

**Aus der Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Handgretinger**

**Untersuchungen am muskulo-skelettalen System
bei juveniler-idiopathischer und
kollagen-induzierter Arthritis mittels pQCT**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Christian Palm
aus Stuttgart**

2006

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Dannecker

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. I. Kötter

meiner Mutter gewidmet

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne Hilfe selbst durchgeführt habe, bei der Abfassung keine anderen Hilfen als die in der Abhandlung angeführten Hilfen verwendet habe und alle wörtlich oder dem Sinn nach zitierten Stellen fremden Schrifttums gekennzeichnet und im Literaturverzeichnis ausgewiesen habe.

Christian Palm

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1 „Rheuma“ und rheumatische Erkrankungen	7
1.2 Das Skelettsystem und seine Entwicklung	8
1.2.1 Funktion des Skelettsystems	8
1.2.2 Knochenbildung	11
1.2.3 Knochenwachstum	12
1.2.4 Einflussfaktoren des Skelettsystems	13
1.3 „JIA“ und der Einfluss auf das Skelettsystem	16
1.3.1 Klassifikation der JIA	16
1.3.2 Osteoporose bei JIA ?	19
1.3.3 Medikamentöse Einflüsse	21
1.4 „Knochendichte“ - Diagnostik am Skelettsystem	22
1.5 Experimentelles Modell anhand von kollagen-induzierter Arthritis	25
1.6 Ziele der Arbeit	28

2. Material und Methoden

2.1 Studie zur juvenilen-idiopathischen Arthritis	29
2.1.1 Patienten	29
2.1.2 Computertomographische Messungen	33
2.1.3 Handkraft	36
2.2 Experimentelles Modell anhand von kollagen-induzierter Arthritis	37
2.2.1 Versuchstiere	37
2.2.2 Arthritisinduktion und Studienaufbau	38
2.2.3 Computertomographische Messungen	39
2.3 Auswertung und statistische Methoden	40

3. Ergebnisse

3.1 Studienergebnisse juvenile-idiopathische Arthritis	41
3.1.1 Biometrische Daten	41
3.1.2 Computertomographische Messungen	44
3.1.3 Effekt lokalisiert am betroffenen Gelenk oder systemisch ?	47
3.1.4 Interaktion von Muskel und Knochen	49
3.1.5 Funktionelle Muskel-Knochen-Einheit	51
3.1.6 Einfluss von Steroiden auf die Knochenstruktur	53
3.1.7 Auswertung der Vergleichsgruppen	54
3.2 Studienergebnisse Modell kollagen-induzierte Arthritis	58
3.2.1 Entwicklung der Arthritis	58
3.2.2 Biometrische Daten	59
3.2.3 Computertomographische Messungen	60
3.2.4 Effekt lokalisiert am betroffenen Gelenk oder systemisch ?	64
3.2.5 Interaktion von Knochen und Muskel	65

4. Diskussion

4.1 Diagnostik am Skelettsystem	68
4.2 Studie juvenile-idiopathische Arthritis	71
4.3 Studie Modell kollagen-induzierte Arthritis	78
4.4 Beurteilung der Ergebnisse und Ausblick	81

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

7. Anhang

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ANA	Antinukleäre Antikörper
BMC	bone mineral content
BMD	bone mineral density
BMI	body mass index
cort.	kortikal
CSA	cross sectional area = Querschnitt
DEXA	Dual Energy X-Ray
GA	Größenalter, Alter nach Körpergröße
HLA	Histokompatibilitätsantigen
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
LA	Lebensalter, Alter nach Geburtsdatum
MTX	Methotrexat
n	Fallzahl
NSAID	nicht-steroidale Antiphlogistika
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
QCT	Quantitative Computertomographie
R	Korrelationskoeffizient
RF	Rheumafaktor
SDS	Standardabweichung
SSI	polarer Steifigkeitsindex
SPA	single-photon-absorptionmetry
Tab.	Tabelle
trab.	trabekulär

„Was gelten Fortschritte in der Medizin,
solange noch ein Kind Schmerzen und Krankheit ertragen muss?“

Albert Einstein (1879-1955)

1. Einleitung

1.1 „Rheuma“ und rheumatische Erkrankungen

Im umgangssprachlichen Gebrauch werden unter dem Begriff „Rheuma“ viele schmerzhaft und entzündliche Erkrankungen der Extremitäten und des Bindegewebes zusammengefasst. Auch in der medizinischen Terminologie umfasst der Begriff des „rheumatischen Formenkreises“ entzündliche Erkrankungen unterschiedlichster Ätiologie und Pathogenese (10,24,38). Als entzündliche Reaktion des Mesenchyms können nahezu alle Organe betroffen sein, so dass sich rheumatische Erkrankungen in einer großen klinischen Vielfalt zeigen. Zudem sind die Grenzen zwischen akuten und chronischen Arthritiden, anderen Autoimmunerkrankungen wie Vaskulitiden und der Großgruppe der „osteoporotischen“ Veränderungen des Bewegungsapparates oft unscharf (11).

Auch Kinder und Jugendliche klagen nicht selten, bis zu 25%, über passagere oder rezidivierende Schmerzen im Bereich des Bewegungsapparates (38), ohne dass hierfür eine Ursache gefunden wird. Neben häufig harmlosen Ursachen, wie z.B. den so genannten „Wachstumsschmerzen“ können diese Beschwerden auch Anzeichen einer rheumatischen Erkrankung sein, wobei die Differentialdiagnose ähnlich der Erwachsenenheilkunde sehr umfangreich ist (13). Führende Symptome sind Fieber, Schmerzen und Schwellung im Bereich des Bewegungsapparates sowie Exantheme (38). Dabei präsentieren sich die rheumatischen Erkrankungen oft gleichartig im Vergleich zu den Erwachsenen, zeigen aber auch besondere, altersspezifische Züge. So sind die meisten arthritischen Formen im Kindes- und Jugendalter akut infektiös, reaktiv oder postinfektiös (13). Sie können über Wochen und Monate bestehen,

hinterlassen aber selten dauerhafte Gelenkschäden. Im Gegensatz dazu treten die chronischen Arthritiden seltener auf, haben aber hinsichtlich der Folgeschäden am Bewegungsapparat durch die Erkrankung selbst oder die notwendige medikamentöse Therapie eine enorme Bedeutung. So sind Auffälligkeiten am Skelettsystem, wie Wachstumsverzögerung und Osteoporose, Auffälligkeiten der Marker des Knochenstoffwechsels (14,66) und erhöhte Frakturneigung sowohl lokal wie auch systemisch vielfach beschrieben (10,19,55,63). Zudem ist der Zeitpunkt der Erkrankung in der Phase der körperlichen Entwicklung problematisch, da einerseits der Aufbau des Knochens und die Entwicklung des Bewegungsapparates mit seinen zentralen Bedeutungen fast ausschließlich in dieser Phase des Lebens abläuft (7,57,86) und somit andererseits die Folgen für das Individuum bei gestörter Entwicklung des Skelettsystems folgens schwer sein können.

1.2 Das Skelettsystem und seine Entwicklung

Das Skelettsystem nimmt im Leben des Individuums eine zentrale Stellung ein indem es einerseits als Stützorgan für die Struktur, Architektur und Stabilität des Körpers verantwortlich ist, welches durch die strukturellen Gegebenheiten und die einwirkenden Belastungen beeinflusst wird (75), und andererseits als Stoffwechselorgan und Speicher vor allem für Kalzium und Phosphat in die Wechselwirkungen zwischen Skelett, Epithelkörperchen, Nieren und Magen-Darm-Trakt eingebunden ist.

1.2.1 Funktion des Skelettsystems

Als Stützorgan steht das Skelett im Mittelpunkt der Körperbewegung, welche durch aktive Bewegung von Muskeln, Bänder, Faszien und durch das Nervensystem ausgeführt wird, aber erst durch die, durch die Knochen vorhandene Stabilität, durch die Knochenverbindungen und durch die Gelenke möglich wird. So besteht eine enge Wechselwirkung zwischen der tatsächlichen Beweglichkeit und der morphologischen Struktur des Knochens (26,78) der einem

ständigen Anpassungsprozeß unterliegt, welcher ganz entscheidend durch die Belastung des Skelettsystems determiniert ist. Hierbei kommen den einzelnen Anteilen des Knochens jeweils bestimmte Aufgaben zu (22). So stellt die Kortikalis den am stärksten mechanisch belasteten Anteil des Systems dar, der trotz der hohen Dichte, Festigkeit und Widerstandsfähigkeit gegenüber Druck- und Zugkräften, keine starre Komponente darstellt, sondern sich im physiologischen Umfang verformen und anpassen kann (22).

Der Grundbaustein der Kortikalis ist das Osteon aus konzentrischen Haver'schen Lamellen mit jeweils einem zentralen Haver'schen Kanal. Überzogen wird die Kortikalis durch das bindegewebige Periost, das ein dichtes Netz von Blut- und Lymphgefäßen sowie Nerven enthält und durch die pluripotenten Mesenchymzellen zur Differenzierung in Knochengewebe befähigt ist.

Die Spongiosa besteht ebenfalls aus Lamellenknochen, der in Trabekelform ein kompliziertes Schwammwerk bildet und im Vergleich zur Kortikalis metabolisch aktiver auf einwirkende Stimuli reagiert und deshalb bei Stoffwechselerkrankungen des Skeletts eher betroffen ist (1,12,50). Die Anordnung der Trabekel selbst richtet sich grundsätzlich nach den Kräften die auf den Knochen einwirken und abgeleitet werden müssen. Schließlich findet man im Markraum der Knochen das hämatopoetische Gewebe, welches beim Erwachsenen größtenteils zu Fettmark umgewandelt wird, bei Bedarf aber reaktiviert werden kann.

Um die Funktion des Knochens als Speicherorgan zu verstehen muss man sich zunächst mit dem Aufbau des Knochens befassen. Das Knochengewebe besteht zu 25% aus organischen Anteilen, 2% Zellen und 23% organische Matrix, und zu 75% aus anorganischem Material (40). Die Zellen, Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten sind dabei durch Knochenbildung, -umbau und -abbau entscheidend an der funktionellen Anatomie beteiligt. Die organische Knochenmatrix, auch Osteoid genannt, besteht zu 90 bis 95% aus Typ-1-Kollagen sowie aus etwa 10% Proteoglykanen, Glykoproteinen, Osteokalzin und weiteren Bestandteilen. Anorganische Hauptbestandteile des Knochens sind v.a. Kalziumphosphat und Kalziumkarbonat, welche als hexagonale Hydroxylapatitkristalle in die organische Matrix eingelagert werden. Die Knochenstruktur unterliegt einer Fülle von Regulationsmechanismen des Kalzium- und Phosphat-

haushaltes, deren Ziel einerseits die Aufrechterhaltung des Serumkalziumspiegels und andererseits die regelrechte Knochenstruktur ist (40).

Um diese beiden Funktionen wahrnehmen zu können muss das Skelett-, aber auch das Muskelsystem an die Anforderungen angepasst sein (26). Voraussetzung dafür ist die regelrechte Anlage und Entwicklung des Systems in der Embryonalperiode und die möglichst ungestörte, physiologische Entwicklung während der Kindheit und Adoleszentenperiode. Beeinflussen in dieser Phase akute oder chronische Erkrankungen, endokrinologische oder genetisch determinierte Leiden oder die Gabe von Medikamenten die Entwicklung (32), so ist nicht nur mit zeitnahen, sondern auch mit enormen sozialen, physischen und ökonomischen Spätfolgen der Erkrankung zu rechnen. Deshalb muss es bei Erkrankungen des muskulo-skelettalen Systems vor allem in der Pädiatrie oberste Aufgabe sein, die Entwicklung des Skelettsystems zu sichern und möglichst physiologisch zu gewährleisten. Wie oben erwähnt findet der Knochenaufbau fast ausschließlich in der Kindheit und Adoleszenz statt (7,57,86), beginnt aber bereits in der frühen Embryonalperiode mit der Anlage und Differenzierung des Knochen- und Knorpelgewebes. Im Verlauf der Kindheit nimmt dann das Knochengewebe und die -masse mit einem besonders steilen Anstieg während der Pubertät zu und erreicht im Alter von etwa 20 Jahren das Maximum (31,54), siehe auch Abb. 1 (54).

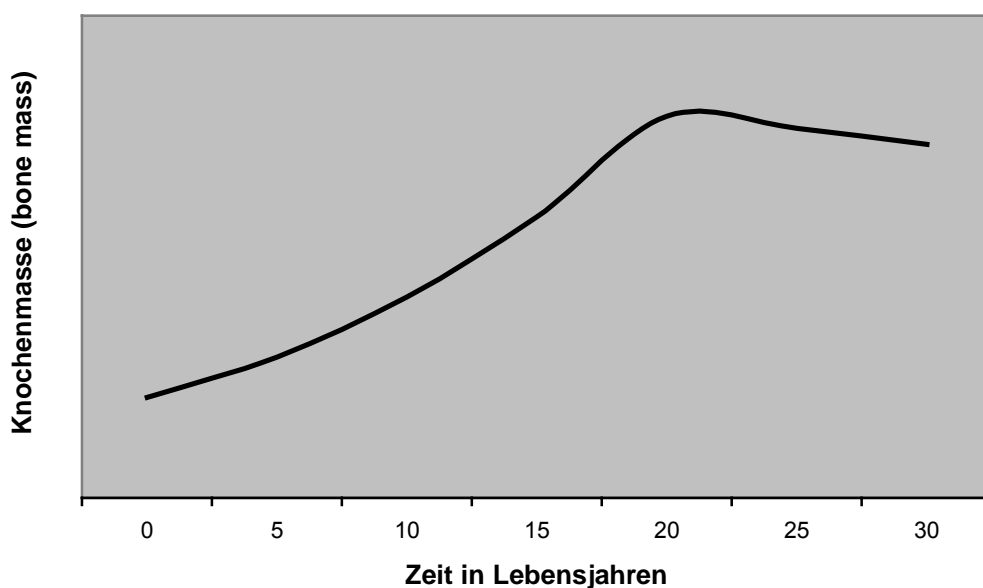


Abb. 1: Entwicklung der Knochenmasse in der Kindheit

Das Knochengewebe wird dabei durch zwei unterschiedliche Verfahren gebildet, die im Folgenden dargestellt werden.

1.2.2 Knochenbildung

Die meisten Knochen des Menschen werden durch enchondrale Ossifikation gebildet (10,40). Hierbei wird zunächst eine Knorpelstruktur angelegt, welche nach und nach durch Knochengewebe ersetzt wird, weshalb dieser Knochen auch als Ersatzknochen bezeichnet wird. Im Zentrum des Knorpelmodells, z.B. bei Röhrenknochen, tritt zunächst in der Diaphyse ein Ossifikationszentrum, der diaphysäre Knochenkern auf. Außerdem wird in der Außenhülle der Knorpelschicht eine dünne Knochenschicht, perichondrale Knochenmanschette genannt, angelegt. Dieser diaphysäre Knochen breitet sich von der Mitte des Schaftes nun epiphysenwärts in Richtung der Knochenenden aus. In der Region zwischen Dia- und Epiphyse liegt die Epiphysenfuge, ein Bereich mit erhöhter Knorpelproliferation, welche für das Längenwachstum, siehe unten, entscheidend ist. Einer der wichtigsten Steuerungsmechanismen stellt nach neuen Erkenntnissen die Apoptose der Knorpelzellen dar, welche sowohl die Einlagerung von Kalciumkristallen in die bindegewebige Matrix als auch das Einwandern von Kapillaren und Osteoblasten beeinflusst (1). Die Osteoblasten selbst, die die kollagenfaser- und proteinhaltige organische Matrix (Osteoid) bilden, in die die anorganische Anteile im Verlauf eingelagert werden, gehen entweder ebenfalls durch Apoptose zu Grunde (50-70%) oder mauern sich im Rahmen der Knochenbildung selbst ein und werden zu Osteozyten, die an der intrazellulären Kommunikation, an der Mineralstoff-Homöostase und an der Mechanotransduktion beteiligt sind (1,63).

Daneben kennt man die desmale oder intramembranöse Ossifikation, wobei der Knochen direkt aus dem mesenchymalen Bindegewebe entsteht, und als Deckknochen bezeichnet wird. Die im Bindegewebe gelegenen Zellen differenzieren sich hierbei direkt zu Osteoblasten. Durch immer neue Anlage von solchen Knochenschichten entsteht zunächst ein unregelmäßig verknöchertes Bindegewebe, welches als Faser- oder Geflechtknochen bezeichnet

wird und im Verlauf zu Lamellenknochen, wie wir ihn in den flachen Schädelknochen finden, ausreift.

1.2.3 Knochenwachstum

Das Längen- und Dickenwachstum des Knochen setzt gleichzeitig mit der Knochenanlage und Ossifikation in der Fetalperiode ein und dauert etwa bis zum 18.-20. Lebensjahr (24,40). Neben dem oben beschriebenen Wachstum im Rahmen der enchondralen Ossifikation findet das überwiegende Längenwachstum im Bereich der Epiphysenfuge statt (25). Diese schmale Knorpelzone zwischen Dia- und Epiphyse zeichnet sich durch starke Knorpelproliferation aus. Die regelmäßig in Säulen angeordneten Chondrozyten, welche zu Beginn noch gut mit Substrat und Sauerstoff versorgt sind, werden durch die ständige Zellneubildung in Richtung Diaphyse verdrängt, hypertrophieren und degenerieren schließlich aufgrund der Unterversorgung mit Sauerstoff an der Diaphysen-Epiphysenfugen-Grenze. Die Knorpelmatrix wird dann durch einwandernde Osteoblasten mineralisiert und zu Knochengewebe umgebaut. Ist die Skelettreihe erreicht, so stellen die Knorpelzellen ihre Proliferation ein, und die Epiphysenfuge wird durchbaut und verschwindet.

Das Knochendickenwachstum geschieht im Prinzip wie oben im Rahmen der enchondralen Ossifikation beschrieben. Die Osteoblasten des Periost lagern periostal im Rahmen ihres Wachstums und ihrer Proliferation immer neue Knochenschichten an, wobei die Knochendicke, genauer der Aussendurchmesser der Röhrenknochen, zunimmt. Endostal, also zum Markraum hin, wird gleichzeitig Knochen durch Osteoklasten abgebaut, um eine übermäßige Dickenzunahme des Knochens zu vermeiden. So steigt neben dem Aussendurchmesser des Knochen auch der Innendurchmesser des Knochens an und der innere Markraum wird größer.

Während das Längenwachstum mit dem Verschluss der Epiphysenfugen abgeschlossen ist findet man Anpassungsvorgänge des Knochens mit Veränderungen der Knochendicke auch später. Dabei steigt die Knochenmasse

etwa bis zum 25.-30. Lebensjahr an hat dann ihre höchsten Wert, „peak bone mass“ genannt (31), und fällt dann stetig wieder ab (24), vgl. auch Abb. 1.

1.2.4 Einflussfaktoren des Skelettsystems

Das gesamte Skelettsystem und seine einzelnen Anteile sind einem ständigen Strukturwandel unterworfen, der einerseits genetisch determiniert ist, andererseits aber stark von der Inanspruchnahme und funktionellen Belastung abhängt (24). Man darf daher nicht von einem starren System ausgehen, sondern muss das muskulo-skelettale System als funktionelle Einheit betrachten (26), deren stärkste physiologischen Umbauvorgänge gerade während der Skelettentwicklung ablaufen (9,75,78). Neben den einzelnen Faktoren, siehe unten, können zwei funktionelle Hauptvorgänge unterschieden werden.

Zum einen das „Modelling“, welches vor allem in Kindheit und Adoleszenz abläuft und im Wesentlichen den Ort der Knochenbildung und die Art des Knochens, Kortikalis oder Spongiosa, festlegt und unter anderem durch Genetik, Geschlecht und Belastung beeinflusst wird. Durch gleichzeitige aber unterschiedliche Aktivität von Osteoblasten und -klasten wird so, bei positiver Knochenbilanz (25), die äußere Form des Knochens verändert und den Anforderungen angepasst.

„Remodelling“ bedeutet ebenfalls Knochenumbau zur Anpassung an wechselnde mechanische Bedingungen, wobei aber durch die „bone remodelling unit“ vor allem die innere Struktur des Knochens, z.B. die Kortikalisdicke und die Anordnung und Ausrichtung der Spongiosabälkchen, verändert wird (24). Dabei erfüllt das Remodelling verschiedene Aufgaben:

- Erhaltung der Form und Proportion des Knochen während des Wachstums, beginnend mit der Fetalperiode. Dabei werden in den ersten Lebensjahrzehnten bis zu 50% des Skeletts umgebaut, danach Abnahme auf etwa 5-10% pro Jahr
- Anpassung an wechselnde körperliche Belastung, wobei sowohl Druckbelastung wie auch Muskelkontraktionen stimulierend wirken

- Ausrichtung des Knochens bei Fehlstellungen und Aufrechterhaltung der Kalzium- und Phosphat-Homöostase

Zentrale Stellung bei diesen Vorgängen, deren Bilanz eher negativ ausfällt, nimmt die „bone remodelling unit“ ein. Osteozyten, welche selbst der Regulation des Knochens von außen unterliegen, fungieren dabei als Mechanosensoren und steuern die Umbauvorgänge zur Adaptation an die einwirkenden Kräfte. Dabei spielt sich die Aktivität stärker im spongiösen und schwächer im kortikalen Knochen ab (22).

Die Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel sind vielfältig (58,78) und auf die unterschiedlichen Aufgaben des Knochens zurückzuführen. Zum einen hängt die Zellfunktion und die Mineralisation, also die Einlagerung von Hydroxylapatit, entscheidend mit der Stoffwechsel- und Speicherfunktion des Knochens zusammen. Wichtige Faktoren sind unter anderem Kalziumaufnahme, Vitamin D, PTH, Kalzitinin (26,66), Geschlechts- und Schilddrüsenhormone (72) sowie Steroide und Wachstumsfaktoren (58), die sowohl einen direkten Einfluss als auch eine indirekte Wirkung vermitteln. Zweitens beeinflussen Wachstums- und Differenzierungsfaktoren die Proliferation, Differenzierung, Proteinsynthese und Chemotaxis von Osteoblasten und weiterer Zielzellen (Osteoklasten, Fibroblasten, Makrophagen und andere (77)). Eine zentrale Stellung nehmen dabei die bone morphogenic proteins (17), eine Untergruppe von Wachstumsfaktoren, ein (1), aber auch insulin-like growth factor, transforming growth factor α und β sowie die Gruppe der fibroblast growth factors vermitteln regulative Wirkungen. Zudem wirken angiogenetische und nervale Einflüsse und nach neuesten Erkenntnissen auch das Polypeptidhormon Leptin (1) auf den Knochen. Drittens ist die mechanische Belastung ein entscheidender Einflussfaktor des Knochens.

Schon im 19. Jahrhundert erkannte Wilhelm Roux (1850-1924) den Zusammenhang zwischen der Anordnung der Trabekel und der mechanischen Funktion des Knochens. 1892 formulierte Julius Wolff in seinem „Gesetz der Transformation der Knochen“ (88), dass „jedem Wandel der Funktion eine Änderung der Mikroarchitektur und der äußeren Form des Knochens folgt“

(22,23). Heute verstehen wir unter dem Utah Paradigma (23), weiterentwickelt 1995 durch Harold Frost (26), dass die mechanische Belastung das entscheidende Regulativ des muskulo-skelettalen Systems darstellt und, dass das „Remodelling“ als maßgeblicher biologischer Regulationsprozess die Knochenadaptation an wechselnde Belastungen vermittelt, wobei eher dynamische als statische Kräfte eine Veränderung bewirken und Knochenzellen sowohl durch zu hohe Belastung wie auch durch Minderbeanspruchung eher resorbiert als stimuliert werden (26,89). Entscheidend ist dabei aber nicht die Änderung der Materialzusammensetzung, sondern die Änderungen des Aufbaus und der Geometrie der Knochenstruktur. Da die Geometrie der mechanischen Beanspruchung folgt, ändert sich bei Minderbeanspruchung zunächst die Geometrie, insbesondere die Dicke der Kortikalis, und bedingt dadurch sekundär die Belastbarkeit für extern einwirkende Kräfte. Dennoch sind die beteiligten Prozesse bis heute in unterschiedlichen Untersuchungen kontrovers beurteilt worden (57,63,74), letztlich nicht vollständig verstanden und erklärt. Die derzeit bekannten Beziehungen und die nichtmechanischen Zusammenhänge sind in Abb. 2. schematisch dargestellt und in letzter Zeit durch viele Studien zum Thema Muskelphysiologie, Immobilisation und Knochenanpassung belegt worden (22,76,78, 89). Unmittelbar aus dieser Darstellung ergibt sich auch die Tatsache, dass das Stützgewebe und insbesondere der Knochen nicht isoliert betrachtet, sondern nur in Verbindung mit den anderen beteiligten Faktoren, vor allem der Muskulatur, beurteilt werden kann (26).

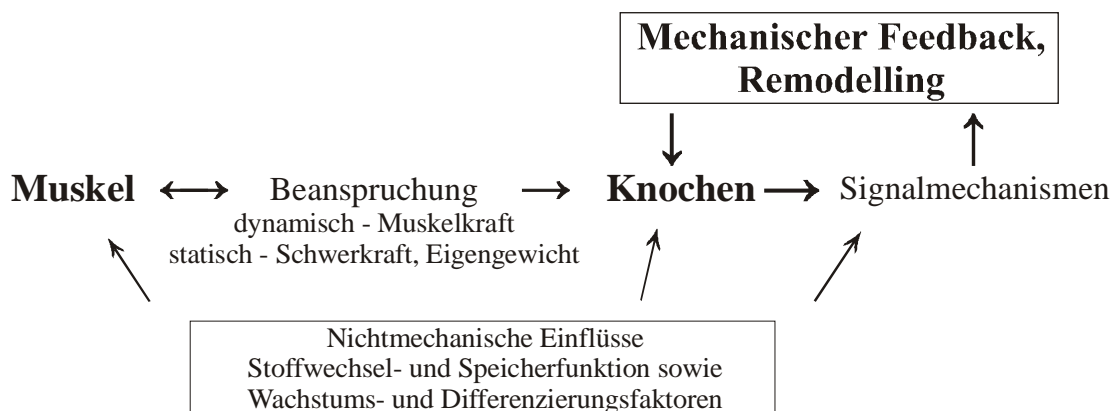


Abb. 2: Einflussfaktoren auf das Skelettsystem

Zusammengefasst wird also ein gewisser Bereich der Knochenmasse genetisch vorgegeben. Wichtigster Einflussfaktor ist aber die Muskelkraft, was man z.B. daran sieht, dass bei Immobilisierung innerhalb kürzester Zeit bis zu 40 % der Knochenmasse verloren werden können (22,76), was weit über die genetische Varianz hinausgeht. Weiterhin modulierend auf die Muskelkraft selbst, aber auch ihre Wirkung am Knochen sind Hormone, Medikamente und Zytokine etc., und natürlich müssen auch ausreichend Substrate für alle genannten Prozesse über die Ernährung zugeführt werden.

1.3 „JIA“ und der Einfluss auf das Skelettsystem

Insbesondere in der Pädiatrie bereitet der Begriff „Rheuma“ Probleme, da es hier in den letzten Jahren, auch aufgrund der unbekanntenen Ätiologie, unterschiedliche Klassifikationsansätze gab. Diese unterschiedlichen Klassifikationen (11) wurden 1997 von der International League of Associations of Rheumatologist unter dem Begriff der „juvenilen-idiopathischen Arthritis“, im Folgenden JIA genannt, zusammengefasst um einheitliche Diagnosekriterien zu ermöglichen und die Begriffe der „juvenil-chronischen“ und „juvenil-rheumatischen Arthritis“ zu ersetzen. Diese neue Klassifikation wurde unter dem Begriff der Durban-Klassifikation (64) veröffentlicht.

1.3.1 Klassifikation der JIA

Bei der JIA steht die klinische Diagnose Arthritis im Vordergrund, wobei die Erkrankung vor dem 16. Lebensjahr auftreten muss, die Dauer der Erkrankung mindestens 6 Wochen beträgt und keine Ursache im Sinne einer reaktiven Arthritis erkennbar ist (13). Die klinische Diagnose Arthritis wird gestellt, wenn ohne vorangehendes Trauma an einem Gelenk eine Schwellung oder ein Erguss besteht oder mindestens zwei der Kriterien in Bezug auf Bewegungseinschränkung, Bewegungsschmerz, Druckschmerzhaftigkeit oder Überwärmung vorliegen (38). Nach dem klinischem Verlauf werden die Patienten

nach etwa 6 Monaten verschiedenen Untergruppen zugeordnet, was einerseits klinisch-therapeutische und andererseits auch prognostische Relevanz hat (64).

Die im Folgenden beschriebenen Untergruppen (13) unterscheiden JIA mit oligo-arthritischem Verlauf, wenn vier oder weniger Gelenke arthritisch befallen sind, von polyarthritischem Verlauf bei fünf oder mehr Gelenken und die systemische Verlaufsform, auch Morbus Still genannt, die einerseits durch Arthritis (9) und intermittierendes Fieber über 39°C und zusätzlich durch ein makulopapulöses Exanthem, Polyserositis, Hepatosplenomegalie oder Lymphadenopathie charakterisiert ist. Neben diesen zum großen Teil klinischen Beurteilungen können danach mit Hilfe laborchemischer Zusatzuntersuchungen weitere Unterteilungen vorgenommen werden.

Bei den Polyarthritiden wird so zwischen den Rheumafaktor, RF genannt, positiven und negativen Formen unterschieden. Die RF-positive Untergruppe zeigt hierbei Ähnlichkeiten zur rheumatoiden Arthritis des Erwachsenenalters und hat eine deutlich schlechtere Prognose als die RF-negative Arthritis (64). Eine weitere wichtige Unterform der JIA ist die Spondylarthropathie (30), nach der Durban Klassifikation zu der „enthesis related arthritis“ zählend, mit entzündlichem Befall von lumbaler Wirbelsäule und Sakroiliakalgelenken, sowie Entzündungen von Sehnen und Bändern an Knochenansatzpunkten (Enthesiopathien). Die juvenile Spondylarthropathie weist meist einen oligoartikulären Gelenkbefall auf, die Patienten sind häufig HLA-B27 positiv (30). Die Diagnose Psoriasis-Arthritis, als Kontaktstelle zu den akut infektiösen, reaktiven oder postinfektiösen Arthritiden, wird gestellt, wenn zur Arthritis eine Dactylitis, Tüpfelnägel oder eine positive psoriatische Familienanamnese hinzukommen (38). Auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten gemäß der Durban-Klassifikation beurteilt und den jeweiligen Untergruppen zugeordnet.

Dass neben der klinischen Arthritis im Bereich der Gelenke auch der Knochen zumindest an der betroffenen Extremität pathologische Eigenschaften aufweist und somit direkt oder indirekt mitbetroffen sein kann, ist in den vergangenen Jahren mehrfach beschrieben worden (43). Bereits 1865 beschrieb Barewell osteoporotische Veränderungen sowohl in der Nähe des befallenen Gelenks (periartikulär) als auch generalisiert (3,14,73). Bei JIA

konnten insbesondere Veränderungen wie erhöhtes Frakturrisiko, verminderte „Knochendichte“ und Verschiebungen im Knochenstoffwechsel aufgezeigt werden (5,10,19,55,63). Als Ursache wurden in Anlehnung an die in 1.2.4 beschriebenen Stoffwechselbesonderheiten und Einflussfaktoren auf das Skelettsystem eine größere Anzahl von kausalen Faktoren wie der lokale und systemische Einfluss von Zytokinen (12), der Einfluss von Medikamenten (insbesondere Kortikosteroide (32, 51)) sowie Inaktivität aufgrund von Schmerzhaftigkeit oder Funktionseinschränkung diskutiert (42,45). Da die klinischen Marker für Knochenaufbau stärker verringert sind als die Marker für Knochenresorption erhöht sind, scheint ein gestörter Stoffwechsel mit einer im Vergleich zur Resorption verminderten Knochenneubildung der hauptsächliche pathophysiologische Faktor für die Knochenauffälligkeiten bei JIA zu sein (14). Dies wurde durch mehrere Studien, wie die Untersuchungen von Pepmueller et al. (63), die bei Kindern mit JIA eine stärkere Verringerung der „bone mineral density“ (BMD) am Radius als an Wirbelkörpern fanden oder weitere Untersuchungen (79), die bei Kindern mit JIA eine schwächere Zunahme der BMD als bei Gesunden feststellten wenn sie in die Pubertät kamen, nahe gelegt. Letztlich fehlt allerdings bis daher die zu Grunde liegende Erklärung. Außerdem ist die Krankheitsaktivität selbst eine wichtige Einflussgröße, die in den genannten Studien nur beiläufig betrachtet wurde.

Es scheint, dass Kinder mit der polyartikulären Verlaufsform eine stärkere Erniedrigung der mit „dual energy x-ray absorptionmetry“ (DEXA) gemessenen „bone mineral density“ (BMD) sowohl an der Wirbelsäule als auch den Extremitäten aufweisen als Kinder mit der oligoartikulären Form (63). Allerdings konnte in allen durchgeführten Untersuchungen auch hier der letztlich führende Mechanismus der zu den gefunden Pathologien führt nicht abschließend geklärt werden. Im Gegenteil kamen auch einige Studien, unter anderem Brik et al. (9), zu dem Ergebnis, dass die Erkrankung nur dann Knochenstoffwechselstörungen aufweist, wenn bestimmte Medikamente, insbesondere Kortikosteroide, über einen längeren Zeitraum eingesetzt werden (19) und die Erkrankung selbst nicht zu Stoffwechselfathologien führt. Ebenso gibt es

Hinweise, dass die Wirkung der eingesetzten Medikamente nicht gleichstark auf die Stamm- und die Extremitätenknochen wirkt (79).

Zum großen Teil wird dies auf die verwendeten Untersuchungsmethoden, insbesondere auf die unterschiedlichen Methoden der Knochendichtemessung, zurückgeführt (21,46,74). So wurden die meisten Untersuchungen mit der in 1.4 noch zu beschreibenden „dual x-ray absorptiometry-Methode“ (DEXA) durchgeführt (27). Dabei wird der 3-dimensionale Knochen in einem 2-dimensionalen Verfahren untersucht, und somit die Knochendichte eher als Stoffanteil pro cm^2 denn als wahre Dichte in g/cm^3 dargestellt. Dagegen wurden bis jetzt nur wenigen Untersuchungen mit der „peripher-quantitativen Computertomographie“ (pQCT) durchgeführt (74).

Außerdem ist noch zu bedenken, dass nicht nur die Krankheit selbst (5,10), sondern auch die eingesetzten Medikamente nicht nur auf den Knochenstoffwechsel Einfluss nehmen, sondern auch allein zu veränderten biometrischen Daten wie Größe, Gewicht oder Pubertätsbeginn führen können (32). Da diese Veränderungen wiederum für sich genommen zu auffälligen Messwerten in Bezug auf z.B. Knochenfläche, -dichte und Knochenaufbau führen können, ist es unumgänglich solche Parameter bei der Beurteilung des Skelettsystems von Kindern mit rheumatischen Erkrankungen heran zu ziehen. Es ist daher von größter Bedeutung all diese Parameter zu beobachten, zunächst für sich allein aber in einem zweiten Schritt auch in Verbindung zueinander zu werten, um eine verlässliche Aussage über die Beteiligung des Skelettsystems bei JIA machen zu können.

1.3.2 Osteoporose bei JIA ?

Abschließend soll noch der Begriff der Osteoporose beleuchtet werden. Ähnlich dem Begriff „Rheuma“ wird der Begriff der „Osteoporose“ als Erkrankung zunächst dem Erwachsenenalter zugeordnet. Dass diese Erkrankung einerseits auch im Kindesalter auftreten oder andererseits durch Erkrankungen im Kindesalter für das Auftreten im Erwachsenenalter gleichsam prädisponieren kann (31,42) wird oft erst in zweiter Linie bedacht. Generell stellt

die Osteoporose eines der Hauptgesundheitsprobleme in unserer Gesellschaft dar, die nach allgemeinem Konsens der WHO als systemische Skeletterkrankung mit Verminderung der Knochenmasse und Veränderungen der Mikroarchitektur des Knochens gekennzeichnet ist (45,51). Dabei wird eine Abweichung von mindestens 2,5 Standardabweichungen im Vergleich zum Alterskollektiv als Diagnosekriterium gefordert (21,48). Diese Pathologien führen dann sekundär zu einer Erhöhung der Knochenbrüchigkeit und einer Zunahme des Frakturrisikos. Der Versuch diese Definition auf Erkrankungen im Kindesalter zu übertragen war bisher aufgrund fehlender Normgruppen und mangelnder Messerfahrungen sowie der nur schwer auf Kinder zu übertragende DEXA-Methoden sehr unzureichend (74). Vor allem die Übertragung der Berechnung mittels T-scores stellt dabei eines der wichtigsten Probleme dar. Auch ein im Erwachsenenbereich durchaus normales Fehlen eines Anstieges der Knochenparameter über die Zeit wäre beim wachsenden Individuum sicher pathologisch.

Dabei muss man zunächst beachten, dass die Osteoporose als eigenständige Erkrankung des Erwachsenenalters bei Kindern seltener auftritt und dann sehr häufig eher als Symptom eines pathologischen Zustandes denn als eigenständige Entität zu werten ist (45). Dabei kann die verminderte Knochenmasse Ausdruck einer primären Knochen-erkrankung sein, z.B. der Osteogenesis imperfecta oder der idiopathischen juvenilen Osteoporose, sekundär als Folge einer Erkrankung des muskulo-skelettalen Systems und seiner Einflussgrößen bestehen, z.B. endokrine oder gastrointestinale Störungen, oder nur scheinbar durch generalisiert aber proportional vermindertes Wachstum im Vergleich zum Alterskollektiv vorgetäuscht werden (38). Zudem wird die Beurteilung des verminderten Knochens dadurch erschwert, dass neben dem Einfluss der Erkrankung auch der Einfluss möglicher therapeutischer Methoden auf das muskulo-skelettale System nicht vernachlässigt werden kann. Dies soll exemplarisch anhand der Therapie mit Kortikosteroiden gezeigt werden.

1.3.3 Medikamentöse Einflüsse

Kortikosteroide werden üblicherweise aufgrund ihres immunsupprimierenden und entzündungshemmenden Effektes besonders bei schweren oder chronischen Verläufen eingesetzt (44). Letztendlich ist der Mechanismus, der zum nachgewiesenen Knochenverlust führt dabei nicht abschließend geklärt. Verschiedene Untersuchungen (42) konnten zeigen, dass innerhalb des Knochens der Verlust an Mineralgehalt im trabekulärem Knochen wegen seiner höheren metabolischen Aktivität sehr viel stärker ausgeprägt ist als im kortikalem Knochen (51). Eine Vielzahl von Prozessen ist dabei für die Entwicklung der Osteoporose verantwortlich. Zunächst sind der Eingriff in das Vitamin-D-System und die damit verbundene verringerte intestinale Kalziumresorption zu nennen. Dies und eine erhöhte Ausscheidung von Kalzium im Urin führen zu einem sekundärem Hyperparathyreoidismus. Ebenso wird in Knochenzellen die Sensitivität gegenüber Parathormon durch Kortikosteroide erhöht. Außerdem ist ein hemmender Effekt auf Zytokine und Mediatoren, wie z.B. Prostaglandin-E² sowie der Einfluss auf die Sekretion von Sexualhormonen beschrieben. Eine verringerte Konzentration von Testosteron bei Männern und Östrogenen bei Frauen führt dabei eher zu einer Osteoporose. Vor allem aber zeigten diese Studien eine sehr große Variabilität hinsichtlich der individuellen Reaktion auf Kortikosteroide (32).

Im Bereich der rheumatischen Erkrankungen sollte zudem bedacht werden, dass die Kortikosteroidgabe nicht nur den oben beschriebenen entzündungshemmenden Effekt, sondern damit verbunden auch einen schmerzlindernden Effekt besitzt, der sekundär wiederum zu einer höheren Aktivität der betroffenen Person führen kann. Damit wird also einer der wichtigsten Einflussfaktoren, nämlich die mechanische Beanspruchung des muskulo-skelettalen Systems, erhalten, was einerseits therapeutisch sinnvoll aber andererseits auch prognostisch wertvoll ist (15). Inwieweit Kortikosteroide bei Kindern mit JIA besonderen Einfluss auf das muskulo-skelettale System ausüben oder

inwieweit die mögliche Wachstumshemmung sekundär den Knochenstoffwechsel beeinflusst ist letztlich noch nicht geklärt (44).

Aufgrund der aufgezeigten vielfältigsten Einflussfaktoren auf das muskuloskelettale System in Verbindung mit der klinischen Beobachtung ist eine präzise Beurteilung des Knochens und der umgebenden Strukturen für die Einschätzung der krankheitsbedingten Veränderungen von entscheidender Bedeutung (14). Die Probleme der Diagnostik und die möglichen Untersuchungsverfahren werden dabei im Folgenden beschrieben.

1.4 „Knochendichte“ - Diagnostik am Skelettsystem

Um die klinischen Beobachtungen, die verminderte Knochenmasse und die veränderten geometrischen Parameter messtechnisch zu erfassen, im Verlauf chronischer Erkrankungen zu beobachten und um eine Osteopenie zu quantifizieren wurden und werden unterschiedlichste Methoden zur Diagnostik des Skelettsystems entwickelt (48,59). Diese sollten möglichst nicht invasiv, nicht belastend und einfach durchführbar sein und zudem reproduzierbar möglichst genaue Parameterbestimmungen erlauben. Dabei ist im Rahmen der Pädiatrie zunächst zu bedenken, dass alle im Folgenden beschriebenen Parameter wie Knochenfläche, Knochendichte, Knochenmasse und viele andere der individuellen Entwicklung unterliegen und sich im zeitlichen Verlauf sowohl absolut als auch im Verhältnis zueinander verändern (74). Dabei ist das Ziel einer suffizienten Messung der Knochenparametern nicht nur die Erfassung des Momentanzustandes sondern vor allem die Gewährleistung der normalen Entwicklung des muskulo-skelettalen Systems (61) während der Wachstumsperiode, insbesondere bei Kindern mit chronischen Erkrankungen.

Um die einzelnen Parameter des Knochens zu verstehen ist es essentiell den Knochen nicht isoliert zu betrachten, sondern, in Anlehnung an das oben beschriebene muskulo-skelettale System (26), die gesamte Muskel-Knochen-Einheit zu untersuchen, da vor allem die mechanischen Kräfte, die auf den Knochen einwirken, ein entscheidendes Regulativ für den Knochenaufbau und -stoffwechsel darstellen (22,79).

Deshalb sind für die Beschreibung vor allem des im Wachstum befindlichen Knochens neben den rein geometrischen Parametern die Muskelfläche, die Fläche des mineralisierten Knochens vor allem die Korikalisfläche und -dicke von entscheidender Bedeutung, da sie in besonderem Maß von der mechanischen Beanspruchung abhängig sind. Im Zentrum der Knochenuntersuchung steht daneben vor allem der Begriff der „Knochendichte“.

Der Dichtebegriff (46,48) wird dabei nahezu von allen verfügbaren Verfahren verwendet, stellt aber je nach Verfahren etwas völlig unterschiedliches dar. Bei der konventionellen Röntgenaufnahme und der single-photon-absorptionmetry (SPA), erstmals von Cameron und Sörensen 1963 eingeführt, wird der gesamte zu untersuchende Körper mit einer Energiedosis durchstrahlt und aufgrund der als linearen Abschwächung angenommenen Dichteverteilung beurteilt. Es liegt also eine „lineare Dichte“, „bone mineral content“ (BMC) genannt, vor (76). Bei im Verlauf gleichbleibendem Weichteilanteil kann so etwa ab einem Mineralgehaltverlust ab 30-50% eine Aussage über einen Knochenverlust gemacht werden (69).

Bei der vor allem aus der Diagnostik des Erwachsenenalters bekannte „dual energy x-ray absorptiometry“ (DEXA) wird die zu messende Region des Skeletts mit Röntgenstrahlung zweier verschiedener Wellenlängen bestrahlt. Die gemessene Absorption ist dabei zum Knochenmineralgehalt proportional (80). Die Abschwächung durch das Weichteilgewebe kann durch den Vergleich der zwei unterschiedlichen Röntgenstrahlen ermittelt werden. Das Ergebnis liefert also keine Information über die Dichte als Volumenparameter sondern eher eine Flächendichte, „bone mineral density“ (BMD) in g/cm^2 (21). Die mit diesem Verfahren gemessene Dichte nimmt also mit der Dicke der untersuchten Knochens zu (46,80). Die unterschiedlichen Anteile des Knochens Knochenfläche, Markfläche und Muskelfläche können genauso wie die geometrischen Parameter und die unterschiedlichen Knochenanteilen, kortikal und trabekulär, nicht voneinander getrennt beurteilt werden, was vor allem im Wachstumsalter wichtig erscheint. Deshalb wurden die Ergebnisse der mit dieser Methode durchgeführten Untersuchungen in Frage gestellt, da außerdem keine Schwellen- und Vergleichswerte vorliegen (74). Auch die in letzter Zeit

aufgekommene Meßmethode mit Hilfe von Ultraschallwellen, die aufgrund ihrer Strahlenfreiheit breite Verwendung findet, kann diese Informationslücke hinsichtlich der Geometrie nicht ausreichend schließen (20,28,29,68).

Informationen über den tatsächlichen Zustand und eine wirklichkeitsgetreue 3-dimensionale Darstellung des Knochens, seiner Anteile und der umgebenden Weichteile kann nur ein Schnittbildverfahren wie die Computertomographie liefern. Dabei unterscheidet man die „quantitative Computertomographie“ (QCT) (65,80), bei der ein Röntgenstrahl um einen zu messenden Querschnitt, am ehesten die Wirbelsäule rotiert, und die am Arm oder Bein mögliche „periphere quantitative Computertomographie“ (pQCT), die sich aufgrund der schnellen und unkomplizierten Durchführung zunehmend etabliert (71). Durch diese spezialisierte pQCT (16) können volumetrische Messungen durchgeführt und die wahre volumetrische Knochendichte in g/cm^3 bestimmt werden. Es kann auch zwischen kortikalen und trabekulären Knochenanteilen unterschieden werden. Sowohl die Knochen- als auch die Weichteilgeometrie kann vermessen werden. Insbesondere die Muskelquerschnittsfläche, „cross sectional area“ (CSA), als Einflussfaktor der Muskel-Knochen-Einheit kann bestimmt werden (65,69). Die Belastung durch Röntgenstrahlung kann bei der pQCT mit $<0,2 \mu\text{Sv}$ im Vergleich zur QCT als gering betrachtet werden. Abschließend kann aufgrund der tatsächlichen volumetrischen Knochendichte eine suffiziente Aussage über eine möglichen Osteoporose, als Änderung der Knochendichte, getroffen werden (16). In mehreren Studien konnten neben der Durchführbarkeit auch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gezeigt werden (10,47,61). Messungenauigkeiten können bei diesem Verfahren durch den so genannten partiellen Volumeneffekt entstehen, d.h. je nach Größe der Bildpunkte wird der Knochen an Grenzflächen zwischen verschiedenen Gewebearten bestimmten Materialanteilen zugerechnet, das heißt die tatsächliche Knochenfläche wird zu groß oder zu klein bestimmt. Allerdings lässt sich dieser Effekt mit Hilfe der gewählten Parametern meßtechnisch minimieren (47).

In der vorliegenden Studie wurde die pQCT eingesetzt, da neben der Beurteilung der Knochendichte vor allem die assoziierten Parameter, Muskel etc. betrachtet werden sollten um eine Aussage über die funktionelle Muskel-

Knochen-Einheit beim wachsenden Individuum machen zu können. Zur Beurteilung wurden die veröffentlichten Referenzdaten gesunder Alterskollektive verwendet (59,60).

Zusammenfassend stellt die Diagnostik am Skelettsystem, insbesondere am wachsenden Individuum, eine über die Bestimmung der Knochendichte hinausgehende Untersuchung dar. Besonders der Parameter Knochendichte, als Hinweis für eine mögliche Osteoporose, liefert je nach angewendetem Verfahren unterschiedliche Werte. Um eine Aussage über die tatsächlichen volumetrischen Verhältnisse machen zu können ist eine 3-dimensionale Darstellung notwendig. Außerdem ist die Untersuchung der geometrischen Parameter und der Muskel- und Weichteilgewebe von entscheidender Bedeutung für die Beurteilung der funktionellen Muskel-Knochen-Einheit.

1.5 Experimentelles Modell anhand von kollagen-induzierter Arthritis

Wie in 1.2 und 1.3 gezeigt ist der Knochen bei Kindern mit JIA sowohl mit als auch ohne Therapie einer nur schwer zu begrenzenden Anzahl von Einflüssen ausgesetzt (43), so dass die entscheidenden pathophysiologischen Vorgänge nur schwer zu isolieren sind. Zudem erstreckt sich der zeitliche Verlauf der Erkrankung auf mehrere Jahre, so dass auch hier Vorgänge und vor allem Entwicklungen am Knochen nur schwer zu beurteilen sind. Für die Beurteilung der Knochenveränderungen wäre also ein Modell interessant, an dem die entzündlichen Veränderungen möglichst gleichförmig und in relativ kurzer Zeit eintreten, messbar und beurteilbar sein sollten. Zudem muss dieses Modell möglichst große pathogenetische und morphologische Ähnlichkeit zur humanen Erkrankung aufweisen. Ein solches Modell konnte in der kollagen-induzierten Arthritis gefunden werden (4,41) und wird schon länger zum Verständnis der pathogenetischen Abläufe sowohl der Immunreaktion und der lokalen Abläufe am muskulo-skelettalen System als auch in der pharmakologischen Forschung eingesetzt.

Zuerst durch David Trentham im Jahre 1977 beschrieben (85), der nach Immunisation mit Typ-II-Kollagen eine akut entzündliche Arthritis bei Ratten

nachweisen konnte, wurde das Prinzip später, 1980 durch Courtenay, auf Mäuse und im Verlauf dann auch auf weitere Primaten übertragen (18). Wichtige Erkenntnisse der Pathogenese entzündlicher Arthritiden, die hier nur kurz angedeutet werden sollen, sind Erkenntnisse über das physiologische Vorliegen von autoreaktiven, kollagen-II-spezifischen T- und B-Zellen (8,56), die in variabler Zahl vorliegen (35), innerhalb der normalen Reifung der Abwehrzellen entstehen und in gewissem Maße nicht durch die Zellselektion eliminiert werden. Eine Immunantwort kann durch gezielte Provokation dieser Zellen exogen getriggert werden und hat eine, der humanen Erkrankung ähnliche, Entzündung an Knochen- und Bindegewebe unter Einbeziehung von Makrophagen und dendritischen Zellen zur Folge (37,81). Die Entwicklung und die Lokalisation der Entzündung ist außerdem von verschiedenen Einflussfaktoren, insbesondere von der Exprimierung molekularer Epitope und bestimmter MHC-Komplexe, im Fall der Arthritis sind dies unter anderem Knorpel- und Matrixstrukturen, abhängig (36). Aufbauend darauf erkannte man, dass die Reaktion auf heterogene Kollagenarten abhängig von der genetischer Ausgangslage, beispielhaft seien die Untersuchungen an immundefizienten Tieren genannt, individuell unterschiedlich ausfällt (87). Allerdings stellt die kollageninduzierte Arthritis nur einen Weg zum Verständnis der Arthritis dar, allerdings einen, der die oben geforderten Bedingungen erfüllt und somit eine gezielte Induktion und Untersuchung der Arthritis zulässt.

Eine sehr gut etablierte Möglichkeit innerhalb der Forschung stellt die Arthritisinduktion durch bovines Kollagen II bei DBA/1J-Mäusen dar (56,82). Hierbei entwickeln die Mäuse in nahezu 100% nach Injektion von Kollagen II innerhalb von 2-5 Wochen eine akut-polyarthritische Gelenkentzündung, welche sich normalerweise nicht symmetrisch ausbreitet, und in unterschiedlicher Weise Gelenke und Bindegewebe betreffen kann, wobei aber die Gelenkbeteiligung sehr stark im Vordergrund steht (39).

Im Vergleich zur rheumatoiden und zur juvenil idiopathischen Arthritis beim Menschen läuft diese Entzündung in einem eng begrenzten Zeitraum ab und zeigt zudem einen einheitliche Verlauf, beginnend mit einer Rötung und Schwellungen des Gelenkes, welche von Bewegungseinschränkungen gefolgt

wird, und in einer „ausgebrannten“ Entzündung mit Versteifung und Ankylose endet (49). Im Gegensatz zur humanen Erkrankung durchläuft die Arthritis meist alle Stadien der Erkrankung bis hin zur Ankylose und dem knöchernen Gelenkdurchbau (84).

Um neben den immunologischen Vorgänge der Arthritis auch die Veränderungen in Bezug auf die Struktur und Geometrie der Knochen sowohl der arthritische Gelenke als auch möglicher systemischer Auswirkungen zu verstehen, wurden und werden zunehmend auch Untersuchungen des Knochen mithilfe verschiedenster Knochenmessverfahren durchgeführt (2), die andeuten, dass ähnlich der humanen Erkrankung der physiologische Knochenab- und -aufbau durch die Arthritis gestört wird und sich zudem die geometrischen Gegebenheiten, möglicherweise durch eine Minderbeanspruchung durch den Muskelapparat, ändern. Allerdings zeigten diese Studien auch, dass die Vorgänge auf der immunologischen Seite wie auch die Veränderungen am muskulo-skelettalen System letztlich nicht geklärt sind.

Im Rahmen der Untersuchung von Kindern mit JIA sollte die Möglichkeit einer Untersuchung am Tiermodell dennoch nicht ungenutzt bleiben, zudem nach Rücksprache mit der Firma Stratec in Pforzheim ein Gerät zur Verfügung gestellt werden konnte, mit dem hochauflösende pQCT-Messungen an der Tibia der Maus vorgenommen werden konnten. Um die modellhaften Vorgänge am Muskelbindegewebe genauer zu verstehen, und auch um diese auf die Studie mit JIA-Kindern zu übertragen, wurde die Untersuchung des Tiermodells in zwei Abschnitte aufgeteilt.

Zunächst sollte in einer Pilotstudie mit Hilfe einer kleinen Gruppe von Versuchstieren untersucht werden, ob die in der Literatur beschriebenen muskulo-skelettalen Veränderungen im Rahmen der entzündlichen Arthritis auch mit computertomographischen Messungen nachgewiesen werden können. Der Versuchsablauf sowie die Durchführung der einzelnen Messungen sollte optimiert, und die Messpunkte, anhand derer Veränderungen reproduzierbar und für die einzelnen Knochen und Bindegewebeanteile getrennt beurteilt werden können, aufgefunden werden.

Ziel der Hauptstudie mit 20 Versuchstieren, deren Ergebnisse hier dargestellt werden sollen, war es, Erkenntnisse über die Vorgänge im Rahmen der Arthritis zu sammeln, solche Veränderungen gesondert für die einzelnen Komponenten, Knochen und Muskeln, zu betrachten, möglichst lokale von systemischen Veränderungen zu trennen und diese Erkenntnisse modellhaft auf die Studie mit JIA-Kindern zu übertragen.

1.6 Ziele der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung an Kindern mit JIA war zunächst ein besseres Verständnis der Vorgänge am muskulo-skelettalem System in Zusammenhang mit der Erkrankung zu gewinnen. Vor allem die Vorgänge an den unterschiedlichen Einflussgrößen und Kompartimenten Knochen und Muskeln und deren Zusammenspiel ist bis jetzt nicht abschließend geklärt. Zudem stand mit der pQCT ein Verfahren zu Verfügung, welches neben der Knochendichtemessung auch eine differenzierte Analyse der einzelnen Knochen- und Weichteilanteile zuließ. Neben der Knochendichte stand dabei vor allem die Knochengeometrie und die Muskulatur im Vordergrund.

In einem zweiten Schritt sollte untersucht werden, ob es sich bei den Veränderungen um primäre Veränderungen im Rahmen der Erkrankung am Knochen handelt, ob die schon in der Literatur beschriebenen Pathologien sekundäre Folge der Affektion der Muskel-Knochen-Einheit darstellen oder ob es sich um Mischeffekte handelt.

Über diese Analyse hinaus sollte herausgefunden werden, ob die Pathologien lokale Effekte am betroffenen Gelenk oder generalisierte Effekte im Rahmen der Grunderkrankung oder der medikamentösen Therapie darstellen.

Um diese Untersuchung auch anhand eines erprobten Tiermodells nachvollziehen zu können wurde abschließend eine Versuchsreihe mit kollagen-induzierter Arthritis bei Mäusen durchgeführt, deren Besonderheiten bereits in Kapitel 1.5 dargestellt sind.

2. Material und Methoden

2.1 Studie zur juvenilen-idiopathischen Arthritis

Die Untersuchung der muskulo-skelettalen Veränderungen bei Kindern mit JIA wurde an der Kinderklinik der Universität Tübingen im Zeitraum von 2000 - 2003 als Querschnittsstudie durchgeführt. Vor Beginn der Untersuchung lag ein positives Votum der Ethikkommission vor. Zudem wurde vor Beginn der Untersuchung und vor jedem einzelnen Untersuchungstermin das Einverständnis der Eltern und Patienten, respektive bei volljährigen Patienten nur das der Patienten, eingeholt.

Alle Patienten wurden in der rheumatologischen Ambulanz der Kinderklinik im Rahmen der regulären Behandlung betreut und regelmäßig untersucht. Innerhalb dieser Vorstellung in der Rheumaambulanz wurde die Erkrankung, insbesondere die Arthritis bewertet sowie biometrische Daten, Größe und Gewicht bestimmt. Danach wurden in einem gesonderten Labor die computertomographischen Messungen und die Bestimmung der Handkraft durchgeführt. Letztere Untersuchungen wurden alle von dem Doktoranden durchgeführt und ausgewertet.

2.1.1 Patienten

Insgesamt wurden 92 Kinder der Rheumaambulanz der Universitäts-Kinderklinik Tübingen untersucht. Davon litten 57 Patienten an JIA, welche nach den neuen Durban-Kriterien (64) diagnostiziert wurde. Innerhalb der JIA-Gruppe zeigten 27 Patienten eine oligoartikuläre, 20 eine polyartikuläre und 10 Patienten eine systemische Verlaufsform.

Außerdem wurden 8 Patienten mit klinisch fassbarer Arthritis ohne Diagnose JIA untersucht. Eine weitere Untergruppen, insbesondere zur Untersuchung der muskulo-skelettalen Einheit, bildeten 14 Patienten mit diagnostizierter Muskeldystrophie Duchenne. Schließlich wurden 13 Patienten mit unterschiedlichen

systemischen Erkrankungen untersucht, die zum Untersuchungszeitpunkt und über einen längeren Zeitraum (länger als 6 Wochen) vor Untersuchung systemisch mit Glukokortikoiden behandelt wurden. Die genaue Diagnosenverteilung und damit auch die Einteilung in die unterschiedlichen Gruppen der Studie zeigt Tab. 1.

Untergruppe (n=Anzahl der Patienten)	Diagnose	Anzahl
JIA (57)	oligoartikulär	27
	polyartikulär	20
	systemisch	10
Arthritis ohne JIA (8)	reaktive Arthritis	5
	Psoriasisarthritis	2
	unklare Genese	1
Duchenne (14)	Duchenne-Muskeldystrophie	14
Systemische Erkrankungen (13)	Spondylarthropathie	3
	Uveitis	3
	Dermatomyositis	2
	syst. Lupus erythematodes	2
	Morbus Behcet	1
	Colitis ulcerosa	1
	Osteoid-Osteom	1

Tab. 1.: Diagnosen der Patienten

In der Gruppe JIA zeigten alle Patienten mit oligo- und polyartikulärem Verlauf zum Untersuchungszeitpunkt eine aktive Arthritis mit den klassischen klinischen Symptomen sowie laborchemischer Entzündungskonstellation. Bei den Patienten mit systemischer Form lag bei 7 von 10 Patienten eine aktive Arthritis vor, wobei die 3 verbleibenden Patienten eine BSG- und CRP-Erhöhung aufwiesen, unter immunsuppressiver Medikation standen und somit ebenfalls Krankheitsaktivität zeigten. Die Patienten mit Arthritis ohne Diagnose JIA hatten zum Untersuchungszeitpunkt ebenfalls alle eine aktive Arthritis. Dahingegen zeigten kein Patient mit Duchenne'scher Muskeldystrophie oder innerhalb der Gruppe mit systemischen Erkrankungen eine Arthritis. Die genauen Daten zum Arthritisbefall werden im Ergebnisteil, Kapitel 3, dargestellt.

Neben den biometrischen Daten Alter, Größe und Gewicht, wobei die Studien von Prader und Cole als Referenzdaten zu Grunde gelegt wurden, wurde der Pubertätsstatus festgestellt. Dabei wurde bei Mädchen die Brustentwicklung, bei Jungen die Hodenentwicklung beurteilt und gemäß den Kriterien von Tanner (83) eingeteilt. Ein verspäteter Pubertätsbeginn wurde diagnostiziert, wenn bei Mädchen mit 12 Jahren und bei Jungen mit 14 Jahren das Tannerstadium 2 noch nicht erreicht war. Auch diese Ergebnisse werden im Ergebnisteil dargestellt.

Die medikamentöse Behandlung der jeweiligen Erkrankung wurde durch die Studie nicht beeinflusst, als bedeutender Einflussfaktor aber dokumentiert und in Kapitel 3 dieser Untersuchung ausgewertet. Die Medikation der Patientengruppe mit JIA ist in Tab. 2 dargestellt, wobei unter sonstige Medikamente Einzeltherapien mit Azathioprin, Cyclosporin und Sulfosalazin aufgeführt und Dosisangaben in mg/kg Körpergewicht dargestellt wurden.

Diagnose		NSAID	systemisch Steroide	MTX	(Hydroxy-)/ Chloroquin	sonstige
JIA	oligo	14	3	5	2	3
	poly	10	5	11	1	2
	syst.	2	8	4	0	1
tägl. Dosis (median ± SD)		13,78mg ± 4,35	0,31mg ± 0,19	0,25mg ± 0,18	3,6mg ± 1,34	

Tab. 2: Medikation der Patientengruppe JIA

Einzelheiten in Bezug auf die Therapie mit Glucocorticoiden, welche im Ergebnisteil genauer untersucht werden, sind in Tab. 3 dargestellt.

Diagnose	systemisch Steroide	Dauer der Therapie (in Monaten)	kumulative Dosis mg/kg	tägl. Dosis mg/kg
JIA	16	17,5 ± 20,52	144,55 ± 133,15	0,31 ± 0,19

Tab. 3: Medikation mit Glukokortikoiden

Die medikamentöse Therapie der anderen Untergruppen dieser Arbeit sind in Tab. 4 dargestellt, wobei die Tabelle analog zur Tab. 2 aufgebaut ist und die genauen Daten zur Glukokortikoid-Therapie der Patienten mit systemischen Erkrankungen in Tab. 5 dargestellt sind.

Diagnose	NSAID	systemisch Steroide	MTX	(Hydroxy-)/ Chloroquin	sonstige
Arthritis ohne JIA	3	0	0	0	2
tägl. Dosis (median±SD)	5,8mg ± 4,14	0mg	0mg	0mg	
syst. Erkrankung	5	13	4	1	2
tägl. Dosis (median±SD)	11,67mg ± 5,75	0,33mg ± 0,32	0,19mg ± 0,21	3,9mg ± 2,70	
Duchenne	1	0	0	0	0
tägl. Dosis (median±SD)	12,5mg	0mg	0mg	0mg	
musk. Erkrankung	1	0	0	0	0
tägl. Dosis (median±SD)	9,75mg	0mg	0mg	0mg	

Tab. 4: Medikation der Patientengruppen ohne JIA

Diagnose	systemisch Steroide	Dauer der Therapie (in Monaten)	kumulative Dosis mg/kg	tägl. Dosis mg/kg
syst. Erkrankungen	13	10,5 ± 10,29	81,48 ± 99,79	0,33 ± 0,32

Tab. 5: Medikation mit Glukokortikoiden in der Gruppe syst. Erkrankungen

Die Patienten wurden vor Aufnahme in die Studie aufgrund der kinderärztlichen Untersuchung und der Diagnose der jeweiligen Untergruppe zugeteilt. Auch hierbei wurde vor der Untersuchung das Einverständnis der Eltern und Patienten, respektive bei volljährigen Patienten nur das der Patienten, eingeholt.

2.1.2 Computertomographische Messung

Die computertomographischen Messungen wurden in peripher quantitativer Technik mit einem XCT-2000 Scanner der Firma Stratec (Pforzheim, Germany) durchgeführt. Dieses Gerät misst die Absorption der Röntgenstrahlung durch das Messobjekt und erstellt daraus ein Querschnitts-Absorptionsprofil. Jedem Punkt innerhalb dieses Querschnittsbildes, das aus 180 Einzelwinkeln bestimmt wird, wird ein bestimmter Schwächungskoeffizient zugeordnet. Durch Vergleich mit einem Phantom, welches eine Dichte analog der von Hydroxylapatit besitzt, können diese Schwächungskoeffizienten in Dichtewerte (in mg/cm^3) umgerechnet werden und somit Untersuchungen der tatsächlichen Dichte des Knochens, der Weichteilstrukturen, Muskel- und Fettgewebe sowie Aussagen zur Geometrie gemacht werden.

Das Gerät arbeitet dabei mit einer Strahlenquelle von 58 kV und emittiert eine schmalbandige Röntgenlinie bei 37 keV. Die Dosisleistung einer Messung ist kleiner $2\mu\text{Sv}$. Zur Qualitätssicherung wurde einmal in der Woche eine Kalibrierung mit dem mitgelieferten Standardphantom durchgeführt. Die in der Literatur und von der Firma Stratec geforderten Grenzwerte dieser Messung wurden zu jeder Zeit eingehalten.



Abb. 3: pQCT-Gerät der Firma Stratec XCT 2000

Bei den Kindern der Studie wurde am nicht-dominanten Arm gemessen. Bei Kindern, bei denen diese Entscheidung nicht getroffen werden konnte, wurde der linke Arm gemessen. Am Messarm wurde die Unterarmlänge vom Processus styloideus ulnae bis zum Olecranon gemessen.

Um die einzelnen Messpunkte reproduzierbar und standardisiert aufzufinden wurde zunächst ein sogenannter scout-view, ein Übersichtsbild des Handgelenksbereiches in Längsschnitttrichtung, angefertigt und die Referenzlinie der anschließenden Messung einerseits bei noch offener Wachstumsfuge an den distalsten Punkt der Wachstumsfuge und andererseits bei nicht mehr sichtbarer Wachstumsfuge an das ulnarseitige Knochenende des Radius gelegt. Die Messungen selbst wurden von dieser Referenzlinie ausgehend in proximaler Richtung bei 4 % und 65 % der Unterarmlänge durchgeführt. An jedem dieser Messpunkte wurde ein Querschnittsbild aus 180 Einzelbildern zusammengesetzt mit 2 mm Schichtdicke, einer voxel size von 0,4 mm und einer Translationsgeschwindigkeit von 15 mm/sec.

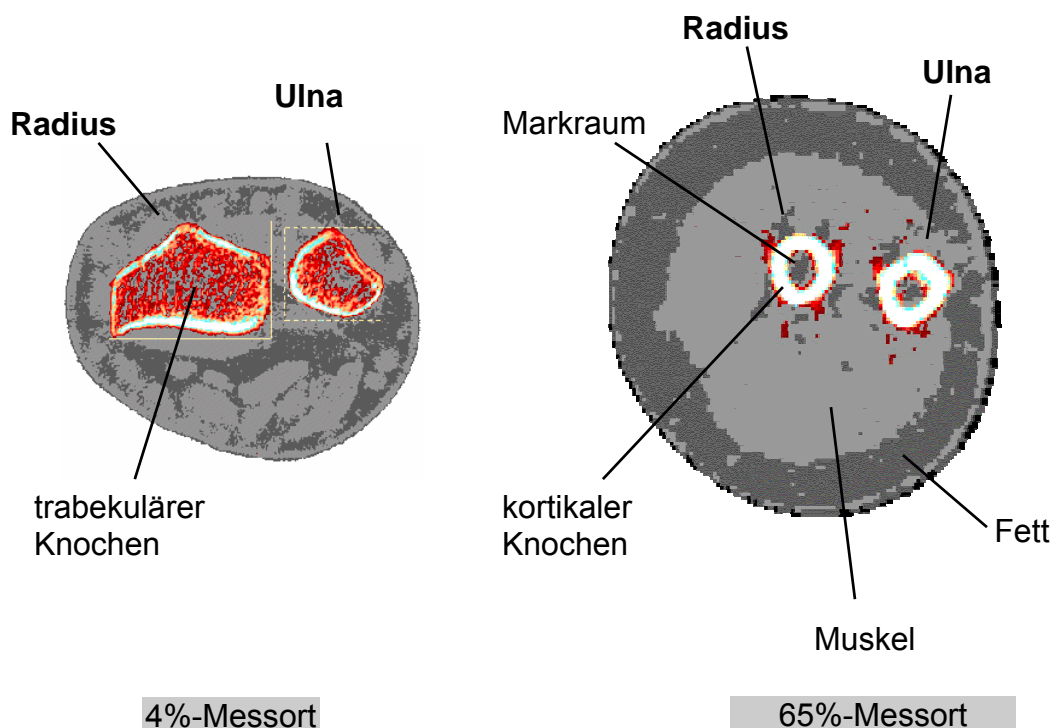


Abb. 4: pQCT-Querschnitte am Messort 4% und 65%

Zur Erstellung und Berechnung der einzelnen Messwerte stand die herstellereigene Softwareversion 5.40 B zur Verfügung, wobei der kortikale Knochen mit einem Schwellenwert von 710 mg/cm³ und der trabekuläre Knochen mit einem Schwellenwert von 280 mg/cm³ beurteilt wurden. Bereiche mit einer Dichte von 20 bis 80 mg/cm³ wurden als Muskel interpretiert. Die Wahl der Schwellenwerte sowie die Auswahl der Messpunkte und die Durchführung der Messung stimmten somit mit den von der Firma vorgegebenen und auch in der Literatur für die Normwerte verwendeten Parametern überein (59,60).

Am Messort 4 % proximal der Referenzlinie wurde die trabekuläre Dichte (trab. density) und Fläche gemessen. Der Messpunkt 65 % proximal der Referenzlinie dient zur Beurteilung des kortikalen Knochens, sowie der einzelnen Muskel- und Weichteilbereiche. Zunächst wurde die Gesamtfläche des Radius (bone CSA), die Summe aus Knochenanteil und Markraum, sowie die Muskel- (muscle CSA) und Fettfläche beurteilt. Innerhalb des Knochens wurde die kortikale Dichte (cort. density) und Fläche (cort. area) sowie die kortikale Dicke (cort. thickness) und die Markraumfläche (marrow area) beurteilt. Als weitere geometrische Parameter wurden Innen- und Aussendurchmesser des Radius gemessen. Zudem wurde der BMC als Wert der Knochenmasse in Gramm pro Millimeter Querschnittsfläche, vergleichbar der DEXA-Messmethode, und der polare Steifigkeitsindex SSI beurteilt, der unabhängig von einer Verdrehung des Armes ist. Die Software kalkuliert die Stabilität des Knochens in Bezug auf Biegung oder Verdrehung durch Kalkulation des „polar moment of inertia“. Dieser Wert setzt die Knochenfestigkeit in Beziehung zu den gemessenen Parametern und wird durch die folgende Formel berechnet.

$$SSI = \sum (d^2 \cdot A \cdot vBMD_{vox} / vBMD_{max}) / d_{max}$$

Hierbei steht „A“ für die Fläche eines voxels (0,4*0,4 mm = 0,16 mm²), „d“ für die Entfernung eines voxels vom Schwerpunkt des gemessenen Bereiches und „d_{max}“ für die maximale Entfernung eines voxels der gesamten kortikalen Fläche zum Schwerpunkt. „vBMD_{vox}“ bezeichnet die Dichte des voxels in g/cm³ und

„vBMDmax“ ist die maximale Knochendichte der menschlichen Kortikalis mit 1200 mg/cm^3 .

Alle diese Parameter wurden mit der herstellereigenen Software 5.40 B bearbeitet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel. Als Vergleichswerte dienten die in der DONALD-Studie (59) an einer vergleichbaren Population von 371 deutschen gesunden Personen im Alter von 6 bis 23 Jahren erhobenen Werte. Diese Werte wurden methodisch und von Geräteseite in der selben Weise gemessen und berechnet. Die Normwerte sind sowohl auf das Lebensalter des Patienten wie auch auf die Größe und somit auf das sogenannte Größenalter ermittelt worden. Somit wurde in dieser Studie sowohl eine Auswertung hinsichtlich der Größe als auch hinsichtlich des Alters der Patienten durchgeführt.

2.1.3 Handkraft

Um die Aussagekraft der pQCT-Messungen vor allem im Hinblick auf die Muskelfläche und die Beziehung von Muskel, einwirkender Kraft und den Knochenstrukturen, zu erweitern wurde die isometrische Handmuskelfraft des computertomographisch untersuchten Armes gemessen. Hierfür stand der hydraulische Handdynamometer JAMAR[®] der Firma Sammons Inc. (Preston, USA) zur Verfügung.



Abb. 5: Handkraftdynamometer JAMAR[®]

Die Handkraft wurde in der durch den Hersteller vorgegebenen Position ermittelt. In dieser Position hält der Proband das Ellenbogengelenk 90° gebeugt, den Unterarm und das Handgelenk in Neutral-Null-Stellung. Es wurden jeweils drei Versuche durchgeführt und der beste Wert dokumentiert. Zur Auswertung standen vom Hersteller in verschiedenen Studien ermittelte Normwerte zur Verfügung (52,53).

2.2 Experimentelles Modell anhand von kollagen-induzierte Arthritis

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde modellhaft bei DBA/1J-Mäusen mit bovinem Kollagen II eine entzündliche Arthritis induziert. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass diese Mäuse aufgrund der genetischen Ausgangslage immunologisch sehr stark auf eine Immunisierung mit bovinem Kollagen II reagieren (8,35,36,56).

Die transgenen männlichen DBA/1J-Bom-Mäusen (84) wurden über Jackson laboratory (USA) bezogen. Diese Versuchstiere werden nachdem sie selektiert im Reintierstall geboren werden, 400-600 Tage alt. Mit der 9. Lebenswoche sind die Tiere ausgewachsen und bleiben danach auch mit dem Körpergewicht nahezu konstant ($25,58 \pm 2,93$ Gramm), was für eine einflussfreie Beurteilung der Veränderungen am muskulo-skelettalen System wichtig erschien.

2.2.1 Versuchstiere

Die genetisch identischen Versuchstiere waren zu Beginn der Versuchsreihe 14 Wochen alt und wurden ununterbrochen innerhalb eines Reintierstall der Universität Tübingen versorgt. Die Messungen wurden ebenfalls in diesem Tierstall durchgeführt.

Zu Beginn der Versuches sowie alle 8 Tage wurde ein Score über die Krankheitsaktivität bei allen Tieren, auch bei der Kontrollgruppe, erhoben. Der Score berücksichtigte die sichtbaren entzündlichen Veränderungen für jede Extremität getrennt, wobei mit 0 Punkten keinerlei Auffälligkeiten, mit einem Punkt Rötung bzw. Schwellung, mit 2 Punkten deutliche entzündliche

Veränderungen und Befall mehrerer Gelenke und mit 3 Punkten Deformität und Ankylose bewertet wurden, und sich so ein maximaler Gesamtscore von 12 ergab. Zudem wurden alle 8 Tage die Dicke der distalen Extremitätengelenke mit einer geeichten Messzange gemessen und das Körpergewicht bestimmt und für die Gesamtbeurteilung herangezogen.

2.2.2 Arthritisinduktion und Studienaufbau

Die Induktion erfolgte mit 100 μ g bovinem Kollagen II s.c. am Tag 0. Am Tag 21 nach Induktion wurde ein Booster von 100 μ g i.p. verabreicht. Nach der Induktion zeigte sich bei 100% der Versuchstieren eine entzündliche Arthritis. Die Studie selbst wurde in zwei Abschnitten durchgeführt.

Zuerst wurde eine Pilotstudie mit 9 Tieren, 6 Versuchs- und 3 Kontrolltiere, durchgeführt. Ziel dieser Pilotstudie war es die Arthritisinduktion auf ihre Durchführbarkeit zu prüfen und das Verfahren zu optimieren. Die pQCT-Messungen und die Beurteilung der Arthritis wurden nach obigem System durchgeführt und die zu bestimmenden Parameter definiert.

Nach Beendigung und Auswertung dieses Versuchsabschnittes wurde die Hauptstudie als prospektive Längsschnittuntersuchung mit 20 DBA/1J-Tieren durchgeführt. Die Tiere wurden zufällig in zwei Gruppen zu je 10 Tieren aufgeteilt. Die Tiere wurden markiert, um sie zweifelsfrei identifizieren zu können. 5 Tage vor Induktion der Arthritis wurden die Tiere untersucht, gewogen und der erste Score erstellt. Danach wurde, also vor Induktion der Arthritis, die Basismessung durchgeführt. Am Tag 0 erfolgte die Induktion mit bovinem Kollagen II bei der Versuchsgruppe. Im Studienverlauf wurden am Tag 32/33, am Tag 62/63 und zu Versuchsende am Tag 100/101 eine CT-Messung durchgeführt. Aufgrund des zeitlich sehr ähnlichen Erkrankungsverlaufes sollte so die Arthritis ohne Induktion (Basismessung), zu Beginn der entzündlichen Veränderungen (Messung Tag 32/33), bei voller Ausprägung (Tag 62/63) sowie zu Versuchsende (Tag 100/101) mit Reparationsvorgängen und Durchbau der Gelenke (Ankylose) beurteilt werden.

Die Untersuchungen und pQCT-Messungen wurden in zufälliger Reihenfolge der einzelnen Mäuse nach einem vorher festgelegten Programm von einer Person durchgeführt.

2.2.3 Computertomographische Messung

Die CT-Messungen wurden mit hochauflösender peripher-quantitativer CT-Technik (μ Scope der Firma Stratec, Pforzheim) durchgeführt. Vor jedem Mess-tag wurde eine Kalibrierung mit einem mitgelieferten Standard-Phantom durchgeführt und die Ergebnisse mit der von der Firma vorgegebenen Qualitätsbereich abgeglichen.

Die Knochen- und Muskelparameter wurden an beiden Tibiae gemessen, wobei zunächst eine Pilotstudie mit den oben genannten Zielen, unter anderen zum Auffinden der geeignetsten Messpunkten am Knochen, durchgeführt wurde. Nach Auswertung dieser Studie wurde in der Hauptstudie als Basislinie der Messung im Bereich der früheren Wachstumsfuge die dickste Stelle der Tibia bestimmt. Von dieser Linie aus wurden 3 Schnittbilder angefertigt.

Im Schnitt 1, 0,4 mm distal der Basislinie, wurde der subchondraler Knochen gemessen und kortikale Dichte und Fläche ausgewertet. Der Schnitt 2, 0,8 mm proximal der Basislinie, diente zur Bestimmung der trabekulären Dichte und Fläche. Im Schnitt 3, 5,0 mm proximal der Basislinie, wurde die Gesamtfläche des Beines sowie die Knochenfläche der Tibia, die Muskelfläche, die kortikale Dichte, Dicke und Fläche sowie Außen- und Innendurchmesser der Tibia berechnet. Die einzelnen Messungen wurden mit einem voxel-size von 0,070 mm und einer Schichtdicke von 1 mm durchgeführt. Zur Auswertung stand die Softwareversion 5.40 B zur Verfügung, wobei der trabekuläre Knochen mit einem Schwellenwert von 214 mg/cm³ (innere Schwelle: 400mg/cm³) und der kortikale Knochen mit 570 mg/cm³ beurteilt wurde. Bereiche mit einer Dichte im Bereich von 20-60 mg/cm³ wurden als Muskel interpretiert. Diese Schwellenwerte differieren leicht mit denen der Untersuchung an JIA-Kindern. Nach Auswertung der Pilotstudie sowie nach Rücksprache mit der Firma Stratec zeigte

ich allerdings, dass die verwendeten Werte, auch technisch bedingt, besser für die Beurteilung der gewählten Parameter geeignet sind.

Um eine möglichst genaue Messung zu ermöglichen und Artefakte durch Bewegung zu minimieren wurden die Mäuse mit Hilfe einer Narkose während der etwa 45-minütigen Dauer der Messzeit ruhiggestellt. Zur Anwendung kamen Ketanest (100mg/KG) und Rompun® (5mg/KG). Die Narkose wurde intra-peritoneal verabreicht.

Die Auswertung erfolgte mit der geräteeigenen Softwareversion 5.40 B. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel. Da keine wissenschaftlich gesicherten Normdaten gefunden wurden, wurden die Parameterwerte als Absolutwerte miteinander verglichen und die Veränderungen absolut und prozentual ausgedrückt. Danach wurden in beiden Gruppen die Werte als Median-, Maximal- und Minimalwerte angegeben und verglichen. Zum Vergleich der Versuchsgruppe zur Kontrollgruppe wurden die Werte zusätzlich in Standardabweichung (SDS) berechnet und angegeben.

2.3 Auswertung und statistische Methoden

Die Auswertungen der einzelnen Messergebnisse erfolgten mit den herstellereigenen Programmen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel®. Die Werte wurden als Median, Maximalwert und Minimalwert angegeben. Die Standardabweichungen SDS wurden mit der Referenzpopulation verglichen und sowohl 95% wie auch 99% Konfidenzintervalle für Patienten und Referenzpopulation berechnet. Unterschiede wurden als signifikant ausgewiesen, wenn sich die Konfidenzintervalle nicht überschneiden. Für Vergleiche von einzelnen Patientengruppen untereinander wurde der U-Test (Mann-Whitney-Wilcoxon) für unverbundene Stichproben herangezogen und eine Ergebnis als signifikant ausgewiesen wenn $p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$ war.

3. Ergebnisse

3.1 Studienergebnisse juvenile-idiopathische Arthritis

Im folgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse der Untersuchung zur JIA dargestellt werden. Die Ergebnisse der Vergleichsuntersuchungen von Patienten mit Arthritis ohne JIA und die Gruppen mit anderen Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems werden dabei im Anschluss an die Ergebnisse der Kinder mit JIA dargestellt. In Bezug auf die biometrischen Daten und die computertomographischen Absolutdaten schließen sich die Ergebnisse der Vergleichsuntersuchungen direkt an. In Bezug auf die einzelnen Auswertungen schließen sich die einzelnen Vergleichsuntersuchungen in Kapitel 3.1.7 je nach Fragestellung an. Somit werden die Daten der Patienten mit Arthritis anderer Genese mit denen der JIA-Gruppe aus Abschnitt 3.1.3, die Daten der Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne mit denen der JIA-Gruppe aus Abschnitt 3.1.4 und 3.1.5 und die Ergebnisse der Patienten mit systemischen Erkrankungen und Steroidtherapie mit den Ergebnissen aus Abschnitt 3.1.6 verglichen.

3.1.1 Biometrische Daten

Im Rahmen der Untersuchung wurden bei jedem Kind die biometrischen Daten Alter, Größe und Gewicht sowie die rechnerische Größe BMI bestimmt. Zudem wurde das Pubertätsstadium festgestellt und die Aktivität der Erkrankung untersucht. Diese Daten sind für die Gruppe JIA in Tab. 6 und für die Patienten mit anderen Erkrankungen in Tab. 7 dargestellt.

In der Gruppe JIA beobachtet man zunächst eine den Erwartungen entsprechende Geschlechts- und Gelenkverteilung. Es zeigt sich, dass bei den Patienten mit oligo- und polyartikulärem Verlauf die Parameter Größe, Gewicht und damit der BMI im Normalbereich liegen. Innerhalb der Gruppen zeigen vor allem die Patienten mit starker und langandauernder Krankheitsaktivität und polyartikulärem Verlauf eine verminderte Größe (bis -2,66 SDS) und Gewicht

(bis -4,20 SDS). Ein verspäteter Pubertätseintritt, diagnostiziert wenn bei Mädchen mit 12 Jahren und bei Jungen mit 14 Jahren das Tannerstadium 2 noch nicht erreicht war, konnte sowohl im Mittel wie auch bei den einzelnen Patienten nicht beobachtet werden. Die Gruppe mit systemischer JIA zeigt eine im Median signifikant kleinere Körpergröße bei normalem Gewicht und BMI. In dieser Gruppe zeigt sich nur in einem Fall eine Pubertätsverzögerung.

Parameter	JIA oligo n = 27		JIA poly n = 20		JIA systemisch n = 10	
	Absolutwert	SDS	Absolutwert	SDS	Absolutwert	SDS
biometrische Daten						
Alter (Jahre)	9,9±4,13 [4,4-20,2]		12,6±3,20 [8,7-20,6]		12,5±4,12 [5,3-17,1]	
Geschlecht	männl. 11	weibl. 16	männl. 4	weibl. 16	männl. 8	weibl. 2
Größe (cm)		0,05 [-2,66-2,76]		0,04 [-2,43-1,62]		-1,13* [-2,45-0,63]
Gewicht (kg)		-0,42 [-2,41-5,89]		-0,47 [-4,70-1,43]		-0,29 [-0,95-1,96]
BMI (kg/m ²)		-0,17 [-1,38-4,45]		-0,42 [-4,22-1,00]		0,40 [-0,60-2,73]
Pubertätsstadium						
1	15		5		5	
2	6		4		1	
3	3		6		0	
4	1		2		3	
5	2		3		1	
Krankheitsaktivität						
Anzahl befallener Gelenke	2,0±1,1 [1,0-5,0]		5,0±3,1 [1,0-13,0]		1,0±2,25 [0,0-7,0]	
gemessene kranke Extremität ges.	9		15		5	
Ellenbogen	3		2		1	
Handgelenk	4		14		2	
Finger	2		11		1	
Erkrankungsdauer (Monate)	46,0±34,1 [3,0-124,0]		58,5±45,8 [4,0-147,0]		47,5±41,1 [9,0-149,0]	

Tab. 6: Biometrische Daten der Patienten mit JIA; die Absolutwerte sind als Median und Standardabweichung (range) dargestellt, die SDS Werte gegenüber der Referenzgruppe. Gekennzeichnet sind signifikante Werte gegenüber der Kontrollgruppe *(p<0,01), ** (p<0,05)

In allen Gruppen zeigen sich lange Krankheitsverläufe bis zum Messzeitpunkt, was aber dadurch erklärt werden kann, dass vor allem in der Gruppe mit oligoartikulärem Verlauf der JIA die Erkrankung früh auftritt und eine aus-

sagekräftige Messung mit Normwerten erst ab einem Lebensalter von 6 Jahren (>5,5 Jahre) durchgeführt werden kann. Dies spiegelt sich auch in dem Durchschnittsalter der einzelnen Gruppen wieder, das bei der Gruppe oligo mit $9,9 \pm 4,13$ Jahren unterhalb der anderen Gruppen liegt (Gruppe poly mit $12,6 \pm 3,20$ und Gruppe systemisch $12,5 \pm 4,12$).

Parameter	Arthritis ohne JIA n = 8		Duchenne n = 14		Syst. Erkrankungen n = 13	
	Absolutwert	SDS	Absolutwert	SDS	Absolutwert	SDS
Alter (Jahre)	14,3±3,79 [7,3-17,4]		11,6±2,78 [6,5-14,6]		12,1±3,67 [6,5-19,1]	
Geschlecht	männl. 1 weibl. 7		männl. 14 weibl. 0		männl. 7 weibl. 6	
Größe (cm)		0,29 [-2,24-1,63]		-1,59* [-3,53-0,69]		-0,70* [-2,91-0,43]
Gewicht (kg)		0,49 [-1,53-3,64]		-0,61 [-3,88-1,16]		1,13* [-2,98-2,86]
BMI (kg/m ²)		-0,02 [-0,78-2,41]		0,26 [-2,89-2,23]		1,26* [-2,94-3,28]
Pubertätsstadium						
1		3		11		7
2		0		3		2
3		2		0		1
4		0		0		2
5		3		0		1
Krankheitsaktivität						
Anzahl befallener Gelenke	1,0 ± 1,28 [1,0-4,0]		0,0		0,0 ± 0,55 [0,0-2,0]	
gemessene kranke Extremität ges.		3		0		0
Ellenbogen		1		0		0
Handgelenk		2		0		0
Finger		2		0		0
Erkrankungsdauer (Monate)	37,0 ± 28,7 [3,0-97,0]				42,5 ± 38,5 [8,0-83,0]	

Tab. 7: Biometrische Daten der Patienten der Vergleichsgruppen; die Absolutwerte sind als Median und Standardabweichung (range) dargestellt; die SDS Werte gegenüber der Referenzgruppe. Gekennzeichnet sind signifikante Werte gegenüber der Kontrollgruppe *($p < 0,01$), ** ($p < 0,05$)

In den anderen Gruppen zeigt sich bei den Patienten mit Arthritis ohne JIA im Median keine Abweichung der Parameter Größe, Gewicht, BMI und Pubertätsentwicklung. Die Größe ist dagegen vor allem bei der Gruppe Duchenne

signifikant erniedrigt (-1,59 SDS), bei ebenfalls nicht signifikantem Unterschied in Bezug auf Gewicht (-0,61 SDS) und BMI (0,26 SDS). Außerdem lässt sich in dieser Gruppe ein deutlich verspäteter Pubertätsbeginn feststellen. In der Gruppe mit Steroidtherapie zeigt sich eine signifikant erniedrigte Größe (-0,70 SDS) bei erhöhtem Gewicht und BMI (+1,13 SDS und +1,26 SDS).

3.1.2 Computertomographische Messung

Im Rahmen der computertomographischen Messungen wurden zwei Schnitte bei 4% und 65% durchgeführt, die für die Auswertung der Messparameter benutzt wurden. In der Darstellung Tab. 8 für JIA und Tab. 9 für die Vergleichsgruppen wurden die Ergebnisse strukturiert als Parameter der Geometrie des Knochens (Muskelfläche, Radiusgesamtfläche, Kortikalisfläche Radius, Kortikalisdicke und Markraumfläche), der Dichte des Knochens (BMC, kortikale Dichte und trabekuläre Dichte) und der Steifigkeit des Knochens (pol. SSI) dargestellt. Die Daten wurden als Median und SDS in Bezug auf die Normpopulation und als Wertebereich in Klammern dargestellt.

Da die Patienten durch ihre teilweise verminderte Größe in der Auswertung nach Altersnormwerten insbesondere bei den stark größenabhängigen geometrischen Parametern falsch niedrige Werte zeigen könnten, wurde die Auswertung sowohl in Bezug auf die ihrem Alter entsprechenden Normwerte (Lebensalter, LA) als auch in Bezug auf die ihrer Größe entsprechenden Normwerte (Größenalter, GA) durchgeführt. Die Patienten mit JIA zeigen bei den geometrischen Parametern in der oligo- und polyartikulären Gruppe eine zwar leicht aber nicht signifikant vergrößerte Radiusgesamtfläche. Innerhalb des Radius erkennt man aber deutliche Veränderungen. So ist die Kortikalisfläche und -dicke dieser Kinder signifikant verkleinert. Durch einen signifikanten Anstieg der Markraumfläche (1,19 bzw. 1,15) ist die Radiusgesamtfläche aber wie beschrieben nicht signifikant verändert. Die Muskelfläche dieser Gruppen ist signifikant erniedrigt, wobei bei Patienten mit schwerer Erkrankung insbesondere auch bei polyartikulärem Verlauf die Muskelfläche dramatisch erniedrigt ist. In der Gruppe JIA mit systemischer Verlaufsform zeigen sich

analoge Veränderungen, wobei die Erniedrigung der Muskelfläche nicht so stark ausgeprägt ist, wohingegen die Veränderungen am kortikalen Knochen mit Abnahme von Kortikalisdicke und -fläche noch deutlicher sind. Zudem ist Gesamtfläche des Radius signifikant erhöht (1,00 SDS).

Die Messungen der Knochendichte zeigen bei allen Gruppen eine normale kortikale Dichte. Der trabekuläre Knochen ist in der Dichte ist bei allen Gruppen vermindert. Bei starker Krankheitsaktivität und insbesondere bei der polyartikulären Verlaufsform sind diese Veränderungen signifikant. Der BMC, der eine Aussage über das Gewicht einer definierten Knochenscheibe und somit über den Mineralanteil des Knochens macht, ist bei allen Gruppen signifikant erniedrigt, was vor allem durch Verlust des kortikalen Knochens erklärt werden muss. Der Knochensteifigkeitsindex SSI ist ebenfalls bei allen Gruppen signifikant erniedrigt.

Parameter	JIA oligo n = 27		JIA poly n = 20		JIA systemisch n = 10	
	LA	GA	LA	GA	LA	GA
Geometrie	SDS		SDS		SDS	
Muskelfläche	-1,72* [-2,85-0,72]	-1,55* [-3,01-0,72]	-2,57* [-5,99- -1,28]	-2,29* [-4,68- -0,60]	-1,39* [-2,73-0,00]	-1,25* [-2,75-0,42]
Gesamtfläche Radius	0,34 [-1,29-1,75]	0,81 [-0,66-1,87]	0,01 [-1,82-3,88]	0,23 [-1,52-3,88]	1,00* [0,10-2,08]	1,14* [0,10-2,10]
Kortikalisfläche Radius	-0,90* [-3,30-0,52]	-0,96* [-3,14-0,52]	-1,31* [-3,20- -0,39]	-1,20* [-2,50-0,05]	-0,81* [-2,31-0,18]	-0,94* [-2,18-0,28]
Kortikalisdicke Radius	-0,94* [-3,26-0,99]	-0,99* [-3,40-0,99]	-1,25* [-3,12- -0,70]	-1,19* [-2,84-0,09]	-1,25* [-2,60- -0,30]	-1,20* [-2,40-0,55]
Markraumfläche Radius	1,19* [-0,10-4,61]	1,31* [-0,10-2,68]	1,15* [-0,22-4,09]	1,20* [-1,38-4,45]	2,75* [0,61-4,55]	2,17* [0,61-4,55]
Dichte						
BMC	-0,50* [-2,06-1,02]	-0,54* [-2,10-1,32]	-0,68* [-2,64-0,53]	-0,61* [-2,56-1,66]	-0,41* [-1,44-0,01]	-0,49* [-1,24-0,83]
kortikale Dichte	0,11 [-0,93-1,78]	0,13 [-1,79-1,45]	0,34 [-1,56-1,74]	0,31 [-1,15-1,66]	-0,27 [-1,99-0,72]	-0,46 [-1,44-0,72]
trabekuläre Dichte	-0,35 [-2,12-0,78]	-0,44** [-2,08-0,86]	-1,49* [-3,49-0,50]	-1,46* [-3,49-0,50]	-0,23 [-1,90-0,37]	-0,13 [-1,60-0,49]
Steifigkeit						
polarer SSI	-0,74* [-2,44-2,22]	-0,66* [-2,11-1,57]	-1,59* [-2,74-0,37]	-1,18* [-2,36-0,11]	-1,29* [-2,07-0,01]	-1,19* [-1,66-0,31]

Tab. 8: Ergebnisse der Gruppe JIA; Dichte (mg/cm³), Fläche (mm²), Dicke (mm), Steifigkeit (SSI). Gekennzeichnet sind signifikante Werte gegenüber der Kontrollgruppe *(p<0,01), ** (p<0,05)

Die getrennte Analyse nach Lebens- und Größenalter zeigte keine signifikanten Unterschiede. Vor allem im Bereich der Knochengometrie, die stark von der Größe abhängt, wurden die Veränderungen zwar in den meisten Parametern abgemildert, ohne dabei aber ihre Signifikanz zu verlieren.

Die Ergebnisse der anderen Gruppen sind in Tab. 9 dargestellt. Dabei wurden die unterschiedlichen Vergleichsgruppen in gleicher Weise wie die Patienten mit JIA untersucht.

Parameter	Arthritis ohne JIA n = 8		Duchenne n = 14		Syst. Erkrankung n = 13	
	LA	GA	LA	GA	LA	GA
Geometrie	SDS		SDS		SDS	
Muskelfläche	-1,72* [-3,15-0,00]	-1,77* [-4,64- -1,00]	-2,05* [-3,50- -0,22]	-1,37* [-2,75- -0,02]	-1,17* [-2,86-0,32]	-0,79* [-2,29-0,32]
Gesamtfläche Radius	0,57 [-0,69-2,16]	0,82 [-0,69-2,47]	-1,37* [-3,77-0,40]	-0,96* [-3,39-0,89]	0,42 [-1,10-3,61]	0,38 [0,72-3,64]
Kortikalisfläche Radius	0,48 [-1,08-1,29]	-0,06 [-1,56-1,40]	-2,91* [-4,35- -1,72]	-2,42* [-4,13- -0,97]	-0,79* [-1,88-0,25]	0,14 [-1,63-0,62]
Kortikalisdicke Radius	-0,12 [-1,48-1,12]	-0,45 [-2,13-1,12]	-2,55* [-3,95-1,04]	-2,30* [-4,60- -0,95]	-1,63* [-2,33- -0,08]	-1,08* [-2,04-0,25]
Markraumfläche Radius	1,58* [-1,02-4,41]	1,43* [-1,02-2,91]	-0,05 [-2,17-1,88]	0,48 [-2,19-2,89]	1,33* [-0,04-4,41]	1,50* [0,21-4,41]
Dichte						
BMC	0,30 [-0,84-1,37]	0,20 [-1,09-0,94]	-3,15* [-5,00- -1,24]	-2,55* [-4,56- -1,21]	-0,62 [-1,85-2,30]	0,02 [-1,85-2,72]
kortikale Dichte	0,53 [-1,46-2,17]	-0,02 [-4,36-2,17]	-0,56 [-3,47-1,53]	-0,15 [-3,37-2,38]	-0,10 [-1,27-1,96]	0,02 [-1,27-2,78]
trabekuläre Dichte	0,28 [-1,30-2,00]	0,60 [-0,99-2,04]	-1,00* [-3,82-0,19]	-1,12* [-3,73- -0,33]	0,06 [-1,60-1,13]	0,42 [-1,38-1,28]
Steifigkeit						
polarer SSI	-0,48 [-1,00-1,73]	-0,44 [-1,52-0,82]	-3,00* [-3,67- -1,94]	-2,40* [-3,75- -1,51]	-0,84 [-1,89-1,61]	-0,20 [-1,48-1,61]

Tab 9: Ergebnisse der anderen Gruppen; Dichte (mg/cm³), Fläche (mm²), Dicke (mm), Steifigkeit (SSI). Gekennzeichnet sind signifikante Werte gegenüber der Kontrollgruppe *(p<0,01), ** (p<0,05)

Bei der Gruppe Arthritis ohne JIA zeigt sich eine signifikant verminderte Muskelfläche. Die Markraumfläche steigt ebenfalls signifikant an (1,58 SDS), was bei normaler Kortikalisfläche eine Zunahme der Gesamtfläche des Radius zur Folge hat, die aber nicht signifikant ist. Das bedeutet, dass im Gegensatz zur JIA bei den reaktiven oder aufgrund anderer Erkrankungen bedingten arthritischen Erscheinungen der endokortikale Knochenabbau schwächer ausgeprägt ist und in der Summe der kortikale Knochen in normaler Stärke erhalten bleibt. Bei den Parametern der Dichte zeigt diese Gruppe normale Werte. Aufgrund des normalen kortikalen Knochens ist auch der Steifigkeitskoeffizient SSI normal.

Die Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne zeigen eine signifikante Abnahme der Muskulatur (-2,05 SDS). Aufgrund der muskulären Minderbeanspruchung kommt es zur „Atrophie“ des kortikalen Knochens mit verminderter Radius- und Kortikalisfläche. Der Markraum selbst ist normal (-0,05 SDS). Im Bereich der Knochendichte zeigen auch diese Patienten eine normale kortikale Dichte bei signifikant erniedrigter trabekulärer Dichte (-1,00 SDS). Der BMC als Maß für die Mineralisierung ist ebenso wie der BMC deutlich vermindert.

Die Patienten mit Steroidtherapie zeigen in den computertomographischen Messungen eine signifikant erniedrigte Muskelfläche (-1,17 SDS) die aber nicht so stark ausgeprägt ist wie bei den anderen Gruppen. Auch bei dieser Gruppe ist der kortikale Knochen vermindert. Dabei zeigt sich aber, dass die Verminderung der Kortikalisfläche des Radius ihre Signifikanz verliert, wenn man die Patienten gemäß ihrer Körpergröße bewertet. Allerdings bleiben die Abweichung der Kortikalisdicke und des Markraumes auch dann signifikant. Im Bereich der Knochendichte und der Steifigkeit zeigen sich normale Werte.

3.1.3 Effekt lokalisiert am betroffenen Gelenk oder systemisch?

Eine der wichtigsten Fragen bei der Beurteilung der Auswirkungen der Arthritis ist, ob diese Veränderungen nur lokal auftreten oder systemische Veränderungen signifikant messbar sind. Dafür wurde eine eigene Analyse der

Daten durchgeführt, wobei die JIA-Patienten, deren durch Arthritis betroffene Extremität gemessen wurde, mit denen verglichen wurde, an deren gemessener Extremität keine entzündlichen Veränderungen fassbar waren. Dabei wurde nicht unterschieden, welches Gelenk an der Extremität betroffen war. Diese Ergebnisse zeigt Abb. 6. Auffallend ist hierbei, dass in der Gruppe mit betroffener Extremität bei 20 von 29 Patienten das Handgelenk betroffen ist.

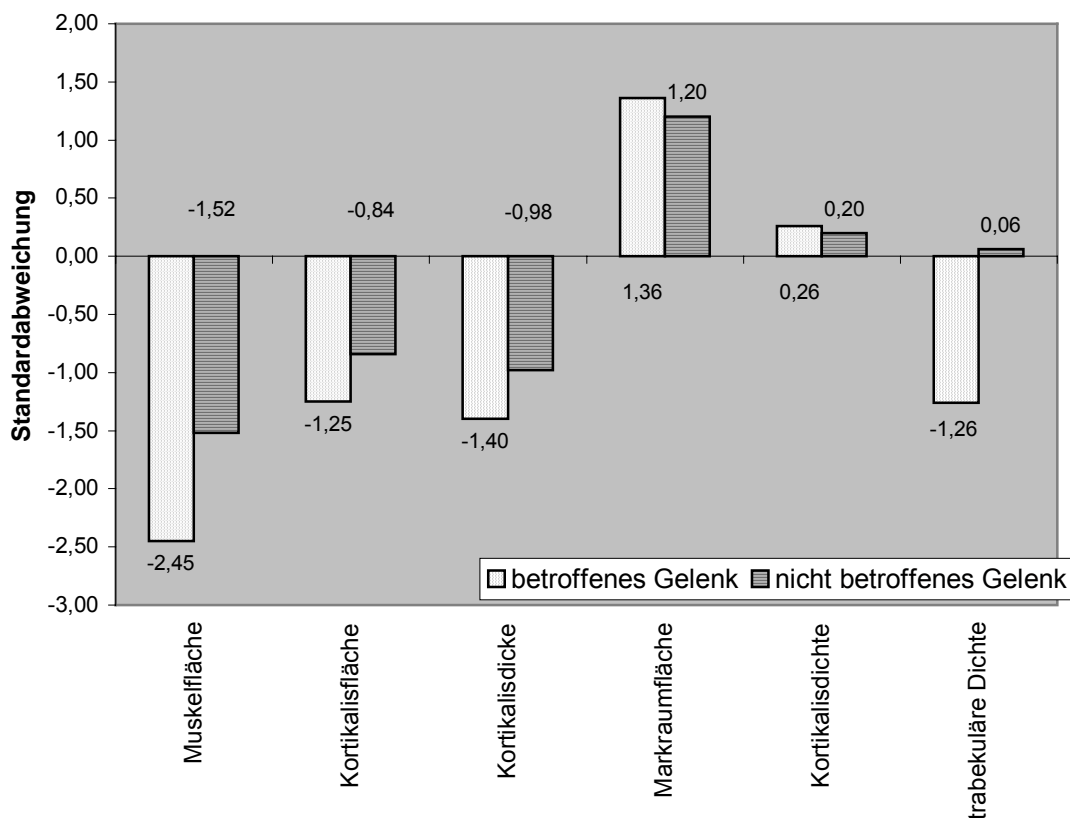


Abb. 6: Vergleich betroffenes (n=29) zu nicht betroffenes Gelenk (n=28) Gruppe JIA

Wie oben beschrieben ist bei beiden Gruppen die Kortikalisdichte normal. Im Gegensatz dazu ist die trabekuläre Dichte dann signifikant erniedrigt, wenn am gemessenen Arm ein Gelenk betroffen war (-1,25 SDS zu 0,06 SDS). In Bezug auf die geometrischen Parameter zeigen sich gleichsinnige Veränderungen beider Subgruppen, wobei die Veränderungen an den betroffenen Extremitäten stärker ausgeprägt sind, die Veränderungen der Gruppe ohne Gelenkbefall aber ebenfalls signifikant von der Normpopulation abweichen.

3.1.4 Interaktion von Muskel und Knochen

Um die Interaktion von Knochen und Muskel und den wechselseitigen Einfluss dieser Parameter zu untersuchen wurden Muskelkraft, die mittels Handkraft gemessen wurde, Muskelquerschnittsfläche und Kortikalisfläche miteinander korreliert. Wie schon in Kapitel 1 beschrieben stellt die mechanische Belastung das entscheidende Regulativ der Vorgänge im Rahmen des „Remodelling“ dar.

Die einzelnen Korrelationen sind in Abb. 7 (Muskelfläche/Handkraft), Abb. 8 (Kortikalisfläche/Handkraft) und Abb. 9 (Muskelfläche/Kortikalisfläche) dargestellt. Es zeigt sich eine hochsignifikante Korrelation in allen Berechnungen. Die Korrelation Muskelfläche/Handkraft zeigt bei den Patienten mit JIA einen Wert von $R^2=0,91$, $p<0,001$, die Korrelation Kortikalisfläche Radius/Handkraft einen Wert von $R^2=0,86$, $p<0,001$ und die Korrelation Muskelfläche/Kortikalisfläche Radius einen Wert von $R^2=0,81$, $p<0,001$.

Abb. 7:
Korrelation Muskelfläche
zu Handkraft
Gruppe JIA

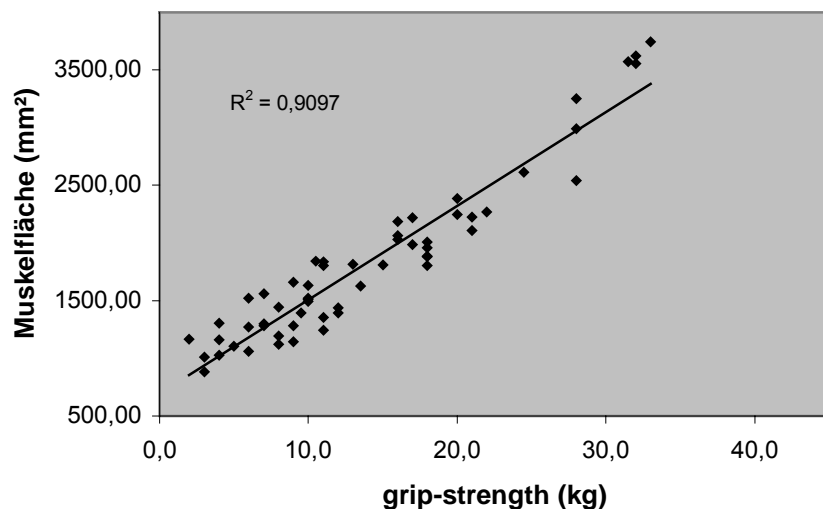


Abb. 8:
Korrelation Kortikalisfläche
zu Handkraft
Gruppe JIA

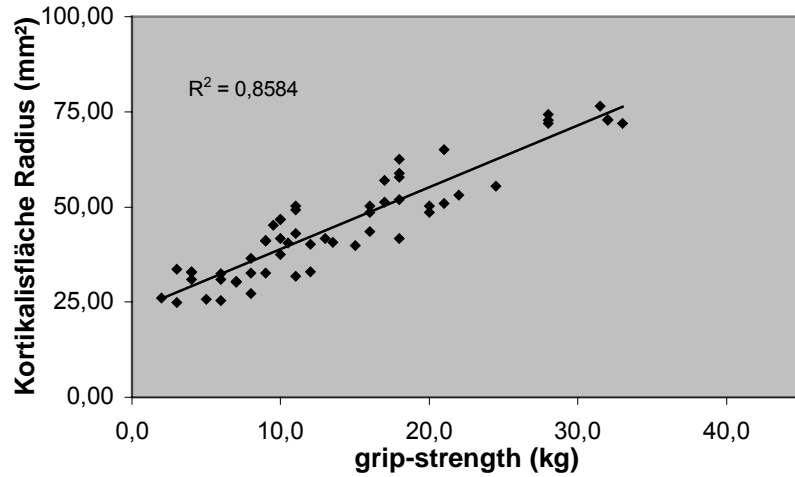
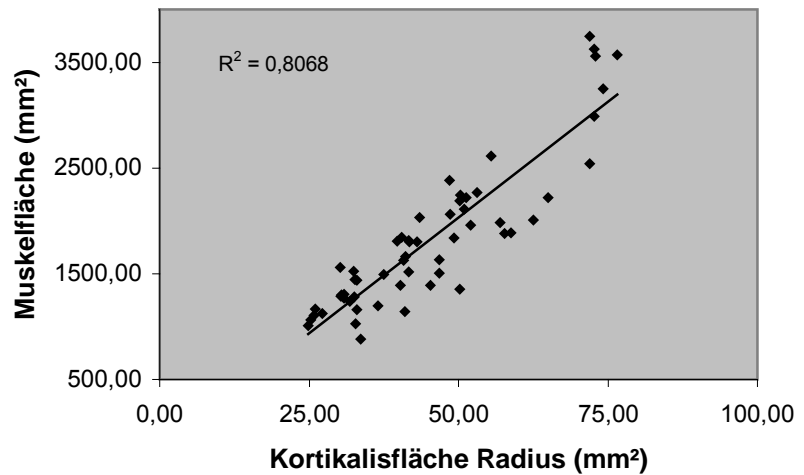
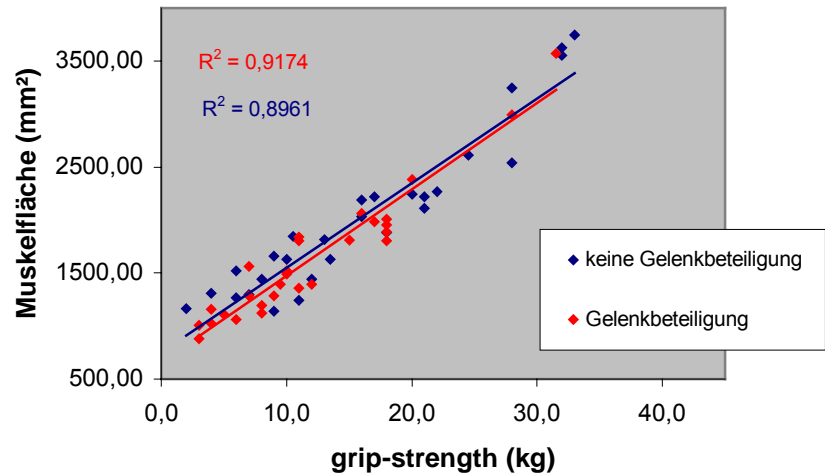


Abb. 9:
Korrelation Kortikalisfläche
zu Muskelfläche
Gruppe JIA



In Anlehnung an Punkt 3.1.4 und 3.1.6 wurden die JIA-Patienten zudem nach unterschiedlichen Gesichtspunkten in Gruppen unterteilt. Dabei wurden Subgruppen mit Patienten mit oder ohne befallenes gemessenes Gelenk bzw. mit und ohne Steroidtherapie gebildet. Hinsichtlich der Interaktion von Muskel und Knochen zeigt sich aber ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Abb. 10 zeigt exemplarisch die Korrelation von Muskelfläche zu Handkraft der Patienten mit und ohne befallenes gemessenes Gelenk. ($R^2=0,92$ zu $R^2=0,87$).

Abb. 10:
Korrelation Muskelfläche
zu Handkraft
Gruppe JIA, Vergleich Gelenk
betroffen/nicht betroffen



Die übrigen Korrelationen der Interaktion von Muskel und Knochen verhalten sich ebenso. Es zeigen sich keine signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen in Bezug auf die Korrelation Kortikalisfläche/Handkraft ($R^2=0,89$ zu $R^2=0,81$) und die Korrelation Kortikalisfläche/Muskelfläche ($R^2=0,84$ zu $R^2=0,77$). Alle Korrelationen sind für sich hoch signifikant $p<0,001$. Somit konnten in Bezug auf die Interaktion von Muskel und Knochen keine pathologischen Veränderungen gefunden werden.

3.1.5 Funktionelle Muskel-Knochen-Einheit

Um die Interaktion von Muskel und Knochen bei JIA weiter zu differenzieren wurde ein erst kürzlich veröffentlichter Algorithmus verwendet, der diese Interaktion unter dem Begriff der funktionellen Muskel-Knochen-Einheit darstellt (76). Dabei sollte untersucht werden, ob die gemessenen Veränderungen am Knochen primär durch die Erkrankung oder sekundär durch die verminderte Beanspruchung durch die Muskulatur hervorgerufen werden. Diese verminderte Beanspruchung im Rahmen der durch die Erkrankung hervorgerufenen Symptome wie Schmerz, Bewegungseinschränkung und Schonhaltung sind bei allen Patienten vorhanden und müssen von primären Knochenveränderungen differenziert werden.

Die Muskelmasse und damit die zu messende Muskelfläche wird außerdem erheblich durch die Größe des Patienten bestimmt. Da sich zeigte, dass bei

vielen Patienten die tatsächliche Größe nicht mit der durch das Alter zu erwartende Größe identisch ist, insbesondere nicht bei den Patienten mit systemischer Verlaufsform der JIA, wurde im ersten Schritt eine Normwerttabelle für verschieden Größenklassen entwickelt und untersucht, ob der Patient eine seiner Größe entsprechende Muskelfläche besitzt. In einem zweiten Schritt wurde dann das Verhältnis von BMC und Muskelfläche dazu benützt, um zu untersuchen, ob der Patient einen im Verhältnis zur tatsächlichen Muskelfläche adäquaten Knochen besitzt.

Eine durch diese Berechnung hervorgegangener negativer Wert zeigt dann, dass der beim Patienten vorliegender Knochen nicht adäquat zur Muskelfläche entwickelt ist und somit ein durch die Krankheit primär gestörter Knochenstoffwechsel vorliegt (76). Die Ergebnisse der einzelnen Gruppen zeigt Tab. 10:

Parameter	JIA oligo n=27	JIA poly n=20	JIA systemisch n=10
Muskelfläche / Größe	-1,3* [-3,36-1,15]	-2,4* [-4,80-0,12]	-0,8* [-2,57-1,64]
BMC / Muskelfläche	2,8* [-1,48-5,53]	4,5* [2,38-9,77]	2,3* [0,66-4,83]

Tab. 10: Funktionelle Muskel-Knochen-Einheit Gruppe JIA, * (p<0,05)

Es zeigt sich im Verhältnis Muskelfläche zu Größe ein signifikanter Verlust der Muskelfläche bei allen Subgruppen, insbesondere bei polyartikulärer Verlaufsform (bis -4,80 SDS). Die Patienten mit systemischer Verlaufsform weichen im Median nicht so stark ab (-0,8 SDS).

Im Verhältnis BMC zu Muskelfläche zeigt sich bei allen Gruppen ein positiver Wert, der somit eine intakten Knochenstoffwechsel anzeigt (2,8 JIA-oligo, 4,5 JIA-poly, 2,3 JIA-systemisch). Zum Zeitpunkt der Untersuchung zeigen alle Subgruppen, insbesondere aber schwer kranke Patienten und hier verstärkt in der Gruppe mit polyartikulärem Verlauf einen stärkeren Verlust an Muskelmasse als einen Verlust an Knochenmasse, der ja absolut gesehen bei allen Gruppen nachgewiesen werden konnte, vgl. 3.1.2.

3.1.6 Einfluss von Steroiden auf die Knochenstruktur

Wie bereits in Kapitel 1 thematisiert stellt die notwendige längerandauernde Therapie mit Kortikosteroiden einen wichtigen Einflussfaktor der Erkrankung aber auch des Knochenstoffwechsels dar. Um diese Effekte bei Kindern mit JIA zu differenzieren wurde eine gesonderte Analyse hinsichtlich der Steroidtherapie durchgeführt. Dabei wurden Kinder mit Steroidtherapie (n=16) von Kindern ohne Steroidtherapie (n=41) getrennt. Die Dauer der Therapie sowie die Kumulativdosis wurden bereits in Kapitel 2.1.1 vorgestellt. Wiederum wurde die Analyse in der Weise wie in Kapitel 3.1.2 beschrieben durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tab. 11 dargestellt.

Parameter	keine Steroide n = 41		Steroidtherapie n = 16	
	LA	GA	LA	GA
Geometrie	SDS		SDS	
Muskelfläche	-1,96* [-5,93-0,72]	-1,97* [-4,68-0,72]	-2,04* [-5,99-0,00]	-1,29* [-4,09-0,42]
Gesamtfläche Radius	0,34 [-1,82-3,88]	0,65 [-1,52-3,88]	0,75 [-0,96-2,08]	1,00* [-,59-2,15]
Kortikalisfläche Radius	-1,08* [-3,30-0,52]	-1,23* [-3,14-0,52]	-1,38* [-2,31-0,19]	-1,03* [-2,18-0,28]
Kortikalisdicke Radius	-1,14* [-3,26-0,99]	-1,20* [-3,40-0,99]	-1,12* [-2,64 -0,21]	-0,94* [-2,40-0,55]
Markraumfläche Radius	1,24* [-0,22-4,61]	1,36* [-0,22-4,09]	1,48* [0,59-4,55]	1,57* [-0,28-4,55]
Dichte				
BMC	-0,53* [-2,06-1,02]	-0,61* [-2,56-1,33]	-0,56* [-1,74-0,01]	-0,49* [-1,17-1,66]
kortikale Dichte	0,28 [-1,17-1,78]	0,16 [-1,79-1,45]	0,02 [-1,99-0,81]	0,18 [-1,44-1,66]
trabekuläre Dichte	-0,78 [-3,49-0,78]	-0,85** [-3,49-0,86]	-0,55 [-2,58-0,38]	-0,15 [-2,28-0,50]
Steifigkeit				
polarer SSI	-0,77* [-2,50-0,76]	-0,79* [-2,20-1,57]	-1,46* [-2,74-0,16]	-0,83* [-2,36-0,16]

Tab.11: Ergebnisse Gruppe JIA, Vergleich Steroidtherapie; Dichte (mg/cm³), Fläche (mm²), Dicke (mm), Steifigkeit (SSI). Gekennzeichnet sind signifikante Werte gegenüber der Kontrollgruppe * (p<0,01), ** (p<0,05)

Neben den pQCT-Werten zeigt sich, dass die Patienten mit Steroiden absolut gesehen signifikant kleiner waren als die Normpopulation. Ein signifikanter Unterschied zu der Subgruppe Patienten ohne Steroide konnte allerdings im Mann-Whitney-Test nicht nachgewiesen werden. Die Werte in der Analyse nach Größenalter der Kortikalisfläche, Kortikalisdicke, Markraum sowie des Steifigkeitskoeffizienten SSI polar zeigen nahezu identische Werte wobei die einzelnen Werte absolut gesehen in der selben Weise wie die Werte in 3.1.2 signifikant verändert sind. Auch in den Dichtewerten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen. Insbesondere die Kortikalisdicke zeigt in keiner Analyse eine signifikante Veränderung in Bezug auf die Normpopulation.

3.1.7 Auswertung der Vergleichsgruppen

Die Untersuchung der anderen Gruppen sollte im Rahmen dieser Studie dazu dienen, mögliche Effekte, die bei unterschiedlicher Fragestellung beleuchtet wurden, die durch die Arthritis auftreten näher einzugrenzen. Um die Auswertung und die Vergleichbarkeit stärker herauszuarbeiten wurden die einzelnen Gruppen nur in Bezug auf bestimmte Fragestellungen untersucht.

Um erstens die krankheitsspezifischen Einflussfaktoren der JIA zu minimieren, bzw. zu analysieren wurde die Gruppe mit Arthritis anderer Genese untersucht und in Abb. 11 dargestellt. Hierbei handelte es sich wie bereits in Kapitel 2 beschrieben um eine Gruppe von Patienten mit klinische fassbarer Arthritis, meist reaktive Arthritiden, bei denen die Diagnose einer JIA nicht gestellt werden konnte und deren Pathomechanismus nur in einigen Fällen bekannt ist, oder doch wenigstens vermutet wird. Da es sich allerdings ebenfalls um einen entzündlichen Gelenkprozess handelt, sollten JIA-spezifische Besonderheiten untersucht werden, die möglicherweise über den lokal-entzündlichen Prozess der Arthritis hinausgehen. Dazu wurde in Anlehnung an Kapitel 3.1.3 untersucht, ob sich die Veränderungen des muskulo-skelettalen Systems im Rahmen der Arthritis nur am betroffenen Gelenk oder auch systemisch zeigten.

Auch in diesem Vergleich zeigt sich zunächst keine signifikante Veränderung der Kortikalisdichte in Bezug auf die Normpopulation. Die trabekuläre Dichte ist nur bei der Gruppe mit befallener Extremität erniedrigt, allerdings aufgrund der geringen Fallzahl aber nicht signifikant. Die geometrischen Parameter sind bei Gelenkbefall des gemessenen Extremität deutlicher verändert als bei der Gruppe ohne Gelenkbefall. Es zeigen sich also in Bezug auf die Gruppe mit JIA gleichsinnige Veränderungen, wobei die Unterschiede in dieser Untersuchung zwischen den einzelnen Subgruppen nicht signifikant sind.

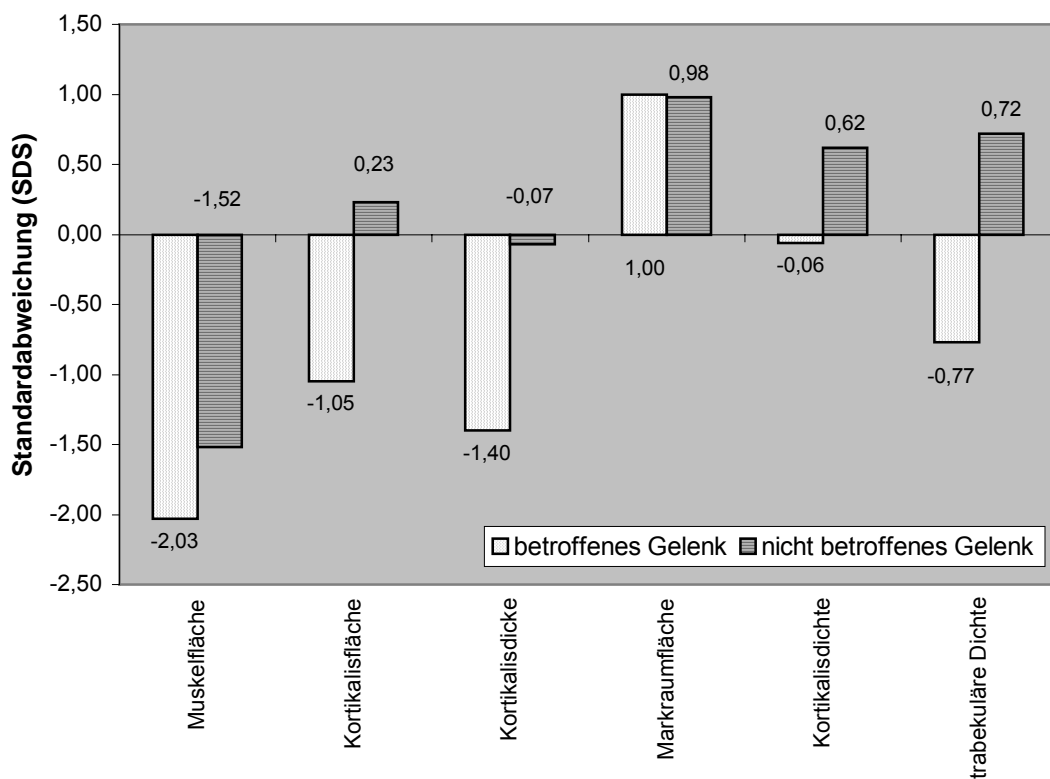


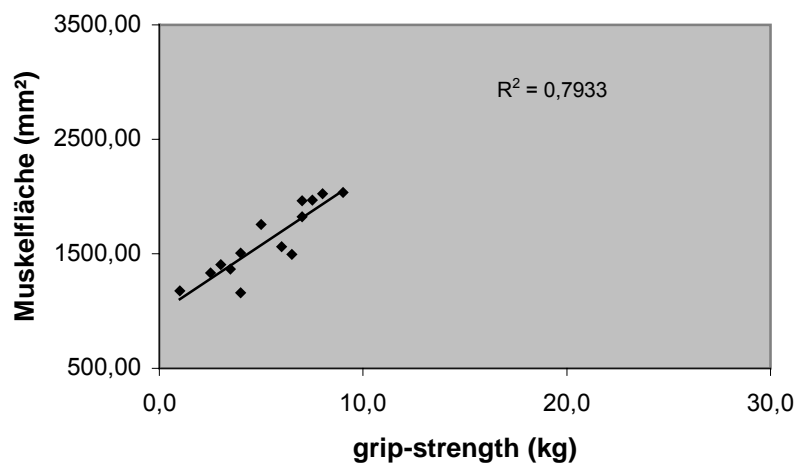
Abb. 11: Vergleich betroffenes (n=3) zu nicht betroffenes Gelenk (n=5) Gruppe JIA

Da auch die Interaktion von Knochen und Muskel, vgl. Kapitel 3.1.4, möglicherweise in besonderem Maße durch die JIA beeinflusst werden könnte, wurden zu dieser Fragestellung zwei Vergleichsgruppe untersucht. Zum einen die Vergleichsgruppe mit Duchenne-Muskeldystrophie und zum anderen die Gruppe mit Steroidtherapie.

Im Vergleich zu der Gruppe JIA zeigt sich bei der Gruppe Duchenne im Bezug auf die Interaktion von Muskel und Knochen und der funktionellen Muskel-Knochen-einheit ein unterschiedliches Ergebnis.

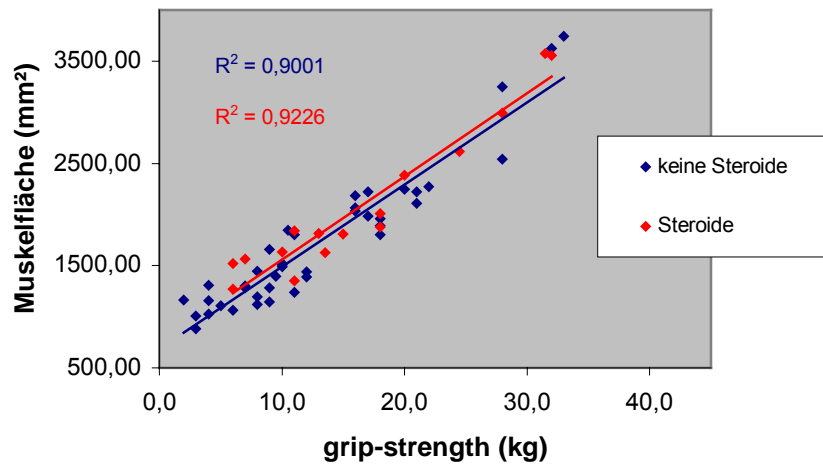
Bei den Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne liegt eine Muskelstörung zugrunde, was bedeutet, dass die Muskelquerschnittsfläche weniger Rückschlüsse auf die Funktionalität der Muskulatur zulässt (Muskelfläche/Handkraft $R^2=0,79$, $p<0,001$ siehe Abb. 12). Dementsprechend ist die Korrelation von Muskelquerschnittsfläche zu Kortikalisfläche mit $R^2=0,66$ nicht hoch signifikant. Dahingegen ist die Korrelation von Handkraft, also der wirklich auftretenden mechanischen Beanspruchung, zur Kortikalisfläche höher (Kortikalisfläche/Handkraft $R^2=0,73$ $p<0,01$).

Abb. 12:
Korrelation Muskelfläche
zu Handkraft
Gruppe Duchenne



In der Vergleichsuntersuchung von JIA-Patienten mit und ohne Steroidtherapie, vgl. 3.1.4, zeigt sich in Bezug auf die Korrelation von Muskelfläche zu Handkraft kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die einzelnen Korrelationen sind hoch signifikant ($R^2= 0,90$ für Patienten ohne Steroide und $R^2=0,92$ für Patienten mit Steroidtherapie). Dies ist nochmals in Abb. 13 dargestellt.

Abb. 13:
Korrelation Muskelfläche
zu Handkraft Gruppe JIA,
Vergleich Therapie
mit/ohne Steroide



Die Korrelationen Kortikalisfläche/Handkraft ($R^2=0,86$ zu $R^2=0,82$) zeigt ähnliche Unterschiede. Lediglich die Korrelation Kortikalisfläche/Muskelfläche ($R^2=0,82$ zu $R^2=0,73$) zeigt einen größeren aber nicht signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen.

Um die Einflüsse von Kortikosteroiden auf die Knochenstruktur und den wechselseitigen Einfluss von Kortikosteroiden und JIA weiter zu differenzieren, wurden zudem Patienten mit anderen systemischen Erkrankungen und langandauernder Steroidbehandlung untersucht. Die Dauer der Therapie und die Kumulativdosis wurde bereits in Kapitel 2.1.1 aufgezeigt.

Wie bei den JIA Patienten mit Steroidtherapie fällt auf, dass die Patienten aus dieser Gruppe signifikant gegenüber der Normpopulation zu klein sind (-0,70 SDS, vgl. 3.1.1). Das Körpergewicht ist signifikant erhöht und somit auch der BMI zu hoch. Die Werte dieser Gruppe sind in Tab. 9 Kapitel 3.1.2 dargestellt. Es zeigt sich das die Steroidgruppe von Patienten mit JIA und die Patienten mit Steroidtherapie aus anderen Gründen in ähnlicher Weise veränderte Parameter zeigen. Allerdings sind die Werte bei den Patienten mit JIA stärker verändert, was sich aber im Mann-Whitney-Test nicht als signifikanter Unterschied zeigt.

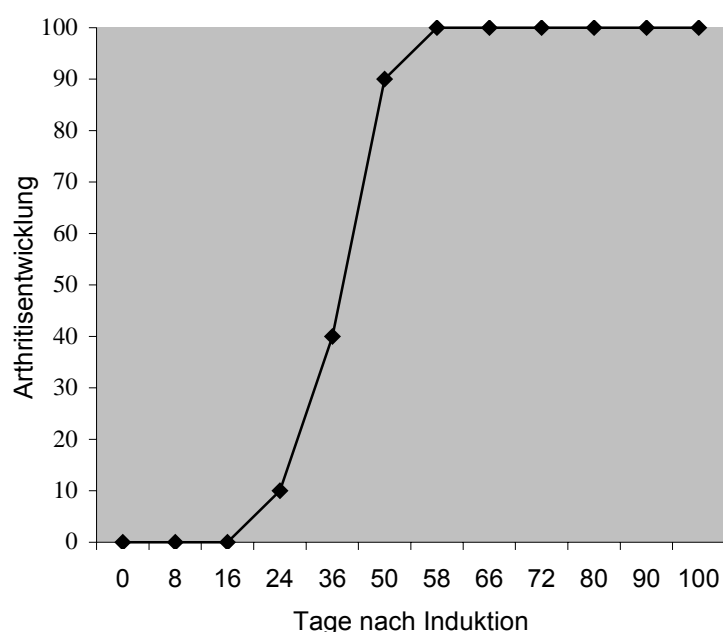
3.2 Studienergebnisse Modell kollageninduzierte Arthritis

Wie schon mehrfach beschrieben konnten keine wissenschaftlich fundierten Normwerte über die computertomographischen Knochen- und Muskelveränderungen bei kollagen-induzierter Arthritis bei DBA/1J-Mäusen gefunden werden, so dass die Ergebnisse der Versuchsgruppe zunächst im Vergleich zur Kontrollgruppe ausgewertet wurden und danach noch als Längsschnittbetrachtung der einzelnen Versuchstiere. In der Basisuntersuchung vor Versuchsbeginn zeigte keines der Versuchstiere eine Rötung bzw. Schwellung jedwelcher Genese, also Score 0.

3.2.1 Entwicklung der Arthritis

Die Arthritis bei den DBA/1J-Mäusen der Versuchsgruppe wurde mit bovinem Kollagen II induziert. Nach der Induktion am Tag 0 entwickelte in der Kontrollgruppe kein Tier eine Arthritis oder entzündliche Merkmale wie Rötung oder Schwellung. In der Versuchsgruppe, Abb. 14, zeigten sich im Zeitraum von 32-38 Tagen bei 8 von 10 Tieren deutliche Anzeichen der Arthritis. Ein Tier zeigt diese Veränderungen schon am Tag 23, eines erst am Tag 52. Über die Dauer der Studie war die Induktion der Arthritis also bei allen Tieren erfolgreich. Die Ausprägung der Arthritis variierte, nahm zum Ende deutlich zu und zeigte nach 60 Tagen einen mittleren Score von 6 [1-12] und nach 100 Tagen einen mittleren Score von 10 [4-12].

Abb. 14:
Entwicklung einer deutlichen Arthritis (Score >3) in der Versuchsgruppe



3.2.2 Biometrische Daten

Zu Beginn der Studie waren die Tiere 14 Wochen alt und somit ausgewachsen. Das Ausgangsgewicht betrug in der Kontrollgruppe 25,45 g [23,80 - 27,00] und in der Versuchsgruppe 25,40 g [24,00 - 25,80].

In der Kontrollgruppe, Abb. 15, schwankte das Gewicht der einzelnen Mäuse im Verlauf der Studie um maximal 1,6g und stieg um 1,0 g [0,20 - 1,60] (+3,9%) auf 26,45 g [24,60 -27,00] an. In der Versuchsgruppe, Abb. 16, entwickeln die Tiere bis zum Auftreten der Arthritis eine Gewichtszunahme um 0,40 g [-0,70 - 1,30] (+1,6%). Bei einsetzender Erkrankung nahm das Gewicht je nach Stärke der Arthritis um 1,90 g [-2,80 - -0,90] (-7,2%) ab. Diesen Gewichtsverlust kompensieren die Versuchstiere bis zum Ende der Studie teilweise auf 25,00 g [23,40 - 26,00].

Abb. 15:
Gewichtsentwicklung
der Kontrollgruppe

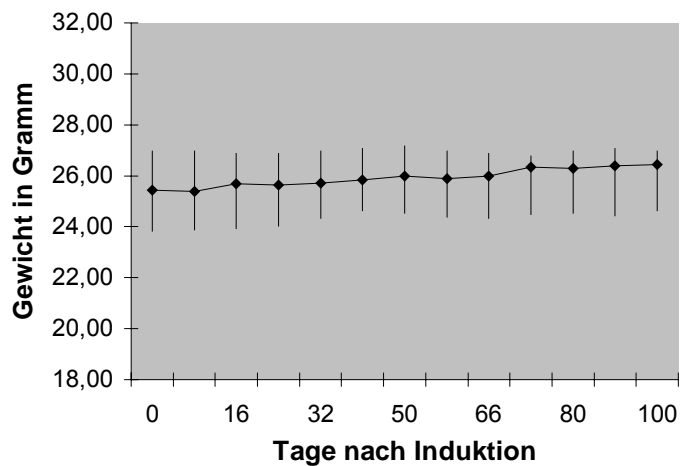
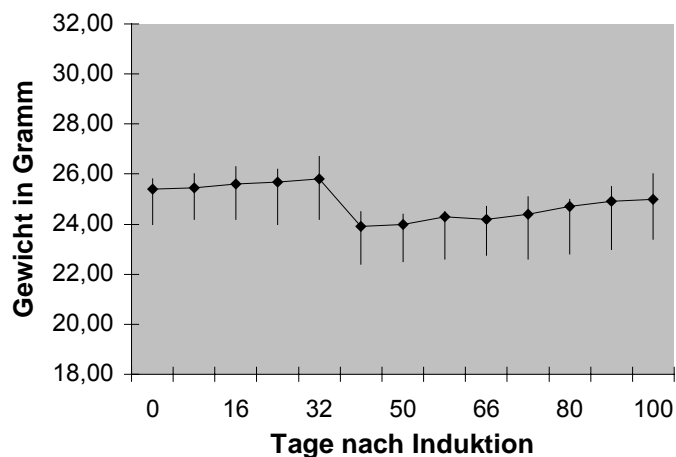


Abb. 16:
Gewichtsentwicklung
der Versuchsgruppe



3.2.3 Computertomographische Messung

Die Messungen wurden vor Induktion (Basismessung), am Tag 31/32, also zu Beginn der Erkrankung, am Tag 62/63, bei voller Ausprägung der Arthritis und am Tag 100/101 am Ende der Studie mit Reparationsvorgängen und Ankylose durchgeführt. Zunächst sollen die Ergebnisse der Kontrollgruppe dargestellt werden, siehe Tab. 12.

Parameter	Basis- messung	Messung Tag 31/32	Messung Tag 62/63	Messung Tag 100/101
CT-Schnitt 1	Absolutwert	Absolutwert	Absolutwert	Absolutwert
Kortikalisdicke Tibia	708,1 [682-788]	744,0 [686-788]	762,0 [689-787]	772,5 [723-790]
Kortikalisfläche Tibia	2,78 [2,17-3,27]	2,85 [2,21-3,31]	2,90 [2,45-3,40]	3,02 [2,35-3,33]
CT-Schnitt 2				
Trabekuläre Dicke Tibia	247,9 [234-253]	243,7 [231-253]	241,4 [230-253]	238,8 [228-254]
Trabekuläre Fläche Tibia	1,54 [1,34-1,89]	1,55 [1,34-1,90]	1,60 [1,30-1,84]	1,63 [1,31-1,80]
CT-Schnitt 3				
Gesamtfläche	32,69 [27,9-35,1]	33,58 [28,9-37,4]	33,87 [30,2-37,8]	34,81 [30,5-38,1]
Muskelfläche	31,06 [26,3-33,2]	31,99 [27,5-36,7]	32,23 [28,5-35,9]	33,14 [28,9-35,5]
Knochenfläche Tibia	1,41 [1,22-1,60]	1,45 [1,27-1,70]	1,47 [1,28-1,61]	1,48 [1,31-1,62]
Kortikalisdicke Tibia	1149 [1101-1188]	1166 [1088-1193]	1176 [1150-1189]	1189 [1165-1197]
Kortikalisfläche Tibia	0,75 [0,68-0,85]	0,81 [0,73-0,88]	0,83 [0,71-0,90]	0,84 [0,73-0,92]
Kortikalisdicke Tibia	0,21 [0,20-0,23]	0,22 [0,20-0,24]	0,23 [0,21-0,24]	0,23 [0,21-0,25]
Durchmesser Tibia außen	4,19 [3,85-4,55]	4,24 [3,94-4,70]	4,30 [4,02-4,50]	4,31 [4,00-4,51]
Durchmesser Tibia innen	2,86 [2,57-3,20]	2,85 [2,57-3,16]	2,85 [2,63-3,08]	2,84 [2,58-3,00]

Tab. 12: Ergebnisse der Kontrollgruppe. Dichte (mg/cm³), Fläche (mm²), Dicke und Durchmesser (mm)

Grundsätzlich zeigen alle Werte keine signifikanten Unterschiede zwischen rechter und linker hintere Extremität. Um die Entwicklung der Parameter strukturiert darzustellen und sie mit der Versuchsgruppe zu vergleichen, wurden die Werte für beide Seiten gemittelt beurteilt.

Im Bereich des subchondralen Knochens kommt es bei den Kontrolltieren zu einer kontinuierlichen Zunahme der kortikalen Dichte um $64,35 \text{ mg/cm}^3$ [32,45 - 67,66] (+9,1%). Auch die subchondale kortikale Fläche steigt um $0,37 \text{ mm}^2$ [0,18 - 0,45] (+13,3%) an. Diese Veränderungen konnten bei allen Tieren in gleicher Weise beobachtet werden.

Der trabekuläre Knochen, Schnitt 2, verändert sich ebenfalls einheitlich, allerdings weniger stark. Die trabekuläre Dichte nimmt um $9,1 \text{ mg/cm}^3$ [1,3 - 12,3] (-3,6%) ab, die Fläche des trabekulären Knochen um $0,09 \text{ mm}^2$ [0,00 - 0,15] (+5,8%) zu.

Im Bereich des dritten CT-Schnittes wurde neben den Knochenparametern auch die Muskelfläche untersucht. Die Gesamtfläche der hinteren Extremität nimmt im Verlauf der Studie um $2,12 \text{ mm}^2$ [1,56 - 2,98] (+6,5%) zu. Die Gesamtfläche der hinteren Extremität der Mäuse wird neben Knochen- und Fettfläche zum überwiegendem Teil, mehr als 90%, durch Muskelmasse gebildet. Dem entsprechend steigt auch die Muskelfläche um $2,08 \text{ mm}^2$ [1,34 - 2,78] (+6,7%) und die Knochenfläche der Tibia um $0,07 \text{ mm}^2$ [0,01 - 0,14] (+4,9%) an. Die Zunahme der Tibiaknochenfläche, die sowohl die kortikalen wie auch die Markfläche berücksichtigt, kommt vor allem durch die Zunahme der kortikalen Fläche um $0,09 \text{ mm}^2$ [0,03 - 0,12] (+12,8%) zu Stande. Diese Flächenzunahme des kortikalen Knochen selbst basiert auf zunehmendem Außendurchmesser, $0,12 \text{ mm}$ [0,02 - 0,19] (+2,7%), bei nahezu gleichbleibendem Innendurchmesser der Tibia, $-0,02$ [-0,10 - 0,04] (-0,7%). Dies drückt auch der Parameter der Kortikalisdicke aus, $0,02$ [0,01-0,04] (+9,3%). Im Bezug auf die kortikale Dichte zeigt sich ein geringer Anstieg, $40,5 \text{ mg/cm}^3$ [21,2 - 56,8] (+3,5%).

Die Ergebnisse der Versuchsgruppe sind in Tabelle 13 dargestellt. Zusätzlich zu dem Vergleich der Absolutwerte wurden die Veränderungen auch in Standardabweichung SDS gegenüber der Kontrollgruppe dargestellt. Grundsätzlich sind, wie auch die Beobachtungen der Körpergewichtsentwicklung, die

Veränderungen deutlich von der Ausprägung der Arthritis abhängig, weshalb auch die Längsschnittbeurteilung der einzelnen Versuchstiere, siehe unten, durchgeführt wurde. Zudem basierte die Überprüfung der Signifikanz, Durchführung siehe oben, auf der kleinen Kontrollgruppe, so dass nicht nur die signifikanten Ergebnisse, sondern auch die Tendenzen der Versuchsgruppe bewertet werden sollten.

Im Gruppenvergleich zeigten sich zunächst in der Basismessung vor Arthritisinduktion keine signifikanten Abweichungen der Versuchsgruppe von der Kontrollgruppe, so dass die Tiere vor Arthritisinduktion mit den Kontrolltieren vergleichbar sind.

Parameter	Basis-messung		Messung Tag 31/32		Messung Tag 62/63		Messung Tag 100/101	
	Absolutwert	SDS	Absolutwert	SDS	Absolutwert	SDS	Absolutwert	SDS
CT-Schnitt 1								
Kortikalisdicke Tibia	715,8 [680-757]	0,42 [-0,9-1,3]	735,8 [695-773]	-0,33 [-1,5-0,8]	756,6 [709-835]	-0,43 [-1,5-2,1]	798,9 [729-862]	0,96 [-1,3-2,3]
Kortikalisfläche Tibia	2,70 [2,20-3,09]	0,53 [-0,2-2,7]	2,82 [2,36-3,10]	-0,08 [-3,6-1,4]	2,88 [2,49-3,32]	-0,60 [-2,9-0,4]	3,01 [2,71-3,32]	1,18 * [-0,8-2,4]
CT-Schnitt 2								
Trabekuläre Dichte Tibia	245,2 [232-270]	-0,41 [-2,6-3,7]	223,5 [195-260]	-3,12 * [-6,5-2,7]	195,7 [158-219]	-6,15 * [-3,0--10,4]	179,1 [152-201]	-8,38 * [-5,6--12,7]
Trabekuläre Fläche Tibia	1,43 [1,21-1,77]	-0,69 [-2,6-1,2]	1,49 [1,27-2,04]	-0,40 [-1,9-3,3]	1,74 [1,35-2,60]	1,45 * [-1,6-6,2]	1,68 [1,33-2,45]	0,47 [-2,0-5,3]
CT-Schnitt 3								
Gesamtfläche	31,73 [30,6-34,5]	-0,44 [-0,9-0,9]	31,87 [24,3-34,6]	-0,74 [-4,5-0,6]	29,42 [26,8-34,5]	-2,18 * [-3,5-0,6]	30,20 [27,9-34,6]	-2,30 * [-3,3-0,1]
Muskelfläche	30,17 [29,1-32,7]	-0,43 [-0,9-0,9]	30,93 [22,5-32,8]	-0,46 [-4,8-0,6]	27,46 [25,1-32,8]	-2,41 * [-3,6-0,6]	28,60 [26,2-31,9]	-2,33 * [-3,4-0,1]
Knochenfläche Tibia	1,43 [1,27-1,55]	0,19 [-1,3-1,7]	1,45 [1,34-1,61]	-0,10 [-1,7-1,7]	1,46 [1,36-1,73]	-0,22 [-1,1-2,6]	1,48 [1,31-1,59]	0,00 [-1,8-1,0]
Kortikalisdicke Tibia	1152 [1117-1190]	0,15 [-1,8-2,4]	1169 [1137-1191]	0,16 [-1,2-2,1]	1147 [1055-1190]	-1,11 [-4,6-1,4]	1170 [1093-1197]	-1,13 [-5,1-0,3]
Kortikalisfläche Tibia	0,78 [0,71-0,83]	0,57 [-0,7-1,4]	0,81 [0,71-0,90]	0,11 [-1,5-1,7]	0,78 [0,71-0,86]	-1,20 * [-2,2-0,8]	0,81 [0,73-0,89]	-0,81 [-1,9-0,9]
Kortikalisdicke Tibia	0,22 [0,20-0,23]	0,54 [-1,3-1,6]	0,23 [0,19-0,24]	0,08 [-1,8-1,7]	0,21 [0,19-0,24]	-2,00 * [-3,6-1,8]	0,22 [0,21-0,25]	-1,69 * [-3,1-1,2]
Durchmesser Tibia außen	4,23 [4,00-4,41]	0,20 [-1,3-1,6]	4,27 [4,11-4,63]	0,10 [-1,4-2,0]	4,27 [4,13-4,63]	-0,15 [-1,2-3,1]	4,31 [4,06-4,47]	0,08 [-1,8-0,9]
Durchmesser Tibia innen	2,84 [2,65-3,02]	-0,38 [-1,9-1,6]	2,87 [2,68-3,24]	0,22 [-2,3-2,1]	2,93 [2,75-3,31]	0,62 [-0,7-4,2]	2,91 [2,66-3,03]	1,02 * [-1,2-2,0]

Tab.13: Ergebnisse der Arthritisgruppe; Dichte (mg/cm³), Fläche (mm²), Dicke und Durchmesser (mm). Gekennzeichnet sind signifikante Werte gegenüber der Kontrollgruppe *(p<0,05).

In Bezug auf den subchondralen Knochen, Schnitt 1, der unmittelbar durch die entzündlichen Veränderungen betroffen ist, beträgt dieser Unterschied bei der kortikalen Dichte 0,42 [-0,9 - 1,3] SDS, und bei der kortikalen Fläche 0,53 [-0,2 - 2,7] SDS. Im Verlauf der Arthritis zeigen die Versuchstiere, im Gegensatz zur Entwicklung der Kontrolltiere, eine Abnahme sowohl der kortikalen Dichte wie auch der Fläche, wobei die Abnahme der Fläche bei starker Arthritis sehr deutlich ausfällt. In der Messung 4, bei oft durchbauter Arthritis, steigt dagegen sowohl die Fläche als auch die Dichte deutlich an, und zeigt im Vergleich zu Kontrollgruppe deutliche höhere Endwerte der Dichte SDS 0,96 [-1,3 - 2,3] und, signifikant, der Fläche SDS 1,18 [-0,8 - 2,4].

Im Schnitt 2, der den trabekulären Knochen darstellt, zeigt sich zu Beginn ebenfalls kein deutlicher Unterschied von Versuchs- zur Kontrollgruppe; trabekuläre Dichte SDS -0,41 [-2,6 - 3,7] und trabekuläre Fläche SDS -0,69 [-2,6 - 1,2]. Unter Erkrankung fällt die trabekuläre Dichte einheitlich und signifikant stark ab SDS -8,38 [-5,6 - -12,3], wobei einige Tiere nahezu die Hälfte ihrer trabekulären Dichte verlieren. Zudem ist diese Entwicklung nicht zu kompensieren und setzt sich bis zum Versuchsende fort. Die trabekuläre Fläche hingegen steigt unter Arthritis kontinuierlich und zum Messzeitpunkt 3 auch signifikant an SDS 1,45 [-1,6 - 6,2]. Am Ende des Versuches flacht dieser Anstieg ab, so dass schließlich der Überschuss gegenüber der Kontrollgruppe nur SDS 0,47 [-2,0 - 5,3] beträgt. Allerdings zeigen die Tiere mit einer starken Arthritsentwicklung diese Kompensation nicht. Zudem ist einheitlich zu erkennen, dass die Tiere mit einer starken Arthritis eine deutliche Dichteab- und eine deutliche Flächenzunahme des trabekulären Knochens zeigen.

An der Messstelle 3 zeigt sich nach vergleichbaren Ausgangswerten eine einheitlich, signifikante Abnahme der Gesamt- und Muskelfläche. Da, wie oben gezeigt, die Gesamtfläche zu mehr als 90 % durch die Muskelfläche gebildet wird verhalten sich beide Werte analog; Gesamtfläche SDS -2,30 [-3,3 - 0,1] und Muskelfläche SDS -2,33 [-3,4 - 0,1]. Diese Veränderung ist zudem durch den oben beschriebenen Gewichtsverlust, der einen Verlust an Muskelmasse repräsentiert, dokumentiert. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe zeigt die Knochenfläche der Tibia als Zusammenfassung sowohl des kortikalen Knochens

wie auch des Markraumes jedoch nahezu unveränderte Werte SDS 0,00 [-1,8 - 1,0]. Unter Berücksichtigung der einzelnen Knochenparameter und der Knochengeometrie kann allerdings nicht von einem unveränderten Knochen gesprochen werden, denn es zeigt sich, dass zum Zeitpunkt der aktiven Arthritis die kortikale Fläche der Tibia SDS -1,20 [-2,2 - 0,8] und die kortikale Dicke SDS -2,00 [-3,6 - 1,8] vergleichbar der Muskelentwicklung signifikant abnehmen. Zum Versuchsende kann der kortikale Flächenverlust allerdings kompensiert werden SDS -0,81 [-1,9 - 0,9]. Da der Aussendurchmesser genau wie die Tibiaknochenfläche nahezu unverändert bleibt, SDS 0,08 [-1,8 - 0,9], zeigt sich zudem, dass der Markraum der Tibia, und somit der Innendurchmesser des kortikalen Rohrs signifikant ansteigt SDS 1,02 [-1,2 - 2,0]. Die Abnahme der kortikalen Dicke ist also v.a. durch den endokortikalen Knochenverlust bedingt. Die kortikale Dichte zeigt einen, allerdings nicht signifikanten Verlust SDS -1,3 [-5,1 - 0,3], der zudem nur bei Tieren mit starker Arthritis an der gemessenen Extremität auftritt.

3.2.4 Effekt lokalisiert am betroffenen Gelenk oder systemisch?

Im Versuch sollte zudem untersucht werden, ob der beobachtete Effekt am betroffenen Gelenk lokalisiert auftritt, oder systemische Auswirkungen hat. Im Laufe des Versuches waren bei 7 von 10 Tieren beide gemessenen Extremitäten betroffen. Bei 2 Versuchstieren war die Arthritis an einer Extremität nur leicht ausgeprägt (Score <2), bei einem Tier war eine gemessene Extremität nicht entzündlich verändert. Die Betrachtung hinsichtlich des systemischen Effekts liefert keine signifikanten Ergebnisse.

Dennoch zeigt sich, siehe Abb. 17, dass die oben beschriebenen Veränderungen im Verlauf der Arthritis, insbesondere am subchondralen (Fläche SDS -1,1 zu -0,52) und trabekulären Knochen (Dichte SDS -6,40 zu -2,80), an den nicht betroffenen Extremitäten deutlich geringer ausfallen, aber ebenfalls beobachtet werden. Auch die geometrischen Veränderungen fallen geringer aus, insbesondere der Muskelabbau ist aber deutlich messbar (SDS -3,12 zu -2,01).

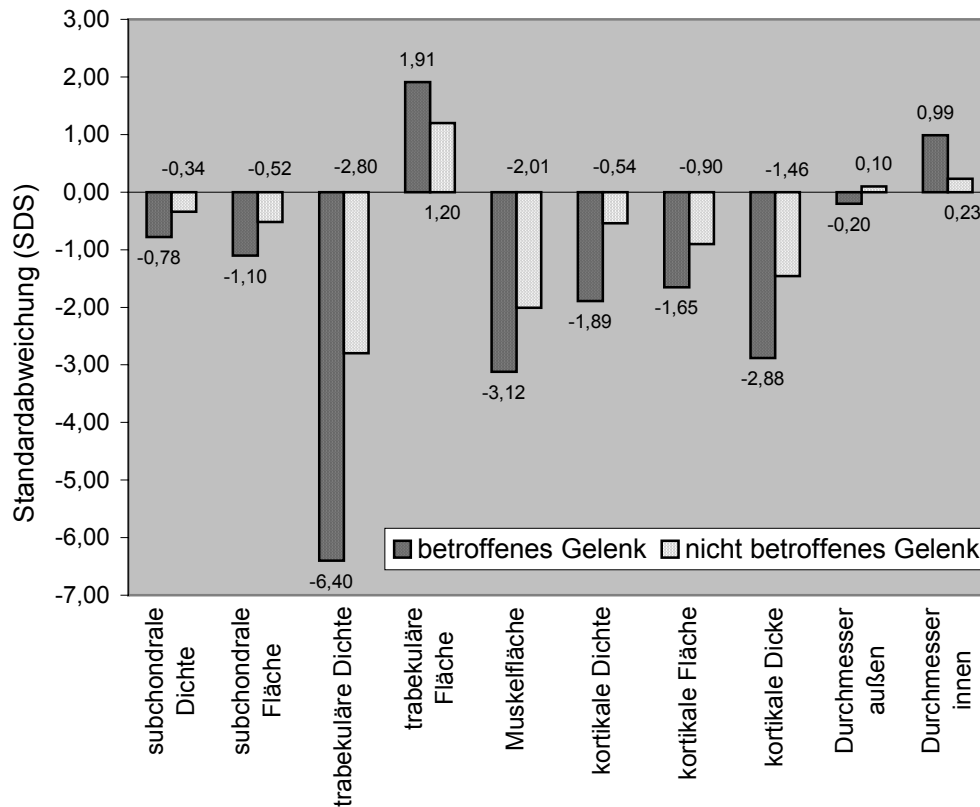


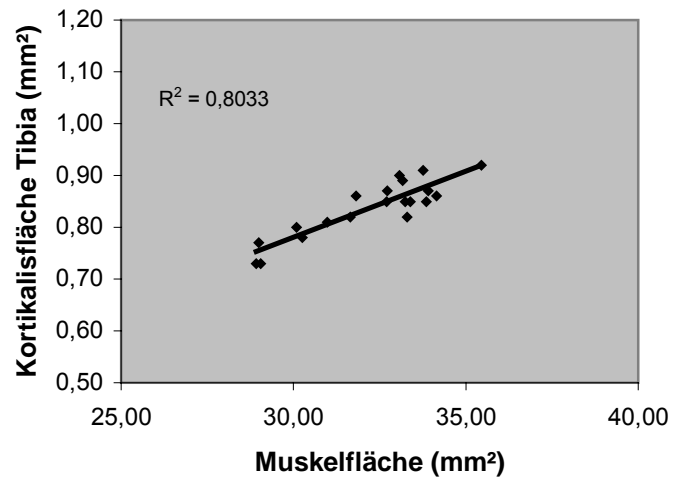
Abb. 17: Vergleich betroffenes zu nicht betroffenes Gelenk

3.2.5 Interaktion von Knochen und Muskel

Um den Zusammenhang von Muskel und Knochen, wurden die Muskelfläche und die kortikale Fläche der Tibia miteinander korreliert.

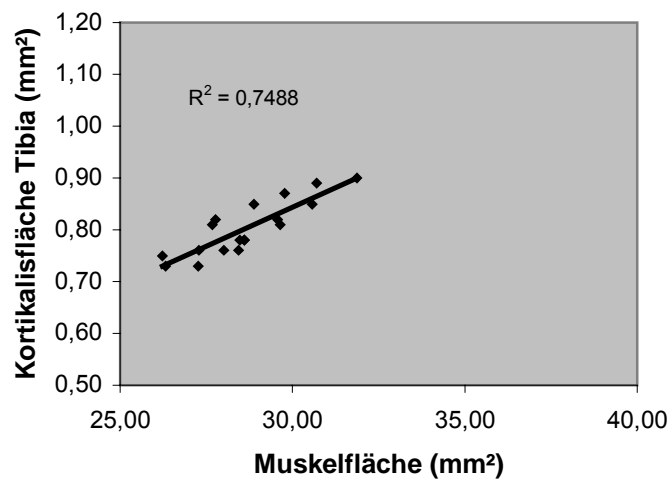
In der Kontrollgruppe zeigt sich zu Beginn eine Korrelation mit einem Koeffizienten von $R^2 = 0,70$. Im Verlauf der Studie ändern sich, wie oben beschrieben, sowohl die Muskelfläche wie auch die kortikale Fläche der Tibia gleichsinnig, so dass auch die Korrelation bleibt; Messung 4 (siehe Abb. 18) $R^2 = 0,80$.

Abb. 18:
 Korrelation Muskelfläche
 zur Kortikalisfläche Tibia
 bei der Messung 4
 Kontrollgruppe



In der Versuchsgruppe sieht es zu Beginn vergleichbar aus, $R^2 = 0,72$. Diese Korrelation ändert im Verlauf der Arthritis nur unwesentlich, Messung 2 zeigt $R^2 = 0,68$, Messung 3 ergibt $R^2 = 0,70$ und bleibt bis zum Ende des Versuches erhalten (siehe Abb. 19) $R^2 = 0,75$. Zudem sind auch bei starker Arthritis diese Ergebnisse gleich.

Abb. 19:
 Korrelation Muskelfläche
 zu Kortikalisfläche Tibia
 bei Messung 4
 Versuchsgruppe



Ähnlich sehen auch die Korrelationen von Muskelfläche zu kortikaler Dicke der Tibia aus. In der Kontrollgruppe besteht zu Beginn ein Korrelationskoeffizient von $R^2 = 0,67$, der bis zum Ende des Versuches bei $R^2 = 0,70$ gleich bleibt. In der Versuchsgruppe zeigt sich zunächst eine Korrelation von $R^2 = 0,67$. Im Verlauf der Studie ändert sich auch diese Beziehung nur wenig, Messung 2 $R^2 = 0,68$, Messung 4 $R^2 = 0,71$, lediglich zum Messzeitpunkt 3, also bei voller Arthritis beträgt der Koeffizient $R^2 = 0,52$.

4. Diskussion

4.1 Diagnostik am Skelettsystem

In der vorliegenden Studie wurden bei Kindern mit JIA Vorgänge am muskulo-skelettalen System als Querschnittsstudie untersucht. Dabei sollten die Veränderungen an den unterschiedlichen Einflussgrößen und Kompartimenten und deren Zusammenspiel untersucht werden. Die Frage, ob es sich bei den in der Literatur beschriebenen Veränderungen (5,10,19,55,63) um primäre Veränderungen im Rahmen der Erkrankung am Knochen handelt, ob die Pathologien sekundäre Folge der Affektion der Muskel-Knochen-Einheit darstellen oder ob es sich um Mischeffekte handelt, stand dabei im Zentrum. Bei der kritischen Literaturbetrachtung und vor dem theoretischen Hintergrund der funktionellen Muskel-Knochen-Einheit (26,76) zeigt sich, dass die Diagnostik am Skelettsystem, insbesondere am wachsenden Individuum, eine über die Bestimmung der Knochendichte hinausgehende Untersuchung darstellen muss. Denn um eine Aussage über die tatsächlichen Verhältnisse in Bezug auf die Knochendichte machen zu können ist eine, wie in Kapitel 1 beschrieben, 3-dimensionale Darstellung notwendig, die neben der Messung der Knochendichte (BMD) die Untersuchung der geometrischen Parameter und der Muskel- und Weichteilgewebe mit einschließt. Gerade diese Faktoren sind von entscheidender Bedeutung für die Beurteilung der funktionellen Muskel-Knochen-Einheit. Vor der Diskussion der Messergebnisse der vorliegenden Studie sind dabei zwei zentrale Begriffe zu beleuchten, einerseits die Knochendichte und andererseits die unterschiedliche körperliche Entwicklung der Patienten im Rahmen der Erkrankung.

Wie bereits in Kapitel 1.4 erläutert stellt der in der Literatur verwendete Dichtebegriff bei den Verfahren die zur Bestimmung der Knochendichte eingesetzt werden, insbesondere im Vergleich von DEXA zu pQCT, etwas völlig anderes dar. Während mittels DEXA eine Aussage über die 2-dimensionale Absorption der Messstrahlung gemacht werden kann, ist mittels pQCT eine 3-

dimensionale Aussage über die vorliegenden Verhältnisse möglich. In früheren Arbeiten wurden die Untersuchungen zum Themenkomplex „Knochen-Muskel-Einheit in der Pädiatrie und Osteoporose“ (46, 55) und somit die Bestimmung der Knochendichte (BMD) nahezu ausschließlich mit Hilfe der DEXA-Methode durchgeführt (63). Dabei ging man davon aus, dass die Knochendichte mit dem Alter zunehme (27), da der gemessene BMD bei Erwachsenen höher lag als bei Patienten im Kindesalter. Worauf sich aber diese Erhöhung der BMD tatsächlich gründete, konnte letztlich nicht abschließend geklärt werden (16,80). Theoretisch führt z.B. eine erhöhte Kortikalisdicke zu einer stärkeren Absorption von Röntgenstrahlen, die im Sinne einer Zunahme der „Knochendichte“ interpretiert wurde (46). Bereits Schönau et al. wiesen aber daraufhin, dass diese Zunahme auch durch eine größere Kortikalisdicke verursacht wird (74). Letztlich scheinen bei gesunder Entwicklung beide Faktoren beteiligt zu sein, wobei die Kortikalisdicke in sehr viel stärkerem Maße als die Kortikalisdichte zunimmt (16,80). In wie weit nun aber die Entwicklung des Knochens durch eine chronische Erkrankung im Mitleidenschaft gezogen wird, lässt sich mit einer 2-dimensionalen Untersuchung nicht klären. Dies sei anhand der Abb. 20 nochmals verdeutlicht.

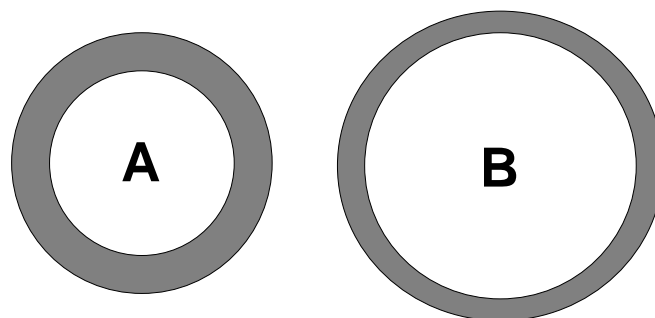


Abb. 20: Knochenquerschnitte mit gleicher kortikaler Fläche
B hat aber eine dünnere Kortikalisdicke als A

Während die durchleuchtete kortikale Fläche bei beiden Querschnitten gleich ist, ist die Geometrie und insbesondere die Kortikalisdicke von A und B sehr

unterschiedlich. Dies kann aber nur durch eine 3-dimensionale Darstellung des Knochens herausgearbeitet werden, da eine Untersuchung mit z.B. DEXA bei beiden Beispielen A und B nahezu identische Werte liefern würde, weil die durchstrahlte kortikale Fläche gleich ist. Die Notwendigkeit einer solch differenzierten Untersuchung wird zudem deutlich, wenn man neben den geometrischen Parametern und dem Dichtebegriff aufgrund der erhobenen Daten eine Aussage über die Knochenstabilität machen möchte, um z.B. eine Prognose hinsichtlich einer erhöhten Frakturneigung zu stellen (19). Frühere Arbeiten stellten eine erhöhte Frakturneigung der Patienten mit JIA heraus und führten dies bei gleichzeitig vermindertem BMD auf eine verminderte Knochendichte im Sinne eines gestörten Knochenstoffwechsels zurück (10).

Der zweite zentrale Punkt ist bei Untersuchungen am wachsenden Individuum die unterschiedliche Entwicklung des Muskel-Knochensystems über die Zeit, die per se von Kind zu Kind individuell unterschiedlich ist und durch das Vorliegen einer chronischen Erkrankung bzw. durch die längerfristige Anwendung von Medikamenten, die ebenfalls potentiell in dieses Gefüge eingreifen können (32,58,78), beeinflusst wird. Dabei kann eben nicht auf ein, im Vergleich zu einem bei Erwachsenen erhobenes Kontrollkollektiv, das in Bezug auf Gewicht oder Körpergröße auf die Pädiatrie angepasst wurde, zurückgegriffen werden. Im Gegenteil ist es zunächst notwendig ein Referenzkollektiv mit Kindern zu erheben (74,59) und die erhobenen Werte nicht nur in Bezug auf das Patientenalter sondern auch in Bezug auf den aktuellen Entwicklungsstand des jeweiligen Patienten zu untersuchen.

Als Hinweise auf den derzeitigen Entwicklungsstand wurden im Rahmen dieser Studie sowohl die Körpergröße als auch das Pubertätsstadium der Patienten in Betracht gezogen, da in mehreren Arbeiten gezeigt werden konnte, dass chronische Erkrankungen zu einer verzögerten Entwicklung, gemessen an der Körpergröße, und zu einem verspäteten Pubertätsbeginn führen können (32). Zudem konnte gezeigt werden, dass ein großer Teil der Knochenzunahme im Zeitraum um die Pubertät geschieht (7, 57). Ob aber dabei nur eine verzögerte Entwicklung oder ein pathologischer Knochenaufbau zu der „scheinbar“ verminderten Knochendichte/-masse führt, konnte bislang nicht differen-

ziert werden. Doch genau dies scheint der entscheidende Punkt zu sein. Denn für eine Beurteilung der momentanen Situation des Patienten und eine Prognose über die möglichen Defizite auch in Hinblick auf die Zukunft ist es von entscheidender Bedeutung ob die gemessenen Werte einer verminderten Knochendichte einen pathologischen Aufbau des normal entwickelten Kindes darstellen, oder ob es sich bei einem Patienten mit verzögerter Entwicklung zwar um einen absolut gesehen verminderten BMD aber in Bezug auf den aktuellen Entwicklungsstand normal entwickelten Knochen handelt.

Im Rahmen der vorliegenden Studie stand mit der pQCT ein Verfahren zu Verfügung, welches neben der 3-dimensionalen Knochendichtemessung die differenzierte Analyse der einzelnen Knochen- und Weichteilanteile zuließ, um eine Aussage über die gesamte muskulo-skelettale Einheit treffen zu können. Um diese Untersuchung auch anhand eines erprobten Tiermodells nachvollziehen zu können wurde abschließend eine Versuchsreihe mit kollagen-induzierter Arthritis bei Mäusen durchgeführt, deren Besonderheiten bereits in Kapitel 1.5 dargestellt sind.

Die beiden Hauptprobleme der Durchführung, die Akzeptanz der computer-tomographischen Messung durch die Patienten, respektive durch die Erziehungsberechtigten, und die Durchführung der Handkraftmessung, stellten sich im Verlauf der Studie problemloser dar als zunächst erwartet. Zwar konnten die pQCT-Messungen auch aufgrund der Strahlenbelastung von 2 μSv nicht beliebig oft wiederholt werden, dennoch war nach entsprechender Aufklärung die Akzeptanz sehr hoch.

4.2 Studie zur juvenilen-idiopathischen Arthritis

In der Gruppe JIA konnte eine der Literatur entsprechende Geschlechts- und Gelenkverteilung beobachtet werden (13,38). Es zeigt sich, dass bei den Patienten mit oligo- und polyartikulärem Verlauf die Parameter Größe, Gewicht und damit der BMI im Normalbereich liegen. Innerhalb der Gruppen zeigten vor allem die Patienten mit starker und langandauernder Krankheitsaktivität und polyartikulärem Verlauf eine gering verminderte Größe und Gewicht. Ein ver-

späterer Pubertätseintritt konnte sowohl im Mittel wie auch bei den einzelnen Patienten nicht beobachtet werden. Dahingegen zeigte die Gruppe mit systemischer JIA eine im Median signifikant kleinere Körpergröße bei normalem Gewicht und BMI. In allen Gruppen zeigten sich dabei relativ lange Krankheitsverläufe bis zum Messzeitpunkt, was aber dadurch erklärt werden kann, dass vor allem in der Gruppe mit oligoartikulärem Verlauf der JIA die Erkrankung früh auftritt und eine aussagekräftige Messung mit den verwendeten Normwerten erst ab einem Lebensalter von 6 Jahren (>5,5 Jahre) durchgeführt werden kann (60).

In den Vergleichsgruppen zeigt sich bei den Patienten mit Arthritis ohne JIA im Median keine Abweichung der Parameter Größe, Gewicht, BMI und Pubertätsentwicklung. Die Größe ist dagegen vor allem bei der Gruppe Duchenne signifikant erniedrigt, bei ebenfalls normalem Gewicht und BMI. Außerdem lässt sich in dieser Gruppe ein deutlich verspäteter Pubertätsbeginn feststellen, was sich mit früheren Untersuchungen deckt (32). In der Gruppe mit Steroidtherapie aufgrund einer systemischen Erkrankung zeigt sich eine signifikant erniedrigte Größe bei erhöhtem Gewicht und BMI, was in Relation zur erniedrigten Größe eine noch deutlichere Abweichung von Gewicht und BMI darstellt. Auch hier entsprechen die beobachteten Veränderungen den in der Literatur beschriebenen Veränderungen (38,42,44).

Zur Interpretation ist anzumerken, dass im Rahmen der funktionellen Muskel-Knochen-Einheit vor allem die Aktivität gegenüber der Schonung der betroffenen Extremität für den Aufbau und den Erhalt der Knochen- und Muskelmasse wichtig ist (76,78). Kommt es im Rahmen der Erkrankung zu einer Schonhaltung bzw. Inaktivität, was bei Kindern mit schwerer polyartikulärer aber vor allem systemischer Verlaufsform der Fall ist, ist eine reduzierte Entwicklung des Muskel und Knochensystems die Folge (5). Insbesondere die längerandauernde Gabe von Kortikosteroiden scheint diesen Prozeß noch zu verstärken (10) und ist dabei eine der wichtigsten Nebenwirkungen einer Steroidtherapie im Kindesalter (44). Ob es sich aber dabei um Effekte aufgrund der Schwere der Erkrankung, einem primären Effekt der

medikamentösen Therapie oder um Effekte der gestörten Knochen-Muskel-Einheit handelt ist noch zu diskutieren.

Die pQCT-Ergebnisse der Patienten mit JIA zeigen zunächst vor allem Veränderungen der geometrischen Parameter. So zeigt die Tabelle 8, Kapitel 3.1, dass in allen Subgruppen die Kortikalisfläche sowohl in Bezug auf das Alter als auch in Bezug auf die Größe der Patienten signifikant erniedrigt ist. Durch die 3-dimensionale Auswertung war es möglich heraus zu arbeiten, dass dieser Verlust der Kortikalisfläche durch eine signifikante Abnahme der Kortikalisdicke bedingt ist. Weiter lässt sich zeigen, dass diese Dickenabnahme mit einer signifikanten Zunahme der Markraumflächen einhergeht, so dass die Knochengeometrie insgesamt betroffen ist. Zur gleichen Zeit konnte eine signifikant erniedrigte Muskelfläche nachgewiesen werden. Insbesondere bei Patienten mit polyartikulärem Verlauf der JIA waren die Veränderungen dabei mit bis zu -2,57, bzw. -2,29 Standardabweichungen im Median dramatisch. Da die mechanische Belastung ein entscheidendes Regulativ der Vorgänge am Knochen darstellt, musste zunächst die Funktion der Muskulatur weiter analysiert werden. Dies geschah mittels der Handkraftmessung, siehe auch Kapitel 3.1.4. Es zeigte sich, dass die Korrelation zwischen der Muskelfläche und Handkraft mit $R^2=0,91$ hochsignifikant war. Auch die Korrelationen von Muskelfläche zu Kortikalisfläche und Handkraft zu Kortikalisfläche konnten diese Ergebnisse bestätigen. In Anlehnung an die Untersuchungen zum „Remodelling“ (22,24) und den bereits in Kapitel 1.2 zitierten Arbeiten (24,58, 78), muss also gefolgert werden, dass bei der JIA als chronischen Erkrankung die funktionelle Muskel-Knochen-Einheit unbeeinträchtigt bleibt. Eine verminderte mechanische Aktivität führt dabei zunächst zu einer Abnahme der Muskelfläche. Diese Abnahme der Muskelfläche und die verminderten Kräfte auf den Knochen führen dann zu einer Abnahme der Kortikalisfläche. Dabei sind die tatsächlich auf den Knochen einwirkenden Kräfte entscheidend, was durch die Untersuchungen bei Kindern mit einer Muskeldystrophie Duchenne weiter belegt werden konnte. Da bei den Duchenne-Patienten eine primäre Muskelerkrankung mit einer Umwandlung des Muskelgewebes vorliegt, war die Korrelation von Muskelfläche zur Kortikalisfläche niedriger als bei den übrigen

Patienten. Korrelierte man aber die Handkraft mit der Kortikalisfläche, waren die Ergebnisse ebenso signifikant wie bei den anderen Gruppen. Daraus ist zu erkennen, dass die in der Literatur beschriebene Korrelation von einwirkender Kraft und Entwicklung des Knochens (26), insbesondere der Kortikalisfläche bestätigt wurden, und somit die Aktivität und die einwirkende Kraft ein entscheidendes Regulativ in Bezug auf die Entwicklung der Knochengometrie darstellt (78). Vermindert sich die einwirkende Kraft auf den Knochen durch Inaktivität, kommt es zu einer Verminderung der Kortikalisdicke und zu einer sich ändernden Geometrie. In wie weit sich die gezeigten Veränderungen bei Kindern mit JIA über die Zeitdauer der Erkrankung verändern, ob die Ergebnisse dieser Untersuchung zu Beginn oder erst im Verlauf der Erkrankung auftreten, kann aus dieser Querschnittsstudie nicht gefolgert werden.

In Bezug auf die kortikale Dichte zeigte sich in allen untersuchten Gruppen normale Werte. Dabei konnte kein Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen oder in Bezug auf die Schwere der Erkrankung herausgearbeitet werden. Bei verminderter Kortikalisdicke bleibt der Aufbau des kortikalen Knochens und somit seine Dichte also unverändert. Es konnten keine lokalen oder systemischen Veränderungen der JIA auf den kortikalen Knochenstoffwechsel und damit auf die kortikale Dichte im Sinne einer Osteoporose, wie sie durch einige Autoren postuliert wurde (10,63), nachgewiesen werden.

Die trabekuläre Dichte stellte sich in den Gruppen mit oligoartikulärem und systemischen Verlauf der JIA ebenfalls unauffällig dar. In der Subgruppe mit polyartikulärem Verlauf der JIA zeigt sich im Gegensatz dazu eine signifikante Verminderung der trabekulären Dichte. Bei weiterer Untersuchung dieser Untergruppe zeigte sich, dass diese Veränderungen nur dann besonders ausgeprägt sind, wenn die gemessene Extremität durch die entzündlichen Vorgänge direkt betroffen ist. Um dieser Frage nachzugehen wurde zunächst eine Vergleichsuntersuchung, Kapitel 3.1.3, hinsichtlich der lokalen Einflussfaktoren durchgeführt. Dafür wurden die Patienten mit JIA danach beurteilt, ob die gemessene Extremität arthritisch betroffen war oder nicht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die oben beschriebenen Veränderungen der Muskelfläche und der Knochengometrie bei beiden Untergruppen in gleicher Weise und

jeweils signifikant auftraten. Beim Parameter trabekuläre Dichte allerdings zeigten sich bei den Patienten ohne betroffene Extremität unauffällige Werte, während die Patienten mit gemessener betroffener Extremität eine signifikante Verminderung der trabekulären Dichte zeigten. Da aber nahezu alle Patienten dieser Gruppe an der gemessenen Extremität entzündliche Vorgänge zeigten, ist auch der Median in Bezug auf die trabekuläre Dichte deutlich vermindert. Auf Grund dieser genauen Beobachtung widersprechen die Ergebnisse also nicht dem oben gesagten in Bezug auf die systemische Auswirkung auf die trabekuläre Dichte. Wenn man in Betracht zieht, dass bei Patienten mit betroffener Extremität im Mittel die trabekuläre Dichte vermindert ist und dass von den 29 Patienten mit gemessener betroffener Extremität 14 ein betroffenes Handgelenk hatten und die Veränderungen der trabekulären Dichte bei diesen Patienten besonders ausgeprägt waren, ist ein lokaler Faktor auf den trabekulären Knochen durch die Entzündung anzunehmen, der über die rein mechanische Komponente hinausgeht. Aus der Literatur sind mehrere Arbeiten bekannt, die ähnliche Veränderungen beschrieben (14,19). So können chronische Erkrankungen zu Demineralisation des Knochens führen (10,55). Durch die größere metabolische Aktivität müssten Veränderungen dabei zuerst am trabekulären Knochen zu erkennen sein, da er eine besondere metabolische Aktivität aufweist (63). Auch die Arbeit von Lettgen et al. beobachtete bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen mittels pQCT (54) eine signifikant verminderte trabekuläre Knochendichte bei allenfalls nur geringfügig kleinerer kortikaler Knochendichte. Aufbauend auf dem in Kapitel 1 beschriebenen komplexen System von Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel kann hier nur das Faktum der Veränderungen am trabekulären Knochen betrachtet werden. Welche Vorgänge für den lokalen Effekt führend sind, muss in weiteren Studien untersucht werden. Dass aber dieser lokale Effekt durch den entzündlichen Prozess und nicht mit den Ursachen und Besonderheiten der JIA in Verbindungen zu bringen ist, zeigt sich außerdem durch die Untersuchungen bei den Vergleichsgruppen. Auch die Patienten mit durch einen entzündlichen Prozess anderer Genese betroffene Extremitäten zeigen eine Verminderung

der trabekulären Dichte während die Patienten, deren nicht betroffene Extremität gemessen wurde, unauffällige Werte zeigen.

Zusammenfassend legen diese Ergebnisse nahe, dass die Störung der trabekulären Dichte ein lokaler Prozess ist, während die anderen Veränderungen der Knochengometrie und der Muskulatur systemisch sind und hierbei die Muskelveränderungen primär und die Veränderungen am Knochen sekundär sind.

Eine weitere Hauptaussage einiger älterer Untersuchungen war die erhöhte Frakturneigung der Patienten mit JIA (10,19,63). Diesen Punkt weiter zu untersuchen erscheint deshalb so wichtig, da eine Fraktur eines Patienten mit nachfolgender Inaktivität der betroffenen Extremität den oben beschriebenen Pathomechanismus noch verstärken würde und somit auch die weitere Entwicklung des Individuum nachhaltig negativ beeinflussen würde. In den genannten Studien wurde die beobachtete erhöhte Frakturneigung auf eine verminderte Knochendichte zurückgeführt. Basierend auf den Arbeiten von Schießl et al. (71) und Schönau (74,78), die eine gute Korrelation ($R > 0,93$) zwischen Muskelkraft und einer errechneten Knochenbiegestabilität, die zum größten Teil von geometrischen Knochenparametern abhängt, nachweisen konnten und aufgrund der bereits diskutierten Ergebnisse, die keinen Hinweis für eine Störung der kortikalen Dichte lieferten, muss die erhöhte Frakturneigung unmittelbar mit der verminderten Kortikalisdicke zusammenhängen. Dies spiegelt sich auch in den Veränderungen des Knochensteifigkeitsparameter SSI wieder. Dieser Wert stellt die Kalkulation der Stabilität des Knochens in Bezug auf Biegung oder Verdrehung dar. Aus den durch die pQCT-Messung erhaltenen Werten für Fläche eines voxels, der Entfernung zum Schwerpunkt des Querschnitts und in Bezug auf die maximale Knochendichte der menschlichen Kortikalis mit 1200 mg/cm^3 lassen sich hieraus Werte für die anzunehmende Biegestabilität errechnen. Bei den Patienten mit JIA zeigt sich bei Patienten mit stark vermindelter Kortikalisdicke eine verminderte Knochenbiegestabilität wobei insgesamt die Veränderungen nicht so stark hervortreten wie z.B. die Veränderungen an der Muskulatur.

Abschließend sollte noch der Effekt einer Kortikosteroidtherapie auf die Veränderungen des muskulo-skelettalen Systems untersucht werden. Insbesondere die mögliche Veränderungen der Knochendichte, die mehrfach in der Literatur beschrieben wurden (31,42), standen im Mittelpunkt dieser Fragestellung. Allerdings muss angemerkt werden, dass die beschriebenen Veränderungen sich hauptsächlich an den vertebrealen Knochen abspielten (34,73) und die Veränderungen an den Extremitäten bisher noch unklar sind. In den hier durchgeführten Untersuchungen zeigt sich sowohl bei den Patienten mit JIA als auch bei Patienten mit Steroidtherapie aufgrund anderer Erkrankungen neben den pQCT-Werten, dass die Patienten mit Steroiden absolut gesehen signifikant kleiner waren als die Normpopulation. Ein signifikanter Unterschied zu der Subgruppe Patienten ohne Steroide konnte allerdings im Mann-Whitney-Test nicht nachgewiesen werden. Die pQCT-Werte der Kortikalisfläche, der Kortikalisdicke, des Markraum sowie des Steifigkeitskoeffizienten SSI polar zeigen im Vergleich zu den Patienten ohne Steroide nahezu identische Werte. Auch in den Dichtewerten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen. Insbesondere die Kortikalisdicke zeigt in keiner Analyse eine signifikante Veränderung in Bezug auf die Normpopulation oder die Patienten ohne Steroide. Ähnliche Beobachtungen machten auch Sambrook et al. (70), die bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis keinen größeren Knochensubstanzverlust fanden, wenn sie mit Kortikosteroiden behandelt wurden, und andere Untersuchungen sowohl mit DEXA als auch mit QCT (79). Allerdings muss angemerkt werden, dass die Gruppe der Patienten mit Steroidtherapie mit einer Zahl von n=16 im Vergleich zu den Patienten ohne Steroidtherapie (n=41) relativ klein ist und die Patienten nur geringe Dosen an Kortikosteroiden erhielten. Zudem kann über den Verlauf und die Entwicklung möglicher Knochenveränderungen in einer Querschnittsuntersuchung nur bedingt eine Aussage gemacht werden. In wie weit sich eine langandauernde Therapie mit höherdosierten Steroiden von den hier dargestellten Ergebnissen unterscheidet, kann ebenfalls nur ansatzweise beurteilt werden. Dennoch scheint es angeraten, die notwendige Therapie mit Steroiden möglichst kurz und möglichst niedrigdosiert zu halten. Dem entgegen stehen die positiven

Effekte primär auf die Entzündung und sekundär auf die Schmerzen und die Inaktivität, die wiederum zur Verminderung der mechanischen Aktivität der Muskel-Knochen-Einheit mit den bereits beschriebenen Folgen führt, die ebenfalls beachtet werden müssen. Zusammenfassend konnten in dieser Untersuchung keine Veränderungen des Knochenstoffwechsels bei den Patienten mit Kortikosteroiden beobachtet werden.

4.3 Studie Modell kollagen-induzierte Arthritis

In dieser Teilstudie sollte die Frage bearbeitet werden, ob die bei der Untersuchung von Kindern mit JIA erhobenen Veränderungen in einem Modell nachvollzogen werden können, bzw. wie sich die Arthritis bei DBA/1J-Mäusen entwickelt und welche Besonderheiten sich in Bezug auf das muskulo-skelettale System ergeben. Über die Besonderheiten dieses Versuchsteils wurde bereits in Kapitel 3.2 ausführlich eingegangen.

Während der Entwicklung der Arthritis zeigte sich, dass es mit Beginn der Erkrankung zu einem ausgeprägten Gewichtsverlust kommt, der v.a. durch einen Verlust an Muskelfläche bedingt scheint. Da das Körpergewicht der Versuchstiere zu einem großen Teil durch die Muskulatur gebildet wird (41,84), liegt dieser Schluss nahe, da einerseits kein Anhalt für eine andersartige Veränderung gefunden werden konnte und andererseits der Muskelverlust durch die pQCT-Messung im Bereich der Extremitäten nachgewiesen werden konnte. Dieser Verlust an Körpergewicht, respektive Muskelmasse, kann dabei im Verlauf des Versuches nur von Tieren mit leichter bis mäßiger Krankheitsaktivität kompensiert werden. Auch diese Zunahme der Muskelmasse konnte an den Extremitäten durch die Messung nachgewiesen werden, allerdings nur in begrenztem Rahmen. Bei schwer erkrankten Tieren zeigte sich eine Stabilisierung auf niedrigem Niveau.

In Bezug auf die pQCT-Daten zeigen sich die größten Veränderungen ebenfalls in Bezug auf die geometrischen Parameter. Neben der Muskelfläche vermindern sich auch die Kortikalisfläche und die Kortikalisdicke. Dabei steigt vor allem der Innendurchmesser des untersuchten Knochens stark an, während

der Aussendurchmesser nahezu unverändert bleibt. Diese Beobachtung kann vor dem Hintergrund der bereits beschriebenen Vorgänge im Rahmen des Remodeling (22,24,25) als weiterbestehender Knochenabbau bei gleichzeitiger mechanischer Minderbeanspruchung und somit vermindertem Knochenaufbau gedeutet werden. Die in analoger Weise zur Studie JIA durchgeführten Korrelationen in Bezug auf die Interaktion von Muskel und Knochen konnten sowohl in der Kontroll- als auch in der Versuchsgruppe mit ähnlichem Ergebnis, $R^2=0,80$ bzw. $R^2=0,75$, abgeschlossen werden. Aufgrund dieser guten Korrelation muss gefolgert werden, dass die Muskel-Knochen-Einheit analog den Beobachtungen beim Menschen auch bei den Versuchstieren gilt. Da diese Korrelation bei fortgeschrittener Erkrankung weiter bestehen bleibt zeigt sich, dass durch die Arthritis zwar Muskel und Knochen in Mitleidenschaft gezogen werden, die Muskel-Knochen-Einheit und die bestehende Interaktion letztlich nicht beeinflusst wird.

In Bezug auf die Dichteparameter konnte keine signifikante Veränderung der Kortikalisdichte nachgewiesen werden, so dass es keinen Anhalt für einen gestörten Knochenaufbau der Kortikalis während der Erkrankung gibt. Allerdings konnten Verminderungen der trabekulären Dichte nachgewiesen werden. Dabei zeigen schwer betroffene Tiere einen stärkeren Abfall der Dichte als Tiere mit leichter Arthritis. In Anlehnung an die JIA-Studie wurde ebenfalls eine Untersuchung hinsichtlich der Veränderungen bei betroffenem gegenüber nicht betroffenen Gelenk durchgeführt. Wie bei der JIA-Studie zeigte sich, dass die Verminderung der trabekulären Dichte wesentlich stärker ausfällt, wenn ein betroffenes Gelenk an der untersuchten Extremität vorliegt. Diese Beobachtung konnte nicht nur in Bezug auf die Kontrolltiere insgesamt gemacht werden, sondern zeigt sich auch, wenn eine Extremität eines Tieres betroffen und eine andere untersuchte untere Extremität frei von Arthritis war. Auch hier ist anzunehmen, dass das Vorliegen einer aktiven Entzündungsreaktion einen Effekt auf das betroffene Gelenk und die trabekulären Strukturen hat, der über die systemische Auswirkung und die Minderinervation des Knochens durch mechanische Kräfte hinausgeht (62).

Mit dem Modell der kollagen-induzierten Arthritis bei Mäusen konnte also ein erprobtes Modell gefunden werden, bei dem die ablaufenden Entzündungsvorgänge möglichst gleichförmig nachvollzogen und gemessen werden konnten (41). Auch die Durchführung der Messung mit einem spezialisierten pQCT-Gerät stellten sich weitestgehend unproblematisch dar und lieferte reproduzierbare Werte, so dass mit dieser Pilotstudie der Weg für weitergehende Untersuchungen aufgezeigt werden konnte.

Unter der Annahme, dass die Interaktion von Muskel und Knochen und die Veränderungen durch den entzündlichen Prozess der humanen Erkrankung vergleichbar ist (36,41), konnte mithilfe der 3-dimensionalen Darstellung gezeigt werden, dass es durch die Erkrankung zu einer Beeinträchtigung der Tiere kommt, die sich neben den messbaren Veränderungen an den Gelenken zunächst in einer Abnahme des Körpergewichtes zeigt. Durch die differenzierte Darstellung der vorliegenden Knochenveränderungen konnte ebenfalls herausgearbeitet werden, dass es bei den erkrankten Tieren im Vergleich zu gesunden Kontrollen vor allem zu einem Verlust der Muskelmasse kommt. Da die am Knochen beschriebenen Veränderungen der Geometrie einerseits mit einer verminderten Muskelmasse und andererseits mit einer völlig normalen kortikalen Dichte einhergehen zeigte sich, dass es sich bei den Veränderungen nicht um einen primären Knochenstoffwechselprozess, sondern um eine sich sekundär auf den Knochen auswirkende Veränderung in der mechanischen Beanspruchung handelt. Nach der Vorstellung der Interaktion von Muskel und Knochen ist dies mit einer verringerten Modeling-Aktivität zu erklären (22). Zusätzlich kann neben diesen systemischen Veränderungen ein weiterer Prozess am betroffenen Gelenk selbst beobachtet werden, der zu einer Verminderung der trabekulären Dichte und möglicherweise zu einer kompensatorischen Zunahme der trabekulären Fläche am betroffenen Gelenk führt, da der trabekuläre Knochen stärker als der kortikale Knochen von Veränderungen im Rahmen von chronischen und akuten entzündlichen Erkrankungen in Bezug auf die größere metabolische Aktivität betroffen ist (62).

Zusammenfassend entsprechen die erhobenen Daten des Modells in weiten Teilen den Veränderungen bei Kindern mit JIA, wenn auch darauf hingewiesen

werden muss, dass es sich letztlich um eine begrenzte Anzahl von Tieren handelt, die mit einer Vergleichsgruppe verglichen wurde, da Normwerte für pQCT-Messungen bei Mäusen derzeit nicht vorliegen. Ebenso können die Ergebnisse des Krankheitsverlaufes nur mit Vorsicht auf die humane Erkrankung übertragen werden, da Verlaufsuntersuchungen bei Kindern mit JIA bisher fehlen. Dennoch lieferte das Modell der kollagen-induzierten Arthritis bei Mäusen Werte, die den Ergebnissen der Studie mit JIA entsprechen.

4.4 Bewertung der Ergebnisse und Ausblick

Die in der Literatur beschriebenen Veränderungen im muskulo-skelettalen System bei Patienten mit JIA legten einen pathologischen Knochenstoffwechsel mit verminderter Knochendichte, erhöhter Frakturneigung und Veränderungen von Markern des Knochenstoffwechsels nahe (5,10,19,55,63). Allerdings wurden die Ergebnisse mit Messverfahren gewonnen, die eine Aussage über die tatsächliche Knochendichte, die Knochengometrie und die weiteren beteiligten Kompartimente der Muskel-Knochen-Einheit nicht zulassen. In der vorliegenden Querschnittsstudie wurde diese Untersuchung mit Hilfe der pQCT durchgeführt und die Ergebnisse mit pädiatrischen Normwerten verglichen um so ein besseres Verständnis der Vorgänge am muskulo-skelettalen System zu gewinnen.

Alle Ergebnisse müssen dabei vor dem Hintergrund bewertet werden, dass hier das muskulo-skelettale System der Extremitäten untersucht wurde. In wie weit diese Ergebnisse auf das Skelett des Körperstammes übertragen werden können ist letztlich noch nicht vollständig klar, da bis jetzt keine größeren Untersuchungen dieser Skelettanteile in der Pädiatrie mittels QCT durchgeführt wurden. Auch übergreifende Vergleichsstudien der unterschiedlichen Skelettanteile liegen bis dato nicht vor. Allerdings legen Untersuchungen mittels DEXA nahe, dass sich die Hauptveränderungen an den Extremitäten ergeben (27,33, 49). Auch die aufgezeigten Veränderungen des Knochens durch Kortikosteroidtherapie lassen sich nach Aussage dieser Studien eher am Skelett der Extremitäten nachweisen. Dabei müssen die genannten Probleme der DEXA-

Methode auch hier berücksichtigt werden. Insbesondere in der Pädiatrie stellt die pQCT somit ein Verfahren dar, welches bei einer relativ geringen Belastung des pädiatrischen Patienten durch Röntgenstrahlung reproduzierbare Messungen erlaubt, die sowohl Ergebnisse über die tatsächlich vorliegenden Knochenparameter als auch die geometrischen Verhältnisse und die an der Muskel-Knochen-Einheit beteiligten Kompartimente v.a. der Muskulatur liefert.

Ein weiterer wichtiger Punkt stellt die Entwicklung des Knochens und das Entwicklungsstadium des Patienten dar. In Knochendiagnostik beim Erwachsenen wird der Messwert bzw. der gemessene Knochenparameter üblicherweise mit Werten einer gesunden, altersgleichen Referenzpopulation verglichen. In Falle der Pädiatrie muss v.a. bei chronischen Erkrankungen dieses Vorgehen kritisch betrachtet werden. Da bei Kindern das Wachstum vermindert und der Pubertätseintritt verzögert sein kann (3,14), müssen die scheinbar pathologischen Werte nicht unbedingt eine richtungsweisende Bedeutung haben, so lange keine differenzierte Auswertung hinsichtlich des Lebens- und des Größenalters erfolgt ist. Abschließend muss die Pubertätsentwicklung berücksichtigt werden, da sich besonders um die Pubertät die Einflussfaktoren auf den Knochen deutlich ändern (7,31,57) und so ebenfalls eine falsche Beurteilung der Messwerte verhindert werden muss.

Bedacht werden muss auch, dass es sich bei den hier durchgeführten Untersuchungen um eine Querschnittstudie handelt. Aufgrund einer Messung kann nicht abschließend beurteilt werden, welche Veränderungen des Knochens im Verlaufe der Erkrankung ablaufen. Um pathologische Veränderungen wie in der Teilstudie mit kollagen-induzierter Arthritis auch bei Patienten mit JIA erkennen zu können wären longitudinale Untersuchungen notwendig. Da diese Verlaufsuntersuchungen nicht konsequent und mit der nötigen Standardisierung durchgeführt werden konnten, wurde in dieser Studie darauf verzichtet. Auf die Bestimmung von Knochenstoffwechselmarkern, wie sie in einigen Studien durchgeführt wurde (12,66), wurde ebenfalls verzichtet, da die Schwankungsbreite der Marker von Tag zu Tag und auch innerhalb eines Tages sehr groß sein kann. Die zitierten Studien lieferten eine große tagesabhängige Schwankungsbreite bis zu 60% (77), was für ein aussage-

kräftiges Ergebnis im Rahmen einer Querschnittsstudie als nicht praktikabel erschien. Auch die Tatsache, dass die Bestimmung der Knochenstoffwechsellmarker von vielen Faktoren, nicht zuletzt von der Knochenmasse und der individuellen Stoffwechsellleistung abhängt (57,63), machen diese Untersuchung insbesondere in der Pädiatrie und bei Querschnittstudien nahezu unmöglich.

Die Ergebnisse der Patienten mit JIA zeigen einen signifikanten inaktivitätsbedingten führenden Muskelquerschnittsverlust, wobei aber die Korrelation zwischen Muskelfläche, Handkraft und kortikalem Knochen im Sinne einer intakten Muskel-Knochen-Einheit bestehen blieb. Außerdem konnten Veränderungen der Knochengeometrie mit signifikanter Verminderung der kortikalen Dicke nachgewiesen werden. Dagegen konnten keine Veränderungen der kortikalen Dichte gezeigt werden, was der Hypothese eines entzündlich bedingten Stoffwechselproblems (5,10,19,55) klar entgegen steht. Auch die Tatsache, dass diese Veränderungen systemisch auftreten, kann mit einer rein lokal bedingten Pathologie nicht erklärt werden. Die trabekuläre Dichte war nur dann verändert, wenn am gemessenen Arm ein Gelenk durch die Grunderkrankung betroffen war. Unterschiede zwischen der Gruppe, die systemisch mit Steroiden behandelt wird, und der Gruppe von Patienten ohne Steroid-Therapie konnten nicht herausgearbeitet werden. Die zur weiteren Differenzierung untersuchten Vergleichsgruppen bestätigten die genannten Veränderungen.

Im Tiermodell stellten sich die beschriebenen Veränderungen in gleicher Weise dar. Auch hier kam es durch die Arthritis zu einem Verlust an Muskelfläche und einer deutlichen Veränderung der Knochengeometrie mit verminderter kortikaler Dicke bei erhaltener kortikaler Dichte. Auch die Veränderung der trabekulären Dichte an der betroffenen Extremität konnten nachgewiesen werden.

Zusammenfassend wird durch die vorliegende Studie nahe gelegt, dass den beschriebenen Veränderungen bei JIA und den daraus entstehenden Problemen eine primäre Verminderung der Muskelfläche und somit ein

verminderter mechanischer Stimulus auf den Knochen zu Grunde liegt. Sekundär kommt es im Rahmen der weiter intakten Muskel-Knochen-Einheit zu systemischen Veränderungen mit einer Ausdünnung der kortikalen Dicke und einer Veränderung der Knochengeometrie, die zusammen für ein erhöhtes Frakturrisiko prädisponieren. Die Knochenstruktur selbst, insbesondere die kortikale Dichte bleibt von diesen Veränderungen unberührt, lediglich die trabekuläre Dichte scheint einem lokalen entzündungsbedingten Effekt zu unterliegen.

Notwendige weitere Untersuchungen am muskulo-skelettalen System, besonders im Bereich der Pädiatrie und mit longitudinaler Anlage, sollten die Knochendichte nicht isoliert betrachten, sondern die Knochengeometrie und die beteiligten Einflussgrößen wie die Muskelfläche berücksichtigen. Letztlich zeigt diese Untersuchung auch, dass das therapeutische Vorgehen nicht primär in den weitestgehend normalen Knochenstoffwechsel eingreifen sollte, sondern als oberstes Ziel eine Wiederherstellung einer normalen Aktivität und einer möglichst schmerzfreien Beübung der Muskel-Knochen-Einheit stehen sollte, um bleibende Defizite bei den Patienten mit JIA zu verhindern.

5. Zusammenfassung

Veränderungen im muskulo-skelettalen System mit verminderter Knochendichte, erhöhter Frakturneigung und Veränderungen von Markern des Knochenstoffwechsels bei JIA wurden in der Literatur mehrfach beschrieben (10,19,55, 63). Auch die Hypothese einer bereits im Kindesalter vorliegenden Osteoporose wurde mehrfach gestellt (19,32,43). Allerdings wurden die Ergebnisse mit Messverfahren gewonnen, die eine Aussage über die tatsächliche Knochendichte, die Geometrie und die beteiligten Kompartimente der Muskel-Knochen-Einheit (76) nicht zulassen. Außerdem lagen meist keine Normwerte für diese Altersgruppe mit ihren Besonderheiten (74) zu Grunde.

In der vorliegenden Querschnittsstudie wurden 57 Patienten mit JIA untersucht, um ein besseres Verständnis der Vorgänge am muskulo-skelettalen System zu gewinnen. Vor allem die unterschiedlichen Einflussgrößen auf den Knochen, die Geometrie des Knochens selbst und der Muskel konnten mit Hilfe der pQCT-Technik differenziert untersucht (47) und mit pädiatrischen Normwerten (12,59) verglichen werden. Sowohl eine Auswertung hinsichtlich des Lebensalters als auch hinsichtlich des Größenalters wurde durchgeführt. Dabei stand neben der Knochendichtemessung die Frage im Vordergrund, ob es sich bei den Veränderungen um primäre Knochenveränderungen, sekundäre Folgen einer Affektion der Muskel-Knochen-Einheit oder um Mischeffekte handelt. Zum genaueren Verständnis wurden 35 weitere Patienten in Subgruppen zu bestimmten Fragestellungen und ein experimentelles Tiermodell mit kollagen-induzierter Arthritis in gleicher Technik untersucht.

Bei allen Patienten mit JIA zeigte sich eine signifikant verminderte Muskelquerschnittsfläche, wobei aber die Korrelation zwischen Muskelfläche, Handkraft und kortikalem Knochen im Sinne einer intakten Muskel-Knochen-Einheit bestehen blieb. Außerdem konnten Veränderungen der Knochengometrie mit signifikanter Verminderung der kortikalen Dicke ohne Veränderungen der kortikalen Dichte nachgewiesen werden. Die trabekuläre Dichte war nur dann verändert, wenn der gemessenen Arm durch die Grunderkrankung betroffen

war. Die weiteren Untersuchungen zur Unterscheidung von systemischen oder lokalem Effekt und zur funktionellen Muskel-Knochen-Einheit zeigten, dass die oben beschriebenen Veränderungen systemisch auftreten und lediglich die trabekuläre Dichte am betroffenen Arm lokal verändert wird. Unterschiede zwischen der Gruppe, die systemisch mit Steroide behandelt wurde, und der Gruppe von Patienten ohne Steroidtherapie konnten nicht herausgearbeitet werden. Diese Ergebnisse konnten jeweils in den entsprechenden Vergleichsgruppen nachvollzogen werden. Im Tiermodell stellten sich die beschriebenen Veränderungen in gleicher Weise dar. Auch hier kam es durch die Arthritis zu einem Verlust an Muskelfläche und einer deutlichen Veränderungen der Knochengeometrie mit verminderter kortikaler Dicke bei erhaltener Dichte. Auch die Veränderungen der trabekulären Dichte an der betroffenen Extremität konnten gezeigt werden.

Zusammenfassend wird durch die vorliegende Studie gezeigt, dass den beschriebenen Veränderungen bei JIA (10,55,63) primär eine Verminderung der Muskelfläche und somit ein verminderter mechanischer Stimulus auf den Knochen zu Grunde liegt. Dabei kommt es, bei weiter intakten Muskel-Knochen-Einheit, zu sekundären systemischen Veränderungen mit einer Ausdünnung der kortikalen Dicke und einer Veränderung der Knochengeometrie, die zusammen für ein erhöhtes Frakturrisiko prädisponieren. Die Knochenstruktur selbst, insbesondere die kortikale Dichte bleiben von diesen Veränderungen unberührt, lediglich die trabekuläre Dichte scheint einem lokalen entzündungsbedingten Effekt zu unterliegen. Anhaltspunkte für eine durch die JIA bedingte osteoporotische Veränderung wurden nicht gefunden.

Untersuchungen am muskulo-skeletalen System, besonders im Bereich der Pädiatrie, sollten die Knochendichte nicht isoliert betrachten, sondern die beteiligten Einflussgrößen berücksichtigen. Mit der pQCT steht ein Verfahren zur Verfügung, welches diese differenzierte Untersuchung ermöglicht. Letztlich zeigt diese Untersuchung auch, dass das therapeutische Vorgehen nicht primär in den Knochenstoffwechsel eingreifen sollte, sondern als oberstes Ziel eine Wiederherstellung einer normalen Aktivität der Muskel-Knochen-Einheit stehen sollte, um bleibende Defizite bei den Patienten zu verhindern.

6. Literaturverzeichnis

1. Amling M., Takeda S., Karsenty G. (2000)
A neuro endocrine regulation of bone remodelling
BioEssays 22, 970-975
2. Andersson N., Lindberg MK., Ohlsson C., Andersson K., Ryberg B. (2001)
Repeated in vivo determinations of bone mineral density during parathyroid hormone treatment in ovariectomized mice
J Endocrinol 170(3), 529-537
3. Barewell R. (1865)
Diseases of the joints
Hardwicke, London, 1865
4. Bendele AM. (2001)
Animal models of rheumatic arthritis
J Musculoskel Neuron Interact 1(4), 377-385
5. Bernstein BH., Stobie D., Singsen BH. (1977)
Growth retardation in juvenile rheumatoid arthritis
Arthritis Rheum 20, 212
6. Bianchi ML., Cimaz R., Bardare M., Zulian F., Lepore L. (2000)
Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study
Arthritis Rheum 43, 1960-1966
7. Bonjour JP., Theintz G., Buchs B., Slosman D., Rizzoli R. (1991)
Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence
J Clin Endocrinol Metab 73, 555-563
8. Brand DD., Marion TN., Myers L., Rosloniec EF. (1996)
Autoantibodies to murine type II collagen in collagen-induced arthritis
J Immunol 157, 5178-5184
9. Brik R., Keidar Z., Schapira D., Israel O. (1998)
Bone mineral density and turnover in children with systemic juvenile chronic arthritis
J Rheumatol 25, 990-992

10. Cassidy JT., Hillman LS. (1997)
Abnormalities in skeletal growth in children with juvenile rheumatoid arthritis
Ped Rheum 23, 499-522
11. Cassidy JT., Levinson JE., Bass JC. (1986)
A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile chronic arthritis
Arthritis Rheum 29, 274
12. Davies UM., Jones J., Reeve J., Camacho-Hubner C., Charlett A. (1997)
Juvenile rheumatoid arthritis: effects of disease activity and recombinant human growth hormone on insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding proteins 1 and 3, and osteocalcin
Arthritis Rheum 40, 332-340
13. Davidson J. (2000)
Juvenile idiopathic arthritis: A clinical overview
Eur J Radiol 33, 128-134
14. Deodhar AA., Woolf AD. (1996)
Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: A review
Br J Rheum 35, 309-322
15. Dolan AL., Moniz C., Abraha H., Pitt P. (2002)
Does active treatment of rheumatoid arthritis limit disease-associated bone loss? *Rheumatology (Oxford)*41, 1047-1051
16. Do Schepper J., De Boeck H., Louis O. (1996)
Measurement of radial bone mineral density and cortical thickness in children by peripheral quantitative computed tomography
in: Schönau E.: *Pediatric osteology: New developments in diagnostics and therapy*, Elsevier Science BV, Amsterdam, 135-140
17. Ducy P., Karsenty D. (2000)
The family of bone morphogenetic proteins
Kidney International 57, 2207-2214
18. Enokida M., Yamasaki D., Okano T., Hagino H., Morio Y. (2001)
Bone mass changes of tibia and vertebral bones in young and adults rats with collagen-induced arthritis
Bone 28(1), 87-93
19. Elsasser U., Wilkins B., Hesp R., Thurnham DI., Reeve J., Ansell BM. (1982)
Bone rarefaction and crush fractures in juvenile chronic arthritis
Arch Dis Child 57, 377-380

-
20. Falcini F., Bindi G., Simonini G., Stagi S., Galuzzi F., Masi L. (2003)
Bone status evaluation with calcaneal ultrasound in children with chronic rheumatic diseases: a one year follow up study
J Rheumatol 30, 179-184
 21. Felsenberg D., Gowin W. (1999)
Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden
Radiologe 39, 186-193
 22. Frost HM. (1990)
Structural adaptations to mechanical usage. Redefining Wolff's law: The bone remodeling problem
Anat Rec 226, 414-422
 23. Frost HM. (1995)
Perspectives: On a paradigm shift developing in skeletal science
Calc Tiss Int 56, 1-4
 24. Frost HM (1996)
Bone development during childhood. A tutorial (some insights of a new paradigm)
in: Schönau E.: Paediatric osteology: New developments in diagnostics and therapy
Elsevier Science BV, Amsterdam, 3-39
 25. Frost HM., Jee WSS. (1994)
Perspectives: A vital biomechanical model to the enchondral ossification mechanism
Anat Rec 240, 435-446
 26. Frost HM., Schönau E. (2000)
The „muscle-bone unit“ in children and adolescents: A 2000 overview
J Pediatr Endocrinol Metab 13, 571-590
 27. Glastre C., Brailon P., David L., Choat P., Meunier JP., Delmas PD. (1990)
Measurements of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy X-ray absorptiometry in normal children: Correlations with growth parameters
J Clin Endocrinol Metab 70, 1330-1333
 28. Gluer CC., Barkmann R., Heller M. (1999)
Quantitativer Ultraschall - Status 1999
Radiologe 39, 213-221

29. Gluer CC., International Quantitative Ultrasound Consensus Group (1997)
Quantitative ultrasound techniques for the assesment of osteoporosis: Expert agreement on current status
J Bone Miner Res 12, 1280-1288
30. Häfner R. (1987)
Die juvenile Spondarthritis
Monatsschr Kinderheilk 135, 41-46
31. Hansen MA., Overgaard K., Riis BJ., Christiansen C. (1991)
Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study
BMJ 303, 961-964
32. Henderson NK., Sambrook PN. (1996)
Relationship between osteoporosis and arthritis and effects of corticosteroids and other drugs on bone
Curr Opp Rheum 8, 365-369
33. Henderson CJ., Cawkwell GD., Specker BL., Sierra RI., Wilmott RW. (1997)
Predictors of total body bone mineral density in non-corticosteroid-treated prepubertal children with juvenile rheumatoid arthritis
Arthritis Rheum 40, 1967-1975
34. Henderson CJ., Specker BL., Sierra RI., Campaigne BN., Lovell DJ. (2000)
Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated post-pubertal females with juvenile rheumatoid arthritis: frequency of osteopenia and contributing factors
Arthritis Rheum 43, 531-540
35. Holmdahl R., Andersson M., Goldschmidt TJ. (1990)
Type II collagen autoimmunity in animals and provocations leading to arthritis
Imm Rev 118, 193-232
36. Holmdahl R., Bockermann R., Backlund J., Yamada H. (2002)
The molecular pathogenesis of collagen-induced arthritis in mice - a model for rheumatoid arthritis
Ageing Res Rev 1(1), 135-47
37. Hoshimo K., Hanyu T., Arai K., Takahashi HE. (2001)
Mineral density and histomorphometric assessment of bone changes in the proximal tibia early after induction of type II collagen induced arthritis

-
- in growing n mature rats
J Bone Miner Metab 19(2), 76-83
38. Huppertz HI (1999)
Rheumatologie
in: Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin:
Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Urban & Fischer, München, Jena
39. Jamsa T., Koivukangas A., Ryhanen J., Jalovaara P., Tuukkanen J.
(1999)
Femoral neck is a sensitive indicator of bone loss in immobilized hind
limb of mouse.
J Bone Miner Res 14(10), 1708-1713
40. Jee WS. (1989)
The skeletal tissue
in: Weiss L.: Cell and tissue biology. A textbook of histology
Urban & Schwarzenberg, Baltimore, 211-159
41. Jee WSS., Yao W. (2002)
Overview: animal models for osteopenia and osteoporosis
J Musculoskel Neuron Interact 1(3), 193-207
42. Joffe I., Epstein S. (1991)
Osteoporosis associated with rheumatoid arthritis: Pathogenesis and
management
Sem Arthritis Rheum 20, 256-272
43. Kennedy AC., Lindsay R. (1977)
Bone involvement in rheumatoid arthritis
Clin Rheum Dis 36, 71-73
44. Kontaniemi A., Savolainen A., Kautainen H., Kröger H. (1993)
Estimation of central osteopenia in children with chronic polyarthritis
treated with glucocorticoids
Pediatrics 91, 1127-1130
45. Kotaniemi A., Savolainen A., Kautiainen H., Kroeger H. (2002)
Estimation longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid
arthritis
Clin Rheumatol 21, 150-158
46. Kröger HPJ. (1996)
Measurement of bone mass and density in children
in: Schönau E.: Pediatric osteology: New developments in diagnostics
and therapy. Isevier Science BV, Amsterdam, 103-108

47. Lettgen B. (1996)
Peripheral quantitative computed tomography: Reference data and clinical experiences in chronic disease
in: Schönau E.: Pediatric osteology: New developments in diagnostics and therapy.
Elsevier Science BV, Amsterdam, 123-133
48. Levis S., Altmann R. (1998)
Bone densitometry
Arthritis Rheum 41, 577-587
49. Li X., Mohan S., Gu W., Wergedal J., Baylink DJ. (2001)
Quantitative assessment of forearm muscle size, forelimb grip strength, forearm bone mineral density, and forearm bone size in determining humerus breaking strength in 10 inbred strains of mice
Calcif Tissue Int 68(6), 365-369
50. Lories RJU., Luyten FP. (2001)
Osteoprotegerin and osteoprotegerin-ligand balance: a new paradigm in bone metabolism providing new therapeutic targets
Clin Rheumatol 20, 3-9
51. Luckert BP., Raisz LG. (1990)
Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis and management
Ann Intern Med 112, 352-364
52. Mathiowetz V., Federman S., Wiemer D. (1986)
Grip and pinch strength: Norms for the 6 to 19 year olds
Am J Occu Th 40, 705-711
53. Mathiowetz V., Weber K., Volland G., Kashman N. (1986)
Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations
J Hand Surg 9A, 22-26
54. Matkovic V., Jelic R., Wardlaw BM., Ilich JZ., Goel PK., Wright JK. (1994)
The timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the Prevention of osteoporosis
J Clin Invest 93, 799-808
55. McDonagh JE. (2001)
Osteoporosis in juvenil idiopatic arthritis
Curr Opin Rheumatol 13, 399-404
56. Myers LK., Seyer JM., Stuart JM., Terato K. (1993)
T-cell epitopes of type II collagen that regulate murine collagen-induced arthritis
J Immunol 151, 500-505

-
57. Molgaard C., Thomsen BL., Prentice A., Cole TJ., Michaelsen K. (1997)
Whole body mineral content in healthy children and adolescents
Arch Dis Child 76, 9-15
 58. Mundy GR. (1994)
Peptides and growth regulatory factors in bone
Rheum Dis Clin North Am 20, 577-588
 59. Neu CM., Manz F., Rauch F., Merkel A., Schönau E. (2001)
Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescent: a study using peripheral quantitativ computed tomography
Bone 28, 227-232
 60. Neu CM., Rauch F., Manz F., Schönau E. (2001)
Modeling of crosssectional bone size, mass and geometry at the proximal radius: a study of normal bone development using peripheral quantitative computed tomography
Osteoporos Int 12, 538-547
 61. Njeh CF., Genant HK. (2000)
Bone loss: quantitativ imaging techniques for assessing bone mass in rheumatoid arthritis
Arthritis Res 2, 446-450
 62. Nishida S., Tsurukami H., Sakai A., Sakata T. (2002)
Stage-dependent changes in trabecular bone turnover and osteogenic capacity of marrow cells during development of collagen-induced arthritis in mice
Bone 30(6), 872-879
 63. Pepmueller PH., Cassidy JT., Allen SH., Hillman LS. (1996)
Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis,
Arthritis Rheum 39, 746-757
 64. Petty RE., Southwood TR., Baum J., Bhattay E., Glass DN., Manners P., Maldonado-Cocco J., Suarez-Almazor M., Prieur AM. (1998)
Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997
J Rheumatol 25, 1991-1994
 65. Prevrhal S., Genant HK. (1999)
Quantitative Computertomographie
Radiologe 39, 194-202

66. Reed A., Haugen M., Pachman LM., Langman CB. (1990)
Abnormalities in serum osteocalcin values in children with chronic
rheumatic diseases
J Pediatrics 116, 574–580
67. Reed A., Haugen M., Pachman LM., Langman CB. (1993)
Repair of osteopenia in children with juvenile rheumatoid arthritis
J Pediatrics 122, 693–696
68. Roeben P., Barkmann R., Ullrich S., Gause A., Heller M., Gluer CC.
(2001)
Assessment of phalangeal bone loss in patients with rheumatoid arthritis
by qualitativ ultrasound
Ann Rheum Dis 60, 670-677
69. Rügsegger P., Elasser U., Anliker M., Gnehm H., Kind H., Prader A.
(1976)
Quantification of bone mineralisation using computed tomography
Radiology 121, 93-97
70. Sambrook PN., Cohen ML., Eisman JA., Pocock MA., Champion JD.
(1989)
Effects of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis:
A longitudinal study
Ann Rheum Dis 48, 535-538
71. Schiessl H., Ferretti JL., Tysarczyk-Niemeyer G., Willnecker J. (1996)
Noninvasive bone strength index as analyzed by peripheral quantitative
computed tomography (pQCT)
in: Schoenau E.: Pediatric osteology: new developments in diagnostics
and therapy
Amsterdam: Elsevier 141-146
72. Schiessl H., Frost HM., Jee WS. (1998)
Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships
Bone 22, 1-6
73. Schneider P., Borner W., Mazess RB., Barden H. (1988)
The relationship of peripheral to axial bone density
Bone Miner 4, 279-287
74. Schoenau E. (1998)
Problems of bone analysis in childhood and adolescence
Pediatr Nephrol 12, 420-429

-
75. Schoenau E., Neu CM., Rauch F., Manz F. (2001)
The development of bone strength at the proximal radius during childhood and adolescence
J Clin Endocrinol Metab 86, 613-618
 76. Schoenau E., Neu CM., Beck B., Manz F., Rauch F. (2002)
Bone mineral content per muscle CSA as an index of the functional muscle-bone unit
J Bone Miner Res 17, 1095-1101
 77. Schoenau E., Rauch F. (1997)
Markers of bone and collagen metabolism-problems and perspectives paediatrics
Horm Res 48 Suppl 5, 50-59
 78. Schoenau E., Werhan E., Schiedermaier U., Mokov E., Schiessl H., Scheidhauer K. (1996)
Influence of muscle strength on bone strength during childhood and adolescence
Horm Res 45 Suppl 1, 63-66
 79. Shibuya K., Hagino H., Morio Y., Teshima R. (2002)
Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patient with rheumatoid arthritis
Clin Rheumatol 21, 150-158
 80. Southard RN., Morris JD., Mahan JD., Hayes JR., Torch MA., Sommer A., Zipf WB. (1991)
Bone mass in healthy children: Measurement with quantitative DEXA
Radiology 179, 730-738
 81. Stuart JM., Townes AS., Kang AH. (1982)
Nature and specificity of the immune response to collagen in type II collagen-induced arthritis in mice
J Clin Invest 69, 673-83
 82. Suzuki M., Uetsuka K., Suzuki M., Shinozuka J. (1997)
Immunohistochemical study on type II collagen-induced arthritis in DBA/1J mice
Exp Anim 46(4), 259-67
 83. Tanner JM. (1962)
Growth and adolescence
2. Auflage, Blackwell, Oxford
 84. The Jackson Laboratory (1998)
Characteristics about DBA/1JBom-mice
Firmeninformation 1998

85. Trentham DE., Townes AS., Kang AH. (1977)
Autoimmunity to type II collagen: an experimental model of arthritis
J Exp Med 146, 857-866
86. Trotter M., Hixon BB. (1973)
Sequential changes in weight density and percentage ash weight of
human skeletons from an early fetal period through old age
Anat Rec 179, 1-18
87. Wergedal JE., Sheng MH., Ackert-Bicknell CL., Beamer WG., Baylink DJ.
(2002)
Mouse genetic model for bone strength and size phenotypes: NZB/B1NJ
and RF/J inbred strains
Bone 31(6), 670-674
88. Wolff J. (1892)
Das Gesetz der Transformation der Knochen
Hirschwald, Berlin
89. Woo SLY., Knei SC., Amiel D., Gomez MA., Hayes WC., White FC.,
Akeson WH. (1981)
The effect of prolonged physical training on the properties of long bone:
A study of Wolff's law
J Bone Joint Surg 63A, 780-787

7. Anhang

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. G. Dannecker für die Überlassung des Promotions-themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. J. Roth für eine ausgezeichnete und intensive Betreuung über die gesamte Zeit der Protomotionserstellung.

Bei Herrn Dr. R. Schweizer bedanke ich mich für die Hilfestellung bei der Erhebung des Daten und bei der statistischen Auswertung der Messwerte.

Der Firma Stratec gebührt mein Dank für die Überlassung des experimentellen pQCT-Messgerät zur Studie mit kollagen-induzierten Arthritis bei Mäusen.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei allen kleinen und großen Patienten sowie deren Eltern für die Teilnahme an der Studie und die Geduld bei der Durchführung der Messung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Christian Palm
Geburtstag	27. Februar 1978
Geburtsort	Stuttgart
Familienstand	verheiratet, seit dem 6. September 2001

Schulbildung

1984 - 1988	Kirchhalden-Grundschule, Stuttgart
1988 - 1997	Eberhard-Ludwigs-Gymnasium, Stuttgart
06/1997	Abitur

Hochschulbildung

10/1997 - 11/2003	Studium der Humanmedizin an der Eberhard Karls Universität Tübingen
08/2000	1. Teil der ärztlichen Prüfung
08/2002	2. Teil der ärztlichen Prüfung
10/2002 - 11/2003	Praktisches Jahr am Marienhospital Stuttgart
14.11.2003	3. Teil der ärztlichen Prüfung und Abschluss des Studium

Berufliche Tätigkeit

01/2004 - 09/2004	Arzt im Praktikum an der Neurologischen Klinik, Universität Ulm
seit 10/2004	Assistenzarzt der Neurologischen Klinik, Universität Ulm