

Diplomarbeit

**Assoziierte Autoimmunerkrankungen bei
Juveniler Idiopathischer Arthritis
Ist ein Screening indiziert?**

eingereicht von

Martin Gstöttenmayr

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

OA Dr. Andrea Skrabl-Baumgartner

OA Dr. Jörg Jahnel

Univ. Prof. Dr. Wolfgang Muntean

Graz, 17.11.2014

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 17.11.2014

Martin Gstöttenmayr eh

Danksagungen

Zu Beginn möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer OA Dr. Jahnel und auch bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin OA Dr. Skrabl-Baumgartner für deren tatkräftige Unterstützung bei der Umsetzung meiner Diplomarbeit bedanken. Dr. Jahnel ist mir stets mit wertvollen Ratschlägen beiseite gestanden. Danke auch für seine Geduld, die er trotz seines aus allen Nähten platzenden Terminkalenders, für mich und auch meine KollegInnen aus der Arbeitsgruppe aufgebracht hat – besonders bei der Präsentation der Diplomarbeit im Rahmen der „Mariatroster Forschungsklasurtagung 2013“ und vor allem beim Korrigieren meiner Arbeit. Bei OA Dr. Skrabl-Baumgartner möchte ich mich bedanken, dass sie sich als Betreuerin für meine Diplomarbeit zur Verfügung gestellt hat und meiner Arbeit mit ihrem Fachwissen den passenden und auch notwendigen Feinschliff verpasst hat.

Ein weiteres Dankeschön an Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.rer.nat. Scharnagl für die statistische Beratung bei der Auswertung der Daten meiner Diplomarbeit.

Ich möchte an dieser Stelle auch meiner Familie – meinen Eltern Irene und Josef, sowie meiner Schwester Bettina – danken. Meinen Eltern dafür, dass sie mir das Studium in dieser Form ermöglichen konnten und sie mir mit ermutigenden Worten immer zur Seite gestanden haben. Meiner Schwester dafür, dass sie mich, trotz so manch ernsten Angelegenheiten, immer wieder zum Schmunzeln gebracht hat.

Zuletzt noch ein Wort zu meinen Kollegen in der Arbeitsgruppe. Es war eine sehr schöne Zeit mit euch zusammen in dieser Konstellation arbeiten zu dürfen – eine Zeit die ich in meinen Erinnerungen sicher als wertvolle Erfahrung festhalten werde.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Glossar und Abkürzungen.....	vi
Tabellenverzeichnis	viii
Zusammenfassung.....	x
Abstract	xi
1 Einleitung.....	1
1.1 Juvenile idiopathische Arthritis (JIA).....	1
1.1.1 Begriffsklärung.....	1
1.1.2 Klassifikation.....	1
1.1.3 Epidemiologie	3
1.1.4 Pathogenese und Ätiologie	4
1.1.4.1 Familiäre und umweltbezogene Einflüsse	4
1.1.4.2 Genetik	5
1.1.4.3 Vitamin-D ₃	6
1.1.5 Klinische Auffälligkeiten	6
1.1.6 Die JIA und das Auge	7
1.1.7 Therapie der JIA.....	8
1.1.7.1 Nicht-Steroidale-Anti-Rheumatika (NSAR).....	8
1.1.7.2 Kortikosteroide.....	8
1.1.7.3 Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs).....	9
1.1.7.4 „Biologicals“	9
1.1.8 Assoziationen mit anderen Autoimmunerkrankungen.....	10
1.2 Zöliakie	12
1.2.1 Begriffsklärung.....	12
1.2.2 Prävalenz	13
1.2.3 Pathogenese	13
1.2.4 Diagnostik	14
1.2.5 Klinik	15
1.2.6 Therapie der Zöliakie	16
1.3 Hashimoto Thyreoiditis.....	17
1.3.1 Begriffsklärung.....	17
1.3.2 Prävalenz und Inzidenz	18

1.3.3	Pathogenese und Ätiologie	18
1.3.4	Diagnostik	20
1.3.4.1	Schilddrüsenantikörper	20
1.3.4.2	Sonographie	21
1.3.4.3	Szintigraphie	21
1.3.4.4	Feinnadelpunktion	22
1.3.5	Klinische Auffälligkeiten	22
1.3.6	Therapie der Hashimoto Thyreoiditis	23
1.3.7	Latente (subklinische) Hypothyreose	24
1.3.7.1	Definition	24
1.3.7.2	Prävalenz	25
1.3.7.3	Klinische Auffälligkeiten	25
1.3.7.4	Therapie	25
1.3.7.5	Prognose	26
2	Material und Methoden	27
2.1	Literaturrecherche	27
2.1.1	Pubmed	27
2.1.2	Google-Scholar	28
2.2	PatientInnen	28
2.2.1	Anzahl	28
2.2.2	Ausschlussgründe	29
2.2.3	Datenschutz	29
2.2.4	Datenextraktion	29
2.3	Labordaten	30
2.3.1	Schilddrüse	30
2.3.1.1	Hormonstatus	30
2.3.1.2	Schilddrüsen – Antikörper	30
2.3.2	Zöliakie	31
2.3.2.1	ELISA IgA-tTG-AK	31
2.3.3	Vitamin-D ₃	32
2.4	Software	32
2.5	Statistik	33
3	Ergebnisse – Resultate	34
3.1	Patientenkollektiv	34
3.2	Schilddrüse	34
3.2.1	Hormonstatus der Schilddrüse	34

3.2.2	Schilddrüsen – Antikörper	36
3.3	Zöliakie	37
3.4	Vitamin-D ₃	38
4	Diskussion	40
5	Literaturverzeichnis	48
	<i>Anhang - Projektplan</i>	52
	<i>Anhang - Konzeptformular</i>	53
	<i>Anhang - Ethikantrag</i>	56

Glossar und Abkürzungen

µg	Mikrogramm
µU	mikro-Units
Ag	Antigen
AK	Antikörper
ANA	antinukleäre Antikörper
AU	Allergy Unit
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C3	Komplement-3
C4	Komplement-4
CD	Cluster of Differentiation
cm	Zentimeter
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-Reaktives Protein
CTLA-4	Zytotoxisches-T-Lymphozyten-assoziiertes-Antigen-4
dl	Deziliter
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
dsDNA	Doppelstrang-DNA
ELISA	Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay
EMA	Endomysiale Antikörper
ENA	Extractable Nuclear Antigens
FOXP3	forkhead-box-P3
ft3	Trijodthyronin
ft4	Tetraiodthyronin (Thyroxin)
HLA	human leukocyte antigens
HT	Hashimoto-Thyreoiditis
IgA	Immunglobulin A
IgA-tTG-AK	Gewebstransglutaminase Antikörper vom IgA-Typ
IgG	Immunglobulin G
IgG-tTG-AK	Gewebstransglutaminase Antikörper vom IgG-Typ
IL	Interleukin

ILAR	International League of Associations for Rheumatology
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MIF	Makrophagen Migrationsinhibitor Faktor
MTX	Methotrexat
mU	Milliunits
neg.	Negativ
ng	Nanogramm
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
pg	Picogramm
pmol	Picomol
pos.	Positive
PTPN22	Protein-Tyrosin-Phosphatase-22
RBA	Radio-Binding-Assay
RE	Relative Einheit
RF	Rheumafaktor
SNP	Single Nucleotid Polymorphism
Tg	Thyreoglobulin
TLR3	Toll-like-Rezeptor 3
TNF- α	Tumor-Nekrose-Factor-alpha
TPO	Thyreoperoxidase
TRAK	TSH-Rezeptor-AK
TSH	Thyreoidea-Stimulierendes-Hormon, Thyreotropin
tTG	Gewebstransglutaminase
U	Units

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der JIA nach ILAR (11)	2
Tabelle 2: Epidemiologie der JIA – Subtypen (1,2,4)	3
Tabelle 3: Serologische Testverfahren - Zöliakie (25)	15
Tabelle 4: Pädiatrische Referenzwerte für TSH, fT3, fT4 (45)	20
Tabelle 5: Dosierungstabelle für L-Thyroxin nach Alter (43).....	24
Tabelle 6: Laboreigene Referenzwerte der TPO-AK, Tg-AK und TRAK	31
Tabelle 7: Laboreigene Referenzwerte der IgA-tTG-AK, IgA/IgG-Gliadin-AK	31
Tabelle 8: Laboreigenen Referenzwerte für Vitamin-D ₃	32
Tabelle 9: Erhöhte TSH-Werte bei JIA-PatientInnen	35
Tabelle 10: Schilddrüsenautoantikörper bei JIA-PatientInnen	37
Tabelle 11: Zöliakie – Screening auf IgA-tTG-AK bei JIA-PatientInnen.....	38
Tabelle 12: Vitamin-D ₃ -Mangel bei JIA-PatientInnen.....	39
Tabelle 13: Prävalenz der latenten Hypothyreose bei JIA-PatientInnen im Vergleich	41
Tabelle 14: Prävalenz der HT bei JIA-PatientInnen im Vergleich	42
Tabelle 15: Prävalenz der Zöliakie bei JIA-PatientInnen im Vergleich	44

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) wird ein vermehrtes Auftreten von weiteren Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis und Zöliakie beobachtet. Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz für Autoimmunthyreoiditis und Zöliakie bei unserer Kohorte von JIA PatientInnen zu ermitteln, um daraus die Notwendigkeit eines routinemäßigen Screenings auf diese Erkrankungen zu prüfen.

Methodik: JIA-PatientInnen (n=72; ♀:53; ♂:19), welche zwischen 2005 und 2012 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt wurden, wurden retrospektiv auf das Vorliegen von pathologischen Schilddrüsenwerten bzw. Schilddrüsenantikörpern und/oder Zöliakie-Markern untersucht.

Ergebnisse: Bei 57 PatientInnen (♀:44; ♂:13) lagen Ergebnisse von untersuchten Schilddrüsenhormonen (TSH, fT₃ und fT₄) und Schilddrüsenautoantikörper (TPO, TSH-Rezeptor und Thyreoglobulin) vor. Bei 6 von 57 untersuchten JIA-PatientInnen (11%) wurden zumindest einmalig erhöhte TSH-Werte beobachtet, wobei die restlichen Schilddrüsenparameter (fT₃ und fT₄) im Normbereich lagen, weswegen diese Gruppe als „latente Hypothyreose“ klassifiziert wurde. Bei 4 dieser PatientInnen (7%) wurden erhöhte Schilddrüsenantikörper festgestellt. Zwei Patientinnen (3,5%) entwickelten eine Hashimoto-Thyreoiditis, bei den anderen beiden PatientInnen normalisierten sich die Werte bei Kontrolle. Im Rahmen des Screenings auf Zöliakie bei 55 JIA-PatientInnen (♀:43; ♂:12) konnten keine positiven Gewebstransglutaminase-Antikörper Befunde erhoben werden.

Schlussfolgerung: Im Gegensatz zur Hashimoto Thyreoiditis und Zöliakie zeigt sich bei der latenten Hypothyreose gegenüber der pädiatrischen Vergleichsbevölkerung eine erhöhte Prävalenz (5-fach erhöhtes Risiko). Ein Screening der Schilddrüsenwerte ist daher sinnvoll. Aufgrund der kleinen Anzahl an PatientInnen in dieser Studie, kann zur Rechtfertigung eines regelmäßigen Screenings der HT und Zöliakie keine Aussage getroffen werden.

Abstract

Background: Children and adolescents diagnosed with juvenile idiopathic arthritis (JIA) are frequently affected by further autoimmune-mediated diseases like hashimoto's and celiac disease. The aim of this study was to evaluate the gain of a routine screening of hashimoto's and celiac disease by determining the prevalence of those autoimmune mediated diseases within our JIA patients.

Methods: In a retrospective study we evaluated pathological thyroidal parameters, thyroidal antibodies and/or marker for celiac disease of our JIA patients (n=72; ♀:53; ♂:19) treated at the Medical University of Graz between 2005 and 2012.

Results: Test results for thyroid parameters (TSH, fT₃ and fT₄) and thyroid antibodies against TPO, TSH-receptor and thyroglobulin had been available of 57 patients (♀:44; ♂:13). We found 6 patients (11%) with elevated TSH levels, although the rest of the thyroid hormones (fT₃ und fT₄) were assessed without pathological findings. Therefore, this group of patients had been categorized as subclinical hypothyroidism. Thyroid antibodies had been found in 4 patients (7%). Two patients (3.5%) were found with hashimoto's disease; the other 2 patients had transient elevated thyroid antibodies. Regarding the screening of celiac disease we were able to evaluate 55 patients (♀:43; ♂:12), but we found no positive results of antibodies against tissue transglutaminase.

Conclusion: Within our JIA patients we found no higher prevalence of hashimoto's and celiac disease. Compared to the healthy pediatric population we found a higher prevalence of subclinical hypothyroidism with a 5-times higher risk within our JIA patients. Therefore a screening of the thyroidal parameters would be reasonable. Due to the small amount of JIA patients in this study, there is no recommendation for a screening of hashimoto's and celiac disease.

1 Einleitung

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste rheumatologische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter (1-3). Die Ursache der JIA ist bislang ungeklärt, erbliche Einflüsse, Umweltfaktoren und Autoimmunität dürften bei der Pathogenese entscheidend sein (4). In der Literatur gibt es Berichte, dass bei JIA-PatientInnen gehäuft Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie und/oder Hashimoto Thyreoiditis auftreten können (5-9). Ziel dieser Arbeit war es, in einer retrospektiven Studie zu eruieren, wie häufig das Auftreten der Hashimoto Thyreoiditis und Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen mit JIA ist, um daraus die Notwendigkeit eines routinemäßigen Screenings ableiten zu können.

1.1 *Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)*

1.1.1 Begriffsklärung

Unter dem Begriff JIA versteht man eine chronische entzündliche Erkrankung der Gelenke (Arthritis) bei Kindern und Jugendlichen. Es handelt sich dabei um einen zusammenfassenden Begriff, der sieben verschiedenen Subtypen beinhaltet, die sich im Verteilungsmuster der Arthritiden und im Auftreten von extraartikulären Manifestationen unterscheiden. Per definitionem darf die Diagnose einer JIA dann gestellt werden, wenn die PatientInnen bei Erstdiagnose nicht älter als 16 Jahre sind und die Arthritis mindestens sechs Wochen andauert, sofern andere Ursachen für die Arthritis (z.B. Infektionen, Traumata) ausgeschlossen wurden (1-3,10).

1.1.2 Klassifikation

1997 wurde von der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) erstmals der Terminus JIA geprägt und eine Klassifikation in sieben Subtypen eingeführt: Oligoarthritis, Rheumafaktor negative Polyarthritis, Rheumafaktor positive Polyarthritis, systemische JIA, Enthesitis assoziierte JIA, Psoriasisarthritis und undifferenzierte JIA (Tabelle 1) (1,2,11). Die von der ILAR definierten diagnostischen Kriterien sind in Tabelle 1 angeführt. In der Regel wird die Diagnose einer JIA frühestens nach 6 Wochen gestellt, die

Zuordnung zu einer der sieben Subtypen erfolgt 6 Monate nach Auftreten der Arthritis (4).

Klassifikation	Diagnostische Kriterien
1. Oligoarthritis	Arthritis in \leq vier Gelenken während der ersten sechs Monate der Erkrankung. Sind nach den ersten sechs Monaten weitere Gelenke befallen, spricht man von einer erweiterten (extended) Oligoarthritis, bleibt es bei \leq vier Gelenken spricht man von einer persistierenden Oligoarthritis
2. Polyarthritis Rheumafaktor negativ	Arthritis in \geq fünf Gelenken während der ersten sechs Monate, im Serum ist der Rheumafaktor (RF) nicht nachweisbar
3. Polyarthritis Rheumafaktor positiv	Arthritis in \geq fünf Gelenken und \geq zwei positive Testresultate bezüglich RF (mit mindestens dreimonatigem Abstand zwischen den Tests) während der ersten sechs Monaten der Erkrankung
4. Systemische JIA	Arthritis in \geq einem Gelenk mit (vorausgegangenem) Fieber über zwei Wochen (mind. 3 Tage durchgehend – dokumentiert!) mit mindestens einem der folgenden Symptomen: <ul style="list-style-type: none"> (1) Lokal begrenzte unbeständige Rötung (2) Generalisierte Lymphknotenschwellung (3) Hepato- und/oder Splenomegalie (4) Serositis
5. Enthesitis assoziierte JIA	Arthritis und Enthesitis, oder Arthritis oder Enthesitis mit mindestens zwei der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> (1) Schmerzen im Iliosakralgelenk und/oder entzündungs-bedingter Schmerzen im lumbosakralen Übergang (2) HLA-B27 positiv (3) Beginn einer Arthritis bei einem Knaben über sechs Jahren (4) Akute (symptomatische) Uveitis anterior (5) Eine Anamnese von ankylosierender Spondylitis, Arthritis aufgrund einer Enthesitis, Sakroiliitis mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung oder akuter Uveitis anterior bei einem Verwandten ersten Grades
6. Psoriasisarthritis	Arthritis und Psoriasis, oder Arthritis und mindestens zwei der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> (1) Dactylitis (2) Onycholyse (Nagelablösung), Nageltüpfelung (3) Anamnese einer Psoriasis bei einem Verwandten ersten Grades
7. Undifferenzierte JIA	Arthritis welche keine der bisher genannten Kriterien erfüllt oder in \geq zwei Kriterien passt

Tabelle 1: Klassifikation der JIA nach ILAR (11)

1.1.3 Epidemiologie

Die Prävalenz- und Inzidenzwerte für die JIA werden in der Literatur recht unterschiedlich angegeben. Die JIA-Prävalenz wird von 0,07 bis 4 Fälle pro 1.000 Kindern und Jugendlichen angegeben; die Inzidenz ist mit 0,008 bis 0,226 Fälle pro 1.000 Kindern und Jugendlichen angeführt (1-3,12). Die erwähnten Studien unterscheiden sich deutlich bezüglich der diagnostischen Kriterien, des Studiendesigns und der PatientInnen-Anzahl, weswegen es keine generell gültigen Prävalenz- und Inzidenzangaben gibt (2). Für die Bevölkerung in Europa kann von einer Inzidenz von 10 pro 100.000 bzw. von einer Prävalenz von 100 pro 100.000 Kindern und Jugendlichen ausgegangen werden (4).

In der nachfolgenden Tabelle ist die epidemiologische Verteilung der JIA-PatientInnen auf die verschiedenen Subgruppen der JIA mit dem zu erwartenden Alter bei Erstdiagnose, der Geschlechtsverteilung und den anteilmäßigen Fällen an Uveitis dargestellt.

Klassifikation	Häufigkeit (in %)	Alter bei Erstdiagnose	Geschlechtsverteilung	Uveitis (in % der Fälle)
1. Oligoarthritis	40%-50%	frühe Kindheit	♀ > ♂	ca. 30%
2. Polyarthritis Rheumafaktor negativ	20%-25%	2-4 Jahre und 6-12 Jahre	♀ > ♂	ca. 15%
3. Polyarthritis Rheumafaktor positiv	ca. 5%	späte Kindheit, frühe Pubertät	♀ > ♂	<1%
4. Systemische JIA	5%-10%	gesamte Kindheit möglich	♂ = ♀	<1%
5. Enthesitis assoziierte JIA	5%-10%	späte Kindheit, frühe Pubertät	♂ > ♀	ca. 7%
6. Psoriasisarthritis	5%-10%	2-4 Jahre und 9-11 Jahre	♀ > ♂	ca. 10%
7. Undifferenzierte JIA	- 10%		♀ > ♂	ca. 10%

Tabelle 2: Epidemiologie der JIA – Subtypen (1,2,4)

1.1.4 Pathogenese und Ätiologie

Die Ätiologie der JIA ist ungeklärt (13). Die Pathogenese ist multifaktoriell - umweltabhängige Faktoren führen bei genetisch prädisponierten Individuen zu immunpathologischen Prozessen, die in einer chronischen Entzündung der Synovia münden (2,13).

Eine Hauptrolle im Pathomechanismus der JIA nimmt die erhöhte Aktivität von proinflammatorischen Zytokinen ein, zu denen Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α), Interleukin (IL)-1, IL-6 und Interferon zählen (2,13). Eine überschießende Entzündungsreaktion führt zur chronischen Entzündung und Gewebsdestruktionen (3). Man findet bei JIA eine Prädominanz an neutrophilen Granulozyten in der Synovialflüssigkeit, eine erhöhte Anzahl an durch Monozyten produzierte proinflammatorischen Zytokinen und eine Komplementaktivierung. Bei einigen Subtypen der JIA weist das Vorliegen von Antinukleäre-Antikörpern (ANA) oder des RF auf spezielle zugrundeliegende immunologische Prozesse hin. Zusammenfassend sind im Entzündungsprozess bei JIA sowohl humorale, als auch zelluläre Komponenten involviert (14).

1.1.4.1 Familiäre und umweltbezogene Einflüsse

Eine Studie aus Finnland zeigte, dass Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft geraucht haben, ein erhöhtes Risiko besitzen, eine JIA zu entwickeln. In einer kleineren Studie konnte gezeigt werden, dass über drei Monate gestillte Säuglinge davor geschützt sind, Rheumafaktor positive JIA-Formen zu entwickeln (3). Eine groß angelegte Studie in Schweden mit über 3300 JIA-PatientInnen ergab, dass Infektionen im ersten Lebensjahr mit einem erhöhten JIA Risiko einhergehen (OR 1.9, 95% CI 1.7 – 2.1) (13).

In Zwillingsstudien konnte eine multifaktorielle Genese der JIA gezeigt werden. So haben monozygote Zwillinge im Falle, dass einer der Zwillinge an JIA erkrankt ist, ein Risiko von 25-40% ebenfalls eine JIA zu entwickeln. Gib es in einer Familie bereits ein Kind mit JIA, so hat ein weiteres Kind eine 15- bis 30-fach erhöhte Prävalenz gegenüber der Normbevölkerung, eine JIA zu entwickeln (15). Der genetische Aspekt der JIA ist unweigerlich gegeben, wobei umweltbezogene Einflüsse – wie auch die Daten der Zwillingsstudien zeigen – genau so viel Wertigkeit besitzen wie die Genetik (14).

1.1.4.2 Genetik

Über die letzten Jahrzehnte wurden verschiedene Genloci mit der JIA in Verbindung gebracht, jedoch konnte in größeren Studien kein Gendefekt als Ursache der JIA gefunden werden. Es gibt jedoch genetische Auffälligkeiten, die eindeutig auf ein erhöhtes Risiko, an einem spezifischen Subtyp der JIA zu erkranken, hinweisen (12):

1.1.4.2.1 Human Leukocyte Antigens (HLA)

In voneinander unabhängigen Studien konnten die Genloci, die für die „human leukocyte antigens“ (HLA) codieren, mit JIA in Verbindung gebracht werden. Innerhalb des HLA-Komplex gibt es die HLA-Klasse 1 (HLA A, B, C) und die HLA-Klasse 2 (HLA DR, DP, DQ). HLA-A2 konnte man speziell für JIA-Subtypen mit Beginn in der frühen Kindheit in Relation setzen. HLA B27 steht in Verbindung mit Enthesitis assoziierter JIA (14). Bei der Oligoarthritis wurden die häufigsten Verbindungen mit der HLA Klasse 2 gefunden (HLA DRB1*01, HLA DRB1*08, HLA DRB1*11, HLA DRB1*13, HLA DPB1*02, HLA DQB1*04) (13,14). Dagegen sind HLA DRB1*04 und HLA DRB1*07 eher bei gesunden ProbandInnen aufgefallen und stehen somit in Verdacht, eher protektiv zu wirken. Rheumafaktor negative Polyarthritis wurde assoziiert mit HLA DRB1*08 und HLA DPB1*03 (13) – die Rheumafaktor positive Polyarthritis hingegen mit den Genen HLA DRB1*04, HLA DQA1*03 und HLA DQB1*03 (14) sowie mit HLA DRB1*11 (13). Bei der Psoriasisarthritis konnte man HLA DRB1*01 und HLA DQA1*0101 ausfindig machen (14). Die systemische JIA wurde bisher mit HLA DRB1*04 in Verbindung gebracht (13).

1.1.4.2.2 Nicht-HLA-assoziierte Gene

Bei den nicht-HLA-assoziierten Genen wurden bisher über 150 Gene mit der JIA in Zusammenhang gebracht, eindeutige Korrelationen liegen jedoch nur für einzelne Gene vor (3,14). Ein Beispiel für eine nachgewiesene Assoziation bei einzelnen JIA-PatientInnen sind Genvarianten im „TNFA“-Gen, welches für das proinflammatorische Molekül TNF- α codiert (siehe oben) (2). Ein Gen-Polymorphismus (single nucleotide polymorphism [SNP] an der Position -173C) des Gens, welches für den Makrophagenmigration-Inhibitor-Faktor (MIF) codiert, wurde gehäuft bei PatientInnen mit Oligoarthritis gefunden, die ein schlechtes Ansprechen auf intraartikuläre Kortikosteroid-Injektionen zeigten (14). Bei den Subtypen Oligo- und Polyarthritis wurden gehäuft Mutationen im SLC11A1-Gen (alte Bezeichnung: NRAM1) gefunden, welches für ein Protein codiert, das für die durch

Makrophagen mediierte natürliche Resistenzen gegen verschiedene intrazelluläre Infektionen verantwortlich ist (14).

Erst kürzlich wurden neue Gene mit der JIA in Verbindung gebracht: VTCN1 und TRAF1-C5. VTCN1 codiert für den "Interleukin Rezeptor IL-2RA/Cluster-of-Differentiation-25 (CD25)", TRAF1-C5 für den "TNF receptor-associated factor 1 and complement component 5". Beide stehen in direktem Zusammenhang mit erhöhter Prädisposition für JIA (12,16).

Im Hinblick auf die genetische Komponente der JIA wurde in einer großen Studie mit 655 JIA PatientInnen und 791 KontrollpatientInnen der Autoimmunlocus 4q27, welcher unter anderem für IL-2 und IL-21 codiert, genauer untersucht. Dieser Autoimmunlocus wurde bereits mit Zöliakie, rheumatoider Arthritis sowie Diabetes Mellitus Typ 1 und Psoriasisarthritis in Verbindung gesetzt und konnte nun auch mit JIA assoziiert werden (16).

1.1.4.3 Vitamin-D₃

Vitamin D₃ wird immer wieder mit JIA in Verbindung gebracht. In seiner aktiven Form als 1,25(OH)₂D₃ ist es in der Lage, die Aktivierung der Expression von Zytokinen wie IL-12 und die Produktion von antimikrobiellen Peptiden zu beeinflussen (3). Außerdem kann Vitamin-D₃ die Differenzierung und Reifung dendritischer Zellen zu Antigen präsentierenden Zellen fördern und regt die regulatorischen T-Zellen an. Vitamin- D₃ moduliert somit bei JIA – so wie bei anderen Autoimmunerkrankungen wie Diabetes Mellitus Typ 1, Multiple Sklerose und Rheumatoider Arthritis – das Immunsystem. Eine weitere Zelllinie, die durch 1,25(OH)₂D₃ in ihrer Differenzierung als auch in der Produktion von IL-17 (proinflammatorisch) über die Reduktion von IL-6 beeinflusst wird, ist die erst kürzlich entdeckte TH17 T-Zellreihe. Die TH17 Zellen konnten in einem Modell für Uveitis, eine häufige Komplikation bei JIA, nachgewiesen werden (12).

1.1.5 Klinische Auffälligkeiten

Typisch für PatientInnen mit JIA sind bewegungsabhängigen Schmerzen in den betroffenen Gelenken, welche meist überwärmt und geschwollen sind. Das Symptom der Morgensteifigkeit ist ebenfalls typisch für die JIA (1). Die Oligoarthritis präsentiert sich

bevorzugt in einem asymmetrischen Befall der großen Gelenke der unteren Extremität. Die polyartikulären Verlaufsformen zeigen in ihrer klinischen Präsentation ein überwiegend symmetrisches Befallsmuster von großen als auch kleinen Gelenken. Auch die Psoriasisarthritis kann initial einem oligoartikulären Befallsmuster imponieren, zeigt im Verlauf jedoch vorwiegend Arthritiden in den kleineren Gelenken von Händen und Füßen. Ein systemischer Befall äußert sich in Symptomen wie Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Anämie und erfordert für die Diagnosestellung das Auftreten einer Trias mit typischem Fieber, Hautveränderungen und Arthritis (4). Zusätzlich können bei allen Varianten Wachstumsstörungen wie vorzeitig geschlossene Epiphysenfugen und unterschiedliches Längenwachstum der Extremitäten auftreten (2).

Laborchemisch zeigen sich oft unterschiedlich erhöhte Werte bei der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und im C-Reaktiven Protein (CRP). Im Blutbild kann eine Entzündungs-Anämie nachgewiesen werden. Die Anzahl der Leukozyten ist wiederum meist erhöht. Der RF wird vor allem bei PatientInnen mit Polyarthritis bestimmt, da dieser prognostischen Wert besitzt. Zusätzlich sollten auch die ANA bestimmt werden, da diese für die Entwicklung einer Uveitis prognostisch wertvoll sind. Bei Verdacht auf eine Enthesitis assoziierte JIA soll die Testung auf HLA-B27 erfolgen. Für die Diagnose einer Vaskulitis ist die Bestimmung von Antikörpern gegen Doppelstrang-DNA (dsDNA), „Extractable Nuclear Antigens“ (ENA), Komplement-3 (C3) und -4 (C4) nötig (1).

1.1.6 Die JIA und das Auge

Mit einer Prävalenz von 9 Fällen pro 100 PatientInnen stellt die Uveitis die häufigste extra-artikuläre Manifestation der JIA dar (1,2). Die Häufigkeit variiert je nach Subtyp und ist bei der ANA pos. Oligoarthritis am häufigsten (4). Sie beginnt meist asymptomatisch und betrifft so gut wie immer die Vorderkammer (Uveitis anterior). Sie kann zu deutlicher Visusverminderung bis hin zur Erblindung führen (2). Bei zirka einem Drittel der PatientInnen verläuft die Uveitis anterior kompliziert: Ausbildung von posterioren Synechien (die Iris zeigt Verwachsungen mit der Linse), Katarakt, Glaukom, Bandkeratopathie (Eintrübung der Hornhaut im Lidspalt) oder Makulaödem. PatientInnen

mit der Diagnose JIA werden daher in vorgeschriebenen Intervallen augenfachärztlich auf das Vorhandensein einer Uveitis gescreent (1).

Die Therapie der Uveitis besteht aus topischen und/oder systemischen Kortikosteroiden und Mydriatika. Bei Steroidabhängigkeit werden Immunmodulatoren wie Methotrexat oder auch Biologicals eingesetzt (1,2).

1.1.7 Therapie der JIA

Das Ziel der JIA-Therapie ist die ausreichende Entzündungsbehandlung, womit es zur Reduktion von Schmerzen und zur Prävention von Gewebs- und Gelenksdestruktion kommt. Nur durch eine adäquat behandelte JIA kann der Erhalt der Gelenksfunktion, der Muskelkraft und ein normales Wachstum erreicht werden (1,10,17).

1.1.7.1 Nicht-Steroidale-Anti-Rheumatika (NSAR)

NSAR sind zusammen mit Paracetamol und schwachen Opioiden wie Codein die Basistherapie (first-line Therapie) bei JIA (1). Gelenkschmerzen und Gelenksversteifung können mit ihnen symptomatisch behandelt werden. Rund 25%-33% der PatientInnen sprechen auf die alleinige Therapie mit NSAR an. Verwendet werden unter anderem Naproxen, Indomethacin und Ibuprofen. Eine Therapie mit verschiedenen NSAR gleichzeitig ist nicht indiziert (2). NSAR inhibieren die Cyclooxygenase (COX), ein Enzym für die Metabolisierung von Arachidonsäure zu Prostaglandinen, welche entzündungsfördernd auf das Gewebe wirken (10). Da im Rahmen der Behandlung Nierenfunktionsstörungen und erhöhte Leberparameter möglich sind, werden diesbezüglich bei Langzeitgabe regelmäßig Blutuntersuchungen empfohlen (2).

1.1.7.2 Kortikosteroide

Die intraartikuläre Therapie mit Kortikosteroiden soll möglichst früh im Krankheitsverlauf durchgeführt werden, da sie eine lang anhaltende wie auch relativ rasche Wirkung verspricht. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann als Einzeltherapie als auch in Kombination mit anderen systemischen Therapien gehandhabt werden (3). In Kombination mit einer wöchentlichen Gabe von Methotrexat (MTX) hat die intraartikuläre Gabe von Kortikosteroiden einen positiven Einfluss auf eine Langzeitremission (2). Die orale Gabe von Kortikosteroiden ist häufig bei polyartikulären Verlaufsformen indiziert, wobei die Therapie meistens rasch anspricht. Eine systemische

orale Kortikosteroidtherapie sollte aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen nur bei absoluter Notwendigkeit eingesetzt werden und nur solange beibehalten werden, bis die volle Wirkung von Immunsuppressiva (s.u.) eintritt (17).

1.1.7.3 Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs)

Zu den DMARDs zählt das Immunsuppressivum Methotrexat (MTX), welches im zweiten Schritt der JIA-Therapie eingesetzt wird („second line“), wenn auf NSAR-Therapie oder lokaler Kortikosteroidtherapie ein mangelhaftes Ansprechen zu beobachten ist (10). In diesen Fällen erfolgt eine orale Kortikosteroidtherapie zur Einleitung einer Remission (s.o.). Parallel dazu wird mit MTX begonnen, welches einige Wochen bis zur vollen Wirkung benötigt. Erst nach voller MTX-Wirkung kann das orale Kortikosteroid vollkommen ausgeschlichen werden (17). Im Optimalfall wird durch MTX eine langfristige Remission erzielt, nach welcher Zeitdauer MTX beendet werden kann, ist nicht gänzlich geklärt – empfohlen wird zumindest eine Remission mit kompletter Krankheitsinaktivität von mindestens sechs Monaten (2). Nebenwirkungen von MTX sind gastrointestinale Beschwerden, Leberwert-Erhöhungen und Knochenmarksdepressionen mit Zytopenie, weswegen alle 1-3 Monate Labor-Kontrollen erfolgen sollten (1).

Alternativen zu MTX bei JIA sind Azathioprin oder Leflunomid, welche sehr effektiv in der Behandlung der Polyarthritiden verwendet werden, und Sulfasalazin, welches seinen Einsatzbereich in der Therapie der Subgruppen der Oligo- und Polyarthritiden findet, jedoch eine hohe Rate an Nebenwirkungen zeigt (2,18).

1.1.7.4 „Biologicals“

Aufgrund des immer besseren Verständnisses verschiedener Signalwege in der Pathophysiologie der JIA können zielgerichtete Therapien ermöglicht werden. „Biologicals“ sind auf genetischer Basis designte Medikamente, welche selektiv bestimmte Zytokine wie zum Beispiel TNF- α , IL-1, IL-6 oder Moleküle für die Regulation von B- und T-Zellen inaktivieren (3).

Die TNF- α Antagonisten (od. TNF α -Blocker) werden als Reservetherapie eingesetzt, falls die First- und Second-Line Therapien versagen (1). Die aktuell am häufigsten verwendeten TNF α -Blocker sind Etanercept, Infliximab und Adalimumab. Nach meistens gutem Ansprechen auf die TNF α -Blocker kann es nach einer gewissen Zeit zum Wirkverlust

kommen, wodurch die Umstellung auf ein anderes Biologikum notwendig wird. Rund 16% der therapierten PatientInnen entwickeln im Laufe der Therapie Autoantikörper gegen die TNF- α -Antagonisten, ein Zusammenhang mit dem Wirkverlust ist jedoch nicht immer zu beobachten (3,17). Ein regelmäßiges Monitoring des Blutbildes und der Leberparameter sollte bei den TNF α -Blocker durchgeführt werden (1).

Unter den IL-1 Antagonisten findet man Anakinra, welcher kompetitiv am IL-1-Rezeptor bindet und somit diesen Signalpfad blockiert. Es konnte in Studien erfolgreich bei PatientInnen mit systemischer JIA eingesetzt werden, welche nicht auf die Therapie mit MTX und TNF- α Antagonisten ansprachen (17). Ein weiteres Biologikum stellt Abatacept dar. Es verhindert die Produktion eines stimulierenden Signalmoleküls für die T-Zell-Aktivierung. Dies führt zur verminderten Aktivierung von B-Lymphozyten und Makrophagen, als auch zu einem Abfall der inflammatorischen Zytokine, welche einen hohen Stellenwert in der Pathogenese der JIA besitzen (3). Es wurde kürzlich für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen mit Polyarthritits freigegeben (2). Rituximab ist ein Antikörper der gegen CD20 – ein Marker an der Oberfläche von reifen B-Lymphozyten – gerichtet ist (2,3). Es wird erfolgreich in der Therapie der adulten rheumatoiden Arthritis eingesetzt, die Berichte über den Einsatz in der Pädiatrie sind jedoch sehr rar (3). Tocilizumab ist ein monoklonaler Antikörper welcher am IL-6-Rezeptor bindet und diesen bzw. den IL-6-Signalpfad blockiert (2,3). Der Einsatz an Kindern und Jugendlichen mit systemischer JIA zeigte bei 68% der PatientInnen eine Besserung der Symptome um 70% (3).

1.1.8 Assoziationen mit anderen Autoimmunerkrankungen

Studien über assoziierte Autoimmunerkrankungen bei JIA sind relativ rar. In den USA wurde für Kinder und Jugendliche mit JIA gegenüber der Vergleichsbevölkerung eine um das 6-fache erhöhte Prävalenz für Diabetes Mellitus Typ 1 angegeben (8,19). In einer italienischen Studie wurden 151 Kinder und Jugendliche auf Hypothyreose und Zöliakie untersucht. 14 PatientInnen (9,3%) zeigten eine „latente Hypothyreose“ und 17 PatientInnen (11,9%) wurde positiv auf eine Autoimmunthyreoiditis gescreent. Zusätzlich wurden 10 PatientInnen (6,6%) mittels Untersuchung der Gliadin-, Endomysium- (EMA) und Gewebstransglutaminase-Antikörper (tTG-AK) positiv auf Zöliakie getestet (9). Das

Ergebnis ist eine 7- bis 10-fach höhere Prävalenz für Zöliakie und eine 3,7-fach erhöhte Prävalenz für das Auftreten einer Hypothyreose (8,9). Eine andere italienische Studie aus dem Jahr 1996 beschreibt eine 7-fach erhöhte Prävalenz für Zöliakie bei PatientInnen mit JIA, wobei die Prävalenz für Zöliakie unter der italienischen Vergleichsbevölkerung mit 3,28/1000 Kindern und Jugendlichen angegeben wurde. Aus einer Kohorte, bestehend aus 119 PatientInnen mit JIA, wurden 4 (3,3%) positiv auf EMA getestet, davon wurde bei 3 PatientInnen (2,5%) mittels Biopsie eine Zöliakie bestätigt (7). Eine 13-Jährige Follow-Up-Studie beschreibt eine Änderung der Prävalenz der Zöliakie in 108 JIA-PatientInnen. Während ein/e PatientIn bereits bei Diagnosestellung der JIA Symptome der Zöliakie zeigte und positiv auf tTG-AK getestet wurde, wurde im Laufe der Kontrollen bei weiteren 2 PatientInnen eine Zöliakie diagnostiziert. Umgerechnet auf die Prävalenz bedeutet dies eine Steigerung von 0,9% zu Beginn der Studie auf 2,8% gegen Ende der Studie (5). In einer türkischen Studie aus dem Jahre 2008 mit 80 JIA-PatientInnen und 81 gesunden Probanden einer Kontrollgruppe konnten 4 PatientInnen (5%) mit Autoimmunthyreoiditis gefunden werden (20).

In einer Studie aus Finnland mit 417 PatientInnen, konnte Diabetes Mellitus Typ 1 bei 9 PatientInnen (2,2%; Prävalenzrate von 5,0) diagnostiziert werden; mittels Biopsie konnte eine Zöliakie bei 3 PatientInnen (0,7%; Prävalenzrate von 5,6) gefunden werden. Bei 3 anderen PatientInnen (0,7%; Prävalenzrate von 5,6) wurde eine Hypothyreose diagnostiziert, welche mit Thyroxin substituiert wurde (8). In den Niederlanden wurden 62 Kinder und Jugendliche mit der Diagnose JIA auf Zöliakie gescreent. Mittels EMA, Anti-Gliadin- und Anti-Retikulin-AK wurden 8 positive, Testresultate gewonnen. Bei einem/r von 5 PatientInnen, welche einer Dünndarmbiopsie unterzogen wurden, konnte eine Zottenatrophie nachgewiesen werden. Es konnte somit für JIA-PatientInnen eine Zöliakie-Prävalenz von 1,5% eruiert werden (6).

Eine in Brasilien durchgeführte Studie zeigte eine Gruppe, bestehend aus 53 PatientInnen mit JIA, in der bei 40% eine Schilddrüsenstörung nachgewiesen werden konnte. Bei 13% wurde eine latente Hypothyreose und bei 26% eine Autoimmunthyreoiditis diagnostiziert. Unter der Gruppe der JIA-PatientInnen mit Oligoarthritis wiesen über 40% eine latente Hypothyreose, als auch zu 50% Schilddrüsenautoantikörper auf. Zöliakie konnte bei einem

Patienten nachgewiesen werden, Diabetes Mellitus Typ 1 wurde bei keinem Patienten diagnostiziert (21). Aus einem Fallbericht der Abteilung für pädiatrische Rheumatologie der Medizinischen Fakultät in São Paulo, Brasilien, geht hervor, dass 1 Patient (0,14%) einer Gruppe bestehend aus 712 JIA PatientInnen an Zöliakie erkrankt ist (22).

Eine Forschungsgruppe aus Kairo, Ägypten, untersuchte 60 Kinder und Jugendliche mit JIA und das Auftreten von asymptomatischer Zöliakie. Die tTG-AK wurden in 32 JIA-PatientInnen (53,3%) positiv getestet, in der Kontrollgruppe mit 30 ProbandInnen konnten bei 20% tTG-AK nachgewiesen werden. Bei PatientInnen mit positiven tTG-AK konnte zusätzlich ein reduzierter BMI, eine erhöhte Anzahl der Leukozyten, eine erhöhte BSG, als auch eine erhöhte Krankheitsaktivität beobachtet werden (23). Um das Vorkommen von latenter Hypothyreose und Schilddrüsenautoantikörper besser abschätzen zu können, wurden in einer weiteren Studie 66 PatientInnen mit JIA und 89 ProbandInnen einer Kontrollgruppe untersucht. Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK) fand man bei 7 JIA-PatientInnen (11,3%) und bei 2.2% der Kontrollgruppe. Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK) konnten bei 5 JIA-PatientInnen (7,9%) und bei 1,1% der Kinder und Jugendlichen der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Bei den JIA-PatientInnen dieser Studie konnte ein höherer Spiegel an Thyreoidea-Stimulierenden-Hormon (TSH) als in der Kontrollgruppe festgestellt werden (24).

1.2 Zöliakie

1.2.1 Begriffsklärung

Zöliakie ist eine autoimmune Dünndarmerkrankung, welche in einem genetisch prädisponierten Individuum durch den Verzehr von Gluten-haltigem Getreide wie Weizen, Roggen, Gerste, Dinkel, Grünkern ausgelöst wird. Die Erkrankung ist assoziiert mit dem HLA-DQ2 und HLA-DQ8 Haplotyp. In Folge einer intestinalen Entzündung kommt es zur Zottenatrophie und Resorptionsstörung. Die Zöliakie ist assoziiert mit anderen Autoimmunerkrankungen. Da es sich um eine chronisch rezidivierende Erkrankung handelt, profitieren die Betroffenen von einer frühen Diagnose und einer strikten Gluten-freien Diät, welche Komplikationen sowie Progression abwenden kann (25,26).

1.2.2 Prävalenz

Die Zöliakie ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Die Häufigkeit der Erkrankung schwankt in verschiedenen Ländern erheblich. Die Prävalenz wird mit ungefähr 1% in der Normbevölkerung Europas und der USA angegeben. In Schweden wurde von einer Prävalenz von 2,2% bis 2,9% berichtet (27,28). Die höchste Prävalenz findet sich in der Saharawi Population mit 5,6%. In anderen Regionen wie beispielsweise Japan kommt die Zöliakie praktisch nicht vor. Gründe dafür sind die geringe Prävalenz prädisponierender Gene und eine Ernährung mit einem minimalen Anteil an Gluten (26). Die Prävalenzzahlen für Deutschland liegen mit ca. 0,2-0,3% unter dem für Europa/USA angegebenen Durchschnitt (26,28). In Italien wird die Prävalenz, nach einer großen Studie bei Schulkindern, mit 3,28 pro 1000 Kinder und Jugendliche angeführt (7). Für Österreich wurde 2004 erstmals mithilfe eines Populations-Screenings eine Zöliakie-Prävalenz von 1:190 bestimmt (29).

Patientinnen sind zweimal häufiger von der Zöliakie betroffen als Patienten. Auch Individuen mit einem Verwandten ersten Grades mit Zöliakie, besitzen eine erhöhte Prävalenz von 10% bis 15%. Eine ebenso gesteigerte Prävalenz findet man in Assoziationen mit anderen Autoimmunerkrankungen wie Diabetes Typ 1 (3-16%), Hashimoto Thyreoiditis (5%) und bei genetischen Erkrankungen wie Down Syndrom (5%), Turner Syndrom (3%) und IgA-Mangel (9%) (30).

1.2.3 Pathogenese

Die Genetik spielt in der Pathogenese der Zöliakie eine große Rolle. Ein Großteil der PatientInnen exprimieren an der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zellen einen bestimmten HLA-Haplotyp. 90% der PatientInnen besitzen das HLA-DQ2 (DQA1*0501, DQB1*0201), wobei dieser Haplotyp auch in einem Drittel der Normalbevölkerung auftritt. 5% der Betroffenen exprimieren HLA-DQ8 (DQA1*0301, DQB1*0301), bei den restlichen 5% findet man bei den meisten PatientInnen mindestens ein Gen das für HLA-DQ2 codiert. Die antigenpräsentierenden Zellen binden aktivierte – desaminierte – Gluten-Peptide und führen somit zu einer pathologischen Immunreaktion (30).

Gluten ist ein wasserunlöslicher Stoff im Mehl, der dem Teig die Elastizität und guten Backeigenschaften verleiht. Die Hauptspeicherproteine, aus denen sich Gluten zusammensetzt, sind Gliadin und Glutenin im Weizen, Secalin im Roggen und Hordein in der Gerste. Diese Proteine besitzen eine Vielzahl an Prolin-Resten welche eine helikale Struktur aufbauen, die eine hohe Resistenz gegenüber den Verdauungsenzymen im oberen Gastrointestinaltrakt aufweisen. Hafer besitzt ebenfalls eine Prolin-reiche Struktur, das Avenin, welches sich jedoch für Zöliakie-PatientInnen als nicht pathogen herausgestellt hat. Die erwähnten Peptide durchdringen die Epithelschicht im Dünndarm und werden dort von antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen. Das Enzym Transglutaminase, in der Lamina Propria der Dünndarmmukosa, desaminiert bestimmte Glutaminreste des Gliadins zu Glutamat, wodurch es zu einer vorwiegend negativen Ladung des Gliadins kommt und so fördernd auf die Antigenpräsentation wirkt, die wiederum zur Aktivierung von CD4+ T-Zellen führt. Die aktivierte T-Zelle sezerniert bestimmte Zytokine, welche zu einer klonalen Vermehrung aktivierter T-Zellen führen, zytotoxischen T-Zellen aktivieren (Epithelschäden) und B-Zellen rekrutieren, welche Antikörper gegen Gliadin und Gewebstransglutaminase produzieren (26).

1.2.4 Diagnostik

Serologische Untersuchungen besitzen in der Diagnostik der Zöliakie einen hohen Stellenwert. Bei PatientInnen, ohne Immunglobulin-A (IgA) Mangel, kann eine Messung der IgA-tTG-AK durchgeführt werden. Die IgG-tTG-AK können bei Kindern und Jugendlichen mit IgA-Mangel bestimmt werden. Eine annähernd 100%ige Spezifität für eine aktive Zöliakie besitzt der Test gegen IgA-EMA, welcher jedoch aufgrund der höheren Kosten nur als Bestätigungstest bei nicht eindeutigen Ergebnissen von Untersuchungen der tTG-AK durchgeführt wird. Eine andere Möglichkeit eines serologischen Tests besteht in der Messung der IgG-AK gegen desaminierte Gliadin Peptide (30). In der nachstehenden Tabelle 3 sind verschiedenste Testmöglichkeiten, die bei Verdacht auf Zöliakie durchgeführt werden können, mit den individuellen Sensitivitäts- und Spezifitätswerten angeführt.

Testverfahren	Sensitivität	Spezifität
IgA Gliadin-Antikörper	60,9%-96%	79,4%-93,8%
IgA Gewebstransglutaminase-Antikörper (ELISA)	73.9%-100%	77.8%-100%
IgA Gewebstransglutaminase-Antikörper (RBA)	89.0%-100%	94.0%-100%
IgG Gewebstransglutaminase-Antikörper (ELISA + RBA)	12.6%-99.3%	86.3%-100%
IgA Gewebstransglutaminase-Antikörper (Schnelltest)	94.7%-98.8%	96.6%-98.6%
IgA Endomysium-Antikörper	82.6%-100%	94.7%-100%
IgA Antikörper gegen Desaminierte Gliadin Peptide (DGP)	80.7%-95.1%	86.3-93.1%
IgG Antikörper gegen Desaminierte Gliadin Peptide (DGP)	80.1-98.6%	86.0-96.9%

Tabelle 3: Serologische Testverfahren - Zöliakie (25)

Die zuverlässigste Methode zur Diagnosestellung einer Zöliakie ist die Biopsie der Dünndarmmukosa. Die typischen histologischen Veränderungen bei Zöliakie sind eine erhöhte Anzahl an intraepithelialen Lymphozyten (>25 pro 100 Enterozyten), verlängerte Krypten und eine subtotal bis vollständige Atrophie der Dünndarmzotten. Zusätzlich können im subepithelialen Gewebe IgA-tTG-AK nachgewiesen werden (30).

1.2.5 Klinik

Kleinkinder präsentieren sich sehr oft (40%-50%) mit den klassischen Symptomen der Zöliakie: chronische Diarrhoe, aufgetriebenes Abdomen und Wachstumsstörungen. Ältere Kinder bzw. Jugendliche – wie auch Erwachsene – zeigen oft nur atypische gastrointestinale Beschwerden (Bauchschmerzen, Erbrechen, Verstopfung) und extraintestinale Symptome (Arthritis, neurologischen Auffälligkeiten, Eisenmangel, Anämie, aphtöse Stomatitis, erhöhte Aminotransferasen, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, reduzierten Knochendichte) (28,30). Eher untypische Manifestationen sind die Dermatitis herpetiformis (blasenbildendes Exanthem mit einer pathognomischen kutanen IgA-Einlagerung), Glutenataxie (eine sporadische Form der Ataxie mit positiven serologischen Markern für eine Gluten-Sensitivität) und schwerer Malassimilation mit starker Diarrhoe, Hypoproteinämie, als auch metabolischen Störungen und Elektrolytdysbalancen (30). Es kann auch ein stummes Krankheitsbild vorliegen, ohne das Auftreten der bisher genannten Symptome (28). Diese sogenannte stille Form der Zöliakie kann bis ins hohe Erwachsenenalter unerkannt bleiben und führt letztlich ohne Symptome wie Diarrhoe

oder Gewichtsverlust zu schweren Störungen im vor allem Eisen- und Calciumhaushalt (31).

Unbehandelt kann die Zöliakie zu schweren Krankheitsbildern führen. Neben der bereits erwähnten Malassimilation, Osteoporose und Hautveränderungen können Infertilität bzw. Fehlgeburten beim Erwachsenen, ulzerierende Jejunoileitis, und auch Tumore auftreten (30). Bisher wurden von B-Zell- als auch T-Zell-Lymphomen bei Zöliakie-PatientInnen berichtet. Bei Erwachsenen mit Zöliakie beträgt das Risiko an einem Lymphom zu erkranken rund 8%-10%; bei Kindern mit Zöliakie ist das Risiko deutlich geringer. In einer Studie unter 285 Kindern wurde nur ein Fall eines Lymphoms beschrieben (31). Das T-Zell-Lymphom (enteropathy-associated-T-cell-Lymphoma) macht ungefähr 5% aller gastrointestinalen Lymphome aus, betrifft mehr männliche als weiblichen Patienten und besitzt eine schlechtere Prognose als das B-Zell-Lymphom. Die Inzidenz an einem T-Zell-Lymphom zu erkranken beträgt 0.1/100.000 pro Jahr. Hauptsächlich entwickeln sich die Lymphome im Jejunum, es wurden jedoch auch Lokalisationen im Ileum beschrieben. Ulzerationen mit Blutungen oder Stenosen und Obstruktionen können auftreten (31).

Zöliakie-PatientInnen besitzen außerdem ein erhöhtes Risiko andere Autoimmunerkrankungen zu entwickeln. Assoziationen mit Diabetes Mellitus Typ 1, autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, Autoimmunhepatitis und JIA sind beschrieben (26). Auch andere Erkrankungen, unter anderem die Autoimmun-Myokarditis, die idiopathische dilatierende Kardiomyopathie, das Sjogren's Syndrom, IgA-Mangel, Morbus Addison, IgA-Nephropathie, Sarkoidose, primärer Hyperparathyroidismus, Alopecia areata, Epilepsie, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Psoriasis und chronische Urtikaria wurden im Zusammenhang mit der Zöliakie beschrieben (28).

1.2.6 Therapie der Zöliakie

Eine lebenslange Gluten-freie Diät stellt derzeit die einzige effektive Behandlung der Zöliakie dar. Neben dem Vermeiden von Weizenmehl, beinhaltet die Gluten-freie Diät auch eine lebenslange Karenz von den Getreidesorten Roggen, Gerste, Dinkel und deren

Abkömmlingen. Mittlerweile gibt es jedoch Möglichkeiten das Gluten-haltige Mehl durch Gluten-freies zu ersetzen und erleichtert es so den PatientInnen die Diät einzuhalten. Der Nährwert des Gluten-Protein ist beschränkt, trotzdem wurde bei PatientInnen, welche Gluten durch andere Proteine ersetzen, eine Verminderung von Ballaststoffen, Eisen, Kalzium und Folsäure festgestellt (30). Die Diät kann besonders für Kinder und Jugendliche schwierig sein: mangelndes Verständnis aufgrund des Alters, um die Notwendigkeit der Einhaltung der Diät zu verstehen, das Gefühl anders als Freunde und Familie zu sein, Unfähigkeit der Versuchung zu widerstehen und die Beherrschung zu bewahren, Planungsaufwand um die Diät erfolgreich umzusetzen und die erhöhten Kosten für eine Gluten-freie Diät (26).

Um zu verdeutlichen, wie wichtig die Einhaltung dieser Diät ist, wurde untersucht, welche minimale Dosis an Gluten bereits Langzeitschäden an der Darmmukosa verursacht. Diese minimale Dosis wurde mit 10 bis 50 mg pro Tag ermittelt – ein Stück Brot mit 25 Gramm beinhaltet jedoch bereits 1.6 Gramm an Gluten (30). In einer zweijährigen Follow-Up-Studie mit 129 PatientInnen konnte die Wirksamkeit der Diät mittels serologischer Tests nachgewiesen werden. Die durchschnittliche Konzentration an Anti-tTG-Antikörpern sank nach drei Monaten um 74% und annähernd 80% der Kinder und Jugendlichen wurden nach zwei Monaten serologisch negativ auf Anti-tTG-AK und EMA getestet (26).

1.3 Hashimoto Thyreoiditis

1.3.1 Begriffsklärung

Die Hashimoto Thyreoiditis (HT) ist eine der häufigsten Ursachen einer Struma beziehungsweise einer erworbenen Hypothyreose im Kindes- und Jungendalter (32,33). Zum Zeitpunkt der Diagnose der Erkrankung sind die meisten PatientInnen euthyreot (normale Schilddrüsenfunktion) oder hypothyreot (verminderte Schilddrüsenfunktion); nur sehr selten werden PatientInnen in einem hyperthyreoten Stadium diagnostiziert (34). Die HT ist durch bestimmte Antikörper als auch einem typischen histologischen Bild charakterisiert. Es kommt zur Bildung von Antikörpern gegen die Thyreoperoxidase (TPO) als auch gegen Thyreoglobulin (Tg). In der Histologie zeigen sich lymphozytäre Infiltrate, die Follikel sind klein und besitzen weniger Kolloid; die

Schilddrüsenfollikelzellen sind atrophiert (35). Das Krankheitsbild der Hypothyreose wird als Langzeitfolge der HT betrachtet und muss mit einem Ersatzpräparat für Thyroxin therapiert werden (34). Die HT ist eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, welche von Hakaru Hashimoto im Jahre 1912 erstmals beschrieben wurde (36). Obwohl die Erkrankung bereits über 100 Jahre bekannt ist, konnte der zugrunde liegende Pathomechanismus noch nicht vollständig geklärt werden (37).

1.3.2 Prävalenz und Inzidenz

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse – unter anderem die HT – sind häufig und betreffen bis zu 2% der Bevölkerung in Westeuropa (37,38). Für Erwachsene sind jedoch Prävalenzwerte von 5% bis 15% beschrieben; das Auftreten von messbaren Antikörpern in der Gesamtbevölkerung wird mit 10% beziffert (39,40). In den USA konnte 1975 unter mehr als 5.000 Schulkindern eine HT-Prävalenz von 1,2% ermittelt werden (41). In der Ambulanz für pädiatrische Endokrinologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz konnte unter der Normbevölkerung für Kinder eine Prävalenz von 3,5% ermittelt werden (Daten nicht publiziert). Die Inzidenz der HT wird unterschiedlich von 2,2/100.000 Einwohnern pro Jahr bis zu 498,4/100.000 Einwohnern pro Jahr angegeben. Anders bei Kindern und Jugendlichen – bei ihnen sind Inzidenzraten von 0,1% bis 5% pro Jahr beschrieben (36). Während bei den Erwachsenen eine geschlechtsspezifische Verteilung dominiert (Frauen sind bis zu 10-mal häufiger betroffen als Männer), gibt es bei Kindern und Jugendlichen vor der Pubertät bei beiden Geschlechtern ein weitgehend gleich häufiges Auftreten (36).

1.3.3 Pathogenese und Ätiologie

Bisher konnten weder die Ursachen, noch die Prozesse, welche zum Auftreten der HT führen, vollständig geklärt werden (36). Man vermutet verschiedene bakterielle oder virale Infektionen, die als Trigger dienen: EBV, HTLV-1, Hepatitis C, Yersinia enterocolitica und Parvovirus B19 (38). Zudem sind genetische Faktoren, wie die HLA-Klasse-II-Moleküle DR3, DR4 und DR5 (35), die immunregulatorischen Gene CD40, Zytotoxisches-T-Lymphozyten-assoziiertes-Antigen-4 (CTLA-4), Protein-Tyrosin-Phosphatase-22 (PTPN22), forkhead-box-P3 (FOXP3), CD25, und die schilddrüsen-spezifischen Gene für Thyreoglobulin und TSH-Rezeptor bekannt, die an der Entstehung der HT beteiligt

sind (42). Ein Hinweis auf eine starke genetische Komponente konnte in Zwillingsstudien bestätigt werden, die eine Übereinstimmungsrate von 55% unter monozygoten Zwillingen und 0% für dizygoten Zwillinge aufweisen. Da jedoch unter den eineiigen Zwillingen keine Übereinstimmung von 100% nachweisbar ist, kann davon ausgegangen werden, dass umweltbezogenen Einflüsse nicht minder von Bedeutung sind (37). Solche umweltspezifischen Faktoren wie Rauchen, ein Mangel an Selen (42), psychologischer Stress, vermehrte Jod Aufnahme [die empfohlene Tagesdosis an Jod liegt bei 75µg – dies entspricht ca. 10g jodiertem Salz (43)], und Medikamente wie Interferon, können die Autoimmunreaktionen zusätzlich triggern (37).

Die HT ist somit die Folge einer Störung, die durch eine komplexe Abfolge von zellulären als auch humoralen immunologischen Vorgängen (Schilddrüsenantigene) in genetisch prädisponierten Individuen gekennzeichnet ist. Die Schädigung des Schilddrüsengewebes, beziehungsweise der Schilddrüsenzellen, erfolgt primär durch immunologische Mechanismen der T-Zell-Reihe (44). Aufgrund einer unzureichenden Antwort der T-Suppressor-Zellen auf eine Präsentation von Schilddrüsen-Autoantigenen kommt es zu einer vermehrten Aktivität der T-Helfer-Zellen, die wiederum Zytokine freisetzen, welche letztendlich zur Produktion von Antikörpern durch die B-Zellen führen. Die Antikörper bewirken zusammen mit diversen Zytokinen Apoptose und Zellnekrosen im Schilddrüsengewebe (36). Ein möglicher Prozess wie es zur Aktivierung des Immunsystems gegen Thyreozyten kommen könnte, läuft über den Toll-like-Rezeptor-3 (TLR3). Immunhistochemisch wurde eine forcierte Expression von TLR3 bei PatientInnen mit HT bei einem übermäßigen Auftreten von Lymphozyten rund um die betroffenen Thyreozyten nachgewiesen. Das aktivierte TLR3 System verursacht eine Reaktion des angeborenen Immunsystems und Veränderungen in der Sekretion von Zytokinen (38).

Die HT ist stark assoziiert mit anderen Autoimmunerkrankungen. Sie können isoliert oder im Rahmen des polyglandulären Autoimmunsyndroms auftreten: Vitiligo, atrophische Gastritis, Diabetes mellitus Typ 1, Zöliakie, primäre Nebenniereninsuffizienz, Alopecia totalis, autoimmune Ovarialinsuffizienz, sämtliche Erkrankungen aus dem

rheumatologischen Formenkreis, Hypoparathyreoidismus, Hypophysitis, primärer Hypogonadismus und Myasthenia gravis (35,36).

1.3.4 Diagnostik

Zur Diagnostik einer HT werden verschiedene Parameter herangezogen. Zuerst wird der TSH-Wert im Serum bestimmt. Ist dieser erhöht, so erfolgt die Bestimmung der peripheren Schilddrüsenhormone, das freie Trijodthyronin (fT₃) und das freie Tetrajodthyronin (Thyroxin, fT₄) (35). Je nach Alter und Geschlecht des Individuums sind unterschiedliche Grenzwerte zu beachten, diese sind in der nachfolgenden Tabelle 4: Pädiatrische Referenzwerte für TSH, fT₃, fT₄ (45) dargestellt.

Parameter	Altersgruppe	♀	♂
fT ₃ (pmol/L)	0-1 Monate	5,00-7,50 (6,60)	4,60-10,10 (6,30)
	1-12 Monate	4,30-7,60 (6,15)	4,30-7,50 (6,20)
	1-5 Jahre	4,25-7,61 (6,15)	3,96-8,14 (6,30)
	6-10 Jahre	4,21-7,58 (6,20)	4,05-7,50 (6,10)
	11-14 Jahre	3,51-7,30 (5,90)	4,63-7,20 (6,00)
	15-18 Jahre	3,50-6,90 (5,30)	4,20-7,47 (5,80)
	fT ₄ (pmol/L)	geschlechtsunspezifisch	
0-1 Monate		8,50-30,50 (20,10)	
1-12 Monate		9,17-25,28 (15,50)	
1-5 Jahre		10,45-22,35 (15,70)	
6-10 Jahre		10,60-20,90 (15,90)	
11-14 Jahre		10,40-21,36 (15,20)	
15-18 Jahre		10,57-22,62 (15,20)	
TSH (mU/L)	geschlechtsunspezifisch		
	0-1 Monate	0,70-18,10 (3,50)	
	1-12 Monate	1,12-8,21 (2,85)	
	1-5 Jahre	0,80-6,26 (2,70)	
	6-10 Jahre	0,80-5,40 (2,30)	
	11-14 Jahre	0,70-4,61 (2,10)	
	15-18 Jahre	0,50-4,33 (1,70)	

Tabelle 4: Pädiatrische Referenzwerte für TSH, fT₃, fT₄ (45)

1.3.4.1 Schilddrüsenantikörper

Erhöhte TPO-AK können bei über 90% der PatientInnen mit HT gefunden werden und sind mit der hypertrophen Verlaufsform assoziiert. Sind keine TPO-AK nachweisbar, werden auch die Tg-AK untersucht, welche bei 60-70% der Fälle positiv sind. Während die AK im

Anfangsstadium noch stark erhöht sein können, sind diese im Verlauf stark schwankend bis rückläufig – in einem Teil der PatientInnen sind sie nach jahrelangem atrophischen Verlauf überhaupt nicht mehr nachweisbar (36). Tg-AK sind in vielen Fällen anzutreffen, es gibt jedoch keinen Beweis, dass diese AK den Zelltod der Thyreozyten medieren. Das Messen der AK ist sinnvoll, da diese als guter Marker für die Aktivität des, den der Krankheit zugrunde liegenden, Autoimmunprozesses fungieren. TPO ist ein membranassoziiertes Enzym an der apikalen Oberfläche der Thyreozyten, welches den Vorgang des Jodierens spezifischer Tyrosylreste am Thyreoglobulinmolekül, sowie die Kopplung von Monoiodtyrosin und Diiodtyrosin zu den beiden Schilddrüsenhormonen T₃ und T₄ vornimmt. Auch bei den TPO-AK ist der zytotoxische Effekt in vivo umstritten. In wenigen PatientInnen mit HT können auch AK gegen den TSH-Rezeptor (TRAK) nachgewiesen werden. Diese AK besitzen nun eine funktionelle Signifikanz, da sie bei PatientInnen mit HT eine blockierende Funktion ausüben und so zu Hypothyreose führen können (44).

1.3.4.2 Sonographie

Im Ultraschall zeigt sich eine HT mit einer typischen Echoarmut der gesamten Schilddrüse mit pseudonodulären und monofokalen Herden (entzündliche Areale). In der Farbduplex-Untersuchung zeigt sich in den entzündeten Arealen häufig eine geringere Durchblutung als im Rest der Schilddrüse (36). Im Anfangsstadium der Erkrankung kann eine vergrößerte Schilddrüse nachgewiesen werden, in späteren Stadien (Hypothyreose) ist sie jedoch verkleinert (35). In einer Studie konnten bei 37% der PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnose typische Veränderungen im Sinne der HT nachgewiesen werden, 50% der PatientInnen mit einem anfänglich unauffälligen Sonographie-Befund, zeigten Veränderungen innerhalb von 7 Monaten (46).

1.3.4.3 Szintigraphie

Eine Szintigraphie ist zur Diagnose der Hashimoto Thyreoiditis nicht zwingend erforderlich. Im Falle der Durchführung zeigt sich jedoch ein verminderter Technetium-Uptake mit Werten unter 1% der verabreichten Technetium-Menge. Entzündungsherde >1cm stellen sich szintigraphisch kalt dar und sind gegenüber der normalen Schilddrüse abgrenzbar (36).

1.3.4.4 Feinnadelpunktion

Auch die Feinnadelpunktion ist nur in einem speziellen Setting durchzuführen und in der Diagnose der Hashimoto Thyreoiditis im Normalfall nicht notwendig. Sie kann jedoch im Sinne des Karzinomausschlusses bei fokaler Autoimmunthyreoiditis durchgeführt werden (35). Die Zytologie der Punktion zeigt klassisch eine hohe Anzahl an Lymphozyten und Plasmazellen. Die Destruktion der Thyreozyten lässt sich durch ein degeneriertes Follikel­epithel mit pyknotischen Kernen, vakuolisiertem Zytoplasma, sowie durch eine in manchen Fällen vorhandene onkozytäre Metaplasie diagnostizieren (36). Histologisch lassen sich 4 Varianten der HT unterscheiden. Die fibröse Thyreoiditis, die fibrös-atrophe Thyreoiditis, die Riedel-Thyreoiditis und die IgG4 Thyreoiditis (42).

1.3.5 Klinische Auffälligkeiten

Eine von vielen klinischen Manifestationen der HT ist die Struma. Die Schilddrüse präsentiert sich mit dem zwei- bis fünffachen ihres normalen Volumens und weist typischerweise keine knotigen Veränderungen auf. Die HT durchläuft mehrere Phasen: 1) toxische, vorübergehende hyperthyreote, selbstlimitierende Thyreoiditis; 2) euthyreote Struma; 3) Hypothyreose mit oder ohne Struma. Diesen Stadien konnte bisher keine konstante Durchlaufdauer zugeordnet werden, weshalb es schwierig ist, ein klares klinisches Profil zu erstellen. So kann sich das toxische Stadium zwischen Wochen und Monaten erstrecken; die PatientInnen zeigen sich mit klinischen Zeichen der Hyperthyreose (Tachykardie, Schweißausbrüche, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Hautveränderungen, Durchfall) (43). Selten wird jedoch eine Hyperthyreose als Erstmanifestation der Erkrankung festgestellt, wobei es durch den akuten Entzündungsprozess in der Schilddrüse zu einem übermäßigen Freisetzen von Schilddrüsenhormonen kommt. Die Hyperthyreose, im Verlauf der HT, ist selbstlimitierend (Dauer: 4 – 8 Wochen), da ein Überschuss an Hormonen nicht mehr nach produziert werden kann (36). Viele Kinder und Jugendliche präsentieren sich klinisch mit ihrer Autoimmunthyreoiditis erst bei Vorliegen einer manifesten Hypothyreose mit folgenden möglichen Symptomen: Bradykardie, Hypotonie, Obstipationen, allgemeine Abgeschlagenheit und Schwäche, Kälteintoleranz, Depressionen und häufig auch Gewichtszunahme (35). Von mehreren PatientInnen wurde auch ein Globusgefühl im Halsbereich mit einhergehenden Schluckbeschwerden beschrieben (36).

Die HT birgt einige schwerwiegende Komplikationen, weshalb die PatientInnen in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden sollten. Bei Wiedervorstellung sollte speziell auf knotige Veränderungen im Ultraschall geachtet werden, da das Risiko ein Karzinom zu entwickeln bei 10 – 25% liegt. Eine weitere mögliche Komplikation ist die Hashimoto Enzephalopathie, eine fortschreitende Demenz bei Vorliegen von Schilddrüsen-Antikörper (auch in einer euthyreoten Schilddrüsenlage mit normalem TSH und T₄). Die Ursache dieser Komplikation ist weitgehend unklar – sie ist jedoch durch ein gutes Ansprechen auf Kortikosteroide charakterisiert, womit man auf einen möglichen Autoimmunprozess schließen kann (43). In einer kürzlich durchgeführten Studie konnte ein Molekül – die humane α -Enolase – als mögliches Autoantigen identifiziert werden. Diese Erkenntnis könnte sich sowohl der in Diagnostik und auch in der Therapie als nützlich erweisen (42).

1.3.6 Therapie der Hashimoto Thyreoiditis

Die HT ist per se mit den momentan zur Verfügung stehenden Mitteln nicht therapierbar. Im Falle einer vorübergehenden Hyperthyreose zu Beginn der HT soll eine Therapie mit Thyreostatika unterlassen werden, da diese Phase die Folge der Destruktion der Schilddrüsenfollikel mit Ausschwemmung der darin enthaltenen Schilddrüsenhormone darstellt und zeitlich limitiert ist. Symptomatisch kann dieser Phase mit einem β -Blocker (zum Beispiel Propanolol) entgegengewirkt werden (35). Bei der Hypothyreose im Rahmen der HT ist eine Therapie mit L-Thyroxin notwendig. Es sollten jedoch regelmäßige Kontrollen erfolgen, da die HT in seltenen Fällen auch selbstlimitierend auftritt (32).

Die Hormonersatztherapie bei Hypothyreose ist eine der einfachsten Therapien in der Substitution fehlender Hormone und erfolgt mit Levothyroxin-Natrium-Salz. Dies ermöglicht auch das Messen des T₄-Spiegels im Blut und dient der Überprüfung des Therapieerfolges, sowie der einfachen Anpassung des Medikamentenspiegels. Levothyroxin besitzt eine Halbwertszeit von 7 Tagen, der Wirkungseintritt wird bereits in der zweiten Woche der Behandlung beschrieben (43). Da die Hypothyreose im Rahmen der HT häufig ein Endzustand der Erkrankung ist, kann von einer lebenslangen Hormonersatztherapie ausgegangen werden. Kombinationspräparate, bestehend aus T₃ und T₄ zeigten keinen signifikanten Vorteil für die PatientInnen. L-Thyroxin sollte morgens auf nüchternen Magen zugeführt werden (35). Die Dosis ist individuell an die gegebenen

Laborergebnisse und auch aufgrund des Alters der PatientInnen anzupassen (43). Die Nachstehende Tabelle 5: Dosierungstabelle für L-Thyroxin nach Alter (43) zeigt eine Übersicht über die Dosierung von L-Thyroxin je nach Alter der PatientInnen.

Alter	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{Tag}$)
0 – 3 Monate	10 – 15
3 – 12 Monate	6 – 10
1 – 3 Jahre	4 – 6
3 – 10 Jahre	3 – 5
10 – 16 Jahre	2 – 4

Tabelle 5: Dosierungstabelle für L-Thyroxin nach Alter (43)

Im Falle einer Überdosierung können sich PatientInnen mit folgenden Symptomen einer Hyperthyreose präsentieren: Reizbarkeit/gesteigerte Erregbarkeit, Schlaflosigkeit, Hautveränderungen, Durchfall, Tachykardie und Schweißausbrüche. Bei PatientInnen mit diesen Symptomen sollte die Dosis reduziert werden (43). Es hat sich zudem bei jüngeren PatientInnen bewährt, die Dosis langsam in zweiwöchigen Abständen auf die Zieldosis einzuschleichen. Als Ziel der Therapie ist ein TSH-Wert im unteren Normbereich definiert (35).

Selen wird seit einigen Jahren als supportive Therapie in der Behandlung der HT eingesetzt und wirkt als Co-Enzym in Radikalfängern. In mehreren Untersuchungen konnte ein Rückgang der TPO-Antikörper unter der Therapie mit Selen gezeigt werden. Im Tiermodell konnte das die Apoptose auslösende Molekül Fas down-reguliert werden, womit man eine zusätzliche Zellzerstörung der Thyreozyten verhindern konnte (36).

1.3.7 Latente (subklinische) Hypothyreose

1.3.7.1 Definition

Per definitionem ist die latente (subklinische) Hypothyreose eine laborchemische Diagnose, welche sich auf den Befund eines (grenzwertig) erhöhten TSH-Spiegels sowie auf eine normale (innerhalb der Referenzwerte) fT_4 -Konzentration stützt (47,48).

1.3.7.2 Prävalenz

In der Pädiatrie wird bei der latenten Hypothyreose von einer Prävalenz von etwas weniger als 2% berichtet, Studien dazu sind jedoch rar. Bei den Erwachsenen reicht die Prävalenz von 1% bis 10%, wobei die latente Hypothyreose bei älteren, weiblichen, weißen Personen häufiger vorkommt (47).

1.3.7.3 Klinische Auffälligkeiten

Aufgrund der normalen T_3 und T_4 Werte verläuft dieser Typ der Hypothyreose meistens mild und symptomlos – trotzdem muss dieser Verlauf beobachtet werden, da für die PatientInnen ein erhöhtes Risiko besteht, eine manifeste Hypothyreose oder andere Dysfunktionen zu erwerben. Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen der latenten Hypothyreose und bestimmten kardiovaskulären Erkrankungen, Veränderungen im Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, neuromuskulären Symptomen und vermindertem Grundumsatz (43). Falls Symptome auftreten, konnten bisher folgende klinisch beschrieben werden: eine Struma, Gewichtszunahme, erhöhte Cholesterinwerte, vermindertes Wachstum, Anämie, Müdigkeit und Abgeschlagenheit und eingeschränkte psychomotorische sowie kognitive Entwicklung (48).

1.3.7.4 Therapie

Die latente Hypothyreose ist eine weitgehend häufige hormonelle Störung bei Kindern und Jugendlichen, welche HausärztInnen wie auch KinderfachärztInnen und EndokrinologInnen immer wieder vor die Frage stellt ob nun eine Therapie angeordnet werden soll (47). In zirka 40% der Fälle verläuft die latente Hypothyreose spontan selbstlimitierend, ohne Medikation. Dies führt auch zum Diskussionspunkt, ob die latente Hypothyreose einer Therapie bedarf, oder ob abgewartet werden sollte. Der Therapie stehen einige Kontrapunkte gegenüber: die Assoziation von kardiovaskulären Erkrankungen konnten bisher nicht gesichert werden, es gibt keinen Standard für die Normalisierung des TSH-Wertes, Behandlungskosten und die möglicherweise fehlende Compliance des Patienten/der Patientin, Überdosis an T_4 mit all ihren Folgen, TSH muss regelmäßig kontrolliert werden (Abfall unter den unteren Grenzwert soll vermieden werden) und die Anzahl an Osteoblasten wird durch den stimulierenden Effekt der Schilddrüsenhormone erhöht (43). In Studien, die eine Therapie der latenten Hypothyreose mit 2-4 μ g/kgKG/Tag durchführten, zeigte sich in allen eine erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit (47). Eine Therapie mit Levothyroxin bei latenter

Hypothyreose muss also individuell für jeden Patienten/jede Patientin gestellt werden. Derzeit gibt es keine ausgesprochene eindeutige Empfehlung eine Substitutionstherapie mit Levothyroxin-Natrium-Salz in Abhängigkeit des TSH-Wertes zu initiieren. Ein Nachweis über den protektiven Effekt einer Therapie liegt aus großen Studien nicht vor. Eine Therapie mit Selen ist auch bei der latenten Hypothyreose in ihren Auswirkungen und ihrem Standpunkt stark umstritten, kann aber angedacht werden (35). In einer kürzlich erschienen Arbeit wird eine Therapie ab einem TSH-Wert von 10mU/L, unter der Voraussetzung, dass sich Symptome präsentieren, eine beeinträchtigte Schilddrüsenfunktion vorliegt oder andere chronische Erkrankungen vorliegen, angeraten (47).

1.3.7.5 Prognose

Letztendlich lässt sich aus verschiedenen Studien zusammenfassen, dass die latente Hypothyreose einen benignen Prozess darstellt und nur in wenigen Fällen in eine manifeste Hypothyreose übergeht. In diesen Studien (mit sehr heterogenen Patientenpopulationen) zeigte sich eine Progression in eine manifeste Hypothyreose in 0% bis 12,5% der Fälle. Sind initial eine Struma, erhöhte Tg-AK mit im Verlauf kontinuierlich ansteigenden TPO-AK und steigendem TSH vorhanden, so besteht ein hochgradiges Risiko eine manifeste Hypothyreose zu entwickeln (47).

In einer Schweizer Studie konnte klar gezeigt werden, dass das Risiko einer manifesten Hypothyreose stark mit dem anfänglichen TSH-Wert korreliert. Bei Werten über 12mU/l entwickelten in einem Zeitraum von 10 Jahren 78% der PatientInnen eine manifeste Hypothyreose, bei TSH Werten zwischen 6 und 12mU/l waren dies 26% der PatientInnen und bei geringfügig erhöhten Werten unter 6mU/l nur 7,3% der PatientInnen (35). In einer anderen Studie wurden 29 Patienten mit latenter Hypothyreose beobachtet. Neun PatientInnen verblieben im Status der latenten Hypothyreose, 11 PatientInnen entwickelten eine manifeste Hypothyreose und neun PatientInnen wechselten in eine euthyreote Schilddrüsenlage. Bei dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem TSH und dem Verlauf der latenten Hypothyreose gesehen werden (34).

2 Material und Methoden

2.1 Literaturrecherche

2.1.1 Pubmed

Um einen Einblick in die aktuelle Datenlage der JIA und ihren Assoziationen mit anderen Autoimmunerkrankungen zu bekommen, wurde dazu die Datenvielfalt der PubMed-Datenbank herangezogen. Es wurden die Begriffe „juvenile idiopathic arthritis“, „celiac disease“ und „hashimoto thyroiditis“ über die MeSH-Datenbank in eine gemeinsame Abfrage für die PubMed-Datenbank verknüpft: "Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh] AND "Celiac Disease"[Mesh] AND "Hashimoto Disease"[Mesh]. Die Abfrage mit den genannten Parametern erbrachte jedoch kein gewünschtes Ergebnis – sie erbrachte nur einen einzigen Fallbericht. Die Abfrage wurde dahingehend abgeändert, sodass anstatt „Hashimoto Disease“ generell nach Hypothyreose gesucht wurde: "Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh] AND "Celiac Disease"[Mesh] AND "Hypothyroidism"[Mesh]. Diese Abfrage brachte ein passendes Ergebnis – eine Studie aus Finnland (8). Um zusätzliche Ergebnisse zu erhalten, wurden die Begriffe ohne der MeSH-Klassifizierung in die PubMed eingegeben und anschließend nach Publizierungen gesucht: „juvenile idiopathic arthritis AND celiac disease AND hypothyroidism“. Von vier Suchergebnissen konnten drei als passend identifiziert werden. Eines der drei Ergebnisse wurde bereits mit der vorangehenden Suche gefunden. Beim zweiten Suchergebnis konnte nur der Abstract (21) eingesehen werden. Das letzte Ergebnis zeigte eine Studie aus Italien (9), die sich ebenfalls mit dem Thema der Hashimoto Thyreoiditis und der Zöliakie bei JIA beschäftigt. Verschiedenste Abfragen mit den drei Parametern „JIA“, „Hashimoto Thyreoiditis“ und „Zöliakie“ in verschiedenen Konstellationen und Abwandlungen brachten keine zufriedenstellende Ergebnisse. In der Folge wurden die Begriffe einzeln in der PubMed gesucht, um ausreichend Literatur für verschiedene Themenbereiche recherchieren zu können. Dies erwies sich teilweise als sehr problematisch, da sehr wenig Material zu den Grundlagen der Thematik gefunden wurde, viel mehr Publikationen, die sehr spezifische Problemstellungen behandelten. Als letzte Maßnahme wurden immer zwei der Parameter verknüpft in der PubMed gesucht. Dies resultierte in zusätzlichen Ergebnissen zu JIA und HT/Hypothyreose bzw. JIA und Zöliakie. Letztendlich konnte die

Literaturrecherche mit einem ausreichenden Ergebnis abgeschlossen werden, zusätzlich konnte die PubMed noch für bestimmte Fragestellungen, die während des Verfassens der Arbeit aufgekomen sind, verwendet werden.

2.1.2 Google-Scholar

Neben der Suche in der Datenbank PubMed wurde zusätzlich auch mit Google-Scholar nach den folgenden Begriffe gesucht: „juvenile idiopathic arthritis hypothyroidism celiac“. Leider brachte diese Suche keine zusätzlichen Ergebnisse ein. Alle dort gelisteten Studien und Publikationen wurden bereits über die PubMed ausfindig gemacht. In der Folge wurde Google-Scholar noch für definierte Fragestellungen, die während des Verfassens der Arbeit aufgekomen sind, verwendet.

2.2 PatientInnen

Bei den PatientInnen in dieser Studie handelt es sich um Kinder und Jugendliche mit der Diagnose „JIA“, die im Zeitraum zwischen 2005 bis inklusive 2012 in der Spezialambulanz für Pädiatrische Rheumatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz diagnostiziert bzw. therapiert wurden. Im krankenhausinternen Informationssystem „MEDOCS“ wurden diese PatientInnen mit der Diagnose „JIA“ codiert. Bisher wurden diese PatientInnen in mehr oder weniger regelmäßigen Abständen auf HT bzw. Zöliakie untersucht, um Neuerkrankungen möglichst schnell zu entdecken, und um den Folgen dieser Autoimmunerkrankungen rasch entgegenwirken zu können bzw. diese im Sinne einer Prävention nicht erst auftreten zu lassen.

2.2.1 Anzahl

In Zusammenarbeit mit der krankenhausinternen EDV-Abteilung konnten initial 50 PatientInnen des Zeitraumes von 2005 bis inklusive 2012 erfasst werden. Der Zeitraum von 2002 bis inklusive 2004 wurde aufgrund der technischen Schwierigkeiten, die Daten vom früheren Krankenhausinformationssystem mit dem neuen SAP-System zu verknüpfen, nicht berücksichtigt. Nach reiflicher Überlegung wurde klar, dass die gefundenen 50 PatientInnen nicht dem tatsächlichen Stand des PatientInnenstammes, der mit JIA diagnostizierten PatientInnen, entsprechen konnten. Deshalb wurde der Ambulanzkalender der letzten Jahre auf zusätzliche PatientInnen durchsucht, welche von

der EDV nicht erfasst wurden. Dies brachte weitere 66 PatientInnen – mit den bestehenden 50 PatientInnen konnten also 116 PatientInnen für die retrospektive Studie aus dem System gewonnen werden. In der Folge wurden jedoch nicht alle 116 PatientInnen in die Studie eingeschlossen. Insgesamt 44 PatientInnen wurden als nicht passend definiert (siehe dazu Kapitel 2.2.2). Letztendlich besteht die Kohorte unserer Studie aus 72 PatientInnen, von denen ausreichend Daten über die Untersuchungen zur Zöliakie und/oder HT bzw. latenter Hypothyreose vorhanden waren.

2.2.2 Ausschlussgründe

Von den 116 PatientInnen der Spezialambulanz für Pädiatrische Rheumatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz mussten, nach genauerer Betrachtung der Fälle, insgesamt 44 PatientInnen aus der Studie ausgeschlossen werden. Folgende Gründe wurden als ausreichend definiert, um nicht in der Studie berücksichtigt zu werden: 1) JIA einzig als Differentialdiagnose vorhanden; 2) Diagnose einer „Kollagenose in Evolution“ ohne Hinweis auf eine JIA; 3) Diagnose einer rheumatologischen Erkrankung, die nicht einer JIA entspricht (z.B.: systemischer Lupus Erythematodes); 4) Schilddrüsenhormon-Werte liegen ohne Bestimmung von zugehörigen Schilddrüsenautoantikörper vor.

2.2.3 Datenschutz

Im Sinne des Datenschutzes wurden die PatientInnen mit einer fortlaufenden Nummer codiert. Daten können studienintern nun eindeutig einem Patienten/einer Patientin zugeordnet werden, für Externe (Dritte) ist jedoch keine Zuordnung von PatientInnendaten zu einem Patienten/einer Patientin möglich. Die Datenerhebung erfolgte personenbezogen, die Auswertung der Daten jedoch anonymisiert und auf die gesamte Kohorte bezogen, einzelne PatientInnendaten werden nicht verwendet.

2.2.4 Datenextraktion

Die Gewinnung der Daten für diese retrospektive Studie musste manuell durchgeführt werden. Dazu wurden die PatientInnen einzeln im Krankenhausinformationssystem Medocs gesucht und deren relevanten Daten aufgerufen. Zuerst wurden, die für die Studie wichtigen PatientInnenstammdaten gesammelt und in eine Liste übertragen: der Subtyp

der JIA, das Geschlecht, das Alter bei Erstdiagnose, Diagnose einer Uveitis, besteht die Diagnose Zöliakie beziehungsweise HT/latente Hypothyreose. Im nächsten Schritt wurden die relevanten Laboruntersuchungen der PatientInnen durchsucht und in Listen übertragen, wobei folgende Untersuchungsmodalitäten gesucht wurden: Schilddrüsenhormone (TSH, fT₃, fT₄), zugehörige Schilddrüsenautoantikörper (TPO-AK, Tg-AK, TRAK) und Zöliakie-spezifische Untersuchungen (tTG-AK, Gliadin-AK). Als zusätzliches Pilot-Projekt wurde im Hinblick auf den Einfluss des Vitamin-D₃ auf die JIA - soweit vorhanden - die Vitamin-D₃-Parameter erhoben.

2.3 Labordaten

2.3.1 Schilddrüse

Bezüglich des Screenings der HT wurden bei den PatientInnen die Ergebnisse der Untersuchungen von Schilddrüsenhormonen, als auch der zugehörigen Schilddrüsenautoantikörper retrospektiv evaluiert.

2.3.1.1 Hormonstatus

Die untersuchten, die Schilddrüse betreffenden, Hormone sind einerseits das TSH und andererseits die beiden Schilddrüsenfunktionsparameter fT₃ und fT₄. Die im Verlauf unterschiedlichen Referenzwerte des jeweiligen Parameters wurden von Seiten des Labors in Abhängigkeit vom Alter unterschiedlich festgelegt. In der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz werden die Schilddrüsenparameter im klinischen Alltag auf Grundlage der oben bereits angeführten Referenzwerte (siehe Tabelle 4: Pädiatrische Referenzwerte für TSH, fT₃, fT₄ (45)) befundet.

2.3.1.2 Schilddrüsen – Antikörper

Bei den Schilddrüsenautoantikörpern wurden TPO-AK, Tg-AK aus den Untersuchungsergebnissen erhoben. Da im Antikörper Profil routinemäßig auch die TRAK bestimmt wurden, wurden auch diese in dieser Studie miterhoben und evaluiert. Auch bei den Schilddrüsenantikörpern wurden die Referenzwerte vom Labor vorgegeben, wobei auch hier teils unterschiedliche Werte aufgrund mit der Zeit wechselnder Test-Sets bzw. unterschiedlicher Kalibrierungen angegeben wurden (in der unten stehenden Tabelle werden Durchschnittswerte angegeben).

Parameter	Referenzwerte	Einheit
TPO-AK	0 - 60	U/ml
Tg-AK	0 - 60	U/ml
TRAK	0,0 - 15	IU/l

Tabelle 6: Laboreigene Referenzwerte der TPO-AK, Tg-AK und TRAK

2.3.2 Zöliakie

Im Rahmen des Zöliakie-Screenings wurden bei allen untersuchten PatientInnen IgA-tTG-AK untersucht, einige wenige wurden zusätzlich noch auf Gliadin-Antikörper vom IgA- und IgG-Typ getestet. Die zugehörigen Referenzwerte, vom Labor vorgegeben, sind in Tabelle 7: Laboreigene Referenzwerte der IgA-tTG-AK, IgA/IgG-Gliadin-AK angeführt.

Parameter	Referenzwerte	Beurteilung
IgA-AK gegen Gewebstransglutaminase	≤ 9 U/ml	negativ
	10 – 16 U/ml	diagnostischer Graubereich
	> 16 U/ml	positiv
Transglutaminasen	< 20 AU	negativ
	> 20 AU	positiv
IgA-AK gegen Gliadin	< 25 RE/ml	negativ
	> 25 RE/ml	positiv
IgG-AK gegen Gliadin	< 25 RE/ml	negativ
	> 25 RE/ml	positiv

Tabelle 7: Laboreigene Referenzwerte der IgA-tTG-AK, IgA/IgG-Gliadin-AK

Für das Auswerten der Ergebnisse der Zöliakieuntersuchungen wurden jedoch nur die IgA-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase herangezogen, da die Gliadin – Antikörper nur sporadisch zusätzlich zu den IgA-tTG-Antikörpern bei einzelnen PatientInnen bestimmt wurden und keinen Einfluss auf das Endresultat nehmen. Zusätzlich zur Antikörperbestimmung wurde bei jedem Patienten/jeder Patientin das Profil der Immunglobuline, um einen IgA-Mangel detektieren zu können, evaluiert.

2.3.2.1 ELISA IgA-tTG-AK

Der zur Diagnostik bzw. zum Screening der Zöliakie verwendete Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) wird zur quantitativen oder qualitativen Bestimmung der eventuell im Serum der PatientInnen vorhandene IgA-TG-AK eingesetzt. Der Test ist für keine interne oder externe Anwendung am Menschen ausgelegt – also ausschließlich für die in-

in vitro Diagnostik zu verwenden. Als Antigen (Ag) verwendet der Test ein Set aus hochgereinigter humaner rekombinanter tTG. Die PatientInnenproben dürfen nicht mikrobiell verunreinigt sein bzw. keine ausgeprägte Lipidämie oder Hämolyse aufweisen, da das Testergebnis dadurch verfälscht werden könnte. In Doppelbestimmung werden die Standards, sowie die verdünnten Proben in die Kavitäten pipettiert, inkubiert, gewaschen, mit gebrauchsfertigem Konjugat versehen, erneut gewaschen und schließlich mit einem Substrat inkubiert. Beim letzten Schritt ist direkte Lichteinstrahlung zu vermeiden. Vor der Messung müssen die fertig inkubierten Proben noch mittels einer Stoplösung (Schwefelsäure) stabilisiert werden. Die Probe wird zuletzt im Mikrowellen-Plattenphotometer bei 450nm gemessen und mit der Standardtabelle elektronisch abgeglichen, wobei aus letzterer die Höhe der AK in U/ml quantitativ bestimmt werden kann (49).

2.3.3 Vitamin-D₃

Die Vitamin-D₃-Parameter wurden bei den PatientInnen zusätzlich als ein sogenanntes Pilot-Projekt untersucht. Zum einen wurde in den Untersuchungen die Speicherform des Vitamin-D₃ in Form des 25-OH-Vitamin-D₃ und zum anderen die biologisch aktive Form, das 1-25-(OH)₂-Vitamin-D₃ (Calcitriol), bestimmt. Die Referenzwerte dieser beiden Parameter sind vom Labor vorgegeben und wie folgt definiert:

Parameter	Referenzwerte	Einheit
25-OH-Vitamin-D ₃	30 - 60	ng/ml
1-25-(OH) ₂ -Vitamin-D ₃	39 - 193	pmol/l

Tabelle 8: Laboreigenen Referenzwerte für Vitamin-D₃

2.4 Software

Die Daten der PatientInnen wurden aus dem MEDOCS, einem krankenhausinternen Daten und Informationssystem welches auf SAP basiert, gewonnen. Anschließend wurden die Daten in der Rohfassung in eine Kalkulationssoftware (Excel) übertragen. Die Daten wurden in Form einer Liste, in der jeder Patientin/jedem Patienten eine Zeile und jeder Untersuchung eine Spalte zugeordnet wurde, gespeichert. Zu Gunsten der Übersichtlichkeit wurden die Daten aufgrund der großen Anzahl an Information auf verschiedene Kalkulationstabellen aufgeteilt. Die Auswertung der Daten (Anzahl und

Prozentzahlen bei den verschiedenen Untersuchungen, sowie bei den Patienten und der JIA-Subgruppen) erfolgte ebenso in der Kalkulationssoftware (Excel) mittels Unterstützung komplexer Formeln und Regulativen, welche letztendlich zu den Ergebnissen der Datenauswertung geführt haben.

2.5 Statistik

Nach Rücksprache mit Priv. Doz. Dr. Hubert Scharnagl wurden die Berechnungen der Prävalenz-Werte der jeweiligen Krankheitsentität durchgeführt, sowie bei bestimmten sinnvollen Parametern, wie beim Alter der PatientInnen bei Erstdiagnose, Mittelwert und Standardabweichung bestimmt.

Ein Problem ergab sich beim Vergleichen der erhöhten TSH-Werte da wir bei den Kindern und Jugendlichen für die Befundung der TSH-Werte altersabhängige Referenzbereiche vorliegen haben und diese somit verschieden sind. Deshalb wurde von den erhöhten TSH-Werten der Durchschnitt von den Vielfachen der Abweichungen vom jeweils oberen TSH-Grenzwert berechnet. In der nachstehenden Formel ist diese Berechnung zur Verdeutlichung der Problematik dargestellt.

$$\text{Mittlere Abweichung vom oberen Grenzwert} = \frac{\sum \frac{\text{TSH} - \text{oberer Grenzwert}}{\text{oberer Grenzwert}}}{n}$$

Dazu wurde bei den TSH-Werten, welche als zu hoch eingestuft wurden, die zugehörigen oberen Grenzwerte abgezogen und dieser Wert als Vielfaches vom oberen Grenzwert dargestellt. Anschließend wurden daraus der Durchschnitt aller Abweichungen, sowie auch das Minimum und das Maximum berechnet.

Da es sich um eine Studie mit Findung von Prävalenzzahlen bestimmter Krankheitsentitäten handelt, sind zusätzliche statistische Berechnungen nach reiflicher Überlegung aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgruppe als für nicht sinnvoll erachtet worden.

3 Ergebnisse – Resultate

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, heraus zu finden, ob die in der Literatur beschriebenen Assoziationen der JIA mit anderen Autoimmunerkrankungen auch in Österreich bzw. in der Steiermark im Sinne einer erhöhten Prävalenz für Hashimoto Thyreoiditis und Zöliakie bei JIA-PatientInnen einhergehen, und somit die Notwendigkeit eines regelmäßigen Screenings gegeben ist. Die Spezialambulanz für Pädiatrische Rheumatologie des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendheilkunde betreut jährlich zahlreiche PatientInnen mit JIA und nimmt diesbezüglich die Stellung eines Zentrums ein. Diese jahrelange Betreuung der PatientInnen in dieser Spezialambulanz stellt auch die Grundlage der Daten und Ergebnisse dieser Studie dar.

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 72 passende PatientInnen für diese retrospektive Studie über den untersuchten Zeitraum von 2005 bis inklusive 2012 gefunden werden. Die PatientInnen wurden nach Subtyp der JIA sowie nach Geschlecht aufgeschlüsselt. Das Verhältnis von Patienten zu Patientinnen ist etwa 1:3 (26% männliche und 74% weibliche Patienten). Von diesen 72 PatientInnen entfallen somit 19 auf Knaben und 53 auf Mädchen. Während unter den Knaben die Enthesitis assoziierte JIA die vorherrschende Subgruppe darstellt (6 von 19 Patienten), so ist diese bei den Mädchen die Oligoarthritis (41 von 53 Patientinnen) – wobei sich die ANA positive Oligoarthritis als die Subgruppe mit den meisten weiblichen Patientinnen präsentiert (27 von 41 Patientinnen).

3.2 Schilddrüse

Im Rahmen des Screenings der Hashimoto Thyreoiditis wurden bei den PatientInnen verschiedene Schilddrüsenparameter untersucht. Zu Gunsten der Übersichtlichkeit werden die Schilddrüsenhormone und die Schilddrüsenautoantikörper getrennt beschrieben.

3.2.1 Hormonstatus der Schilddrüse

Für das Screening der HT wurde zuerst der Hormonhaushalt der Schilddrüse evaluiert. In diesem Sinne wurden bei den Kindern und Jugendlichen mit JIA die

Schilddrüsenparameter TSH, ft_3 und ft_4 , welche bisher in mehr oder weniger regelmäßigen Kontrollen im Serum bestimmt wurden, zusammengefasst.

JIA Subtyp	Anzahl untersucht gesamt (♀/♂)	erhöhtes TSH gesamt	erhöhtes TSH ♂	erhöhtes TSH ♀
Oligoarth. ANA neg.	12 (11/1)	1 (8%)	0	1 (9%)
Oligoarth. ANA pos.	28 (24/4)	3 (11%)	0	3 (13%)
Polyarth. RF neg.	6 (5/1)	1 (17%)	1 (100%)	0
Polyarth. RF pos.	0	0	0	0
systemische JIA	3 (1/2)	1 (33%)	1 (50%)	0
Enthesitis JIA	4 (0/4)	0	0	0
Psoriasis JIA	3 (2/1)	0	0	0
Undifferenzierte JIA	1 (1/0)	0	0	0
Summe	57 (44/13)	6 (11%)	2 (15%)	4 (9%)

Tabelle 9: Erhöhte TSH-Werte bei JIA-PatientInnen

In Summe wurden bei keinem Patienten/keiner Patientin pathologisch niedrige ft_3 und ft_4 Werte festgestellt. Darüber hinaus wurden jedoch bei einigen PatientInnen erhöhte TSH-Werte vorgefunden. Insgesamt wurden 57 PatientInnen, die regelmäßig bezüglich der Schilddrüsenhormone in Zusammenschau mit den Schilddrüsenantikörpern (siehe Kapitel 3.2.2) auf Veränderungen kontrolliert worden sind, evaluiert. Von diesen 57 PatientInnen wiesen mit einer Häufigkeit von 9% - das sind 5 PatientInnen - im Laufe der Untersuchungen mindestens einmal einen erhöhten TSH-Wert vor. Für die Prävalenz der einer latenten Hypothyreose in unserer Kohorte wurde jedoch noch eine Patientin, welche mit bereits bekannter latenter Hypothyreose an unserer Klinik vorstellig wurde, unter Therapie jedoch keine pathologischen TSH-Werte vorwies, mitberücksichtigt – dies ergibt für die latente Hypothyreose eine Prävalenz von 11%. Die 5 PatientInnen mit

erhöhten TSH-Werten verteilen sich auf zwei Knaben und drei Mädchen. Unter den männlichen Patienten ergibt dies eine Prävalenz von gut 15%, während die Prävalenz bei den weiblichen Patienten bei rund 9% liegt. Insgesamt 3 PatientInnen (5%) wurden mit mehrmalig erhöhten TSH-Werten auffällig. Von diesen 3 PatientInnen wurde bei einer Patientin auch eine Hashimoto Thyreoiditis diagnostiziert.

Die Symptome der betroffenen PatientInnen reichten von Müdigkeit und Obstipation bis zu vollkommener Symptomlosigkeit, welche bei den meisten PatientInnen zutreffend war. Mehr als die Hälfte der PatientInnen wurde bezüglich der latenten Hypothyreose behandelt; vier PatientInnen wurden gefunden, welche mit Levothyroxin-Natrium-Salz behandelt wurden/werden. Es konnte keine Subgruppe der JIA-PatientInnen mit signifikant erhöhten TSH-Werten ausgemacht werden.

Im Rahmen der statistischen Überlegungen, um die erhöhten TSH-Werte mit den unterschiedlichen altersbezogenen Grenzwerten untereinander besser vergleichbar zu machen, wurde der Durchschnitt von den Vielfachen der Abweichungen vom jeweils oberen TSH-Grenzwert berechnet (siehe Kapitel 2.5). Dies ergab eine 0,62-fache Erhöhung bezogen auf die jeweils oberen TSH-Grenzwerte. Die minimalste Abweichung wurde mit dem 0,15-fachen des oberen Grenzwerts und die maximale Abweichung mit dem 1,5-fachen des oberen Grenzwerts berechnet.

3.2.2 Schilddrüsen – Antikörper

Anschließend wurden bei Vorliegen von pathologischen Schilddrüsenhormonen die zugehörigen Antikörper-Messungen gegen diverse Schilddrüsenantigene retrospektiv evaluiert. Konkret wurden die TPO-AK und die Tg-AK genauer betrachtet – die TRAK wurden aufgrund der Vollständigkeit im routinemäßigen AK-Profil miterhoben. Insgesamt wurden 57 PatientInnen gefunden, bei denen die Schilddrüsen-Autoantikörper untersucht worden sind. Von diesen 57 PatientInnen entfallen 44 auf Patientinnen und 13 auf Patienten. In der Gruppe der Patienten konnten keine Fälle mit erhöhten Antikörpern festgestellt werden. Bei den Patientinnen wurden 4 Fälle mit erhöhten Schilddrüsenautoantikörpern detektiert. Von diesen 4 Patientinnen, welche sich alle in der gleichen Subgruppe der ANA pos. Oligoarthritis wiederfinden, wiesen 2 Patientinnen

nur einmalig erhöhte TRAK auf, welche sich bei Kontrolle wieder normalisiert hatten. 2 Patientinnen zeigten dauerhaft erhöhte TPO-AK. Bei ihnen wurde die Diagnose Hashimoto Thyreoiditis gestellt, wobei beide Patientinnen aufgrund ihres Krankheitsbildes mit Levothyroxin-Natrium-Salz behandelt werden. Die Prävalenz für erhöhte Schilddrüsenautoantikörper bei PatientInnen mit JIA beträgt 7%. Die Prävalenz der Hashimoto Thyreoiditis bei JIA-PatientInnen liegt in dieser Kohorte, bestehend aus 57 PatientInnen, bei 3,5%.

JIA Subtyp	Anzahl untersucht gesamt (♀/♂)	erhöhte AK ges.	erhöhte AK ♂	erhöhte AK ♀	Hashimoto Thyreoiditis
Oligoarth. ANA neg.	12 (11/1)	0	0	0	0
Oligoarth. ANA pos.	28 (24/4)	4 (14%)	0	4 (17%)	2 (7%)
Polyarth. RF neg.	6 (5/1)	0	0	0	0
Polyarth. RF pos.	0	0	0	0	0
systemische JIA	3 (1/2)	0	0	0	0
Enthesitis JIA	4 (0/4)	0	0	0	0
Psoriasis JIA	3 (2/1)	0	0	0	0
Undifferenzierte JIA	1 (1/0)	0	0	0	0
Summe	57 (44/13)	4 (7%)	0	4 (9%)	2 (3,5%)

Tabelle 10: Schilddrüsenautoantikörper bei JIA-PatientInnen

3.3 Zöliakie

Im Rahmen des Screenings auf Zöliakie wurden die PatientInnen auf IgA-tTG-AK getestet. Um einem falsch negativen Testergebnis aufgrund eines IgA-Mangels vorzubeugen, wurden bei diesen Bestimmungen auch die IgA-Profile im Serum mitbestimmt. Es wurden keine PatientInnen mit einem IgA-Mangel vorgefunden. In Summe wurden 55 PatientInnen gescreent, wobei sich diese 55 PatientInnen aus 43 weiblichen und 12

männlichen Patienten zusammensetzen. Im gesamten Screening konnte kein einziger Patient/keine einzige Patientin mit positivem IgA-tTG-AK-Befund gefunden werden.

JIA Subtyp	Anzahl untersucht gesamt (♀/♂)	Positive IgA-tTG-AK
Oligoarth. ANA neg.	15 (13/2)	0
Oligoarth. ANA pos.	26 (22/4)	0
Polyarth. RF neg.	6 (5/1)	0
Polyarth. RF pos.	0	0
systemische JIA	0	0
Enthesitis JIA	5 (1/4)	0
Psoriasis JIA	3 (2/1)	0
Undifferenzierte JIA	0	0
Summe	55 (43/12)	0

Tabelle 11: Zöliakie – Screening auf IgA-tTG-AK bei JIA-PatientInnen

3.4 Vitamin-D₃

Als kleines Pilot-Projekt bzw. als Randstudie in dieser Diplomarbeit wurden – soweit vorhanden – die bisher erhobenen Vitamin-D₃-Werte der JIA-PatientInnen untersucht. In Summe konnten 12 PatientInnen mit diesen Untersuchungen gefunden werden. Unter den 11 weiblichen Patientinnen und einem männlichen Patienten wurden insgesamt sechs Patientinnen (50%) mit erniedrigten Vitamin-D₃-Werten auffällig.

Um den Vitamin-D₃-Mangel der JIA-PatientInnen besser charakterisieren zu können, wurde der durchschnittliche 25-OH-Vitamin-D₃-Spiegel unter den Patientinnen mit einem Mangel an Vitamin-D₃ bestimmt. Die Berechnungen ergaben einen durchschnittlichen 25-OH-Vitamin-D₃-Wert von 19,3ng/ml (± 5,4). Bei einem unteren Grenzwert von 30ng/ml

ergibt dies einen durchschnittlichen Mangel von mehr als 10ng/ml an 25-OH-Vitamin-D₃ je Patientin. Der niedrigste Wert, der in dieser Kohorte bei einer Patientin mit einem Mangel an Vitamin-D₃ gefunden wurde, liegt bei 13,5ng/ml.

JIA Subtyp	Anzahl untersucht gesamt (♀/♂)	Mangel ges.	Mangel ♂	Mangel ♀
Oligoarth. ANA neg.	2 (2/0)	2 (100%)	0	2 (100%)
Oligoarth. ANA pos.	6 (6/0)	3 (50%)	0	3 (50%)
Polyarth. RF neg.	3 (2/1)	1 (33%)	0	1 (50%)
Polyarth. RF pos.	0	0	0	0
systemische JIA	0	0	0	0
Enthesitis JIA	1 (1/0)	0	0	0
Psoriasis JIA	0	0	0	0
Undifferenzierte JIA	0	0	0	0
Summe	12 (11/1)	6 (50%)	0	6 (55%)

Tabelle 12: Vitamin-D₃-Mangel bei JIA-PatientInnen

4 Diskussion

Bei PatientInnen mit JIA findet sich ein erhöhtes Risiko für assoziierte Autoimmunerkrankungen wie HT und Zöliakie. Jede dieser Erkrankungen kann lange Zeit oligosymptomatisch verlaufen, weswegen Screening-Untersuchungen mit Bestimmung der krankheitsspezifischen Autoantikörper mit hoher Sensitivität und Spezifität - bei relativer Kosteneffizienz - hilfreich sein könnten. Die Angaben zur Prävalenz dieser Erkrankungen sind in der Literatur sehr unterschiedlich, sodass es bisher keine eindeutige Empfehlung für ein routinemäßiges Screening auf Hashimoto Thyreoiditis und Zöliakie bei JIA-PatientInnen gibt (5,8,9,20,21,24). Im Rahmen dieser retrospektiven Studie sollte die Prävalenz für Hashimoto Thyreoiditis und Zöliakie bei unseren JIA-PatientInnen erhoben werden, um die Indikation eines Screenings auf diese beiden Erkrankungen zu sichern.

Für die latente Hypothyreose ergab die retrospektive Evaluierung innerhalb unserer JIA-PatientInnen eine Prävalenz von etwa 11%, das sind 6 von 57 PatientInnen. Dieser Wert entspricht in etwa den Ergebnissen dreier vergleichbarer Studien (9,21,24). Bei Stagi et al (9) wiesen 9,3% (n=14) von 151 untersuchten Kindern und Jugendlichen eine latente Hypothyreose auf. Im Vergleich dazu zeigte Robazzi et al (21) in Brasilien einen etwas höheren Wert von 13% (n=7) bei 53 untersuchten JIA-PatientInnen. Einen annähernd gleichen Wert von 12% konnte von Harel et al (24) in einer Studie mit 66 JIA-PatientInnen beschrieben werden. Eine deutlich niedrigere Prävalenz ergab die Studie von Pohjankoski et al (8), bei der nur drei Fälle von latenter Hypothyreose bei 417 JIA-PatientInnen festgestellt werden konnten, was einer Prävalenz von 0,7% entspricht. Eine ebenfalls eher niedrigere Prävalenz für die latente Hypothyreose mit 2,5% (n=2) konnte Ünsal et al (20) 2008 unter insgesamt 80 JIA-PatientInnen erheben.

Zum Vergleich wird allgemein bei Kindern und Jugendlichen ohne JIA und ohne Grunderkrankung die Prävalenz für latente Hypothyreose in der Literatur mit ca. 2% angegeben (47). Laut MitarbeiterInnen der Ambulanz für pädiatrische Endokrinologie in Graz werden bei uns vergleichbare Werte beobachtet (nicht publizierte Daten). Unsere Ergebnisse zeigen, dass unsere JIA-PatientInnen ein erhöhtes Krankheitsrisiko (etwa 5-fach erhöhtes Risiko gegenüber der Normbevölkerung) für latente Hypothyreose

besitzen. Mit einer Prävalenz von 11% ist die Häufigkeit der latenten Hypothyreose in unserer Kohorte gegenüber der pädiatrischen Normbevölkerung als erhöht anzusehen.

Studie	Patientenanzahl	Prävalenz latente Hypothyreose
Graz, 2013	57	11%
Robazzi et al, 2013 (21)	53	13%
Pohjankoski et al, 2010 (8)	417	0,7%
Ünsal et al, 2008 (20)	80	2,5%
Harel et al, 2006 (24)	66	12%
Stagi et al, 2005 (9)	151	9,3%

Tabelle 13: Prävalenz der latenten Hypothyreose bei JIA-PatientInnen im Vergleich

Die Diagnose einer latenten Hypothyreose ist schwierig. Zwar gibt es durch die Notwendigkeit eines erhöhten TSH-Werts bei normalem ft_3 - und ft_4 -Werten eine klare Definition, aber es gibt keine klar anerkannten altersabhängig „Normwerte“ für das TSH. Im Säuglingsalter sind die TSH-Werte sehr hoch und nehmen dann stetig ab. Am besten wären genaue Perzentilen-Kurven mit Berücksichtigung des Alters, des Gewichts und der Körperlänge. Aktuell werden erhöhte TSH-Werte eventuell mit dem Alter erklärt, wobei aufgrund eines überdurchschnittlichen Körperwachstums bereits niedrigere TSH-Werte physiologisch wären – und somit wird eventuell eine latente Hypothyreose seltener diagnostiziert. Auch das Geschlecht könnte bei den TSH-Werten eine Rolle spielen, denn bei unseren Untersuchungen wurde eine latente Hypothyreose vermehrt bei männlichen (15% aller Knaben) als bei weiblichen Patienten (9% aller Mädchen) vorgefunden. Dieses Phänomen ist in der Literatur bisher nicht beschrieben worden.

Zur Abklärung des Vorliegens einer HT wurden bei rund 57 PatientInnen folgende Autoantikörper im Serum bestimmt: TPO-AK und Tg-AK. Insgesamt wurden 2 von 57 PatientInnen (3,5%) mit positiven AK-Ergebnissen auffällig und auch eine HT diagnostiziert. Ünsal et al (20) fand unter 80 JIA-PatientInnen 4 PatientInnen (5%) mit einer HT. Eine brasilianische Studie von Robazzi et al (21) mit 53 JIA-PatientInnen zeigte

eine Prävalenz für die HT von 26%, Stagi et al (9) hatte bei 17 (11,9%) von 151 JIA-PatientInnen Hinweise für eine HT. Harel et al (24) untersuchte 66 JIA-PatientInnen und 89 Kontroll-PatientInnen. Tg-AK konnten dabei in 11,3% der JIA-PatientInnen und zu 2,2% in der Kontrollgruppe gefunden werden; TPO-AK konnten bei 7,9% der JIA-PatientInnen und nur zu 1,1% in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. In der Literatur ist bezüglich HT bei Kindern und Jugendlichen ohne JIA oder einer Grunderkrankung eine Prävalenz von ca. 1,2% beschrieben (40). Leider liegen uns keine publizierten Daten vor, wie hoch die Prävalenz von HT allgemein bei Kindern- und Jugendlichen in der Steiermark ist. In der Ambulanz für pädiatrische Endokrinologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz wird eine Prävalenz von zirka 3,5% bei PatientInnen ohne JIA beobachtet (nicht publizierte Daten). Im Vergleich zu den publizierten internationalen Daten (Tabelle 14: Prävalenz der HT bei JIA-PatientInnen im Vergleich) scheint bei uns die Prävalenz der HT bei JIA-PatientInnen gegenüber der pädiatrischen Vergleichsbevölkerung nicht erhöht zu sein.

Studie	Patientenanzahl	Prävalenz Hashimoto Thyreoiditis
Graz, 2013	57	3,5%
Robazzi et al, 2013 (21)	53	26%
Ünsal et al, 2008 (20)	80	5%
Harel et al, 2006 (24)	66	10%
Stagi et al, 2005 (9)	151	11,9%

Tabelle 14: Prävalenz der HT bei JIA-PatientInnen im Vergleich

Bekannt ist, dass bei der HT ab der Pubertät ein Unterschied in der Geschlechtsverteilung mit einer höheren Prävalenz bei Mädchen zu verzeichnen ist, vor der Pubertät ist die Prävalenz bei beiden Geschlechtern gleich (36). Bei unseren JIA-PatientInnen hatten mehr männliche Patienten eine latente Hypothyreose, erhöhte Schilddrüsen-AK und HT wurden ausschließlich bei weiblichen Patientinnen festgestellt. Passend zu dieser

Geschlechtsverteilung ist die Zuordnung der JIA-Subgruppe: alle positiven Fälle für Schilddrüsen-AK hatten eine ANA-positive Oligoarthritis, welche vermehrt bei Mädchen auftritt. Dieses Ergebnis korreliert gut mit der Studie von Robazzi et al (21), in welcher positive Schilddrüsen-AK vor allem bei PatientInnen mit Oligoarthritis zu finden waren. Interessant bei dieser Studie war die Häufigkeit von Schilddrüsen-AK bei 50% aller Oligoarthritis-PatientInnen - dies ist deutlich höher als bei unseren PatientInnen (17%). Auch Ünsal et al (20) konnte in der Kohorte aus 80 JIA-PatientInnen ein höheres Vorkommen der HT beim weiblichen Geschlecht feststellen (3 von 4 HT-Diagnosen), eine Korrelation mit ANA-Positivität zeigte sich nicht. In der Studie von Harel et al (24) wurden ebenso ein gehäuftes Auftreten von HT bei Patientinnen mit Oligoarthritis beschrieben, eine Korrelation mit ANA-Positivität konnte ebenso nicht gezeigt werden.

Im Rahmen der vollständigen Erhebung des Schilddrüsen-Autoantikörper Profils wurden routinemäßig bei jeder AK-Bestimmung auch die TRAK miterhoben. Unter unseren 57 JIA-PatientInnen konnte bei 2 Patientinnen (3,5%) unter normalen TSH-Werten sowie normalen fT_3 - und fT_4 -Werten ein erhöhter TRAK-Wert gemessen werden, welcher sich bei Kontrolle jedoch wieder im Normbereich zeigte.

Die Prävalenz der Zöliakie im Rahmen der JIA wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben (Tabelle 15: Prävalenz der Zöliakie bei JIA-PatientInnen im Vergleich). In unserer Kohorte konnten bei 55 JIA-PatientInnen in 83 Untersuchungen keine positiven Werte für IgA-tTG-AK mittels ELISA-Verfahrens (49) gefunden werden. Aufgrund klinischer Symptome und wiederholten Verdachtsmomenten wurden zum Teil mehrere Untersuchungen je PatientIn durchgeführt. Zum Vergleich beschreibt Stagi et al (9) das Auftreten der Zöliakie bei 10 von 151 JIA-PatientInnen (6,6%). In einer weiteren italienischen Studie aus dem Jahre 1996 wird eine 7-fach erhöhte Prävalenz erhoben, 4 aus 119 JIA-PatientInnen (3,3%) wurden pos. auf EMA getestet (7). In der 13-jährigen Follow-Up-Studie von Alpigiani et al (5) konnte bei PatientInnen im Verlauf der JIA eine Steigerung der Prävalenz von 0,9% auf 2,8% beobachtet werden. Pohjankoski et al (8) beschreibt das Auftreten der Zöliakie bei 3 von 417 JIA-Patientinnen (0,7%). In einer kleineren Studie aus den Niederlanden von George et al (6) wurden unter 62 JIA-PatientInnen 8 positive Anti-Gliadin bzw. EMA-Befunde (1,5%) erhoben; eine

Zottenatrophie der Darmmukosa wurde nur bei einem Patienten nachgewiesen. Robazzi et al (21) konnte unter 53 JIA-PatientInnen nur einen Fall mit Zöliakie bestätigen. Interessant ist auch eine Arbeit aus Ägypten, in der 60 JIA-PatientInnen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf das Auftreten von asymptomatischer Zöliakie untersucht wurden. 32 JIA-PatientInnen (53,3%) wurden positiv auf tTG-AK gescreent, in der Kontrollgruppe hingegen nur 20% der Kinder und Jugendlichen (23).

Studie	Patientenanzahl	Prävalenz der Zöliakie
Graz, 2013	55	0%
Robazzi et al, 2013 (21)	53	1,9%
Gheita et al, 2012 (23)	60	53,3%
Pohjankoski et al, 2010 (8)	417	0,7%
Alpigiani et al, 2008 (5)	108	2,8%
Stagi et al, 2005 (9)	151	6,6%
George et al, 1996 (6)	62	1,5%
Lepore et al, 1996 (7)	119	3,3%

Tabelle 15: Prävalenz der Zöliakie bei JIA-PatientInnen im Vergleich

Im Vergleich zu den erwähnten anderen Studien, hatten wir in unserer Kohorte keinen einzigen positiven Zöliakie-Befund. Es ist zu bedenken, dass das Auftreten der Zöliakie starken regionalen Schwankungen unterliegt und im europäischen Raum die Prävalenz für Zöliakie generell niedrig ist. Nicht publizierte Daten aus Graz bezüglich der Zöliakie-Prävalenz in der pädiatrischen österreichischen Bevölkerung ergab einen Wert von 1:190 (29). Statistisch gesehen bräuchte man in unserer JIA-Population also mindestens 190 „gesunde“ JIA-PatientInnen um eine/n JIA-Patientin/-Patienten mit Zöliakie finden zu können. Wir haben 55 JIA-PatientInnen gescreent und somit ist es nicht überraschend, dass wir keinen Fall von Zöliakie hatten. Wenn man von einer Prävalenz von 6% bei JIA-

PatientInnen ausgehen würde, wie dies in der Studie von Stagi et al (9) gefunden wurden, hätten aber bereits positive Ergebnisse auftreten müssen. Daraus lässt sich schließen, dass in unserer pädiatrischen Population eine vergleichbare Prävalenz eher unwahrscheinlich ist.

Ein Problem dieser Studie ist, dass nicht bei allen JIA-PatientInnen sämtliche Laboruntersuchungen vollständig durchgeführt worden sind. Die tatsächliche für Österreich gültige Prävalenz der latenten Hypothyreose, der HT und der Zöliakie bei JIA-PatientInnen kann aus unseren Daten nur erahnt werden, eine österreichweite Multicenterstudie mit Berücksichtigung einer größenadäquaten Kontrollgruppe hätte eine deutlich höhere Aussagekraft.

Die Ergebnisse des Pilotprojekts mit Vitamin-D₃-Bestimmungen bei JIA-PatientInnen zeigten bei 12 Messungen 6 Patientinnen (50%) mit einem Vitamin-D₃-Mangel, 3 Patientinnen wurden mit 25-OH-Vitamin-D₃ aufgrund einer einsetzenden Osteoporose behandelt. Interessant ist, dass insgesamt 2 von 6 JIA-Patientinnen mit einem Mangel an Vitamin-D₃ zusätzlich noch eine latente Hypothyreose aufwiesen und eine dieser Patientinnen auch eine HT hat. Ein Bias von diesen Messungen könnte ein jahreszeitlich bedingter Serum-Abfall sein, denn die Messungen erfolgten im November, Februar, März und April. Pelajo et al (50) konnte bei mehr als 50% der untersuchten 169 PatientInnen mit rheumatologischen Erkrankungen ein Mangel an Vitamin-D₃ feststellen. In einer anderen Studie zeigte sich auch bei 154 JIA-Patientinnen ein Vitamin-D₃-Mangel bei 55% der Fälle, eine Korrelation mit der Krankheitsaktivität konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden (51).

Zusammenfassend würde eine Rechtfertigung für ein regelmäßiges Screening aller JIA-PatientInnen auf latente Hypothyreose, HT und Zöliakie gegeben sein, wenn diese Erkrankungen in der Population der JIA-PatientInnen häufiger vorkommen als in der pädiatrischen Vergleichspopulation. Trotz der relativ kleinen PatientInnenanzahl in dieser Studie erscheint bei 5-fach erhöhtem Risiko für eine latente Hypothyreose bei JIA-PatientInnen ein Screening der Schilddrüsenhormone sinnvoll. Die Prävalenz für HT bei unseren JIA-PatientInnen beträgt 3,5% und liegt im Bereich wie sie auch in der

pädiatrischen Vergleichsbevölkerung vorkommt. Eine Zöliakie wurde bei keinem unserer JIA-PatientInnen diagnostiziert. Aufgrund der kleinen PatientInnenzahlen kann keine Aussage zur Rechtfertigung eines routinemäßigen Screenings auf diese beiden assoziierten Autoimmunerkrankungen getroffen werden. Auch die Häufigkeit eines Vitamin-D₃-Mangels bei JIA-PatientInnen in unserer PatientInnen-Kohorte sollte in einer prospektiven Studie mit aussagekräftiger Fallzahl exploriert werden.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Boros C, Whitehead B. Juvenile idiopathic arthritis. Aust Fam Physician 2010 Sep;39(9):630-636.
- (2) Gowdie PJ, Tse SM. Juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Clin North Am 2012 Apr;59(2):301-327.
- (3) Huang JL. New advances in juvenile idiopathic arthritis. Chang Gung Med J 2012 Jan-Feb;35(1):1-14.
- (4) Wagner N, Dannecker G. Juvenile idiopathische Arthritis. Pädiatrische Rheumatologie (German Edition) Deutschland: Springer Medizin; Verlag Heidelberg; 2007. p. 177-262.
- (5) Alpigiani M, Haupt R, Parodi S, Calcagno A, Poggi E, Lorini R. Coeliac disease in 108 patients with juvenile idiopathic arthritis: a 13-year follow-up study. Clin Exp Rheumatol 2008 Jan-Feb;26(1)(162).
- (6) George E, Hertzberger-ten Cate R, van Suijlekom-Smit L, von Blomberg B, Stapel S, van Elburg R, et al. Juvenile chronic arthritis and coeliac disease in The Netherlands. [Clin Exp Rheumatol. 1996 Sep-Oct] - PubMed - NCBI. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8913663. Accessed 2/9/2013, 2013.
- (7) Lepore L, Martellosi S, Pennesi. M., Falcini F, Ermini M, Ferrari R, et al. Prevalence of coeliac disease in patients with juvenile chronic arthritis. J Pediatr 1996 Aug;129(2):311-314.
- (8) Pohjankoski H, Kautiainen H, Kotaniemi K, Korppi M, Savolainen A. Autoimmune diseases in children with juvenile idiopathic arthritis. Scand J Rheumatol 2010 May 17.
- (9) Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2005;44(4):517-520.
- (10) Haines KA. Juvenile idiopathic arthritis: therapies in the 21st century. Bull NYU Hosp Jt Dis 2007;65(3):205-211.
- (11) Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, et al. International League of Associations for Rheumatology - Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31(2):390-392.
- (12) Ellis JA, Munro JE, Ponsonby AL. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2010 Mar;49(3):411-425.
- (13) Scardapane A, Breda L, Lucantoni M, Chiarelli F. TNF- α Polymorphisms in Juvenile Idiopathic Arthritis: Which Potential Clinical Implications? International Journal of Rheumatology 2012;2012:1-16.
- (14) Prahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. Pediatric Rheumatology 2008;6(1):11.

- (15) Carlens C, Jacobsson L, Brandt L, Cnattingius S, Stephansson O, Askling J. Perinatal characteristics, early life infections and later risk of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. [Ann Rheum Dis. 2009] - PubMed - NCBI. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18957482. Accessed 2/12/2013, 2013.
- (16) Albers HM, Kurreeman FAS, Stoeken-Rijsbergen G, Brinkman DMC, Kamphuis SSM, van Rossum MAJ, et al. Association of the autoimmunity locus 4q27 with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2009;60(3):901-904.
- (17) Kahn P. Juvenile idiopathic arthritis: an update for the clinician. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2012;70(3):152-166.
- (18) Hashkes PJ. Medical Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *JAMA* 2005;294(13):1671.
- (19) Prahalad S, O'Brien E, Fraser AM, Kerber RA, Mineau GP, Pratt D, et al. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004;50(12):4022-4027.
- (20) Unsal E, Oren O, Salar K, Makay B, Abaci A, Ozhan B, et al. The frequency of autoimmune thyroid disorders in juvenile idiopathic arthritis. *Turk J Pediatr* 2008 Sep-Oct;50(5):462-465.
- (21) Robazzi T, Adan L, Pimentel K, Guimarães I, Magalhães Filho. J., Toralles M, et al. Autoimmune endocrine disorders and coeliac disease in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and rheumatic fever. [Clin Exp Rheumatol. 2013] - PubMed - NCBI. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406715>. Accessed 3/9/2013, 2013.
- (22) Michelin C, Aikawa N, Diniz J, Jesus A, Koda Y, Silva C. Association of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and celiac disease - a case report. *Acta Reumatol Port* 2011 Oct-Dec;36(4):404-411.
- (23) GHEITA TA, FAWZY SM, NOUR EL-DIN AM, GOMAA HE. Asymptomatic celiac sprue in juvenile rheumatic diseases children. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2012;15(2):220-226.
- (24) Harel L, Prais D, Uziel Y, Mukamel M, Hashkes P, Harel G, et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies and subclinical hypothyroidism in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2006 Jan;33(1):164-166.
- (25) Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al. Accuracy of Diagnostic Antibody Tests for Coeliac Disease in Children: Summary of an Evidence Report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 Feb;54(2):229-241.
- (26) Newton KP, Singer SA. Celiac disease in children and adolescents: special considerations. *Semin Immunopathol* 2012 May 2.

- (27) Ivarsson A, Myleus A, Norstrom F, van der Pals M, Rosen A, Hogberg L, et al. Prevalence of Childhood Celiac Disease and Changes in Infant Feeding. *Pediatrics* 2013 Feb 18.
- (28) Reilly NR, Green PH. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin Immunopathol* 2012 Apr 24.
- (29) Weber-Mzell D, Kotanko P, Hauer A, Haas J, Lanner N, Erwa W, et al. Prevalence of serum IgA deficiency and celiac disease: a cross-sectional study in 7293 caucasians. *JPGN* 2004 Jul, 2004;39(1):213-214.
- (30) Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012 Dec 20;367(25):2419-2426.
- (31) Freeman HJ. Celiac disease and selected long-term health issues. *Maturitas* 2012 Aug 31.
- (32) Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. Hashimoto's Thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003 Dec;1 Suppl 2:205-11; discussion 211.
- (33) Markovic S, Kostic G, Igrutinovic Z, Vuletic B. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Srp Arh Celok Lek* 2008 May-Jun;136(5-6):262-266.
- (34) Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 Sep;71(3):451-454.
- (35) Fink H, Hintze G. Autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis): current diagnostics and therapy. *Med Klin (Munich)* 2010 Jul;105(7):485-493.
- (36) Feldkamp J. Autoimmune thyroiditis: diagnosis and treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 2009 Dec;134(49):2504-2509.
- (37) Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Dec;91(12):4873-4880.
- (38) Lehmann HW, Lutterbuse N, Plentz A, Akkurt I, Albers N, Hauffa BP, et al. Association of parvovirus B19 infection and Hashimoto's thyroiditis in children. *Viral Immunol* 2008 Sep;21(3):379-383.
- (39) Dayan CM, Daniels GH. Chronic Autoimmune Thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335(2):99 <last_page> 107.
- (40) Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Feb;87(2):489-499.

- (41) Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr* 1975 May;86(5):675-682.
- (42) Yuji H, Hiroshi S, Nobuyuki A. Hashimoto's Thyroiditis: History and Future Outlook. *Hormones (Athens)* 2012 29. Oct.;12(1):12-18.
- (43) Setian NS. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2007 Nov;83(5 Suppl):S209-16.
- (44) Brown RS. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Curr Opin Pediatr* 2009 Aug;21(4):523-528.
- (45) Kapelari K, Kirchlechner C, Hogler W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocrine Disorders* 2008 11-27:15.
- (46) Vlachopapadopoulou E, Thomas D, Karachaliou F, Chatzimarkou F, Memalai L, Vakaki M, et al. Evolution of sonographic appearance of the thyroid gland in children with Hashimoto's thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009 Apr;22(4):339-344.
- (47) Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5 Suppl 1:23-28.
- (48) Seshadri KG. Subclinical hypothyroidism in children. *Indian J Endocrinol Metab* 2012 Dec;16(Suppl 2):S156-8.
- (49) Eurospital. HUMANE TRANSGLUTAMINASE IgA - ELISA zur Bestimmung von Autoantikörpern (IgA) gegen humane rekombinante Gewebs-Transglutaminase (tissue transglutaminase, tTG). IPR- Immuno Pharmacology Research S.r.l., Via del Santuario, 31-95028 Valverde (CT) – Italien: Eurospital Lizenz – Europäisches Patentamt Nummer: 0912898; 2011-05-31.
- (50) Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Vitamin D Deficiency in Children with Rheumatologic Disorders and Controls. *J Rheumatol* 2011 Jul 15.
- (51) Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Kent DM, Price LL, Miller LC, Dawson-Hughes B. 25-Hydroxyvitamin D levels and juvenile idiopathic arthritis: Is there an association with disease activity? *Rheumatol Int* 2012 Dec 25.

Anhang - Projektplan

<i>Datum</i>	<i>Ereignis</i>
26. November 2012	Kontaktaufnahme mit OA Dr. Jahnel über Univ. Prof. Dr. Muntean
28. November 2012	Erstes Treffen mit OA Skrabl-Baumgartner und OA Dr. Jahnel zur Besprechung des Diplomarbeitsthemas und des Zeitplanes
ab Dezember 2012 bis Jänner 2014	Wöchentliches Diplomarbeit-Treffen am Mittwoch ab 07:30 mit Dr. Jahnel und allen anderen Diplomanden
Jänner 2013	Literaturrecherche zum Thema
Februar 2013	Erstellung Konzeptformular und Ethikantrag
März 2013	Einreichen von Konzeptformular und Ethikantrag
ab April 2013 bis Anfang Juni 2013	Datenerhebung
Juni und Juli 2013	Datenauswertung
20.06.2013	Öffentliche Präsentation der Arbeit im Rahmen der „Mariatroster Forschungsklausurtagung“
August 2013 bis Juni 2013	Verfassen der schriftlichen Arbeit, regelmäßige Treffen mit meinen Betreuern
Juli 2014	Korrektur der schriftlichen Arbeit durch OA Dr. Jahnel
Bis Ende Oktober 2014	Korrektur der schriftlichen Arbeit durch OA Skrabl-Baumgartner
November 2014	Abgabe und Einreichen der schriftlichen Arbeit

Anhang - Konzeptformular

<p>(Arbeits-)Titel</p> <p><i>Das Thema der Diplomarbeit ist einem der im Curriculum festgelegten Prüfungsfächer zu entnehmen.</i></p>	<p>Assoziierte Autoimmunerkrankungen bei Juveniler Idiopathischer Arthritis</p>
<p>Untertitel (optional)</p>	<p>Ist ein Screening von klinischer Relevanz?</p>
<p>Konzept erstellt von:</p> <p>Erstellt am:</p> <p>Version: <i>(Erste eingereichte Version ist „01“)</i></p> <p>Matrikelnummer:</p> <p>Studienkennzahl:</p>	<p>Martin Gstöttenmayr</p> <p>08.02.2013</p> <p>01</p> <p>0933037</p> <p>O202</p>
<p>Betreuer/in:</p> <p>Institut/Klinik:</p> <p>Kontakt: <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i></p> <p>Zweite/r Betreuer/in:</p> <p>Kontakt: <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i></p> <p>MitarbeiterInnen:</p>	<p>OA Dr. Andrea Skrabl-Baumgartner</p> <p>Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde / Klinische Abteilung für Allgemeinpädiatrie</p> <p>Auenbruggerplatz 30, 8036 Graz, 0316/38580039</p> <p>OA Dr. Jörg Jahnel</p> <p>wie oben</p> <p>Univ. Prof. Dr. Wolfgang Muntean</p> <p>wie oben</p>
<p>Kernfrage und Zielsetzung</p> <p><i>Wie lautet die Fragestellung?</i></p> <p><i>Warum ist diese Frage von Bedeutung?</i></p> <p><i>Welche Ergebnisse sind im Wesentlichen zu erwarten?</i></p> <p><i>Worin besteht der theoretische Kern der Arbeit?</i></p> <p>Sind die Forschungsfrage und die mit dem Projekt angestrebte Zielsetzung für Männer und Frauen gleichermaßen bedeutsam? Detaillierte Angaben!</p>	<p>Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es zu testen, ob ein jährliches, routinemäßiges Screening auf assoziierte Autoimmunerkrankungen bei Patientinnen mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) sinnvoll ist.</p> <p>JIA ist die häufigste Autoimmunerkrankung im Kinder- und Jugendalter. Es ist bekannt, dass im Rahmen von JIA andere Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie und Hashimoto Thyreoiditis auftreten können. Die Häufigkeit dieser Assoziation wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Es sollen die Daten aus unserem Zentrum erhoben werden. Nachdem Patienten mit Zöliakie und auch Hashimotothyreoiditis aufgrund eines schleichenden Beginnes häufig verzögert diagnostiziert werden, könnte durch Screening -untersuchungen Verlauf und Folgeerscheinungen der assoziierten Autoimmunerkrankungen durch rechtzeitige Behandlung positiv beeinflusst werden.</p> <p>Die Bedeutung der Kernfrage dieser Arbeit ist geschlechtsneutral.</p>
<p>Kurzbeschreibung (max. 20 Zeilen)</p> <p><i>Worin besteht der Neuigkeitswert?</i></p> <p><i>Siehe auch unter Dokumente und Links: „Erläuternde Bemerkungen“</i></p>	<p>Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob bei JIA-PatientInnen ein Screening auf assoziierte Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie und Hashimoto Thyreoiditis sinnvoll ist. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine Daten im deutschsprachigen Raum über die Häufigkeit dieser Assoziationen.</p>

<p>Methodenwahl</p> <p>Welche Methoden stehen zur Beantwortung der Frage zur Verfügung? Wieso wählen Sie genau diese Methode?</p>	<p>Als Methode wurde eine Retrospektive Studie von 2002 bis 2012 gewählt. Erhoben werden die Daten der PatientInnen mit einer Juvenilen Idiopathischen Arthritis und deren Begleiterkrankungen (Zöliakie und Hashimoto Thyreoiditis).</p> <p>In der rheumatologischen Spezialambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde wurden der Großteil der Kinder und Jugendliche mit der Diagnose Juvenile Idiopathische Arthritis auf die erwähnten assoziierten Autoimmunerkrankungen gescreent.</p> <p>Nun ist eine retrospektive Datenerhebung bei PatientInnen mit JIA aus allen PatientInnen der pädiatrischen Rheumaambulanz geplant, und die Krankengeschichten studiert werden, wie die Screening-Untersuchungen ausfielen</p>
<p>Ethikkommissionsvotum</p> <p>Ist ein Votum der Ethikkommission erforderlich? Siehe Informationsblatt „Genehmigung Ethikkommission“</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Erforderlich <input type="checkbox"/> Nicht erforderlich <input type="checkbox"/> Bereits vorhanden</p>
<p>Datenerhebung (falls zutreffend)</p> <p>Werden aufgrund der oben genannten Methodenwahl medizinische Daten benötigt? Wenn ja, welche? Mit welcher Fallzahl ist zu rechnen? Wie wurde die Fallzahl ermittelt? Wie ist das PatientInnenkollektiv zu beschreiben (Mindest-/Höchstalter, Geschlechtsverteilung, Begleiterkrankungen, etc.)?</p> <p>Bitte beachten Sie, dass eine Weitergabe der Daten an projektfremde Personen gemäß Datenschutzgesetz nicht zulässig ist. Das Bekanntwerden von PatientInnendaten ist durch Pseudonymisierung (Codierung mit fortlaufender Nummer) und ggf. Zugriffsbeschränkungen zu verhindern.</p>	<p>Wie der oben beschriebenen Methodenwahl zu entnehmen ist, werden in dieser Arbeit Daten von PatientInnen erhoben, die an Juveniler Idiopathischer Arthritis erkrankt sind und in der Spezialambulanz für Rheumatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde diagnostiziert bzw. gescreent wurden. Erhoben werden folgende Daten: Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht, Subtyp der Juvenilen Idiopathischen Arthritis, Zöliakiescreening (Serum-Gewebstransglutaminasen-AK bzw. Gliadin-AK), Screening auf Hashimoto Thyreoiditis (TPO-AK, Tg-AK, TSH, T3, T4)</p>
<p>Datenauswertung</p> <p>Welche Hauptzielgröße wird analysiert (z.B. Alter bei Diagnosestellung/Alter bei Operation/Diagnose, etc.)? Wie wird die Hauptzielgröße analysiert? Welche Nebenzielparameter sollen betrachtet werden? Mit welchen Methoden erfolgt die Auswertung?</p>	<p>Als Hauptzielgröße wird analysiert, wie häufig sich bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) durch Screeninguntersuchungen weitere Autoimmunerkrankungen, wie Zöliakie bzw. Hashimoto Thyreoiditis diagnostizieren lassen. Dazu werden die Patientendaten mit der Diagnose Juvenile Idiopathische Arthritis aus dem Medocs extrahiert und anschließend ausgewertet.</p>
<p>Zeitplan (grob strukturiert)</p> <p>Wann wird mit der Arbeit begonnen? Welche Meilensteine wurden zwischen dem/der Studierenden und den BetreuerInnen vereinbart? Wann ist voraussichtlich mit der Beendigung der Arbeit zu rechnen? Welche formalen Schritte sind für die Umsetzung der Diplomarbeit notwendig?</p>	<p>April 2013: Konzeptformular, Ethikantrag, Datenerhebung, Einleitung Mai 2013: Datenerhebung, Einleitung Juni 2013: Datenerhebung, Material und Methoden Juli 2013: Daten auswerten, Ergebnisse August 2013: Ergebnisse, Diskussion September 2014: Diskussion, Präsentation, Abschluss</p>
<p>Referenzen</p> <p>Welche Literatur ist relevant? Gibt es Vergleichsstudien?</p>	<p>Coeliac disease in 108 patients with juvenile idiopathic arthritis: a 13-year follow-up study. (Alpigiani MG, Haupt R, Parodi S, Calcagno A, Poggi E, Lorini R., Clin Exp Rheumatol. 2008 Jan-Feb;26(1):162.</p> <p>Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. (Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F., Rheumatology (Oxford). 2005 Apr;44(4):517-20. Epub 2005 Feb 3.)</p> <p>Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis. (Lepore L, Martelossi S, Pennesi M, J Pediatr. 1996 Aug;129(2):311-3)</p> <p>Autoimmune diseases in children with juvenile idiopathic arthritis (Pohjankoski,H.; Kautiainen,H.; Kotaniemi,K.; Scand.J.Rheumatol., 2010)</p>

	Juvenile Idiopathic Arthritis (Peter, J. Gowdie; Shirley, M.L. Tse; Elsevier Inc, 2012)
<p>Benötigte Ressourcen</p> <p><i>Werden Geld- oder Sachmittel von Einrichtungen der Med Uni Graz benötigt?</i></p> <p>Die Vergabe ist nur zulässig, wenn die Leiterin/der Leiter dieser Einrichtung über die beabsichtigte Vergabe informiert wurde und diese nicht binnen eines Monats untersagt hat.</p>	keine

Anhang - Ethikantrag

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

VOTUM gültig bis 04.06.2015

EK-Nummer: 26-360 ex 13/14
Studientitel: Associated autoimmune diseases in juvenile idiopathic arthritis - is screening reasonable?
Prüfer: Dr. Jörg Jahnel
Univ.Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Sponsor: Medizinische Universität Graz, Univeritätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde
Ansprechpartner: Dr. Jörg Jahnel, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 34/2
CRO: -
Antragsteller: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: cand. med. Martin Gstötenmayr

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 07.05.2014 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 11.04.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 07.05.2014

✓ Cover Letter 1 Anschreiben Ethikkommission - Assoziierte Autoimmunerkrankungen bei JIA 1.0	11.04.2014
✓ Antragsformular ECS	11.04.2014
✓ Originalprotokoll 3 Studienprotokoll Assoziierte Autoimmunerkrankungen bei JIA 1.0	11.04.2014
✓ Sonstiges: 2 Kostenbefreiung 1.0	11.04.2014

Dokumente eingegangen am 14.04.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 07.05.2014

✓ Cover Letter	11.04.2014
✓ Antragsformular ECS mit Unterschriften	11.04.2014

Dokumente eingegangen am 28.05.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 04.06.2014

✓ Sonstiges: Stellungnahme zur Bearbeitungsmitteilung vom 07.05.2014	28.05.2014
--	------------

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen

EK-Nummer: 26-360 ex 13/14

Votum

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 9494
UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 04. Juni 2014



Univ.Prof. DI Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ.Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!