten mit folgender vermehrter Kollagensynthese und -ablagerung, durch welche eine Sklerosierung der Haut zu verzeichnen ist. Vorgestellt werden vier Patienten mit unterschiedlichen Formen der Hautsklerosierung, welche in unserer Einrichtung

diagnostiziert wurden und die sich derzeit noch in Behandlung befinden. Abgehandelt werden anhand dieser Fallbeispiele die lineare Sklerodermie, die eosinophile Fasziitis, die systemische Sklerodermie und Sklerodermie-Overlap-Syndrome. Die am häufigsten zugrunde liegende Erkrankung sklerodermiformer Hautveränderungen im Kindesalter ist die lineare Sklerodermie mit einer Inzidenz von 2,7/100 000. Bei fehlender Krankheitsaktivität kann hier auf eine medikamentöse Therapie verzichtet werden. Sofortiger medikamentöser Behandlungsbedarf besteht jedoch aufgrund einer schlechteren Prognose z. B. bei der Morphea profunda, zu der unter anderem die eosinophile Fasziitis zählt, sowie bei der systemischen Sklerodermie (SSc). Trotz der hohen Ansprechrate auf Prednisolon im Erwachsenenalter verläuft die eosinophile Fasziitis im Kindesalter (insbesondere bei Erstmanifestation vor dem 7. Lebensjahr) häufig progredient mit ausgeprägten Fibrosierungen und zeigt eine Steroidresistenz, so dass frühzeitige Kombinationstherapien mit z. B. MTX indiziert sind. In der Behandlung der systemischen Sklerodermie haben sich in kontrollierten Studien keine der momentan gängigen Immunsuppressiva als wirksam erwiesen. Neuere Daten aus Mausmodellen geben Hinweise auf eine Wirksamkeit humaner IgG4-Antikörper, welche TGF- $\beta$  neutralisieren und somit zu einer Verminderung der Fibrosierung und Zellproliferation führen. Auch Rituximab, ein CD20-Antikörper, wird aktuell zur Behandlung der SSc evaluiert. Aufgrund der Vielzahl verschiedener Differentialdiagnosen mit jeweils spezifischen Therapiestrategien ist die Behandlung von Kindern mit Hautsklerosierungen in einer rheumatologischen Spezialambulanz dringend zu empfehlen.

## 11

**EULAR/EUSTAR recommendations for the management of systemic sclerosis**

I. Foeldvari<sup>1</sup>, O. Kowal-Bielecka<sup>2</sup>, R. Landewe<sup>3</sup>, J. Avouac<sup>4</sup>, I. Miniati<sup>5</sup>, L. Czirjak<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Bialystok, Poland, <sup>3</sup>Department of Rheumatology, Maastricht, Netherlands, <sup>4</sup>Department of Rheumatology, RDU, Paris, France, <sup>5</sup>Department of Rheumatology, UF, Florence, Italy, <sup>6</sup>Department of Rheumatology, UP, Pecs, Hungary

Aim of the EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research) group was to develop evidence-based recommendations for the management of systemic sclerosis (SSc) using clinical research evidence from the published literature and combining this with current expert opinion and clinical experience. The EULAR standard operating procedures were followed (Dougados 2004). The Task force comprised 18 SSc experts. The preliminary set of research questions concerning SSc treatment was provided by EUSTAR centers. These questions, after evaluation with a web-based Delphi exercise by EUSTAR centers, were presented to expert opinion that selected the final set of 26 research questions for the literature research procedure. The research questions considered 17 interventions: cyclophosphamide, prostacyclins, endothelin receptor antagonists, selective PDE5 inhibitors, corticosteroids, stem cell transplantation, ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, cyclosporine A, mycophenolate mofetil, azathioprine, methotrexate, calcium channel blockers, proton pump inhibitors, prokinetics, antibiotics, and NSAIDs. Moreover, the experts provided a research question concerning treatment of calcinosis and a list of 19 other treatments to be submitted to evaluation. Systematic literature research was performed on Pubmed, Medline, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Cochrane Database of Systematic Reviews using the following keywords: „systemic sclerosis“, „scleroderma“, „CREST“ and „systematic review“, „metaanalysis“, „clinical trial“, etc. Moreover, additional searches were done using key words appropriate for every treatment category. Retrieved manuscripts were evaluated according to Jadad classification (Jadad 1996). When possible, the category of evidence was graded from Ia to IV, using a previously reported classification (Shekelle 1999). Outcome data for efficacy and adverse effects were

abstracted and effect size, NNT and NNH calculated wherever possible. Literature research resulted in generation of reports presenting available evidence. The final set of recommendations for the treatment of SSc will be developed, and the strength of recommendation defined, based on discussion of the research evidence during the final expert meeting.

## 12

**Vererbung oder Veranlagung? Der SLE im Kindesalter**

H.J. Girschick

Rheumatologie, Kinderklinik der Universität, Würzburg

Die Inzidenz des SLE beträgt zwischen 15–122 auf 100.000. Etwa 10–20% davon sind unter 18 Jahren. Der Anteil weiblicher Patientinnen beträgt 9 zu 1. Kinder unter 8 sind in der Regel nicht betroffen. Ein gehäuftes Auftreten bei afroamerikanischen und hispanischen Volksgruppen ist bekannt. Ist in der Familie schon eine Person erkrankt, dann ist das Risiko 29-fach erhöht, an einem SLE zu erkranken. Zweieiige Zwillinge erkranken bis zu 5% gemeinsam an einem SLE. Genetisch identische eineiige Zwillinge sind bis zu 58% betroffen. Diese Konkordanz zeigt, dass die mögliche Vererbung eines SLE nicht nach den Mendel-Gesetzen erfolgt, sondern eventuell polygenetisch. Beim SLE ist eine unkontrollierte Entzündung von Organen auf der Grundlage einer komplexen immunologischen Störung bekannt, die praktisch alle Sparten des Immunsystems erfasst. Im Besonderen ist dies eine B-Zell-Hyperaktivität mit Hypergammaglobulinämie, Autoantikörpern, Hypermutation von Antikörpern und Änderungen im Immunglobulin-Repertoire. Wir haben eine gemeinsame Überexpression dieses Kostimulationspaares CD40/CD40L auf einzelnen B-Zellen beschrieben. Dies ermöglicht es den B-Zellen T-Zell-unabhängig zu proliferieren. Des Weiteren konnten wir eine Rezeptorrevision von Immunglobulinen nachweisen. Dieser genetische Prozess ist mit der Bildung von autoimmunen Immunglobulin-Rezeptoren verbunden. In der Literatur sind weitere Veränderungen von genetischer Expression bekannt, so z. B. von Immunglobulin Fc-Rezeptoren, Komplementbestandteilen, weiteren Kostimulationsmolekülen, und des Weiteren Elementen der Signaltransduktion im Interferon-Signalweg. Störungen im Bereich der Toll-like-Rezeptor-Expression und auch von MHC-Molekülen, des Weiteren im Bereich von Autoinflammationsgenen NOD2/CARD15 wurden beschrieben. Beim SLE besteht eine polygene Veranlagung von Genvariationen und z. T. auch Gendefekten. Diese begünstigen komplexe Entzündungsvorgänge. Solche Genvariationen/-defekte könnten vererbt werden. Beim SLE können nahezu alle Bereiche des Immunsystems in die Störung einbezogen sein. Hormone, Umwelteinflüsse, Infektionen, Medikamente und weitere Faktoren beeinflussen die Funktion dieser Gene und damit das klinische Krankheitsbild.

## 13

**Langzeitbetreuung von Patienten mit kindlicher Hypophosphatasie**

H.J. Girschick

Rheumatologie, Kinderklinik der Universität, Würzburg

Die Hypophosphatasie ist eine angeborene Stoffwechselerkrankung, welche einem autosomal-rezessiven Erbgang folgt. Der Defekt ist lokalisiert im Gen der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase. Klinisch werden mehrere Phänotypen anhand der Schwere der Ausprägung unterschieden. Diese vermeintlich strikte Trennung lässt sich im klinischen Alltag nicht aufrechterhalten, am ehesten liegt ein Kontinuum des Schweregrades vor. Bei der kindlichen Hypophosphatasie stehen im Wesentlichen Rachitis-artige Veränderungen, Zahnprobleme, Kraniosynostosen und eine generelle Wachstumsstörung im Vordergrund. Im Alltag klagen die betroffenen Kinder häufig über Beinschmerzen, v. a. bei Belastung, welche zu einer zusätzlichen Einschränkung der Lebensqualität führt. Es besteht eine klinische Unsi-

cherheit in wie weit diese klinische Variabilität lediglich vom genetischen Phänotyp oder auch von sekundären metabolischen Faktoren abhängt, die den Phänotyp beeinflussen können. Wir konnten in einer Kohorte von 18 Hypophosphatasie-Patienten einen als chronisch anzusehenden Hyperprostaglandinismus nachweisen, welcher direkt mit der Schmerzcharakteristik in Verbindung steht: nicht-steroidale Antiphlogistika haben hier eine entscheidende Verbesserung der körperlichen Aktivität erreicht. *In vitro*-Zellkulturmodelle konnten zeigen, dass Pyrophosphate, welche sich im Rahmen des metabolischen Defektes im Körper konzentrieren, ursächlich für die Produktion von Prostaglandinen sind. Der Langzeiteinsatz von nicht-steroidalen Antiphlogistika scheint keinen signifikanten Einfluss auf die Knochenentwicklung dieser Kinder zu nehmen. Knochendichteuntersuchungen konnten hier keinen zusätzlichen Effekt im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung zeigen.

## 14

### Joint complications in patients with cystic fibrosis

H.J. Girschick<sup>1</sup>, M. Beer<sup>2</sup>, H. Hebestreit<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Rheumatologie, Kinderklinik der Universität, Würzburg, <sup>2</sup>Pädiatrische Radiologie, Institut für Röntgendiagnostik, Würzburg, <sup>3</sup>Pneumologie, Kinderklinik der Universität, Würzburg

Patients with cystic fibrosis suffer from chronic infection and consequently inflammation of the respiratory tract. Microbial pathogens frequently involved are *S. aureus*, *H. influenza*, *P. aeruginosa*, *Candida* species, and *A. fumigatus*. The chronic inflammatory reaction in the respiratory tract might trigger further inflammatory events in distant organs. In this regard the role of Toll-like receptors might be of significant relevance in such an immune stimulation. In a cohort of 87 patients with cystic fibrosis we have observed 6 patients who suffered from prolonged, presumably reactive arthritis. In 5 of 6 patients less than 5 joints of the lower extremities were affected (oligoarthritis). Treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) was effective in all these cases. Three of the patients did experience repetitive flares, again NSAID were effective. Another patient suffered from septic arthritis, however no bacteria were cultivable, possibly due to a preceding antibiotic treatment. One further patient suffered from a septic arthritis of the knee and osteomyelitis of the adjacent femur due to *Candida albicans*, which required a long-term treatment with anti-mycotic drugs. It is possible that a secondary immunodeficiency due to poor nutritional status would lead to the invasive *Candida* infection seen in the latter patient. In conclusion, joint complications are frequent in patients with cystic fibrosis, and require a multidisciplinary diagnostic and therapeutic approach. Most of the patients exhibit a prolonged reactive type of arthritis, which can be effectively treated with NSAID.

## 15

### Chronisch-multifokale nicht-bakterielle Osteomyelitis bei Hypophosphatasie-Patienten

H.J. Girschick<sup>1</sup>, E. Mornet<sup>2</sup>, M. Beer<sup>3</sup>, M. Warmuth-Metz<sup>4</sup>, P. Schneider<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Rheumatologie, Kinderklinik der Universität, Würzburg, <sup>2</sup>Humangenetik, Université de Versailles, France, <sup>3</sup>Pädiatrische Radiologie, Institut für Röntgendiagnostik, Würzburg, <sup>4</sup>Neuroradiologie, Institut für Röntgendiagnostik, Würzburg, <sup>5</sup>Nuklearmedizin, Universität, Würzburg

Bei der kindlichen Hypophosphatasie (HP) können im Alltag chronische Knochenschmerzen die Lebensqualität stark beeinflussen. Biochemisch scheint hier ein Hyperprostaglandinismus ausgelöst durch Pyrophosphate eine Rolle zu spielen. Wir präsentieren zwei Kinder mit Hypophosphatasie, welche zusätzlich an einer chronisch-multifokalen, nicht-bakteriellen Osteomyelitis (CRMO) erkrankt sind. Bei einem 6-jährigen Mädchen trat eine knöcherne Schwellung des Os zygomaticum im Rahmen einer Wachstumshormontherapie bei noch unbekannter Hypophosphatasie auf. Die weitere Abklärung hat den

genetischen Defekt definieren lassen. Eine Biopsie aus dieser tumoresen Läsion hat einen chronisch-entzündlich lymphozytären Prozess ergeben, welcher steril war. Eine zweite 10-jährige Patientin hatte im Anschluss an einen Fahrradsturz über Rückenschmerzen geklagt. Eine Röntgenuntersuchung hat eine Kompression von 2 Brustwirbelkörpern ergeben. Auch hier hat die weitere Diagnostik eine Hypophosphatasie definieren können. Die Biopsie einer dritten Knochenläsion der Rippe zeigte ebenso eine CRMO. Nicht-steroidale Antiphlogistika haben bei beiden Kindern innerhalb eines Jahres eine komplette Remission erreichen lassen. In der anfänglichen Differentialdiagnose musste aufgrund der bildgebenden Verfahren eine jeweils maligne Erkrankung mit eingeschlossen werden. Eine chronische Inflammation, welche sekundär zu dem Stoffwechseldefekt bei HP angesiedelt ist, ist bei entsprechender Klinik zu erwägen.

## 16

### Komplexe Halswirbelsäulenfehlbildung als Ursache einer progredienten Kopffehlhaltung bei einem 9-jährigen Mädchen mit Oligoarthritis

C. Gudegast<sup>1</sup>, C. Weigel<sup>2</sup>, M. Fritsch<sup>3</sup>, G. Hosten<sup>4</sup>, A. Dressel<sup>5</sup>, J.P. Haas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätskinderklinik Greifswald, <sup>2</sup>Institut für Radiologie, Universität Greifswald, <sup>3</sup>Klinik für Neurochirurgie, Universität Greifswald, <sup>4</sup>Klinik für Orthopädie, Universität Greifswald, <sup>5</sup>Klinik für Neurologie, Universität Greifswald

Wir berichten über 9-jähriges Mädchen mit persistierender oligoartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (einmaliger Gonarthritisschub re. im Alter von 6 Jahren) mit bds. chronischer Iridozyklitis (seit dem 3. Lebensjahr), Therapie mit CSA seit 3 Jahren. Labor: HLA-B27 und ANA positiv.

Progrediente Kopffehlhaltung mit 8 Jahren: Das Mädchen entwickelt mit 8 Jahren eine auffällige zunehmende Fehllhaltung des Kopfes mit Kopfeigung und -drehung nach rechts. Bei der Untersuchung fällt zudem eine deutlich eingeschränkte aber schmerzlose HWS-Beweglichkeit auf. DD: HWS-Beteiligung bei JIA (aber: keine Schmerzen, unauff. Laborparameter) muskulärer Schiefhals → Physiotherapie (leichte Besserung). Bei fortbestehender Kopffehlhaltung folgt die weitergehende Diagnostik, die mittels HRCT eine komplexe Wirbelkörperfehlbildung mit partieller Fusion Occiput und CWK 1, CWK 1–2, incompletter CWK 3, Spondylosen und Wirbelkörperfehlbildungen CWK 4 bis TWK2 aufzeigt. Bei der Suche nach weiteren knöchernen Anomalien wird eine Gabelrippe li (1. und 2. Rippe) sowie eine fehlende 12. Rippe links gefunden.

Differentialdiagnosen: 1. *Klippel-Feil-Syndrom*: Fehlbildung der HWS mit Fusion von zwei oder mehreren Halswirbeln, Block, Halb- oder Keilwirbel können vorliegen, häufig Assoziation mit anderen Fehlbildungen (knöchern, Urogenitaltrakt, auditorisches, kardiovaskuläres System). AD/AR. 2. *Spondylkostale Dysostose*: Wirbelanomalien mit Halb- und Blockwirbeln, die die ganze WS betreffen können sowie Rippenanomalien, klin. Erscheinungsbild: kurzer Hals und Thorax, eingeschränkte HWS-Beweglichkeit, Skoliose, kann ebenfalls mit anderen Fehlbildungen assoziiert sein. AD/AR. 3. *Spondylacropotarsale Synostose*: Wirbelanomalien sowie Fusion von Hand- und Fußwurzelknochen. AR.

Bei unserer Patientin normales Hörvermögen und unauffällige Anatomie des Innenohrs, unauffällige Sonographie der ableitenden Harnwege, unauffällige Echokardiographie. Keine knöchernen Anomalien an Hand- oder Fußskelett.

Procedere: HWS stabil, Physiotherapie und halbjährliche klinische und jährliche Bildgebungskontrollen, kein Sport mit HWS-Belastung.

Zu bemerken ist, dass – obwohl eine kongenitale Wirbelsäulen-anomalie vorliegt – sich erst mit 8 Jahren eine auffällige Fehllhaltung des Kopfes bemerkbar machte, ausgelöst wahrscheinlich durch eine zunehmende muskuläre Dysbalance (Bodenturnen in der Schule).

17

### Interdisziplinäre Leitlinie der Gesellschaft für Kinder und Jugendrheumatologie (GKJR) für die Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis

N. Guellac\*

Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

**Hintergrund:** Die Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) hat zu einer Verbesserung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen geführt, variiert aber von Behandler zu Behandler erheblich. Eine Standardisierung der Therapie auf der Basis von Konsensempfehlungen bietet die Chance, die Qualität der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit JIA weiter zu verbessern.

**Ziel der Untersuchung:** Evidenzbasierte S2 Leitlinie zum Thema JIA basierend auf der bestehenden Leitlinie von 2005.

**Methodik:** Systematische Literaturanalysen und professionell moderierte Konsensuskonferenzen wurden durchgeführt. Als Stichwörter wurden verwandt: juvenile idiopathic (rheumatoid) arthritis and therapy; als Suchbegrenzungen (Limits) in [www.ncbi.nlm.nih.gov/humans](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/humans), published in the last 3 years, all child 0–18 years, clinical trial. Ausgeschlossen wurden Studien zur Diagnostik der JIA, Uveitis, Lebensqualität, Impfung, Transition und Rofecoxib. Die Konsensuskonferenzen am 9.5. und 1.8. 2007 in Düsseldorf wurden unter der Leitung der Arbeitsgemeinschaft Medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften AWMF moderiert (Frau Ina Kopp). Die Autoren der GKJR Leitlinie von 2005 und Vertreter aus verschiedenen Fachgesellschaften und Vereinigungen wurden eingeladen (siehe unten).

**Resultate und Zusammenfassung:** Zu den Themen medikamentöse, symptomatische und chirurgische JIA Therapie wurden Statements im Konsens erarbeitet und nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin bewertet. Eine Veröffentlichung der Leitlinie ist für das nächste Jahr geplant. Aufgrund des schnellen Wandels in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit JIA sind Neuauflagen notwendig.

**Konsensusgruppe:** Frau Dr. I. Kopp (AWMF), Dr. M. Arbogast (Vereinigung für Kinderorthopädie), Prof. Dr. Heiligenhaus (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft), Prof. Dr. G. Dannecker, Dr. G. Ganser, Dr. I. Foeldvari, PD Dr. M. Frosch, Prof. Dr. A. Heiligenhaus (Deutsche Gesellschaft für Augenheilkunde), Prof. Dr. G. Horneff, PD Dr. T. Niehues (GKJR), C. Grave (Bundeselternsprecherin der Rheumaliga), Dipl. Psych. A. Illhardt, Prof. Dr. R. Krauspe (Vereinigung Kinderorthopädie), Prof. Dr. M. Schneider (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie), Dr. W. Singendonk (Berufsverband für Kinder- & Jugendmedizin), M. Spamer (Deutscher Verband für Physiotherapie), Prof. Dr. N. Wagner (Deutsche Gesellschaft für Kinder- & Jugendmedizin), K. Wersing (Verein für Förderung & Unterstützung rheumatologisch erkrankter Kinder).

\*Für die Konsensusgruppe

18

### Vergleich plantarer Druckverteilungsmuster bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis – Oligoarthritis versus Polyarthritis

M. Hartmann<sup>1</sup>, D. Rosenbaum<sup>2</sup>, K. Bosch<sup>2</sup>, R. Häfner<sup>1</sup>, M. Spamer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bewegungsanalyse, Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR), Garmisch-Partenkirchen, <sup>2</sup>Funktionsbereich Bewegungsanalytik, Allgemeine Orthopädie, Universitätsklinikum Münster

**Einführung:** Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) kann unterschiedliche Gelenke befallen, die zu spezifischen Fehlstellungen und Ausgleichsbewegungen führen. Die Arthritis verursacht ausgeprägte Schmerzreize, die Schmerzentlastungen und muskuläre Dysbalancen hervorrufen. Studienziel war es, charakteristische Gangmuster dieser Krankheitsbilder zu evaluieren und zu zeigen, ob unterschiedliche Behandlungsmethoden dieser Patientengruppen nötig sind.

**Methode:** 20 JIA/Oligo-Patienten (Alter:  $11,0 \pm 3,5$  Jahre) und 22 JIA/Poly-Patienten (Alter:  $14,2 \pm 3,6$  Jahre) wurden untersucht. Jeder Patient wurde klinisch untersucht und bekam zur plantaren Druckverteilungsmessung (emed ST 4, Novel; 50 Hz) die Anweisung, mit selbst gewählter Geschwindigkeit normal zu gehen. Die Auswertung erfolgte an zehn gültigen Schritten (fünf rechte, fünf linke). Hierfür erfolgt eine Unterteilung des Fußes in zehn Regionen, für die dynamische Parameter ermittelt wurden (Spitzendruck [PP], maximale Kraft [MF], Impuls [FTI]). Alle MF sind zum Körpergewicht normiert. Statistische Analysen wurden, rechts und links gemittelt, mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

**Ergebnisse:** Während beim gesamten PP keine statistischen Differenzen nachweisbar waren, wurden unter der Ferse (medial [ $p=0,037$ ]; lateral [ $p=0,016$ ]) bei JIA/Poly-Patienten höhere PP gefunden. Zudem ergaben sich höhere Werte in den Regionen Metatarsale 1 ( $p=0,049$ ), 2 ( $p=0,022$ ) und 3–5 ( $p=0,008$ ). Die Betrachtung der MF deckte höhere Kraftspitzen im seitlichen Mittelfuß bei JIA/Oligo-Patienten auf ( $p=0,035$ ). Die Analysen des FTI zeigten, dass bei JIA/Poly-Patienten unter der Ferse (medial [ $p=0,030$ ]; lateral [ $p=0,035$ ]) und im Metatarsale 3–5 ( $p=0,044$ ) höhere Werte auftreten.

**Schlussfolgerung:** Die höheren Werte im PP (Ferse), PP (Metatarsale 1–5) sowie FTI (Ferse) bei den JIA/Poly-Patienten machen deutlich, dass sich die Druckbelastungen unter der Fußsohle erheblich zwischen den Krankheitsbildern unterscheiden. Besonders die Druckwerte fallen in spezifischen Regionen unter der Fußsohle bei den JIA-Poly-Patienten höher aus. Dies zeigt, dass die Anzahl der betroffenen Gelenke Einfluss auf die Belastungsstruktur nimmt und damit unterschiedliche Behandlungs-/Versorgungsanforderungen benötigt werden. In weiteren Untersuchungen sollen die Zusammenhänge zwischen Gelenkbefallmuster und Druckbelastung unter der Fußsohle eingehend analysiert werden.

**19**  
**Erfolgreiche Therapie bei einer 23-jährigen CINCA Patientin mit Anakinra: Verlauf anhand von Zytokinprofilen und funktionellen Analysen**  
 C.M. Hedrich<sup>1</sup>, B. Fiebig<sup>1</sup>, S. Sallmann<sup>1</sup>, N. Bruck<sup>1</sup>, G. Hahn<sup>2</sup>, G. Heubner<sup>3</sup>, M. Gahr<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kinderklinik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, <sup>2</sup>Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, <sup>3</sup>Kinderabteilung, Kreiskrankenhaus, Freital

**Einleitung:** CINCA (Chronic neurologic cutaneous articular syndrome) ist eine autoinflammatorische Erkrankung, welche durch die Trias in den ersten Lebenstagen auftretender Hautausschläge, neurologische Auffälligkeiten und Gelenkmanifestationen gekennzeichnet ist. Hinzu kommen Fieberphasen und weitere Zeichen systemischer Inflammation. Neurologische Defizite resultieren aus einer aseptischen Meningitis. Eine progrediente Seshchwäche und sensorische Hörchwächen kommen hinzu. Gelenkmanifestationen reichen von Arthralgien über Arthritiden bis zu deformierenden Hyperostosen. Eine autosomal dominante Vererbung wird angenommen, wenngleich sporadische Fälle auftreten. 60% der Patienten tragen Mutationen im *CIAS1* Gen auf Chromosom 1q44.

Wir berichten von einer 23-jährigen CINCA-Patientin ohne Mutationsnachweis. Sie litt unter dem typischen Hautausschlag, Arthritiden und Fieberphasen. Es bestand eine aseptische Meningitis mit Cephalgien und mentaler Retardierung, eine Katarakta complicata mit Sekundärglaukom sowie eine Hörchwäche. Steroide und Colchizin brachten unzureichende Effekte, daher wurde sie einer Therapie mit Anakinra zugeführt.

**Methoden:** Vor Therapiebeginn, nach drei und sechs Monaten wurden Zytokinprofile (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) aus Serum und Liquor erstellt. Zeitgleich wurden Leistungsdiagnostik, Hörschwellenaudiometrien und MRT-Bildgebungen des ZNS durchgeführt. In sechswöchigen Abständen wurden Serumentzündungsparameter kontrolliert.

**Ergebnisse:** Bereits in den ersten Therapietagen verschwanden die subjektiven Beschwerden. Initial fand sich ein granulozytäres Zellbild im Serum und Liquor sowie erhöhte TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-8 Spiegel. Im Serum kam es zu einer Normalisierung in den ersten Therapietagen, im Liquor erst nach über drei Monaten nach Normalisierung der Zell-

zahl. Das Schädel-MRT erbrachte Calcium- und Eisenablagerungen im Globus Pallidus. Es kam bislang zu keinen medikamentenassoziierten Nebenwirkungen, die begleitende Therapie mit Steroiden konnte beendet werden.

**Schlussfolgerungen:** Auch erwachsene CINCA Patienten profitieren von einer Therapie mit Anakinra. Steroide können eingespart, teilweise ersetzt werden. Periphere und zentralnervöse Symptome bei CINCA scheinen somit IL-1 $\beta$  vermittelt. Es scheint eine lokale Produktion von IL-6 und IL-8 im ZNS zu geben, Liquorzytokinpiegel scheinen mit der Liquorzellzahl zu korrelieren. Calcium- und Eisenablagerungen im Stammgangliereich könnten postentzündlich bedingt sein, da Amyloidablagerungen ionische Substanzen anreichern können.

## 20

### Chilblain Lupus erythematodes – Diagnose und Therapie bei einem 13-jährigen Patienten

C.M. Hedrich<sup>1</sup>, B. Fiebig<sup>1</sup>, S. Sallmann<sup>1</sup>, N. Bruck<sup>1</sup>, G. Hahn<sup>2</sup>, C. Pfeiffer<sup>3</sup>, G. Heubner<sup>4</sup>, M. Gahr<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kinderklinik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, <sup>2</sup>Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, <sup>3</sup>Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, <sup>4</sup>Kinderabteilung, Kreiskrankenhaus, Freital

Der Chilblain Lupus erythematodes (LE) ist eine seltene, chronisch verlaufende Form des kutanen LE, welcher mit einem diskoidem LE einhergehen kann. Der Terminus „Chilblain“ LE stammt aus dem angelsächsischen Sprachraum und setzt sich aus den Begriffen „Chill“ (Frost-/igkeit) und „Blegen“, einem Synonym für „Sore“ (wunde Stelle) zusammen. Bisher wurden nur relativ wenig Fälle berichtet, unter anderem wurde eine Familie mit einer autosomal dominant vererbten Form aufgearbeitet.

Wir berichten vom Krankheitsverlauf eines 13-jährigen Knaben. Nach Gewichtsabnahme bis in den anorektischen Bereich im Jahr vor Manifestation war eine Raynaudsymptomatik aufgefallen. Danach kam es zu einer anhaltenden schmerzhaften bläulich-lividen Verfärbung der Akren, später zur Ausbildung einzelner Perniones. Letztendlich war eine diffuse Schwellung der Hände mit Bewegungseinschränkung und Geruchsentwicklung aufgrund einer Superinfektion mit *Staphylokokkus aureus* aufgetreten. Es bestand ein Schmetterlingserythem; initial auffindbare ssDNA-Antikörper waren im Verlauf nicht nachweisbar. In der Hautbiopsie konnte ein Lupusband nachgewiesen werden. Die durchgeführte Angio-MRT erbrachte eine phalangeale Minderperfusion. Nach Behandlung der Superinfektion kam es unter Lokaltherapie mit steroidhaltiger Salbe, physikalisch-wärmenden Maßnahmen, sowie systemischen Kalziumantagonisten zu einer deutlichen Beschwerdeverbesserung, welche sich in der Verlaufs-Angio-MRT als gebesserte Phalangealperfusion manifestierte. Klinisch zeigte sich eine flammend rote Färbung der Finger. Wegen der vorliegenden Anorexie wurde der Patient begleitend ambulant durch die Kinder- und Jugendpsychiatrie mitbetreut, worunter es zu einer guten Gewichtszunahme binnen weniger Wochen kam.

Wenngleich familiäre Fälle mit autosomalem Erbgang beschrieben wurden, bleibt die Ätiopathogenese des Chilblain LE ungeklärt. Bis zu 20% der Patienten mit Chilblain LE entwickeln einen systemischen LE (SLE), so dass engmaschige Followup Untersuchungen erforderlich sind. Zu diskutieren ist eine Assoziation zur Anorexia nervosa, da ein Teil der Patienten mit (idiopathischen) Perniones und auch der hier vorgestellte Patient einen BMI unterhalb der fünften Perzentile aufweisen. Meist kommt es zu einem guten Ansprechen auf symptomatische Therapieansätze. Medikamente aus der SLE-Therapie zeigen gute Effekte auf SLE-typische Symptome, nicht jedoch auf Perniones.

## 21

### Osteoidosteome der Finger – Eine atypische Lokalisation? Konservative Therapieansätze!

C.M. Hedrich<sup>1</sup>, B. Fiebig<sup>1</sup>, S. Sallmann<sup>1</sup>, N. Bruck<sup>1</sup>, F. Thielemann<sup>2</sup>, G. Hahn<sup>3</sup>, G. Heubner<sup>4</sup>, M. Gahr<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kinderklinik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, <sup>2</sup>Klinik für Orthopädie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, <sup>3</sup>Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, <sup>4</sup>Kinderabteilung, Kreiskrankenhaus, Freital

**Einleitung:** Osteoidosteome sind schmerzhafte Tumoren, welche vorwiegend im Kindes- und frühen Erwachsenenalter auftreten. Trotz einer teilweise sehr geringen Ausdehnung des lokalen Befundes können sie mit beträchtlichen Schmerzen auch über einen langen Zeitraum einhergehen. Die genaue Pathogenese ist nach wie vor ungeklärt. Neben der Einstufung als Neoplasie stehen eine primär inflammatorische Genese, vaskuläre Prozesse und Reparationsvorgänge zur Diskussion. Im Spontanverlauf zeigt sich eine Remission meist nach einem Zeitraum von mehreren Monaten bis Jahren. Dies wirft die Frage auf, ob immer eine chirurgische Intervention vonnöten ist, da diese teils zu einem bedeutsamen Knochenverlust mit der Gefahr von (Spontan-)Frakturierungen führen kann und die Beschwerden nicht immer behoben werden können. Aufgrund der schmerzbedingt reduzierten Lebensqualität ist eine suffiziente analgetische/antiphlogistische Therapie stets erforderlich.

**Kasuistiken:** Wir berichten von zwei männlichen Patienten im Alter von 10 und 14 Jahren, welche sich mit einer Arthritis im Bereich der Fingergelenke in der Pädiatrisch-Rheumatologischen Ambulanz unseres Hauses vorstellten. Aufgrund des klinischen Befundes und der typischen Schmerzanamnese mit Zunahme der Beschwerden in den Abend- und Nachtstunden konnte in beiden Fällen nach Röntgen- und MR-Bildgebung die Diagnose eines Osteoidosteomes gestellt werden. Beide Patienten wurden mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) (Ibuprofen und Diclofenac) behandelt und kamen darunter in Remission. In einem Fall wurde nach Remission bei aufgetretenen medikamentenassoziierten Nebenwirkungen (chronische Bauchschmerzen) und auf Wunsch der Eltern eine Exkoration des Lokalbefundes durchgeführt und somit die Diagnose auch histologisch bestätigt.

**Schlussfolgerungen:** Neben den typischen Lokalisationen an den langen Röhrenknochen, vorwiegend der unteren Extremität, können Osteoidosteome auch an anderen Lokalisationen, z. B. den Fingern, auftreten. Als therapeutische Alternative neben chirurgischen Verfahren, können bei gesicherter Diagnose und engmaschigen Verlaufskontrollen NSAR unter Abwägung des Operationsrisikos gegen die Risiken einer möglicherweise längerfristigen Einnahme dieser Medikamente zum Einsatz kommen.

## 22

### Autologe Stammzelltherapie bei therapierefraktärer juveniler Dermatomyositis

U. Holzer, N. Tzaribachev, J. Kümmerle-Deschner, S. Hansmann, P. Lang, R. Handgretinger, I. Müller

Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

Die juvenile Dermatomyositis (JDM) ist eine Multisystemerkrankung autoimmuner Genese, die sich vor allem mit Hautbeteiligung in Form eines heliotropen Gesichtserythems, Gottronpapeln über den Gelenken sowie zunehmender proximaler Muskelschwäche durch lymphozytäre Entzündungsreaktionen im Muskelgewebe manifestiert. Kardiale, pulmonale, artikuläre und gastrointestinale Manifestationen bestehen bei bis zur Hälfte der Patienten. Wir berichten über eine 16 Jahre alte Patientin, die sich bei Dermatomyositis mit ausgeprägter Muskelschwäche drei Jahre in unserer Behandlung befindet. Trotz Therapie mit Methotrexat, Langzeit-Steroiden, i. v. Immunglobulinen, Cyclosporin A und Rituximab konnte keine anhaltende Remission erreicht werden. Die Patientin litt an einer steroid-induzierten Osteonekrose des

linken Kniegelenkes und entwickelte zunehmend Kontraktoren bei laborchemisch und kernspintomographisch dokumentierter anhaltender Entzündungsreaktion. Es wurde eine Immunablation und autologe Stammzelltherapie durchgeführt. Zunächst wurden hämatopoetische Stammzellen nach Mobilisation mit  $2 \text{ g/m}^2$  Cyclophosphamid gewonnen und kryopreserviert. Nach einer Immunablation mit ATG  $10 \text{ mg/kg}$ , Cyclophosphamid  $120 \text{ mg/kg}$  und Fludarabin  $150 \text{ mg/m}^2$  wurden  $7,5 \times 10^6/\text{kg}$  CD34<sup>+</sup> Stammzellen nach CD3/CD19-Depletion mit einem Restgehalt von  $2,9 \times 10^4$  T-Zellen pro kg übertragen. Wachstumsfaktoren wurden nicht gegeben. Die Leukozytenrestitution mit Leukozyten  $>1000/\mu\text{l}$  und Granulozyten  $>500/\mu\text{l}$  wurde an Tag +7 bzw. an Tag +8 erreicht. Die Gabe von Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten war nicht notwendig. Es trat keine schwere Infektion auf. Eine Organtoxizität oder Mukositis nach WHO wurde ebenfalls nicht beobachtet. In dem bisherigen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten zeigte sich laborchemisch und kernspintomographisch eine Abnahme der entzündlichen Aktivität, die klinisch mit einer deutlichen Besserung der Muskelkraft (CMAS 6 auf 36) korreliert. Die Lebensqualität der Patientin wurde dadurch erheblich verbessert (Karnofsky-Index 50% vs. 90%). Insgesamt zeigt dieses Ergebnis, dass die autologe Stammzelltherapie bei Patienten mit therapierefraktären Autoimmunerkrankungen wie JDM eine Behandlungsmöglichkeit mit niedriger Toxizität darstellt. Zur weiteren Beurteilung sind ein längerer Beobachtungszeitraum und eine größere Patientenzahl erforderlich. Eine entsprechende klinische prospektive Studie ist in Vorbereitung.

### 23

#### Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie mit Methotrexat bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis – Analyse aus dem Deutschen Methotrexatregister

G. Horneff\*

Asklepios Klinik, Sankt Augustin

**Fragestellung und Methodik:** 299 Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) wurden mit Methotrexat behandelt und prospektiv vor, nach 3 und 6 Monaten und anschließend alle 6 Monate dokumentiert. Applikation, Dosierung und Begleitmedikation wurden erfragt, die Effektivität nach PEDACR-Kriterien analysiert. 62% waren weiblich, das mediane Alter 6 Jahre (7 Mon – 17 Jahre), Krankheitsdauer vor Therapiebeginn 1 Jahr (1 Monat – 15 Jahre). JIA-Subtypen waren systemische Arthritis (5%), seronegative Polyarthritiden (25%), seropositive Polyarthritiden (4%), persistierende Oligoarthritiden (28%), extended Oligoarthritiden (11%), Enthesitis & Arthritis (15%), Psoriasis & Arthritis (9%), und unklassifizierbar (4%). Bei 148 Patienten erfolgte die Methotrexattherapie oral, bei 144 parenteral. Die mediane Dosis war bei oraler Therapie  $0,41 \text{ mg/kg}$  ( $11,72 \text{ mg/qm}$ ), bei parenteraler Therapie  $0,43 \text{ mg/kg}$  ( $12,29 \text{ mg/qm}$ ). Kortikosteroide erhielten bei oraler Therapie 33%, bei parenteraler Therapie 20%, Folsäure erhielten 43% bzw. 58%.

**Ergebnis:** In einer *Intention-to-treat* Analyse ist der Anteil von PedACR 30/50/70 Respondern bei parenteraler Methotrexattherapie nach 12 Monaten mit 65%/63%/56% geringfügig höher als bei oraler Methotrexattherapie mit 61%/58%/48%. Bei oraler Therapie brachen 8 Patienten die Therapie ab (2 Remissionen, 3 Nebenwirkungen), 9 erhielten Etanercept; bei parenteraler Therapie beendeten 14 die Therapie (4 Remissionen, 8 Nebenwirkungen), 7 erhielten Etanercept. Insgesamt wurden 100 unerwünschte Ereignisse (UE) berichtet: Nausea (29), Erbrechen (12), Transaminasenerhöhungen (11), Infektionen (9) und Bauchschmerzen (7). 33 UEs traten bei 21 (14%) Patienten unter oraler Gabe auf und 56 UEs bei 27 (19%) Patienten unter parenteraler Gabe. 41 UEs traten bei 16 (11%) Patienten mit Folsäuretherapie auf und 59 UEs bei 37 (26%) Patienten ohne Folsäuregaben ( $p < 0,005$ ,  $\chi^2$ -Test). Nausea als häufigstes UE fand sich bei 8 Patienten mit versus 21 ohne Folsäure ( $p < 0,02$ ,  $\chi^2$ -Test).

**Schlussfolgerungen:** Bei JIA erfolgt eine Therapie mit MTX in oraler oder parenteraler Applikation etwa gleich häufig. Wesentliche Unterschiede in der Wirksamkeit oder Verträglichkeit zwischen oraler und parenteraler Therapie fanden sich nicht. Bei der Hälfte der Patienten

erfolgt eine Folsäuresupplementierung mit besserer Verträglichkeit der Methotrexattherapie

**Kollaborative Studiengruppe GKJR:** I. Foeldvari, G. Ganser, G. Horneff, T. Hospach, H.I. Huppertz, R.M. Küster, D. Möbius, J. Roth, A. Thon, und A. Urban.

\*Für die Kollaborative Studiengruppe

### 24

#### Sweet Syndrom im Kindes- und Jugendalter

T. Hospach<sup>1</sup>, P.V.D. Driesch<sup>2</sup>, G.E. Dannecker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pädiatrie 1, Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Stuttgart, <sup>2</sup>Hautklinik, Klinikum Stuttgart

**Einleitung:** Das im Kindesalter seltene Sweet Syndrom ist durch schmerzhaft erythematöse Effloreszenzen an Stamm, Gesicht und Extremitäten gekennzeichnet. Wir berichten über 2 Kinder, die beide an assoziierten Erkrankungen (Immundefekt, ZNS Vaskulitis) litten. Zudem wird eine Literaturübersicht aller bislang publizierten Kinder und Jugendlichen mit Sweet Syndrom unter besonderer Berücksichtigung der assoziierten Erkrankungen vorgestellt.

**Ergebnisse:** Von 64 Betroffenen hatten nur 13 (20%) keine assoziierte Erkrankung. 14 (22%) wiesen transiente (infektassoziierte) Erkrankungen auf, 37 (58%) litten an chronisch assoziierten Erkrankungen: 15 (23%) an einer malignen oder prämaligen Erkrankung (Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom), 6 (16%) an einem Immundefekt, 5 (14%) an einer kardiovaskulären Beteiligung, 10 (27%) an einer Autoimmunerkrankung (CRMO, Arthritis, Lupus erythematodes) und 5 (14%) an einem medikamentenassoziierten Sweet Syndrom (G-CSF, Vitamin A-Säure). 4 der 37 Patienten hatten multiple assoziierte Erkrankungen.

**Schlussfolgerung:** Es werden 2 pädiatrische Patienten mit Sweet Syndrom vorgestellt, die an bislang nicht berichteten assoziierten Erkrankungen litten. Bei Patienten mit prolongiertem Fieber und Hautbeteiligung sollte ein Sweet Syndrom differentialdiagnostisch mitbedacht werden. Eine sorgfältige Suche nach assoziierten Erkrankungen sowie ein regelmäßiges Monitoring ist bei pädiatrischen Patienten mit Sweet Syndrom zu empfehlen.

### 25

#### Pigmentierte villonoduläre Synovitis bei einem Mädchen im Kleinkindesalter

A. Kropp, H. Kettner, A. Raab, R. Häfner, H. Michels

Kinderklinik und Rheuma-Kinderklinik der Rummelsberger Anstalten, Garmisch-Partenkirchen

Bei einem dreijährigen Mädchen fiel eine plötzliche Schwellung, Überwärmung und Funktionseinschränkung des linken Kniegelenks auf, ohne dass ein Trauma oder ein Infekt vorangegangen wären. Eine Borreliose und eine Tuberkulose konnten ausgeschlossen werden. Humoral zeigten sich anfangs mäßige Entzündungszeichen, später waren die Laborbefunde immer normal. Der ANA-Titer war mit 1:80 grenzwertig positiv. Es bestand anamnestisch eine deutliche Morgensteifigkeit. Bei der ersten klinischen Untersuchung in unserem Hause im Alter von 4 Jahren fiel keine Schmerzreaktion und keine Ausweichbewegung auf. Sonographisch fand sich nur ein kleiner Erguss bei deutlicher Epiphysenverbreiterung. Weitere Gelenke waren im Verlauf nicht betroffen. Es trat keine Iridocyclitis auf. Unter Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika, Chloroquin und mehrfachen intraartikulären Steroidinjektionen kam es zu keiner anhaltenden Besserung. Bei der sonographischen Kontrolle im Alter von 5 1/2 Jahren stellte sich erstmals eine zottige Synovialitis des linken Kniegelenks dar. Es entleerte sich bei der Punktion eine himbeerfarbene, gallertige Masse. Das MRT und der intraoperative Befund bestätigten die Verdachtsdiagnose einer pigmentierten villonodulären Synovitis. Charakteristische mehrkernige Riesenzellen ließen sich histologisch allerdings nicht nachweisen. Nach arthroskopischer Entfernung des tumorösen Gewebes ist nach einem



Beobachtungszeitraum von sechs Monaten kein Rezidiv aufgetreten. Bei der pigmentierten villonodulären Synovitis handelt es sich um eine tumorähnliche Proliferation der Synovialis mit rezidivierender hämorrhagischer Ergussbildung. Sie ist eine wichtige Differentialdiagnose zur juvenilen idiopathischen Arthritis. Eine frühe Diagnose ist entscheidend, damit unnötige Eingriffe und Therapien vermieden werden können.

## 26

### Hereditäre periodische Fiebersyndrome – Eine Inzidenzermittlung in Deutschland (ESPED-Erhebung)

E. Lainka<sup>1</sup>, U. Neudorf<sup>1</sup>, K. Huss<sup>2</sup>, P. Lohse<sup>3</sup>, T. Niehues<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kinderklinik, Universität Duisburg-Essen, <sup>2</sup>Kinderklinik, LMU München,

<sup>3</sup>Institut für Klinische Chemie, LMU München, <sup>4</sup>Kinderklinik, HHU Düsseldorf

**Einleitung:** Die hereditären periodischen Fiebersyndrome (HPF) umfassen eine sowohl klinisch als auch genetisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch intermittierende selbstlimitierende Fieber-episoden mit systemischer Inflammation bei im Intervall zumeist gesunden Patienten charakterisiert ist. Die Diagnose wird durch die molekulargenetische Analyse erleichtert. Bislang liegen für Deutschland keine Daten zur Inzidenz der HPF im Kindesalter vor.

**Methodik:** Von Juli 2003 bis Juni 2006 wurden bundesweit neu diagnostizierte HPF per ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) für folgende Falldefinition erfasst: Kinder  $\leq 16$  Jahre alt, Fieberschübe, hohe Entzündungswerte und krankheitsassoziierte Genmutation.

**Ergebnisse:** Im gesamten Beobachtungszeitraum sind 157 valide Meldungen eingegangen: 120 (76,4%) FMF (Familiäres Mittelmeerfieber, *MEFV*-Gen), 21 (13,4%) TRAPS (Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom, *TNFRSF1A*-Gen), 8 (5,1%) HIDS (Hyper-IgD-Syndrom, *MVK*-Gen), 4 (2,6%) MWS (Muckle-Wells-Syndrom, *CIAS1*-Gen), 2 (1,3%) CINCA (Chronic infantile neurological, cutaneous and articular-Syndrom, *CIAS1*-Gen), 1 (0,6%) kombinierte HIDS/TRAPS-Mutation, 1 (0,6%) MA (Mevalonazidurie, *MVK*-Gen). Inzidenzschätzung (jeweils pro 100.000 Kinderjahre in dem dreijährigen Zeitraum): HPF 0,39 (1.Jahr)/0,47 (2.Jahr)/0,29 (3.Jahr), FMF 0,32/0,35/0,2, TRAPS 0,01/0,07/0,07, HIDS 0,03/0,03/0. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse der Ergebnisse der genetischen Diagnostik aus der parallelen Laborumfrage wird zur Zeit die Gesamtinzidenz und die Vollständigkeit der Erfassung durch ESPED in Deutschland ermittelt.

**Schlussfolgerungen aus der Fragebogenauswertung:** FMF tritt deutlich häufiger als TRAPS und HIDS auf. Die ethnische Zugehörigkeit und die Dauer der Fieberepisoden sind differentialdiagnostisch wegweisend. Das Alter ist bei Diagnosestellung variabel und daher nicht hilfreich. Die *CIAS1*-Gen-assoziierten Erkrankungen und die MA sind Raritäten. Die am häufigsten detektierten Mutationen sind für FMF eine von Exon 10 des *MEFV*-Gens kodierte M694V-Mutation, für TRAPS eine von Exon 4 des *TNFRSF1A*-Gens kodierte R92Q-Mutation und für HIDS eine von Exon 11 des *MVK*-Gens kodierte V377I-Mutation.

## 27

### Stimulation von Lyme Arthritis-Synovialzellen durch Toll-like Rezeptor-Liganden

K. Latsch<sup>1</sup>, D. Tappe<sup>2</sup>, S. Batsford<sup>3</sup>, H.J. Girschick<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rheumatologie, Kinderklinik der Universität, Würzburg, <sup>2</sup>Hygiene und Mikrobiologie, Universität, Würzburg, <sup>3</sup>Hygiene und Mikrobiologie, Universität, Freiburg

Die Pathogenese der Lyme Arthritis (LA) ist bislang kaum verstanden. Essentiell für die Detektion eingedrungener Mikroorganismen und die Aktivierung angeborener und erworbener Immunität sind „pattern-recognition receptors“ (PRR), zu denen Toll-like Rezeptoren (TLR) zählen. Neben den Effektorzellen des Immunsystems exprimieren Endothel-, Epithel- und synoviale Fibroblasten TLR. *B. burgdorferi*

synthetisieren kein LPS, ihre pro-inflammatorische Aktivität wird v. a. Lipoproteinen zugeschrieben. Im Tiermodell lässt sich *in vivo* durch intraartikuläre Injektion von *B. burgdorferi* Osp (outer surface protein) eine fulminante Arthritis induzieren. In der vorliegenden Studie wurde die Bedeutung borrelialer Lipoproteine für die Pathogenese der Lyme Arthritis im Zellkulturmodell mit humanen synovialen Fibroblasten von Lyme Arthritis-Patienten und einem Kontrollkollektiv untersucht. Erstmals wurde die Toll-like Rezeptor (TLR)-Expression durch humane Synovialzellen nach Exposition gegenüber *B. burgdorferi* Isolaten, borrelialem Osp und weiteren TLR-Liganden mittels Realtime PCR, Durchflusszytometrie und Immunoblot sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene analysiert. Während synoviale Fibroblasten des Kontrollkollektivs eine schwache, konstitutionelle Expression von TLR1, 2, 3, 4 und 9 zeigten, zeigten humane Synovialzellen von Lyme Arthritis Patienten eine differentielle Expression von TLR2- und TLR3 mRNA. Nach Exposition dieser Zellen gegenüber borrelialem Osp und dem TLR-Liganden LPS zeigte sich eine dosisabhängige, um den Faktor 100 bis 1000 gesteigerte TLR2- und TLR3 mRNA-Expression. Die Toll-like Rezeptoren TLR1, TLR4 und TLR9 werden dagegen auch durch Lyme Arthritis-Synovialzellen konstitutiv exprimiert. Unsere Ergebnisse geben Hinweise auf eine besondere Suszeptibilität humaner Synovialzellen von Lyme Arthritis Patienten gegenüber TLR-Liganden einschließlich borrelialem Lipoprotein. Die signifikant gesteigerte TLR2 mRNA-Expression kann als Reaktion der Zellen auf die Exposition gegenüber mikrobiellen Bestandteilen gewertet werden. Die Bedeutung TLR2-abhängiger Mechanismen der Synovialzell-Aktivierung ist Gegenstand weiterer Untersuchungen. Eine TLR2-vermittelte, chronische Inflammation der Synovia könnte zu Pannusbildung, Knorpel- und Knochenzerstörung im Rahmen der Lyme Arthritis beitragen.

## 28

### Die juvenile Sklerodermie – Erfahrungen zu Diagnosestellung, Therapie und Verteilungsmuster

K. Linnemann, C. Gudogast, A. Ebner, J.P. Haas

Kinderklinik, Ernst-Moritz-Arndt Universität, Greifswald

Seit 2003 werden durch den Greifswalder Rheumatologie & Immunologie Pädiatrie Schwerpunkt (GRIPS) 7 Patienten mit juveniler Sklerodermie betreut; davon eine Patientin mit einer systemischen Form (JSSD). Die Patientin mit JSSD zeigte initial eine hohe Aktivität mit Sklerosen insbesondere obere Extremität und Gesicht, sowie einen massiven Befall des oberen Gastrointestinaltraktes. Im Verlauf trat eine Kardiitis mit globaler Herzinsuffizienz auf. Der Erkrankungsbeginn lässt sich deutlich vor Diagnosestellung vermuten. Während der vierjährigen Betreuung waren in den vergangenen 2 Jahren nur noch moderate Aktivitätszeichen aufgetreten. Die medikamentöse Therapie bestand zunächst aus Chloroquin und MTX, im Verlauf Steroidpulse und CsA zuletzt MTX, das während der vergangenen Monate ausgeschlichen wurde.

Unsere lokalisierten Sklerodermieformen verglichen wir mit Daten der Pediatric Rheumatology European Society (PRES, Zulian *et al.*): Geschlecht m:w 5:1 (2,3:1), lineare Sklerodermie 50% (65%), Morphea 50% (26%), durchschnittliches Erkrankungsalter 5 Lj. (7,3 Lj.), wobei unsere jüngste Patientin 3 Monate alt war. Die Dauer der Erkrankung bei Diagnosestellung betrug im Durchschnitt 3 Jahre 3 Monate (1 Jahr 5 Monate). Drei Patienten wurden mit Chloroquin, 2 zusätzlich mit alternierenden Decortingaben, eine Patientin mit MTX und alternierend Decortin, 2 Patienten nicht medikamentös behandelt. Bei Letzteren wurde in einem Fall die Therapie abgelehnt. Zusätzlich erhielten die Patienten mit linearer Sklerodermie Physiotherapie. Aufteilung: 50% Decortin, 50% Chloroquin, 16,7% MTX (38% MTX, 27% orale Steroide). Bei 2 Patienten stellten wir erhebliche Compliance Probleme fest, die in einem Fall zur Verweigerung der Kostenübernahme durch die Krankenkasse führten.

**Diskussion:** Die geringe Fallzahl verbietet eine statistische Auswertung der teilweise auffälligen Unterschiede. Die relativ lange Erkrankungsdauer vor Diagnosestellung könnte durch die Struktur des Flächenlandes Mecklenburg-Vorpommern bedingt sein. Wir machten gute

Erfahrungen im Einsatz von Chloroquin bei lokalisierten Formen. In der PRES Studie wurde die Therapie mit Chloroquin nicht aufgeführt. Der unterschiedliche Therapieansatz lässt sich anhand vorliegender Publikationen nicht erklären.

29

### Juvenile idiopathische Arthritis, Sport und Antirheumatika

H. Michels

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

**Einleitung:** Über den Einfluss von Antirheumatika auf die sportliche Betätigung von Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) ist wenig bekannt. Hier soll eine aktuelle Einschätzung zusammengetragen werden.

**Methoden:** 1) Literatur-Recherche, 2) Anschreiben der pharmazeutischen Firmen, 3) Auswertung der Medikamenten-Fachinformationen, 4) Auswertung der Antworten eines an die Mitglieder der GKJR gerichteten standardisierten Fragebogens.

**Ergebnisse:** 1) *Literatur-Recherche:* a) Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): Warnhinweise beziehen sich auf durch die analgetische Wirkung möglicherweise begünstigte Überlastungsreaktionen sowie auf eine durch Flüssigkeitsverlust (Schwitzen) auslösbare Minderung der Nierenfunktion. b) Glucocorticoide (GC): Begünstigung von Sehnenrupturen, Muskelrissen oder Knochenfrakturen. 2) *Anschreiben der Hersteller:* Keine verwertbaren zusätzlichen Informationen. 3) *Fachinformationen:* a) Antimalariamittel: Verminderung der Kontraktilität der Skelettmuskulatur, Myopathien und Neuromyopathien, myasthenisches Syndrom. b) Sulfasalazin: Selten Arthralgien, sehr selten Myalgien. c) Lederlon®: Längerfristige und wiederholte Anwendung in Gewicht tragenden Gelenken kann zu einer Verschlimmerung der verschleißbedingten Veränderungen im Gelenk führen. d) GC systemisch: Muskelatrophie, Osteoporose, aseptische Knochennekrosen. e) Methotrexat (MTX): gelegentlich Arthralgien, Myalgie, Osteoporose, selten Belastungsfraktur. 4) *Fragebogen-GKJR:* Von 21 rückgesendeten Fragebögen (ca. 10%) waren 18 auswertbar. Bei der Frage nach gelenkprotektiver Wirkung lagen bei einer Skala bis 10 (0=keine, 10=maximale gelenkprotektive Wirkung) lediglich Etanercept mit 6,7 und MTX mit 5,9 über 5, am niedrigsten wurden mit 1,8 die NSAR eingestuft. Dem entsprach die Einschätzung nach gelenkschädigender Wirkung (0=keine Begünstigung einer Gelenkschädigung, 10=maximale Begünstigung), bei der wiederum die NSAR am ungünstigsten eingestuft wurden (5,9), während Antimalariamittel (0,9), Sulfasalazin (1,4) und MTX (1,5) am besten abschnitten.

**Schlussfolgerungen:** 1) Systematische Untersuchungen über die Rolle von Antirheumatika bei sportlichen Aktivitäten von Patienten mit JIA fehlen. 2) Antirheumatika können bei JIA durch ihre analgetische und antiphlogistische Wirkung Sport ermöglichen. 3) Eine Gelenkgefährdung durch Überlastung infolge Verminderung des Warnsignals „Schmerz“ ist zu beachten. 4) Eine zusätzliche Gefährdung ist durch unerwünschte Medikamentenwirkungen wie Osteoporosebegünstigung gegeben.

30

### Komorbidität und Krankheitslast bei jungen Erwachsenen mit juveniler idiopathischer Arthritis – Daten aus der Kerndokumentation

K. Minden<sup>1</sup>, M. Niewerth<sup>2</sup>, A. Zink<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Abteilung Kinder- und Jugendrheumatologie, Universitätskinderklinik Charité Berlin, <sup>2</sup>Forschungsbereich Epidemiologie, Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin

**Hintergrund:** Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) persistiert oft bis ins Erwachsenenalter. Über das Ausmaß der krankheitsassoziierten Morbidität ist generell und im Vergleich zu Patienten mit im Erwachsenenalter erworbener Arthritis wenig bekannt.

**Methode:** Alle im Rahmen der Kerndokumentation 2004 registrierten 20–35-jährigen Patienten mit den Diagnosen JIA, rheumatoide Arthri-

tis (RA) und Spondyloarthritis (SpA) wurden ausgewählt und deren Morbidität und Krankheitslast anhand der erfassten Krankheitsparameter verglichen. Berücksichtigt wurden Krankheitsaktivität, Funktionsfähigkeit und Schmerz sowie ärztliche Angaben zur Komorbidität. Daneben wurden Arbeits- und Erwerbsunfähigkeitsraten für die Beurteilung der Einschränkungen in der Partizipation herangezogen.

**Ergebnisse:** Ausgewertet wurden die Daten von 949 rheumatologisch betreuten 20–35-jährigen jungen Rheumatikern mit JIA (n=175), RA (n=314) und SpA (n=460). Nach einer mittleren Krankheitsdauer von 16 Jahren wurde jeder fünfte JIA-Patient mit Biologika behandelt und damit häufiger als die im Mittel 5 bzw. 6 Jahre kranken Patienten mit RA und SpA (vgl. 12% bzw. 13%). Im Hinblick auf die Krankheitslast bestanden keine relevanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Etwa 20% aller Patienten berichteten über starke Schmerzen und gesundheitliche Beeinträchtigungen (Werte >6 auf einer NRS von 0–10). Patienten mit JIA zeigten die höchste Rate an Komorbiditäten: chronische Nierenerkrankungen wurden mit 6% signifikant häufiger als bei der RA und SpA angegeben, ein arterieller Hypertonus in 6%, eine Osteoporose in 8%. JIA-Patienten waren seltener erwerbstätig als RA- und SpA-Patienten (52% vs. 61% vs. 66%), befanden sich aber häufiger noch in Ausbildung. Die krankheitsbedingten Arbeitsunfähigkeitsraten der Erwerbstätigen waren in allen drei Gruppen sehr hoch und lagen zwischen 28% (JIA) und 32% (RA). Eine Erwerbsunfähigkeit lag bei 5% der JIA-Patienten, 6% der RA- und 3% der SpA-Patienten vor.

**Schlussfolgerung:** Die JIA ist eine schwerwiegende chronische Erkrankung, die im Erwachsenenalter mit einer erheblichen Morbidität und Krankheitslast assoziiert ist.

Gefördert vom BMBF im Rahmen des KN Rheuma.

31

### Frequencies of allelic polymorphisms in genes encoding CTLA-4, IL-10, and TGF- $\beta$ in different subtypes of juvenile idiopathic arthritis

C. Möhrke<sup>1</sup>, F. Wolf<sup>1</sup>, S. Huber<sup>1</sup>, K. Friedrich<sup>1</sup>, G.E. Dannecker<sup>2</sup>, G. Ganser<sup>3</sup>, H. Michels<sup>4</sup>, J.P. Haas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Allgemeine Pädiatrie und Pädiatrische Rheumatologie, Universitätskinderklinik, Greifswald, <sup>2</sup>Allgemeine Pädiatrie, Olgahospital, Stuttgart, <sup>3</sup>Rheumakinderklinik, St. Josefs Stift, Sendenhorst, <sup>4</sup>Rheumakinderklinik, Garmisch-Partenkirchen

**Introduction:** Associations of polymorphisms in genes encoding regulatory cytokines or receptors with autoinflammatory diseases have been reported in: (i) TGF- $\beta$  with progressive joint destruction in RA, (ii) IL-10 with limiting inflammatory response in JIA and (iii) CTLA-4 with diabetes as well as autoimmune thyroiditis. We studied the polymorphisms: CTLA-4 (-49 A/G; +318 C/T), IL-10 (+592 A/C) and TGF- $\beta$  (+509 C/T) in a large cohort of German JIA patients with different subtypes of JIA.

**Materials and Methods:** 906 DNA samples from the DNA-database of the „Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)“, and 400 healthy Caucasians of a population-based study were amplified with gene-specific PCR and genotyped based on allele-specific restriction fragment length polymorphisms. Statistics were performed with SPSS using Chi-square and Fisher's exact test.

**Results:** CTLA-4 allele frequencies showed no differences in any JIA-subtype. IL-10 polymorphism showed the AC genotype significantly increased in seronegative polyarticular and persistent oligoarticular JIA, while the TGF- $\beta$  CT genotype was associated with all subtypes except enthesitis-associated and psoriatic JIA.

**Discussion:** Associations in the German cohorts (JIA and controls) differ from those observed in Great Britain and Italy. There seems to be a significant diversity within gene frequencies even in healthy individuals from different regions of Europe complicating the interpretation of different studies.

32

### B Zell-Differenzierung hin zu Plasmazellen

H. Morbach, N. Suffa, P. Richl, H.J. Girschick  
Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Universitäts-Kinderklinik  
Würzburg

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) stellt eine der häufigsten Ursachen von Gelenkbeschwerden im Kindesalter dar. Vermutlich auf autoimmunologischen Prozessen beruhend, steht die Synovitis im Vordergrund. Das häufige Auftreten von antinukleären Antikörpern bei der JIA weist auf eine Beteiligung von B Zellen in der Pathogenese der Erkrankung hin.

Wir stellten die Frage, ob B Zellen im inflammatorischen Milieu der Synovitis zu (Auto)antikörper produzierenden Plasmazellen differenzieren können.

Mittels durchflusszytometrischer Analyse gelang uns der Nachweis von Plasmazellen in der Synovialflüssigkeit von ungefähr 50% der untersuchten Patienten (n=22). Die Plasmazellen zeigten in der durchflusszytometrischen Untersuchung den Phänotyp einer unreifen Plasmazelle (Plasmablast). Eine Sequenzierung der Kappa Leichtkettengene einzelner Plasmazellen und Gedächtnis-B Zellen erbrachte den Nachweis klonaler Differenzierung akkumulierter Gedächtniszellen zu Plasmazellen. Plasmazellen entstehen somit *in situ* in der Synovia von Kindern mit JIA durch antigenspezifische Aktivierung akkumulierter Gedächtnis-B Zellen. In weiteren Analysen untersuchen wir aktuell die (Auto)antikörperpezifität dieser Plasmazellen.

33

### Ansprechen auf eine erneute Therapie mit Etanercept nach Therapiepause bei juveniler idiopathischer Arthritis

M. Napp<sup>1</sup>, I. Foeldvari<sup>2</sup>, H. Michels<sup>3</sup>, D. Möbius<sup>4</sup>, G. Horneff<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Asklepios Klinik, Sankt Augustin, <sup>2</sup>Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, <sup>3</sup>Kinderklinik und Rheuma-Kinderklinik der Rummelsberger Anstalten, Garmisch-Partenkirchen, <sup>4</sup>Kinderklinik, Carl-Thiem-Klinikum, Cottbus

**Hintergrund:** Etanercept ist bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) indiziert nach unzureichendem Ansprechen einer Basistherapie. Wichtiges Ziel ist die Remission der Erkrankung.

**Methoden:** Die Therapieeffektivität wurde aus Daten des Enbrelregisters berechnet. Verglichen wurde der PedACR 30/50/70 einer ersten Behandlung mit dem einer erneuten Behandlung nach Therapiepause. Die Begleitmedikation mit Methotrexat und/oder Kortikosteroiden wurde in keinem Fall verändert.

**Ergebnisse:** Bis zum 1.7.07 wurde die Therapie bei 302 von 836 Patienten wegen Remission (24%), Ineffektivität (29,5%), unerwarteten Ereignissen (15%) oder anderen Gründen (31,5%) beendet. Aufgrund eines Krankheitsschubes nach Beendigung der Therapie wurde diese bei 43 Patienten erneut begonnen. Remission war bei diesen Patienten der häufigste Abbruchgrund (36,8%), gefolgt von unerwarteten Ereignissen (22,8%) und Ineffektivität (21%). Im Vergleich zur ersten Therapie war das Ansprechen auf eine erneute Therapie bei 9 Patienten besser, bei 24 Patienten gleich stark und bei 10 Patienten schlechter. Patienten mit einer seronegativen Polyarthritiden (n=10) zeigten zu 30% ein besseres, 50% ein gleiches und 20% ein schlechteres Ansprechen, ERA-Patienten (n=9) zeigten zu 11% ein besseres und zu 89% ein gleiches Behandlungsergebnis. 28 Patienten zeigten bei erster Therapie einen PedACR 70, 30 Patienten bei erneuter Therapie.

**Diskussion:** Nach einer Therapiepause zeigt eine erneute Therapie mit Etanercept eine klinische Wirksamkeit entsprechend der Effektivität der ersten Therapie. Eine erneute klinische Remission nach tritt bei 33 Patienten (76,7%) auf. Nach Pausierung scheint kein Wirkverlust einzutreten. Insbesondere bei der seronegativen Polyarthritiden, der extended Oligoarthritiden und der Enthesitis assoziierten Arthritis (63% der Patienten) zeigen sich wiederholbar gute Therapiefolge.

34

### Transition rheumakranker Jugendlicher – Daten aus der Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher 2006

M. Niewerth<sup>1</sup>, K. Minden<sup>2</sup>, G. Ganzer<sup>3</sup>, D. Möbius<sup>4</sup>, A. Zink<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Forschungsbereich Epidemiologie, Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin, <sup>2</sup>Abteilung Kinder- und Jugendrheumatologie, Universitätskinderklinik Charité Berlin, <sup>3</sup>Abteilung Kinder- und Jugendrheumatologie, St. Josef-Stift Sendenhorst, <sup>4</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Carl-Thiem-Klinikum Cottbus

**Hintergrund:** Der Begriff Transition umfasst den Prozess des Überganges vom Kindes- in das Erwachsenenalter und schließt insbesondere den Übergang von der pädiatrischen in die erwachsenenmedizinische Betreuung ein. Wie gut Jugendliche auf letzteren vorbereitet sind, wurde mit Hilfe der Kinderkerndokumentation untersucht.

**Methode:** Zusätzlich zum Patientenfragebogen der Kerndokumentation beantworteten Jugendliche mit einer entzündlich rheumatischen Erkrankung im Jahr 2006 einen Fragebogen zum Thema Transition. In diesem ging es um Sorgen und Wünsche der Patienten, krankheitsbezogenes Wissen, Selbstmanagement der Erkrankung und bisher in Anspruch genommene Maßnahmen zur beruflichen Orientierung.

**Ergebnisse:** Befragt wurden 509 Patienten (329 Mädchen, 180 Jungen) im Alter von 14–22 Jahren (Mittelwert: 16,9 Jahre) aus 19 kinderrheumatologischen Einrichtungen. 86% der Patienten besuchten noch die Schule, 11% hatten bereits eine Ausbildung oder ein Studium begonnen. Lediglich jeder zweite Patient konnte die Form seiner rheumatischen Erkrankung korrekt benennen. Auch fühlte sich die Hälfte der Patienten für die Einnahme ihrer Medikamente nicht selbst verantwortlich und verließ sich auf Erinnerungen durch die Eltern. Nur 20% der Jugendlichen hatten die kinderrheumatologische Sprechstunde bisher jemals ohne Begleitung der Eltern aufgesucht. Etwa jeder zweite Jugendliche konnte keine Auskunft darüber geben, ob in der betreuenden Einrichtung eine Übergangssprechstunde bzw. -station existiert. Von den 22% der Patienten, die diese Frage bejahten, hatte jeder dritte dieses Angebot bereits in Anspruch genommen. Mehr als zwei Drittel der Jugendlichen (69%) befürchteten aufgrund der rheumatischen Erkrankung Einschränkungen in der Berufswahl und 78% sogar keinen Ausbildungs-/Studienplatz zu bekommen. Generell fühlten sich 88% der Befragten unzureichend auf ihre berufliche Zukunft vorbereitet, jeder zweite Patient wünschte sich mehr Unterstützung bei der beruflichen Orientierung im Rahmen der kinderrheumatologischen Betreuung.

**Schlussfolgerungen:** Erste Ergebnisse des Transitionsmoduls zeigen erhebliche Defizite bei der Vorbereitung Jugendlicher auf den Wechsel in die Erwachsenenmedizin und den Einstieg in das Erwerbsleben. Gefördert im Rahmen des KNR durch das BMBF.

35

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Wohlbefinden bei rheumakranken Kindern und Jugendlichen

G.G. Ostkirchen<sup>1</sup>, A. Blumberger<sup>1</sup>, L. Brüggemann<sup>1</sup>, A. Dettmar<sup>1</sup>, M. Howoritsch-Steinberg<sup>1</sup>, A. Konik<sup>1</sup>, S. Krebes<sup>1</sup>, R. Kubiak<sup>1</sup>, C. Kusber<sup>1</sup>, E. Wiegemann<sup>1</sup>, G. Ganzer<sup>2</sup>, H.C. Diener<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität DUE, Essen, <sup>2</sup>St. Josef-Stift, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst

Unter „neuer Morbidität“ wird die Verschiebung von den akuten zu den chronischen und von den somatischen zu den psychischen Störungen verstanden (Bella-Studie, Robert-Koch-Institut Berlin, 2006). Wenn Störungen der Entwicklung, der Emotionalität und des Sozialverhaltens gesamtgesellschaftlich in den Vordergrund gerückt sind, so interessiert, welche alters- und geschlechtsabhängigen Risiko- und Schutzfaktoren Kinder und Jugendliche mit einer chronisch rezidivierenden Rheumaerkrankung aufweisen. Insgesamt 175 rheumakranke Kinder und Jugendliche ( $\sigma^2=46$  [26,3%],  $\text{♀}=129$  [73,7%] im Alter von 5 bis 16, Durchschnittsalter 10,8 Jahre), die im Schwerpunktzentrum Sendenhorst behandelt wurden, beantworteten im Rahmen dieser

Studie die in der Catscreen-Version gestellten Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KINDL, Ravens-Sieberer & Bullinger, 2000) mit den Lebensbereichen „körperliches“ und „seelisches Wohlbefinden“, „Selbstwertgefühl“, „Familie“, „Freunde“ und „Schule“. Die Probanden werden nach Piaget den drei Entwicklungsstufen „prä-operational“ (5–7 Jahre), „konkret-operational“ (8–10 Jahre) und „formal operational“ (13–16 Jahre) zugeordnet; die 11- und 12-jährigen bilden eine Sondergruppe. Die statistischen Analysen werden mit SPSS.14 durchgeführt. Weder Effekte des Geschlechts noch des Alters und deren Interaktion auf die Lebensqualität waren nachweisbar (MANOVA,  $\sigma^2$ :  $F(8,161)=1,620$ ,  $p=.133$ ,  $power=.658$ ; Alter:  $F(21,489)=1,420$ ,  $p=.102$ ,  $power=.928$ ;  $\sigma^2 \times$  Alter:  $F(21,489)=0,084$ ,  $p=.665$ ,  $power=.677$ ). Auffällig ist, dass Jungen im Alter von 5–7 Jahren und Mädchen im Alter von 11–12 Jahren eine Verschlechterung im Gesamt-LQ gegenüber den Geschlechtsgenossen aufweisen. Die in Sendenhorst erhobenen Daten sind mit den Normstichproben des Bundes-Kinder- und Jugendsurveys (Robert-Koch-Institut 2004) vergleichbar. Die Skala „körperliches Wohlbefinden“ weist erwartungsgemäß niedrigere Werte, die Skala „Familie“ überraschend höhere Werte für die untersuchte Stichprobe auf. Die Perspektive des Salutogenesemodells von Antonovsky richtet den Fokus auf die ganzheitliche Behandlung mit besonderem Akzent auf die gesunden Anteile und Ressourcen, die gerade bei der Bewältigung einer langwierigen chronisch rezidivierenden Erkrankung von herausragender Bedeutung sind. Die deutschlandweit niedrigen LQ-Werte auf der Skala „Selbstwert“ unterstreichen die Dringlichkeit der Stärkung durch präventive Interventionen.

## 36

#### Zur Störbarkeit von Behaltensleistungen bei proaktiver Interferenz – Eine Studie an rheumakranken Kindern und Jugendlichen in unterschiedlichen Entwicklungsphasen

G.G. Ostkirchen<sup>1</sup>, A. Blumberger<sup>1</sup>, L. Brüggemann<sup>1</sup>, A. Dettmar<sup>1</sup>, M. Howoritsch-Steinberg<sup>1</sup>, A. Konik<sup>1</sup>, S. Krebs<sup>1</sup>, R. Kubiak<sup>1</sup>, C. Kusber<sup>1</sup>, E. Wiegemann<sup>1</sup>, G. Ganser<sup>2</sup>, H.C. Diener<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität DUE, Essen, <sup>2</sup>St. Josef-Stift, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst

Die Fähigkeit des Nervensystems, aufgenommene Informationen zu behalten, zu ordnen und wieder abzurufen, unterliegt Störungen, die im natürlichen Setting in Form von Stresserleben (z. B. durch die Bewältigung einer chronisch rezidivierenden Erkrankung) wirksam werden, aber auch im experimentellen Setting gezielt induziert werden können. Sind rheumakranke Kinder und Jugendliche in ihren Behaltensleistungen unter dem experimentellen Setting „proaktive Interferenz“ beeinträchtigt? 189 Kinder und Jugendliche ( $\sigma^2=52$ ,  $\sigma^2=137$ ) im Alter von 5–16 Jahren (Durchschnittsalter=10,74 Jahre), die im St. Josef-Stift Sendenhorst stationär behandelt wurden, nehmen an dieser Studie teil. Sie werden den Piagetschen Entwicklungsphasen „prä-operational“ (5–7 Jahre), „konkret-operational“ (8–10 Jahre) und „formal-operational“ (13–16 Jahre) zugeteilt; die 11+12-jährigen Kinder bilden eine Sondergruppe. Die Behaltensleistungen werden mit dem verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT, Helmstaedter *et al.* 2001) unter proaktiven Interferenzbedingungen erhoben. Es werden die Gesamtleistung der Merkfähigkeit (GLM), die Supraspanne (SS), die Abrufleistung unter (LINT) und nach Interferenz (LpostINT) sowie nach zeitlicher Verzögerung (LVerzög) analysiert. Die statistischen Analysen werden mit SPSS.14 durchgeführt. Während geschlechtsspezifische Einflüsse irrelevant sind, sind entwicklungspezifische Auswirkungen hoch signifikant (MANOVA  $F(15,537)=5,161$ ;  $power=1,000$ ;  $p<.001$ ). Auffällig sind im Besonderen die Leistungen der 11+12-jährigen (Gruppe 3) verglichen mit den Jugendlichen der „formal-operationalen“ Phase (Gruppe 4):  $GLM\ 3>4$ ,  $SS\ 3>4$ ,  $LINT\ 4<3$ ,  $LpostINT\ 3>4$ ,  $LVerzög\ 3>4$ . Die Tatsache, ob ein Kind unter entzündlichem oder nicht entzündlichem Rheuma leidet, hat einen signifikanten Einfluss lediglich auf die Supraspanne, die ein Maß für die Lernleistung beim ersten Hören ist (MANOVA  $F(1,187)=4,155$ ;  $power=.527$ ;  $p=.043$ ). Ein

Vergleich der Ergebnisse mit Leistungen unter retroaktiver Interferenz und denen von gesunden Kindern ist für den Kongress geplant. Die Diagnostik basaler kognitiver Leistungsparameter bei Kindern mit und ohne rezidivierende Schmerzerfahrungen ist als weiterer Ansatzpunkt für präventive Interventionen zu verstehen, die zur Stärkung wichtiger Grundfunktionen des Alltags eingesetzt werden können.

## 37

#### Kindliche Copingstrategien bei juveniler rheumatoider Arthritis

G.G. Ostkirchen<sup>1</sup>, A. Blumberger<sup>1</sup>, L. Brüggemann<sup>1</sup>, A. Dettmar<sup>1</sup>, M. Howoritsch-Steinberg<sup>1</sup>, A. Konik<sup>1</sup>, S. Krebs<sup>1</sup>, R. Kubiak<sup>1</sup>, N. Wrenger<sup>1</sup>, E. Wiegemann<sup>1</sup>, G. Ganser<sup>2</sup>, H.C. Diener<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität DUE, Essen, <sup>2</sup>St. Josef-Stift, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst

Gelenk- und Gliederschmerzen sind in der pädiatrischen Praxis recht häufig, da etwa jedes 10. Kind im Laufe seines Lebens diese Symptome aufweist. Pro Jahr erkranken circa 500–900 Kinder in Deutschland an einer juvenilen Arthritis. Diese Studie untersucht frei berichtete Copingstrategien für Gelenkschmerzen bei Kindern, die an einer Erkrankung aus dem rheumatoiden Formenkreis leiden. An der Studie nahmen 162 Kinder teil (115 ♀, 47 ♂) im Alter von 5–16 Jahren, die gemäß der Entwicklungsphasen von Piaget in drei Untergruppen (prä-operational, konkret-operational und formal-operational) aufgeteilt wurden: 5–7 Jahre: 26 Kinder, 8–11 Jahre: 55 Kinder, 12–16 Jahre: 81 Kinder. Alle Kinder wurden mittels eines kindgerechten Schmerzinterviews (PED-Pain) zu ihren Copingstrategien bei Rheumaschmerzen befragt. Die spontanen kindlichen Äußerungen wurden aufgenommen, transkribiert und mit Hilfe des Kategoriensystems (Cat\_SYS\_PED-Pain) 22 Kategorien erschöpfend zugeordnet. 13 der Kategorien beziehen sich auf interne und 9 auf externe Copingstrategien. Insgesamt wurden 664 Äußerungen zu Bewältigungsstrategien bei Rheuma generiert (durchschnittliche Äußerungen: Mädchen 4,32; Jungen 3,55). Davon bezogen sich 532 Aussagen auf externe (80,1%) und 132 Aussagen auf interne (19,9%) Copingstrategien. Am häufigsten wurden von beiden Geschlechtern die Strategien, „Arzt-/Krankenhausbesuch, medizinische Behandlung“ (29,67%), „physikalische Hilfsmittel“ (28,31%) und „pharmakologische Maßnahmen“ (12,05%) als Bewältigungsmechanismen genannt. Der hochsignifikante Geschlechtseffekt zwischen dem Gebrauch interner und externer Copingstrategien ( $\chi^2=1,004$ ,  $df=1$ ,  $p=.001$ ), geht im wesentlichen auf die Unterschiede der Mädchen innerhalb der Entwicklungsphasen zurück ( $\chi^2=6,840$ ,  $df=2$ ,  $p=.033$ ). Bei den Jungen finden sich diese entwicklungsabhängigen Unterschiede nicht ( $\chi^2=1,139$ ,  $df=2$ ,  $p=.566$ ). Mädchen tendieren in der prä-operationalen Phase mehr als Jungen zu internen Copingstrategien. Die Bewältigung einer chronisch rezidivierenden Erkrankung stellt eine besondere Herausforderung im Entwicklungsprozess dar. Neben den spontan berichteten Copingstrategien trägt die systematische Vermittlung zusätzlicher Bewältigungsmechanismen zur Erweiterung des Handlungsspielraumes bei, der zu mehr Flexibilität im positiven Umgang mit der Erkrankung führt.

## 38

#### Behaltensleistungen von rheumakranken Kindern und Jugendlichen unter retroaktiven Interferenzbedingungen – Eine Querschnittsanalyse in wichtigen Entwicklungsphasen

G.G. Ostkirchen<sup>1</sup>, A. Blumberger<sup>1</sup>, L. Brüggemann<sup>1</sup>, A. Dettmar<sup>1</sup>, M. Howoritsch-Steinberg<sup>1</sup>, A. Konik<sup>1</sup>, C. Kusber<sup>1</sup>, R. Kubiak<sup>1</sup>, S. Krebs<sup>1</sup>, E. Wiegemann<sup>1</sup>, G. Ganser<sup>2</sup>, H.C. Diener<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität DUE, Essen, <sup>2</sup>St. Josef-Stift, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst

Die Störbarkeit kognitiver Grundfunktionen durch wiederkehrende Schmerzerfahrungen wurde vielfach belegt, zuletzt für die Verarbeitung von visuellen Stimuli (Bingel & Büchel, 2007). Die vorliegende

Studie analysiert Behaltensleistungen unter retroaktiver Interferenz bei Kindern mit Schmerzerfahrungen aufgrund einer Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis. Welchen Einfluss haben das zunehmende Alter und das Geschlecht auf die Merkfähigkeit der Kinder und Jugendlichen? Die Behaltensleistungen von 189 Kindern und Jugendlichen (♂=53, ♀=136) im Alter von 5 bis 16 Jahren (Durchschnittsalter=10,76 Jahre), die im St. Josef-Stift Sendenhorst stationär behandelt wurden, werden vorgestellt. Die Probanden werden nach Piaget den drei Entwicklungsphasen „prä-operational“ (5–6 Jahre), „konkret-operational“ (8–10 Jahre) und „formal-operational“ (13–16 Jahre) sowie einer Sondergruppe (11+12 Jahre) zugeteilt. Die Behaltensleistungen werden über den verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT, Helmstaedter *et al.* 2001) unter retroaktiven Interferenzbedingungen operationalisiert. Es werden die Parameter „Gesamtleistung der Merkfähigkeit“ [GLM], die „Supraspanne“ [SS], die Abrufleistung unter [LINT] und nach Interferenz [LpostINT] sowie nach zeitlicher Verzögerung [LVerzög] erhoben. Die statistischen Analysen werden mit SPSS.14 durchgeführt. Für alle Untertests ist eine signifikante (MANOVA, [GLM]  $F(3,181)=28,205$ ; [SS]  $F(3,181)=15,188$ ; [LINT]  $F(3,181)=10,940$ ; [LpostINT]  $F(3,181)=33,476$ ; [LVerzög]  $F(3,181)=20,880$ ;  $p<.001$ ,  $power=1,000$ ) altersabhängige Steigerung der Leistungsfähigkeit vorzufinden. Besonders ausgeprägt ist diese Steigerung der Merkfähigkeit, von der prä-operationalen zur konkret-operationalen Phase, für die in allen Untertests eine Signifikanz von  $p<.001$  vorzufinden ist. Mädchen zeigen höhere Lernleistungen nach Interferenz (MANOVA,  $F(1,181)=4,874$ ;  $power=.593$ ;  $p=.029$ ). Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne entzündliches Rheuma in den untersuchten Leistungsparametern sind nicht zu finden. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit denen unter proaktiver Interferenz sowie mit gesunden Kindern ist für den Kongress geplant. Diese Ergebnisse legen die Vermutung näher, dass nicht krankheitsspezifische sondern eher geschlechts- und entwicklungspezifische Einflüsse auf basale kognitive Grundfunktionen wirken. Es steht weiterhin zur Debatte, ob wiederkehrende Schmerzerfahrungen diese Informationsverarbeitungsprozesse unabhängig vom Krankheitsbild modulieren.

### 39 Kognitive Flexibilität bei Kindern und Jugendlichen mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis

G.G. Ostkirchen<sup>1</sup>, A. Blumberger<sup>1</sup>, L. Brüggemann<sup>1</sup>, A. Dettmar<sup>1</sup>, M. Howoritsch-Steinberg<sup>1</sup>, A. Konik<sup>1</sup>, C. Kusber<sup>1</sup>, R. Kubiak<sup>1</sup>, N. Wrenger<sup>1</sup>, E. Wiegemann<sup>1</sup>, G. Ganser<sup>2</sup>, H.C. Diener<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität DUE, Essen, <sup>2</sup>St. Josef-Stift, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst

Die Kontrolle des Informationsflusses im kognitiven System erfolgt durch eine große Zahl von zum Teil hochspezifischen Teilfunktionen, die allesamt grundlegende Voraussetzung für eine intakte Aufmerksamkeitsfunktion sind und die allgemeine Leistungsfähigkeit des kognitiven Systems ermöglichen. Durch eine reduzierte Bewusstseinsfähigkeit, rasche Ermüdbarkeit, verminderte Konzentrationsfähigkeit und erhöhte Ablenkbarkeit kann jede Form von praktischer und intellektueller Tätigkeit in erheblichem Maß eingeschränkt werden (Zimmermann *et al.* 2002). Haben wiederkehrende Schmerzerfahrungen aufgrund einer rheumatisch bedingten Erkrankung Einfluss auf die kognitive Flexibilität? 155 Kinder und Jugendliche (♂=46, ♀=109, 5–16 Jahre), die im St. Josef-Stift Sendenhorst stationär behandelt wurden, werden mit der TAP. Subtest Reaktionswechsel (Zimmermann & Fimm 2002) auf ihre Fähigkeit zum flexiblen Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus überprüft. Die Probanden werden nach Piaget in die drei Entwicklungsgruppen „prä-operational“ (5–7 Jahre, N=23), „konkret-operational“ (8–10 Jahre, N=41) und „formal operational“ (13–16 Jahre, N=56) aufgeteilt; die 11- und 12-jährigen (N=35) bilden eine Sondergruppe. Für die kognitive Flexibilität werden die Mittelwerte der Reaktionszeiten [RZ] mit und ohne Handwechsel [MHW, OHW] für Buchstaben- [B] und Zahlentrials [Z] in unterschiedlichen Entwicklungsphasen verglichen. Die Reaktionszeiten unterscheiden sich innerhalb der Gruppen signifikant, sowohl

für die Konditionen Buchstabe und Zahl, als auch in den Konditionen mit und ohne Handwechsel [RZ:B\_MHW:  $F(3,151)=14,962$ ,  $p<.001$ ; RZ:B\_OHW:  $F(3,151)=23,886$ ,  $p<.001$ ; RZ:Z\_MHW:  $F(3,151)=18,794$ ,  $p<.001$ ; RZ:Z\_OHW:  $F(3,151)=25,846$ ,  $p<.001$ ]. Wie erwartet reagieren jüngere Kinder signifikant langsamer als ältere. Nahezu alle einzelnen Posthoc-Vergleiche sind signifikant, nur zwischen der „Sondergruppe“ und der „formal-operationalen“ Gruppe gibt es keine bedeutsamen Unterschiede. Kinder in der „Sondergruppe“ gehören wegen ihrer schnellen Reaktionszeiten eher zur „formal-operationalen“ Phase. Ein Geschlechtsunterschied wurde nur bei der Kondition mit Handwechsel gefunden. Jungen sind signifikant langsamer sowohl bei den Buchstaben- [RZ:B\_MHW:  $F(1,147)=4,425$ ,  $p=.037$ ; ♂=1125 ≠ ♀=937 msec;] als auch bei den Zahlentrials [RZ:Z\_MHW:  $F(1,147)=8,523$ ,  $p=.004$ ; ♂=995 ≠ ♀=803 msec]. Ein Vergleich der Ergebnisse mit denen von gesunden Kindern und Kindern mit rezidivierenden Schmerzerfahrungen aufgrund von Kopf- und/oder Bauchschmerzen wird durch Frau Howoritsch-Steinberg (Abstract #40) vorgestellt.

### 40 Der Einfluss wiederkehrender Schmerzerfahrungen auf relevante Aufmerksamkeitsfunktionen bei Kindern im Grundschulalter

G.G. Ostkirchen<sup>1</sup>, A. Blumberger<sup>1</sup>, L. Brüggemann<sup>1</sup>, A. Dettmar<sup>1</sup>, M. Howoritsch-Steinberg<sup>1</sup>, A. Konik<sup>1</sup>, N. Wrenger<sup>1</sup>, R. Kubiak<sup>1</sup>, S. Krebs<sup>1</sup>, E. Wiegemann<sup>1</sup>, G. Ganser<sup>2</sup>, H.C. Diener<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität DUE, Essen, <sup>2</sup>St. Josef-Stift, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst

In dieser Studie wird der Einfluss von Schmerz auf kindliche Aufmerksamkeitsprozesse untersucht. Wissenschaftliche Analysen weisen Zusammenhänge zwischen Schmerz, Aufmerksamkeit und Kognition nach. Von Bueren Jarchow *et al.* (2005) berichten für erwachsene Schmerzpatienten signifikant langsamere Reaktionszeiten in Aufmerksamkeits-tests; diese Unterschiede nivellieren sich jedoch mit steigender Komplexität der Aufgabe. Die empirische Datenbasis für Kinder ist noch dünn und lässt keine sicheren Aussagen zu. Die vorliegende Analyse diskutiert einen empirischen Beitrag aus pädiatrischer Sicht zu diesem Thema. Kinder mit organisch bedingten Schmerzen [OP] verursacht durch eine rheumatoide Erkrankung, Kinder mit funktionellen Kopf- und Bauchschmerzen [FP] und gesunde Kinder [NP] werden miteinander verglichen. Jede der experimentellen Gruppen besteht aus 35 Versuchspersonen (16 ♂, 19 ♀), parallelisiert nach Geschlecht und Alter (mittleres Alter 8,05 Jahre). Die Aufmerksamkeitsfunktionen „Alertness“, „selektive Aufmerksamkeit“ und „Reaktionswechsel“ wurden über die neuropsychologische Testbatterie TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, Zimmermann & Fimm, 2002) erfasst. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS.14 durchgeführt. Die mittleren Reaktionszeiten der Untertests „Alertness“ [AL] und „Reaktionswechsel“ [RW] ([AL]:  $F(2,98)=3,283$ ,  $p=.042$ ;  $power=.611$ ; [RW]:  $F(2,98)=4,205$ ;  $p=.018$ ;  $power=.726$ ) unterscheiden sich signifikant in den drei Schmerzgruppen. Die Richtung der Effekte in den einzelnen Untertests ist allerdings uneinheitlich („Alertness“: NP<OP<FP; „Reaktionswechsel“: OP<NP<FP). Die Leistungen des Untertests „Alertness“ und „selektive Aufmerksamkeit“ werden durch das „Alter“ signifikant beeinflusst ([AL]:  $F(1,98)=8,707$ ,  $p=.004$ ;  $power=.832$ ; „selektive Aufmerksamkeit“:  $F(1,98)=9,963$ ;  $p=.002$ ;  $power=.878$ ). Je älter die Kinder, desto schneller reagieren sie. Signifikante Geschlechtsunterschiede konnten nicht ermittelt werden. Es ist davon auszugehen, dass Schmerz einen Einfluss auf die Aufmerksamkeitsprozesse von Kindern im Grundschulalter ausübt. Die Gesamtergebnisse unserer Studie sind zu diesem Zeitpunkt als inkonsistent einzustufen und scheinen von der verwendeten Operationalisierung abhängig zu sein.

41

### Mentale Bindungsmodelle von Kindern und Jugendlichen mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis

G.G. Ostkirchen<sup>1</sup>, A. Blumberger<sup>1</sup>, L. Brüggemann<sup>1</sup>, A. Dettmar<sup>1</sup>, M. Howoritsch-Steinberg<sup>1</sup>, A. Konik<sup>1</sup>, N. Wrenger<sup>1</sup>, R. Kubiak<sup>1</sup>, C. Kusber<sup>1</sup>, E. Wiegemann<sup>1</sup>, G. Ganser<sup>2</sup>, H.C. Diener<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität DUE, Essen, <sup>2</sup>St. Josef-Stift, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst

Diese Studie beschreibt kognitive Repräsentationen zu Bindungspersonen von rheumatisch erkrankten Kindern und Jugendlichen in unterschiedlichen alltagsrelevanten Lebensbereichen. Sie ist Teil einer größeren experimentellen Untersuchung zur Analyse funktioneller und organisch bedingter wiederkehrender Schmerzen. Der Zusammenhang zwischen Bindung und Schmerzerleben wurde von Höner (2007) theoretisch hergeleitet und empirisch nachgewiesen. Das Konstrukt Bindung wird über das Bochumer Verfahren zur Erfassung der Bindungsqualität (BOBIT: Bochumer Bindungstest, Höner 2000) mit den Subskalen „Bindungsrepräsentation“, „Beziehungsstrategien“, „Selbstkonzept“, „offener Umgang mit Emotionen“ und „Körperkontakt“ in unterschiedlichen bindungsrelevanten Situationen operationalisiert. Die Bindungsmuster „unsicher vermeidend“ (A), „sicher“ (B) und „unsicher ambivalent“ (C) werden als Summenwerte und für die einzelnen Subskalen getrennt ermittelt. Es werden die von Höner (2007) mitgeteilten cut-off Werte für die Gruppenzuteilung verwendet. Die Abhängigkeit der Einteilung von der Art der rheumatischen Erkrankung, dem Geschlecht und dem Entwicklungsstand nach Piaget wird überprüft. Die Untersuchung wurde im St. Josef-Stift Sendenhorst durchgeführt. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS 14 berechnet. Bisher nahmen 180 rheumakranke Kinder und Jugendliche im Alter von 5–16 Jahren (mittleres Alter 10,84; 28,4% [49] Jungen, 70,5% [131] Mädchen) teil, von denen 156 den Regeln entsprechend eindeutig einem der drei Bindungsmuster zuzuordnen waren (A: 21,2%; B: 64,1%; C: 14,7%). Die Tatsache, ob ein Kind entzündliches Rheuma hat (88,5%) oder nicht (11,5%):  $\chi^2=1,763$ ;  $df=2$ ;  $p=.414$ ), welchem Geschlecht es angehört ( $\chi^2=5,534$ ;  $df=2$ ;  $p=.063$ ) oder welchen Entwicklungsstand es hat (prä-operational 5–7 Jahre: 15,4%; konkret-operational 8–10 Jahre: 28,8%; Sondergruppe 11–12 Jahre: 25,0%; konkret operational 13–15 Jahre: 30,8%;  $\chi^2=9,309$ ;  $df=6$ ;  $p=.157$ ) übt keinen Einfluss auf die Zuteilung zu einem Bindungsmuster aus. Subskalenabhängige Verteilungen werden auf dem Kongress präsentiert. Bindung ist eine wichtige Variable im Entwicklungsverlauf ganz besonders bei vulnerableren Kindern, die eine chronisch rezidivierende Erkrankung schon im Kindesalter zu bewältigen haben. Inwieweit diese Belastung als Moderatorvariable die Störbarkeit von Aufmerksamkeits- und Behaltensleistungen beeinflusst, wird unser Projekt in Zukunft ermitteln.

42

### Ursachenanalyse funktioneller und organisch bedingter Schmerzen aus der Sicht rheumakrankter Kinder

G.G. Ostkirchen<sup>1</sup>, A. Blumberger<sup>1</sup>, L. Brüggemann<sup>1</sup>, A. Dettmar<sup>1</sup>, M. Howoritsch-Steinberg<sup>1</sup>, A. Konik<sup>1</sup>, N. Wrenger<sup>1</sup>, R. Kubiak<sup>1</sup>, C. Kusber<sup>1</sup>, E. Wiegemann<sup>1</sup>, G. Ganser<sup>2</sup>, H.C. Diener<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität DUE, Essen, <sup>2</sup>St. Josef-Stift, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst

Primäre Kopfschmerzen und funktionelle Bauchschmerzen gehören zu den häufigsten körperlichen Missempfindungen im Kindesalter (Bundes-Kinder- und Jugendsurvey des Robert-Koch-Institutes, 2004), die bis heute ursächlich nicht erklärbar sind. Bei Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis werden chronische Entzündungen der Gelenke beobachtet, die ebenfalls zu rezidivierenden Schmerzerlebnissen führen. Welche Angaben machen rheumakranke Kinder, wenn sie nach den Ursachen für Schmerzen gefragt werden? Im Rahmen dieser Studie werden kindliche Erklärungen von funktionell und organisch bedingten Schmerzursachen in den drei Schmerzsituationen

„Bauchschmerz“ [BS], „Kopfschmerz“ [KS] und „Rheuma“ dargestellt. Dazu wurden 162 rheumakranke Kinder (♂ 29,01%, ♀ 70,99%; mittleres Alter ♂: 10,21 ♀: 11,22) in einem „Kinder-Schmerzinterview“ befragt und deren Aussagen mittels eines neu entwickelten Kategoriensystems (CAT\_SYS\_PED\_PAIN) in 19 Kategorien ausgewertet. Insgesamt generierten die Kinder 1187 Ursachen für die Entstehung von funktionell und organisch bedingten Schmerzen (BS 416, KS 390, Rheuma 381). Für alle drei Schmerzsituationen werden die „Erkrankung an sich“ und die „medizinische Behandlung sowie die damit einhergehenden Nebenwirkungen“ als wichtige Ursachen generiert (BS 12,8%; KS 14,6%; Rheuma 18,6%). Während Bauchschmerzursachen mit erster Priorität in der „falschen Ernährung“ gesehen werden, werden für die Entstehung von Rheuma hauptsächlich „pathologische Prozesse bzw. medizinisches Wissen“ als Ursachen (36,0%) benannt. Die Entstehung der Kopfschmerzen werden jedoch vorrangig auf „Umgebungsbedingungen“ (16,1%), „Gewalteinwirkungen von außen“ (15,9%) und „verhaltensbedingte Auslöser“ (14,3%) attribuiert. Die Anzahl der Äußerungen über Schmerzursachen ist für alle Schmerzsituationen geschlechtsunabhängig (BS:  $\chi^2=1,691$ ,  $df=1$ ; KS:  $\chi^2=0,13$ ,  $df=1$ ; Rheuma:  $\chi^2=0,305$ ,  $df=1$ ). Einzelne Kategorien hingegen scheinen geschlechtsspezifische Präferenzen aufzuzeigen, diese werden im Detail auf dem Kongress vorgestellt. Laienätiologisches Wissen beeinflusst die subjektive Krankheitsverarbeitung von Kindern und Jugendlichen. Die Generierung von Schmerzursachen weist krankheitsspezifische Bezüge auf und ist erfahrungsbabhängig. Die multimodale Behandlung chronisch rezidivierender Rheumaerkrankungen sollte diese Tatsache im Auge behalten.

43

### Hypokomplementäre urtikarielle Vaskulitis als Differentialdiagnose des Morbus Still

J. Peitz<sup>1</sup>, A. Hospach<sup>1</sup>, K. Holl-Ulrich<sup>2</sup>, G.E. Dannecker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pädiatrisches Zentrum, Olghospital, Stuttgart, <sup>2</sup>Konsultations- und Referenzzentrum für Vaskulitis-Diagnostik, Institut für Pathologie, Lübeck

**Anamnese:** Hohes, antibiotikaresistentes Fieber seit mehreren Wochen mit Muskel- und Gelenkschmerzen. Ausführliche immunologische und rheumatologische Diagnostik bereits erfolgt. Verdachtsdiagnose M. Still. Vor Aufnahme 2 Tage fieberfrei, dann erneut Fieber mit Bauchschmerzen und Exanthem am ganzen Körper. Vor 10 Jahren Malariaerkrankung.

**Befund:** Reduzierter Allgemeinzustand, generalisiertes, teils urtikarielles, stammbetontes Exanthem. Ausgeprägte Muskelschmerzen. Abdomen diffus druckdolent ohne Abwehrspannung. Anstoßende Atmung. Sonstiger Untersuchungsbefund unauffällig.

**Diagnostik:** Sonographie Hüftgelenk rechts, sowie in den Kniegelenken beidseits echofreier Erguss mit bandförmig verdickter Synovia. Muskulatur orientierend unauffällig. Sonographie Abdomen, Röntgen Thorax, MRT Schädel, Echokardiographie sämtlich ohne pathologischen Befund. Hämatologisches Konsil: unauffällig erhöhte Entzündungsparameter, in der Blutkultur Nachweis von *Staph. hominis* (Verunreinigung). Dicker Tropfen mehrfach unauffällig. EBV Serologie: IgG positiv, EBNA positiv. **Autoantikörper:** ANA-Screening 1:<80 Titer, C-ANCA 1:<40 Titer, P-ANCA 1:<40 Titer, Complement: C3 0,65 g/l (Norm 0,85–1,6), C4 <0,01 g/l (Norm 0,14–0,43), CH50 <10,00%, C1q 6,53 mg/dl.

**Hautbiopsie:** Perivaskuläre diskrete neutrophile und eosinophile Infiltrate. Nur diskreter Nachweis von CD68 und CD3 positiven Zellen perivaskulär.

**Verlauf:** Zunächst bei Verdacht auf Sepsis Antibiotika-Therapie ohne Erfolg. Im Verlauf dann bei niedrigen Komplementwerten Verdacht auf hypokomplementäre Vaskulitis. Unter Steroid-Gabe schlagartige Entfieberung und klinische Besserung. Therapie mit Xusal, Decortin in ausschleichenden Dosierungen und Naproxen. Im weiteren Verlauf Reduktion der medikamentösen Therapie bei Normalisierung der Entzündungszeichen und Komplementwerte ohne erneute Urtikaria oder Fieberschübe.

**Diskussion:** Anhand des geschilderten Falls wird die Pathogenese, Differentialdiagnose und Therapie der hypokomplementären urtikariellen Vaskulitis im Kindes- und Jugendalter dargestellt.

### Antinukleäre Antikörper bei juvenilen Schmerzverstärkungssyndromen

M. Richter<sup>1</sup>, P. Schoof<sup>2</sup>, R. Häfner<sup>1</sup>, H. Michels<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie Garmisch-Partenkirchen, <sup>2</sup>Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinikum Garmisch-Partenkirchen

**Einleitung:** Schmerzverstärkungssyndrome im Kindes- und Jugendalter treten zunehmend häufig auf. Leitsymptome sind stärkste Gelenk- und Muskelschmerzen, häufig verbunden mit vegetativen Beschwerden. Aufgrund der starken Gelenkschmerzen kommt es oft zu Vorstellungen in rheumatologischen Ambulanzen. Die Variationsbreite der Erkrankung und das wechselnde Beschwerdebild verzögern häufig die Diagnosestellung. Differentialdiagnostisch müssen Erkrankungen aus dem entzündlich rheumatischen Formenkreis ausgeschlossen werden. Die Ursache für die Entstehung der starken Schmerzen ist unbekannt. Eine gestörte Schmerzverarbeitung mit folgender Schmerzverstärkung und Chronifizierung wird vermutet. Hinweise auf einen entzündlich rheumatischen Hintergrund fehlen.

**Patienten und Methoden:** 240 stationäre Patienten mit Schmerzverstärkungssyndromen (Alter zwischen 8–22 Jahren, davon 189 weibliche Patienten) wurden bei Aufnahme zur 3-wöchigen multimodalen stationären Therapie im Rahmen des Routinelabors auf antinukleäre Antikörper (ANA) untersucht.

**Ergebnisse:** *Subgruppen:* 207 Patienten zeigten eine generalisierte Form (117 Patienten mit primärem, 90 Patienten mit sekundärem Beginn). 33 Patienten hatten ein lokalisiertes Schmerzverstärkungssyndrom. *Laborparameter:* 68 Patienten (28%) wiesen positive ANA-Titer von >1:80 auf, 28% der primär generalisierten, 29% der sekundär generalisierten und 24% der lokalisierten Form.

**Diskussion:** In der Literatur wird von <5%-ANA positiven Gesunden ausgegangen. ANA können neben entzündlichen rheumatischen Erkrankungen auch bei parasitären Erkrankungen oder viralen Infekten erhöht sein. 28% unserer Patienten wiesen ANA-Titer von >1:80 auf, ohne dabei deutliche Unterschiede in Bezug auf die Subgruppen der Schmerzverstärkungssyndrome zu zeigen. Ähnliche Ergebnisse fand auch Gedalia *et al.* bei 29% seiner Patienten mit juveniler Fibromyalgie. Die Bedeutung bleibt bisher unklar, insbesondere gibt es keine weiteren Hinweise auf immunologische oder infektiöse Ursachen für die unklaren Schmerzen.

**Zusammenfassung:** Erhöhte ANA-Titer sprechen nicht gegen die Diagnose „Schmerzverstärkungssyndrom“, sollten aber, bei hohen Titerstufen, differentialdiagnostische Untersuchungen zum Ausschluß u. a. von Kollagenosen nach sich ziehen.

### Immunglobulininfusionen – Immunsuppressiver Effekt von TGF-β?

A. Rissmann<sup>1</sup>, S. Pieper<sup>2</sup>, I. Adams<sup>1</sup>, T. Brune<sup>1</sup>, D. Wiemann<sup>1</sup>, D. Reinhold<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg, <sup>2</sup>Institut für Immunologie, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg

**Einleitung:** Der Effekt der Immunglobulininfusionen (IVIG) bei der Therapie des Kawasaki Syndroms hat auch deren Einsatz als Therapieversuch bei anderen Autoimmunerkrankungen im Kindesalter bedingt. Der Wirkmechanismus ist dabei noch immer nicht gänzlich geklärt. Ein möglicher Mediator-Effekt ist die Wirkung von Zytokinen. In Voruntersuchungen wurde gezeigt, dass TGF-β in Immunglobulin-Präparationen nachzuweisen ist. Ziel der Studie war es festzustellen, ob die TGF-β Isoformen signifikant erhöht sind im Plasma von Patienten nach IVIG.

**Methoden:** Blutproben von 17 Patienten wurden 30 Minuten vor und 120 Minuten nach IVIG gewonnen, immer wenn der Patient die Therapie über einen Zeitraum von einem Jahr erhielt. Die Kinder wurden bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen oder Antikörpermangelsyndromen mit IVIG behandelt. Sie erhielten alle 1 g IVIG pro Kg Körpergewicht. TGF-β<sub>1</sub> und TGF-β<sub>2</sub> Plasmakonzentrationen wurden mittels ELISA bestimmt.

**Ergebnisse:** Signifikant erhöhte Plasmalevel wurden nach IVIG gefunden. Die Daten unterstützen die Hypothese, dass TGF-β-vermittelte Wirkungen zusammen mit anderen molekularen Effekten die therapeutische Wirkung der IVIG ausmachen. Wenn man berücksichtigt, dass TGF-β als potentes antiinflammatorisches Zytokin in kommerziellen IVIG Präparationen enthalten ist, ergibt das einen neuen Blick auf die vielfältigen Einsatzgebiete auch in der Neonatologie.

### Role of TPMT genotyping and azathioprine metabolites in predicting toxicity of azathioprine in pediatric SLE patients

H. Schmeling<sup>1</sup>, M. Abdelhaleem<sup>2</sup>, S. Benseler<sup>1</sup>, P. Tyrrell<sup>1</sup>, E. Silverman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Rheumatology, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada, <sup>2</sup>Pediatric Laboratory Medicine/Hematopathology, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

**Purpose:** Azathioprine is widely used for treatment in pediatric SLE (pSLE) patients. This pro-drug is converted to 6-mercaptopurine (6-MP). 6-MP is inactivated by the enzyme thiopurinemethyltransferase (TPMT) to 6-methylmercaptopurine (6MMP). 6-MP is also converted into 6-thioguanine nucleotide (6-TGN). Enzyme activity of TPMT is genetically determined.

**Objective:** To determine if specific TPMT allelic variants or levels of the metabolites are associated with azathioprine toxicity in pSLE patients.

**Methods:** In 56 pSLE patients treated with azathioprine TPMT polymorphisms (G238C, G460A, A719G) were determined. In 38 of the patients levels of metabolites were measured. Azathioprine toxicity was defined as leukopenia <3.0×10<sup>9</sup>/l, and elevation of liver function tests (LFT) >100 U/l.

**Results:** Four patients (7.1%) were heterozygous for TPMT A719G and one was heterozygous for TPMT G460A. Two patients tolerated the regular dose of azathioprine while the other 2 developed significant leukopenia. Metabolites were measured in 3/4 with elevation in 1, who tolerated azathioprine well. Of the 52 patients with homozygous TPMT wildtype 69% tolerated azathioprine well while 31% developed toxicity. Leukopenia was seen in 4 patients, elevated LFTs in 12 patients. Abnormal metabolite levels were found in 9/35 patients with wildtype genotypes. Of the 9 patients with abnormal metabolite levels, 3 had toxicity while 7 patients with normal metabolites had toxicity. The sensitivity of TPMT polymorphisms for predicting azathioprine toxicity was 11% and specificity was 95%, while the sensitivity of abnormal metabolites for predicting toxicity was 27% and specificity was 74%. Importantly, the positive predictive value (PPV) of TPMT polymorphisms was good at 50% but the negative predictive value (NPV) was only 69%. Similarly, the PPV of abnormal azathioprine metabolites was 30% and the NPV 71%.

**Conclusion:** Toxicity of azathioprine was common but abnormal TPMT polymorphisms were infrequently found. Testing for the TPMT genotyping and azathioprine metabolites was found to be of little value.

### Interleukin-18 promoter polymorphisms in children with autoimmune disease

H. Schmeling<sup>1</sup>, C. Krug<sup>2</sup>, S. Heins<sup>2</sup>, G. Keyser<sup>3</sup>, G. Horneff<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Rheumatology, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada, <sup>2</sup>Pediatrics, Martin-Luther University Halle-Wittenberg, <sup>3</sup>Internal Medicine, Martin-Luther University Halle-Wittenberg, <sup>4</sup>Pediatrics and Neonatology, Asclepius Clinics, Sankt Augustin

**Purpose:** Interleukin-18 (IL-18) plays an important role in the regulation of Th1 as well as Th2 immunologic responses and therefore in the development of chronic inflammatory diseases. IL-18 correlates with clinical severity, e. g. in Still's disease and SLE. IL-18 single nucleotide promoter polymorphisms (SNPs) have been shown to be associated with adult-onset Still's disease, rheumatoid arthritis and JIA in Japanese patients.

**Objective:** To investigate the potential association of IL-18 promoter alleles within subtypes of JIA and SLE compared to healthy controls in

a Caucasian population.

**Methods:** IL-18 promoter polymorphisms at positions -137, -607 and -656 were determined in 226 JIA patients, 17 SLE patients and 202 healthy individuals. The genotyping was performed using sequence-specific polymerase chain reactions and single sequencing procedure.

**Results:** The allele combination -137C/G, -607A/A, -656T/T was significantly more prevalent in JIA patients than in the healthy cohorts ( $p < 0.05$ ). In addition, joint erosions were detectable more often than in patients without this allele combination ( $p = 0.07$ ). The frequency of the -137C allele tended to be lower in patients with RF-positive polyarthritis (14.3%) and in psoriatic arthritis patients (17.9%) compared to healthy controls (27.5%). In addition, this allele was significantly less frequent in the patient group with RF-positive polyarthritis compared to the group with persistent/extended oligoarthritis ( $p = 0.05$ ). More patients with the -607A and -656T allele went into remission without the need of ongoing drug therapy ( $p = 0.10$ ). In SLE patients, neither the presence of the disease nor its clinical features were associated with the different genotypes. However, the number of patients was low.

**Conclusion:** These observations suggest that IL-18 promoter SNPs contribute to the genetic background and may play a role in the clinical course of JIA, but not of SLE patients. The SNP on -137, and in particular certain allele combinations, seemed to be of value in JIA patients.

#### 48

##### **Nailfold capillary density is strongly associated over time with muscle and skin disease activity in juvenile dermatomyositis**

H. Schmeling, S. Stephens, C. Goia, C. Manlihot, S. Luthra, R. Schneider, B.M. Feldman

Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada

**Purpose:** Juvenile dermatomyositis (JDM) is a vasculopathy of small blood vessels. Nailfold capillary changes are seen almost universally, change over the disease course and may reflect parallel vascular changes in the muscle. Our objective was to investigate the longitudinal association of nailfold capillary density with various clinical measures of disease activity.

**Methods:** Data from 809 clinic visits of 92 JDM patients (67% female, mean age at disease onset 7.6 years) were prospectively collected at each clinic visit over a time period of 5.5 years. The number of capillaries/mm at the distal nailfold was scored using a stereomicroscope. Disease activity was determined using the childhood myositis assessment scale (CMAS) and a modification of the validated disease activity score (DAS), which included three skin (SDAS) and three muscle (MDAS) criteria. Quality of life and physical function were evaluated using the childhood health assessment questionnaire (CHAQ) and the Quality of My Life scales (VAS).

**Results:** Both subscores, MDAS ( $\beta = -0.04437$ ,  $p < 0.0001$ ) and SDAS ( $\beta = -0.1589$ ,  $p < 0.0001$ ), as well as the CMAS ( $\beta = 0.02165$ ,  $p < 0.0001$ ) were strongly associated with nailfold capillary end row loss over time (multiple regression using mixed analysis). This relationship was slightly more pronounced at the beginning of disease course. Quality of life and general physical function were not related to nailfold capillary density changes.

**Conclusion:** Nailfold capillary density is strongly related to skin activity as well as to muscle activity and is an accurate measure of disease activity changes from visit to visit. Therefore determination of capillary density has important clinical implications and appears to be useful when making treatment decisions.

#### 49

##### **Therapieerfolg mit Anakinra bei CINCA-Syndrom**

G. Sierig, A. Hauenherm, I. Tröger, M. Borte

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig

**Einleitung:** Das CINCA (Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous, Articular)-Syndrom, auch bekannt als NOMID-Syndrom (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease), ist eine seltene, systemisch-inflammatorische Erkrankung. Typisch sind Fieberschübe und Exantheme bereits in den ersten Lebenswochen, begleitet von zerebralen Symptomen und einer deformierenden Arthropathie. Seit 2002 ist bekannt, dass diese Erkrankung mit Mutationen des *CIAS1*-Gens und autosomal dominantem Erbgang assoziiert ist. Eine gesteigerte Produktion proinflammatorischer Zytokine sowie die Fähigkeit mutierter *CIAS1*-Gene, Apoptosevorgänge zu aktivieren, werden für die hohe Entzündungsaktivität verantwortlich gemacht. Der therapeutische Einsatz des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten Anakinra scheint besonders erfolgversprechend.

**Kasuistik:** Seit Geburt fielen bei unserem mittlerweile 5 10/12 Jahre alten Patienten täglich Fieber und urtikarielle Exantheme auf, die im Tagesverlauf abblassten. Es entwickelte sich ein Makrocephalus mit prominent wirkender Stirn. Laboruntersuchungen zeigten immer wieder eine massive Erhöhung von BSG und CRP, eine Leuko- und Thrombozytose sowie eine Anämie. Autoantikörper, Rheumafaktoren oder Immunkomplexe waren nie nachweisbar. Im Liquor fand sich wiederholt eine Pleozytose. Eine infektiologische Ursache wurde mehrmals ausgeschlossen. Schließlich konnte in Exon 3 des *CIAS1*-Gens eine Punktmutation nachgewiesen werden. Wir zeigen jetzt die Effekte einer von den Eltern lange abgelehnten Therapie mit Anakinra auf.

**Schlussfolgerung:** Ein CINCA-Syndrom sollte immer bei seit dem frühen Säuglingsalter rezidivierendem Exanthem, Fieber, ausgeprägter Entzündungsaktivität im Blut sowie Liquorpleozytose berücksichtigt werden. Die Diagnose kann durch eine molekularbiologische Untersuchung bestätigt werden. Ein therapeutisches Regime mit Anakinra kann den Verlauf drastisch mildern.

#### 50

##### **CREM alpha is a negative regulator of antigen presentation**

K. Tenbrock<sup>1</sup>, M. Ahlmann<sup>1</sup>, R. Lippe<sup>2</sup>, K. Sturm<sup>2</sup>, J. Roth<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Universität Münster,

<sup>2</sup>Experimentelle Dermatologie, Universität Münster

The cAMP responsive element modulator CREM is a transcriptional repressor and important in T cell pathophysiology of systemic Lupus erythematosus. Since patients with SLE also display defects in antigen presentation we identified binding sites of CREM in antigen-presenting cells by Chromatin-immunoprecipitation based promoter array technology (ChIP on Chip). We used the U937 monocytic cell-line, which had been stimulated with LPS for 24 h, and performed a ChIP on Chip analysis with antibodies against CREM. ChIP on Chip identified about 1400 target genes bound by CREM in U937 cells. Of those, several genes involved in antigen presentation including MHC class II, CD80 and CD86 are bound by CREM and were confirmed by real time PCR with promoter specific primers. Binding of CREM to these promoters negatively correlated with transcription and transfection of anti-sense CREM enhanced the activity of these promoters in U937 cells. To investigate the physiological significance of this finding we crossed CREM<sup>-/-</sup> and CREM<sup>+/+</sup> mice into a DO11.10 ova-T cell receptor transgenic background. We generated dendritic cells (DCs) from these mice, primed them with ova-peptide and cocultivated them with isogenic DO11.10 ova-T cell receptor transgenic T cells. While we found no difference in the proliferation of T cells cocultivated with unprimed -/- or +/+ DCs, there is a highly specific ova-antigen-dependent proliferation, which is more pronounced in T cells that have been cocultivated with CREM<sup>-/-</sup> DCs. Moreover, when primed with an antigen which induces contact dermatitis, DCs of -/- mice injected into



naive mice induce a more severe contact dermatitis than DCs of +/- mice. Therefore, CREM is a negative regulator of antigen presentation and an important regulator of the global immune function.

## 51

### Therapie von Calcinosis bei juveniler Dermatomyositis mit Alendronat

K. Tenbrock<sup>1</sup>, M. Frosch<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum der RWTH Aachen, <sup>2</sup>Abteilung für Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Münster

Calcinosis im Rahmen von juveniler Dermatomyositis (JDM) ist eine schwere Komplikation, die bis zu 50% der Patienten betrifft und oft mit einer unzureichend kontrollierten Krankheitsaktivität einhergeht. Komplikationen reichen von kleinen subcutanen Knoten, die spontan perforieren und zu Infektionen führen können bis hin zu flächenhaften Arealen mit verminderter Mobilität. Spontanremissionen sind ebenso möglich wie lang anhaltende Behinderungen. Die Therapieoptionen der Calcinosis sind unbefriedigend und reichen von Probenecid über Diltiazem bis zu Einzelfällen von Behandlung mit Bisphosphonaten. Wir stellen hier vier Patienten mit JDM und Calcinosis vor, von denen drei bislang erfolgreich auf Alendronat (Fosamax®) reagiert haben. Bei den Patienten handelt es sich um drei Mädchen (5, 10 und 17 Jahre) und einen Jungen (9 Jahre), die zwischen 2 und 7 Jahren an einer JDM mit kompliziertem Verlauf erkrankt sind. 3 Patienten hatten zwischenzeitlich eine Kombinationstherapie von MTX, Steroiden und Cyclosporin A. Die Therapie der Calcinosis besteht aus Fosamax® 10 mg täglich oral bei den Patienten >6 Jahren und aus Fosamax® 10 mg 3x /Woche bei der Patientin <6 Jahre. Die Therapie wurde gut vertragen, insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen und Veränderungen des Ca-Phosphatstoffwechsels traten nicht auf. Bei der 5-jährigen Patientin wurde nach 6 Monaten Fosamax®-Therapie eine fast komplette klinische und radiologische Remission der Calcinosis mit einer kompletten Restitution des vorher bestehenden Lymphoedems und der vorher bestehenden eingeschränkten Beweglichkeit der oberen Extremität beobachtet. Bei dem 9-jährigen Jungen ist es nach 9 Monaten Fosamax®-Therapie ebenfalls zu einer klinischen Verbesserung gekommen, bei der 10-jährigen Patientin wird Fosamax® seit 2 Monaten eingesetzt mit einer ebenfalls eingetretenen klinischen Verbesserung. Bei der 14-jährigen Patientin ist es nach 3 Monaten Fosamax® noch zu keiner klinischen Verbesserung gekommen. Alendronat (Fosamax®) stellt nach unserer Erfahrung eine neue Therapieoption einer JDM mit Calcinosis dar. Um dieses auf eine breitere Basis zu stellen, möchten wir eine multizentrische *off-use open-label* Anwendungsstudie zur Therapie der JDM mit Calcinosis vorschlagen.

## 52

### Vitamin D-Mangelrachitis – noch immer relevante Differentialdiagnose bei Skelettdeformitäten oder Arthralgien

A. Thon, F. Dressler

Kinderklinik der Medizinischen Hochschule, Hannover

**Einleitung:** Trotz nationaler und internationaler Leitlinien zur Rachitisprophylaxe kommt die Vitamin D-Mangelrachitis auch in entwickelten Ländern in bestimmten Risikogruppen noch vor. So fand eine aktuelle kanadische Studie eine Inzidenz von 2,9/100.000. Wir berichten über ein Kind mit Rachitis, das mit der Verdachtsdiagnose einer juvenilen idiopathischen Oligoarthritis in unserer Rheumaambulanz vorgestellt wurde.

**Kasuistik:** Das 2004 geborene deutsche Mädchen fiel im Alter von 16 Monaten durch ein auffälliges Gangbild auf. Es klagte über Schmerzen in den OSG und Kniegelenken mit leichter Morgensteifigkeit. Vorstellung beim Orthopäden im Alter von 20 Monaten. Es wurde radiologisch eine Hüft-dysplasie ausgeschlossen, unter dem Verdacht auf eine JIA Beginn einer Therapie mit NSAR und Empfehlung der rheumatologischen Abklärung.

**Befund:** 23 Monate altes Mädchen, guter AZ. Gewicht und Größe auf der 50. Perzentile. Handgelenke und OSG leicht aufgetrieben, keine Ergussbildung, freie Gelenkfunktion. Genua vara, keine Kraniotabes.

**Eigenanamnese:** Geburt in der 40. SSW, Gewicht 3630 g. 12 Monate voll gestillt ohne Beikost, danach kuhmilchfreie Ernährung. Rachitisprophylaxe nur zwei Monate.

**Labor:** AP erhöht, Knochen-AP 116 µg/l, PTH und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D erhöht, unspezifische Aminoazidurie, Ca und Phosphat normal.

**Röntgen:** Linke Hand: Typische Zeichen der Rachitis mit Zeichen der begonnenen Abheilung.

**Verlauf:** Nach sechs Wochen Therapie mit Vitamin D und Calcium klinisch deutlich besser, motorische Fortschritte, Labor normalisiert. Rückbildung der radiologischen Rachitis-Zeichen.

**Schlussfolgerung:** Bei voll gestillten Kindern ohne ausreichende Rachitisprophylaxe sollte bei Skelettdeformitäten und/oder Arthralgien auch die Vitamin D-Mangelrachitis in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

## 53

### Der sichere „Schuss“ ins Ziel – MR-gesteuerte Steroidinstillation der Kiefergelenke bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis

N. Tzaribachev<sup>1</sup>, J. Fritz<sup>2</sup>, U. Holzer<sup>1</sup>, S. Hansmann<sup>1</sup>, C. Thomas<sup>3</sup>, P. Pereira<sup>3</sup>, M. Horger<sup>3</sup>, J. Schedel<sup>4</sup>, J. Kümmerle-Deschner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Pädiatrische Hämatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen, <sup>2</sup>Johns Hopkins Hospital, Department of Radiology, Baltimore, Maryland, USA, <sup>3</sup>Abteilung für Radiologische Diagnostik, Universitätsklinikum, Tübingen, <sup>4</sup>Abteilung II, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum, Tübingen

**Hintergrund:** Im Rahmen der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) kommt es in bis zu 86% der Fälle zu einem Befall der Kiefergelenke (TMG). Die oft symptomlose, teilweise therapieresistente und folglich spät erkannte Arthritis führt im Verlauf zu Gelenkdestruktionen und einer frühen Arthrose. TMG-Steroidinstillationen sind eine weitere, wichtige Therapieergänzung. Aus anatomischer Sicht sind die TMG jedoch nicht leicht zugänglich. „Blinde“ Punktionen stellen die exakte intraartikuläre Steroidinstillation nicht sicher und bergen die Gefahr der Verletzung in der Nähe verlaufender Gefäße und Nerven. Bildgebende Steuerung wäre hierbei von großem Nutzen.

**Ziel:** Mittels einer prospektiven Pilotstudie wollen wir die Sicherheit und Effektivität MR-gesteuerter Steroidinstillationen für Kiefergelenke bei JIA-Patienten untersuchen.

**Patienten und Methoden:** 16 Kinder mit JIA und einem durchschnittlichen Krankheitsverlauf von 3,4 Jahren wurden kernspintomographisch auf TMG Arthritis untersucht und als positiv bewertet (Erguss, Synovialhypertrophie, Kontrastmittelaufnahme, Knochenmarködem). 13 Patienten hatten einen oligoartikulären Verlauf und 3 eine Psoriasisarthritis. 7 Patienten hatten keine Symptome, 4 Patienten nur eine leicht asymmetrische Mundöffnung und 5 Patienten zusätzlich auch Schmerzen. 5 Kinder bekamen vor der Intervention nur nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und 11 zusätzlich auch eine Basistherapie. Die Kiefergelenke aller Kinder wurden mit Triamcinolonacetamid MR-gesteuert instilliert. Die MR-tomographische Verlaufskontrollen nach 3 Monaten zeigten keine Entzündungen bei 9 der Patienten. Weitere 5 Kinder erforderten eine zweite Punktion, um Entzündungsfreiheit zu erlangen. Bei 2 der Kinder war nur ein minimaler Effekt zu sehen. Bis auf eine Lipidatrophie bei einem Kind (nicht exakte Positionierung der Nadel bei vorangeschrittener Arthritis) sind keine Nebenwirkungen aufgetreten.

**Schlussfolgerung:** Entzündungen der Kiefergelenke im Rahmen einer JIA verlaufen häufig a-/oligosymptomatisch und haben teilweise einen therapieresistenten Verlauf. Die MR-Tomographie scheint dabei die einzige Methode zur sicheren Diagnosestellung zu sein. Kernspingesteuerte Steroidinstillationen der Kiefergelenke stellen eine effektive und sichere Option zur Entzündungsbekämpfung dar, haben jedoch bei fortgeschrittenen Fällen (Arthrose) keine besondere Effektivität. Zur Beurteilung der Langzeitwirkung folgen weitere Verlaufskontrollen.

54

**Infliximab bei eosinophiler Fasziitis im Kindesalter**N. Tzaribachev<sup>1</sup>, U. Holzer<sup>1</sup>, S. Hansmann<sup>1</sup>, V. Maier<sup>2</sup>, R. Klein<sup>3</sup>, I. Kötter<sup>4</sup>, J. Schedel<sup>4</sup>, J. Kümmerle-Deschner<sup>1</sup><sup>1</sup>Abteilung Pädiatrische Hämatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Tübingen, <sup>2</sup>Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Tübingen, <sup>3</sup>Immunpathologisches Labor, Universitätsklinikum Tübingen, <sup>4</sup>Abteilung II, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum, Tübingen

**Hintergrund:** Die eosinophile Fasziitis (EoF) ist insbesondere im Kindesalter eine seltene Erkrankung. Das weibliche Geschlecht ist bevorzugt betroffen. Befallen werden vor allem subkutanes Gewebe und Muskelfasziien, Mitreaktion anderer Organe und Systeme sind jedoch beschrieben. Die Therapie beinhaltet hauptsächlich Steroide, Methotrexat und Ciclosporin A. In manchen Fällen reichen diese jedoch nicht aus, um eine Krankheitsprogression zu verhindern. Seit der Einführung der TNF- $\alpha$  Antagonisten kann in vielen Fällen autoimmuner inflammatorischer Erkrankungen eine Remission erreicht werden. Eine Behandlung mit Infliximab bei EoF ist bis jetzt nur in einigen klinischen Berichten aus der Erwachsenenheilkunde beschrieben worden.

**Ziel:** Anhand des steroidresistenten Krankheitsverlaufes eines an EoF schwer erkrankten Jungen wollen wir die Effektivität von Infliximab bei dieser Erkrankung zeigen.

**Fallbericht:** Ein 12-jähriger deutscher Junge mit klinisch und bioptisch gesicherter Diagnose einer EoF zeigte trotz der Behandlung mit hohen Steroiddosen eine der Erkrankungsprogression mit zunehmender Hautverdickung und Gelenkkontrakturen. Unter Verwendung von Infliximab trat zunächst ein nur zögerliches, jedoch im Verlauf eindeutiges Ansprechen trotz Reduktion und Absetzen der Steroide. Die einjährige Behandlung führte zu einer kompletten Remission. In der fast einjährigen Nachbeobachtungszeit sind keine EoF- oder Sklerodermie-verdächtige Symptome aufgetreten.

**Schlussfolgerung:** Die Eosinophile Fasziitis tritt im Kindesalter sehr selten auf und ist im Allgemeinen durch Steroide erfolgreich zu behandeln. Infliximab wird in der pädiatrischen Rheumatologie „off-label“ verwendet, steht aber unter anderem bei einem steroidresistenten EoF-Krankheitsverlauf als therapeutische Möglichkeit zur Verfügung. Bei unserem Patienten führte Infliximab zu einer kompletten Remission.

55

**12-jähriges Mädchen mit Raynaud-Phänomen, Urtikaria, Hämorrhagien und pathologischer Kapillarmikroskopie – Ihre Diagnose?**V.N. Umlauf<sup>1</sup>, F. Schaaff<sup>1</sup>, A. Sonnenschein<sup>1</sup>, P. Staubach-Renz<sup>2</sup>, W. Mannhardt-Laakmann<sup>1</sup><sup>1</sup>Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, <sup>2</sup>Universitäts-Hautklinik, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

Wir berichten über ein heute 12-jähriges Mädchen portugiesischer Abstammung mit unauffälliger Vorgeschichte und Familienanamnese; vollständiger Impfstatus nach STIKO-Empfehlungen. Erstmals stellte sie sich mit 11 Jahren mit seit 8 Monaten bestehendem ausgeprägtem Raynaud-Phänomen der Finger in unserer Klinik vor. Neben eiskalten Akren bestand eine Tricolore mit begleitender Schwellung und starkem Juckreiz. Der übrige Untersuchungsbefund war unauffällig. Während der folgenden 3 Monate traten Schmerzen an Fingern und Fußzehen hinzu. Das Raynaud-Phänomen war progredient und einhergehend mit Hautablösungen und spontanen Blutungen. Zunächst wurde die Patientin symptomatisch mit Naproxen *per os* antiphlogistisch-analgetisch behandelt. Hierunter bessert sich lediglich die Schmerzsymptomatik. Bei Wasserkontakt traten nun jedoch kleinste schmerzhaften Hämorrhagien am Stamm auf, später auch an den Extremitäten. Im weiteren Verlauf entwickelte sich ein akutes Abdomen, wobeisonografisch keine Motilitätsstörungen oder Darmdurchblutungsstörungen nachgewiesen werden konnten. Die Symptome bildeten sich

unter konservativen Maßnahmen zurück.

Während eines dreiwöchigen Sommerferienaufenthaltes in Portugal an der Atlantikküste verschwanden jegliche Symptome innerhalb von drei Tagen. Nach Rückkehr nach Deutschland kam es innerhalb weniger Tage zu einem ausgeprägten Juckreiz und schmerzhaften kleinsten Hämorrhagien an Händen und Füßen. Eine antihistaminische und antiphlogistische Therapie mit Dimetinden und Naproxen blieb erfolglos; indessen bildete sich ein ausgeprägtes urtikarielles Exanthem mit Anschwellen der Haut an Füßen, Unterschenkeln, Unterarmen und Ellbogen. Die Raynaud-Symptomatik nahm wieder zu. Es wurde eine orale Therapie mit 5 mg Desloratadin eingeleitet, worunter es bis heute zu einer anhaltend deutlichen Besserung aller Symptome kam.

Als einzige pathologische Laborwerte konnten im gesamten Verlauf erhoben werden: Thrombozytose, ASL-Titer 220 U/ml, diskrete CH<sub>50</sub>-Erhöhung von 54 U/ml sowie zwischenzeitlich ein löslicher IL-2-Rezeptor von 1151 U/ml. Unauffällige Laborwerte: großes und kleines Blutbild, CRP, BSG, Nierenretentionswerte, Transaminasen, Elektrolyte, Gerinnungsdiagnostik, Schilddrüsenwerte, Autoimmun-Antikörper, Kälteagglutinine, Kyroglobuline, Immunglobuline, Rheumafaktor, C<sub>1</sub>-Esterase-Inhibitor. Die Kapillarmikroskopie zeigte verzweigte, torquierte und dilatierte Kapillaren.

Wir stellen diese Kasuistik bezüglich (Differential-) Diagnose, weiterer Diagnostik und Therapie zur Diskussion.

56

**Verlauf von inflammatorischen Parametern bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis im Erkrankungsverlauf**

V.N. Umlauf, A. Sonnenschein, F. Schaaff, W. Mannhardt-Laakmann

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

**Einleitung:** Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) besteht aus einer klinisch heterogenen Gruppe von chronischen Arthritiden, zu deren Diagnosestellung und Klassifikation spezifische inflammatorische Laborparameter fehlen und deren Verlaufsbeurteilung dadurch erschwert ist.

**Patienten und Methoden:** Bei 14 Patienten (7 Jungen, 7 Mädchen) mit *persistierender Oligoarthritis* (Altersmedian 7 Jahre, 1–12) und 10 Patienten (3 Jungen, 7 Mädchen) mit *systemischer Arthritis* (Altersmedian 9 Jahre, 4–16) wurden die BSG, Gesamtkomplementaktivität (CH<sub>50</sub>), CRP, Hb, IgG, löslicher IL-2-Rezeptor und IL-6 im dreimonatigen Abstand über 18 Monate gemessen und mit einem klinischen Score verglichen. Mittels Varianzanalyse für Messwiederholungen wurden die Daten ausgewertet und in einem Wechselwirkungs-Profilplot dargestellt.

**Ergebnisse:** Die Werte spiegeln in annähernd parallelen Verläufen die klinische Krankheitsaktivität wider. Der Blutsenkungsgeschwindigkeit und das CRP sind äußerst sensible Marker einer aktiven Entzündung und unverzichtbar für die Verlaufsbeurteilung. Der Hb-Wert reagiert innerhalb seines Referenzbereiches in einer negativen Korrelation zur Klinik äußerst sensibel mit. Bei der systemischen Verlaufsform finden sich deutlich höhere inflammatorische Parameter bei gleichzeitig niedrigerem klinischen Score. Bei Jungen wie auch Mädchen reagieren die sIL-2R Werte signifikant stärker als die IL-6 Werte. Im Alter unter 10 Jahren werden häufiger erhöhte IL-Werte gefunden als bei älteren Kindern.

**Diskussion:** Die Ergebnisse zeigen, dass nicht nur der aktuelle pathologische Wert beurteilt werden sollte, sondern der Gesamtverlauf von Bedeutung ist. Inwieweit die Aktivität der Zytokine (sIL-2R, IL-6) in Korrelation zum klinischen Verlauf und möglicherweise auch zu einer Einordnung des klinischen Subtyps einer JIA herangezogen werden können, konnte bei der niedrigen Fallzahl nicht abschließend gezeigt werden. Hierzu bedarf es weiterer Studien und entsprechender statistischer Auswertungen an größeren Patientenzahlen. Charakteristische Kombinationen auffälliger Laborwerte entsprechend den JIA-Untergruppen ließen sich nicht darstellen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass es mit zunehmendem Alter signifikant weniger häufig zu gesteigerten Zytokin-Expressionen kommt.

57

### **Calcinosen bei juveniler Dermatomyositis – Ein weiterer Fallbericht über die Therapie mit Probenecid**

C.J. Wach, A. Schramm, R. Häfner, H. Michels

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

Calcinosen bei juveniler Dermatomyositis sind nicht nur ein kosmetisches Problem, sondern können auch zu funktionellen Einschränkungen führen. Sie stellen eine therapeutische Herausforderung an den behandelnden Arzt dar.

Ein mittlerweile 10-jähriger Junge ist im Sommer 2004 an einer juvenilen Dermatomyositis erkrankt. Schon bei der Erstvorstellung im Dezember 2004 standen neben typischen Hautbefunden und einer allgemeinen Muskelschwäche Calcinosen besonders im Bereich des rechten Kniegelenkes im Vordergrund. Die Muskelschwäche konnte mit einer immunsuppressiven Therapie mit Methotrexat, später Azathioprin und Cyclosporin A zusammen mit einer geringen Prednisontherapie gut behandelt werden.

Als Hauptproblem stellte sich die zunehmende Calcinose im Bereich des rechten Kniegelenkes und im Verlauf auch des linken Ellbogens dar. Ein Therapieversuch mit Etanercept musste aufgrund einer schweren Infektion eines Kalkherdes am Kniegelenk beendet werden. Im November 2006 wurde eine Therapie mit Probenecid begonnen. Hierunter kam es zu einem deutlich rückläufigen Befund der Calcinose im Kniegelenk. Auch die Funktion des Kniegelenkes war deutlich gebessert. Probenecid scheint eine mögliche Therapieoption in der Behandlung der Calcinosen bei juveniler Dermatomyositis zu sein.

58

### **Sonographischer Verlauf einer chronisch rekurrenten multifokalen Osteomyelitis in der Sternoclavicularregion**

D. Windschall, N. Güttler, K.H. Deeg

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sozialstiftung Bamberg

**Fragestellung:** Die chronisch rekurrente multifokale Osteomyelitis (CRMO) ist eine seltene nichtbakterielle Erkrankung unklarer Genese, die am häufigsten Mädchen im Schulalter befällt. Die meisten Patienten zeigen multifokale Knochenläsionen mit Befall der Metaphysen von langen Röhrenknochen. Sehr häufig ist auch die Clavicula oder das Sternoclaviculargelenk betroffen. Die multifokalen Läsionen lassen sich sehr gut mit der Skelettszintigraphie oder mit dem Ganzkörper-MRT detektieren. Im Frühstadium ist ein röntgenologischer Befund häufig unauffällig. Mit der sonographischen Darstellung gibt es bisher nur wenig Erfahrungen.

**Patienten und Methode:** Es wird der sonographische Befund einer CRMO im Bereich der Sternoclavicularregion im Verlauf mehrerer Monate dargestellt. Das zwölfjährige Mädchen wurde in unserer Klinik mit einer Schwellung im Bereich des rechten Sternoclaviculargelenkes und mit Rückenschmerzen vorgestellt. Röntgenologisch war die Sternoclavicularregion unauffällig. Im weiteren Verlauf konnten knöcherne Läsionen im Bereich von Clavicula, Brustbein, BWK 5, 11 und 12, von Trochanter major rechts, beider Tibiae, beider Metatarsale I sowie des Calcaneus links nachgewiesen werden. Die Diagnose einer CRMO wurde durch eine offene Biopsie gesichert. Sonographisch zeigte sich im Bereich des rechten Sternoclaviculargelenkes das Bild eines deutlich perfundierten Pseudotumors mit inhomogener Echotextur und vermehrter Echogenität. Mit der gepulsten Dopplersonographie liess sich eine im Verlauf abnehmende systolische Flussgeschwindigkeit der kleinen versorgenden Arterien messen. Bei klinischer Rückbildung der Beschwerden unter Naproxen war im Ultraschall eine Abnahme der Perfusion der Weichteilschwellung zu verzeichnen.

**Ergebnisse und Schlussfolgerung:** Im Frühstadium einer CRMO ist die sonographische Darstellung einer Läsion in der Sternocostoclavicularregion der Röntgendarstellung deutlich überlegen, da die Weichteilinfiltration sonographisch besser dargestellt werden kann und zusätzlich die Perfusion beurteilt werden kann. Sonographisch findet sich ein

Pseudotumor, der sich bei abnehmender Entzündungsaktivität der Osteomyelitis zurückbildet. Grenzen finden sich bei kleinen gering aktiven Herden oder Läsionen der Wirbelkörper aufgrund der verknöcherten Wirbelbögen.

59

### **Sonographische Diagnose bei 13 Patienten mit Fibromatosis colli**

D. Windschall, N. Güttler, K.H. Deeg

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sozialstiftung Bamberg

**Fragestellung:** Ein Schiefhals im Kindesalter kann neben einer Arthritis der Halswirbelsäule viele andere Ursachen haben. Die Fibromatosis colli ist die häufigste Ursache eines kongenitalen muskulären Schiefhalses. Als Genese werden Geburtstraumata sowie eine intrauterine Zwangshaltung diskutiert. In Folge kann es zu einem neonatalen Torticollis mit einer Plagiocephalie kommen. Aufgrund der typischen Charakteristika kann die Diagnose sonographisch gestellt werden. Weitere diagnostische Massnahmen sind in der Regel nicht erforderlich.

**Patienten und Methode:** Bei 13 Säuglingen (7 Jungen und 6 Mädchen) mit einer Fibromatosis colli in einem mittleren Alter von  $37 \pm 18$  Tagen wurde der Musculus sternocleidomastoideus beidseits mit einem 15 MHz-Linearschallkopf untersucht. Hierbei wurde die Echogenität, das Binnenreflexmuster, die Abgrenzbarkeit, die Lokalisation im Muskel, die Grösse und die Perfusion beurteilt. Bei allen Kindern erfolgten sonographische Verlaufskontrollen.

**Ergebnisse:** Bei 3 Säuglingen war der linke, bei 10 Säuglingen der rechte M. sternocleidomastoideus betroffen. Bei 10 Kindern war die Raumforderung im distalen Anteil des M. sternocleidomastoideus lokalisiert. Das Volumen der Tumore lag bei  $5,5 \pm 2,7$  Kubikzentimetern. 8 Tumore waren inhomogen, 5 homogen. Bei 9 Kindern war das Binnenreflexmuster echoarm, bei 3 Kindern echoreich, bei einem Kind isoechogen im Vergleich zum gesunden Muskel der Gegenseite. Die Tumore von 10 Kindern zeigten eine diffuse leicht vermehrte Perfusion. Bei 3 Kindern fand sich eine fokale Hyperperfusion. Alle Tumore waren gut abgrenzbar.

**Schlussfolgerung:** Die Diagnose einer Fibromatosis colli kann sonographisch sicher gestellt werden. Die Raumforderung ist gut abgrenzbar und in der Regel auf die distalen  $2/3$  des Musculus sternocleidomastoideus begrenzt. Am häufigsten stellt sich ein echoarmer, vermehrt perfundierter Tumor dar. Durch die frühzeitige Diagnose können betroffene Kinder rechtzeitig der notwendigen krankengymnastischen Therapie zugeführt werden. Auch nach Diagnosestellung ist der Ultraschall ein hervorragendes Mittel zur Verlaufsbeobachtung.

# Autorenverzeichnis

- A**  
 Abdelhaleem, M. 46  
 Adams, I. 45  
 Ahlmann, M. 50  
 Armstrong, D. 3  
 Avouac, J. 11
- B**  
 Batsford, S. 27  
 Beer, M. 14, 15  
 Benseler, S. 3, 46  
 Binder, E. 1  
 Blumberger, A. 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42  
 Borte, M. 2, 49  
 Borte, S.M. 2  
 Bosch, K. 18  
 Bruck, N. 10, 19, 20, 21  
 Brüggemann, L. 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42  
 Brune, T. 45  
 Brunner, J. 1, 3, 4, 5, 6
- C**  
 Czirjak, L. 11
- D**  
 Dannecker, G.E. 24, 31, 43  
 De Bock, F. 7  
 Deeg, K.H. 58, 59  
 Delbeck, D. 9  
 Dettmar, A. 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42  
 Diener, H.C. 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42  
 Dressel, A. 16  
 Dressler, F. 8, 52  
 Driesch, P.V.D. 24
- E**  
 Ebner, A. 28
- F**  
 Feldman, B. 3  
 Feldman, B.M. 48  
 Feyen, O. 9  
 Fiebig, B. 10, 19, 20, 21  
 Foeldvari, I. 7, 11, 33  
 Friedrich, K. 31  
 Fritsch, M. 16  
 Fritz, J. 53  
 Frosch, M. 51
- G**  
 Gahr, M. 10, 19, 20, 21  
 Ganser, G. 31, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42  
 Girschick, H.J. 7, 12, 13, 14, 15, 27, 32  
 Göbel, U. 9  
 Goia, C. 48
- Gudegast, C. 16, 28  
 Guellac, N. 17  
 Güttler, N. 58, 59
- H**  
 Haas, J.P. 16, 28, 31  
 Häfner, R. 18, 25, 44, 57  
 Hahn, G. 10, 19, 20, 21  
 Handgretinger, R. 22  
 Hansmann, S. 22, 53, 54  
 Hartmann, M. 18  
 Hauenherm, A. 49  
 Hebestreit, H. 14  
 Hedrich, C.M. 10, 19, 20, 21  
 Heins, S. 47  
 Heubner, G. 10, 19, 20, 21  
 Holl-Ulrich, K. 43  
 Holzer, U. 22, 53, 54  
 Horger, M. 53  
 Horneff, G. 7, 23, 33, 47  
 Hospach, A. 43  
 Hospach, T. 24  
 Hosten, G. 16  
 Howoritsch-Steinberg, M. 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42  
 Huber, S. 31  
 Huss, K. 26
- K**  
 Kettner, H. 25  
 Keysser, G. 47  
 Klein, R. 54  
 Kötter, I. 54  
 Konik, A. 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42  
 Kowal-Bielecka, O. 11  
 Kowald, A. 9  
 Krebes, S. 35, 36, 37, 38, 40  
 Kropp, A. 25  
 Krug, C. 47  
 Kubiak, R. 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42  
 Kümmerle-Deschner, J. 22, 53, 54  
 Küster, R. 7  
 Kusber, C. 35, 36, 38, 39, 41, 42
- L**  
 Lainka, E. 26  
 Landewe, R. 11  
 Lang, P. 22  
 Latsch, K. 27  
 Leiskau, C. 8  
 Liebert, U.G. 2  
 Linnemann, K. 28  
 Lippe, R. 50  
 Lohse, P. 26  
 Lueking, A. 9  
 Luthra, S. 48
- M**  
 Maier, V. 54  
 Manhiot, C. 48  
 Mannhardt-Laakmann, W. 55, 56  
 Meyer, H.E. 9  
 Michels, H. 7, 25, 29, 31, 33, 44, 57  
 Minden, K. 30, 34  
 Miniatu, I. 11  
 Möbius, D. 7, 33, 34  
 Möhrke, C. 31  
 Morbach, H. 32  
 Mornet, E. 15  
 Müller, I. 22
- N**  
 Napp, M. 33  
 Neudorf, U. 26  
 Niehues, T. 9, 26  
 Niewerth, M. 30, 34
- O**  
 Ostkirchen, G.G. 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42
- P**  
 Peitz, J. 43  
 Pereira, P. 53  
 Pfeiffer, C. 10, 20  
 Pieper, S. 45  
 Prelog, M. 4, 5, 6
- R**  
 Raab, A. 25  
 Reinhold, D. 45  
 Richl, P. 32  
 Richter, M. 44  
 Reißmann, A. 45  
 Rosenbaum, D. 18  
 Roth, J. 50
- S**  
 Sack, U. 2  
 Sailer-Höck, M. 4, 5, 6  
 Sallmann, S. 10, 19, 20, 21  
 Schaaff, F. 55, 56  
 Schedel, J. 53, 54  
 Schmeling, H. 7, 46, 47, 48  
 Schneider, P. 15  
 Schneider, R. 3, 48  
 Scholl-Bürgi, S. 5, 6  
 Schoof, P. 44  
 Schramm, A. 57  
 Sierig, G. 49  
 Silverman, E. 46  
 Sonnenschein, A. 55, 56  
 Spamer, M. 18  
 Staubach-Renz, P. 55  
 Stephan, C. 9  
 Stephens, S. 48  
 Sturm, K. 50  
 Suffa, N. 32
- T**  
 Tappe, D. 27  
 Tenbrock, K. 50, 51  
 Thielemann, F. 21  
 Thomas, C. 53  
 Thon, A. 8, 52  
 Tröger, I. 49  
 Tyrrell, P. 46  
 Tzaribachev, N. 22, 53, 54
- U**  
 Umlauf, V.N. 55, 56
- W**  
 Wach, C.J. 57  
 Warmuth-Metz, M. 15  
 Weigel, C. 16  
 Wiegemann, E. 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42  
 Wiemann, D. 45  
 Windschall, D. 58, 59  
 Wolf, F. 31  
 Wrenger, N. 37, 39, 40, 41, 42
- Z**  
 Zimmerhackl, L.B. 4, 5, 6  
 Zink, A. 30, 34