

**Aus dem Olgahospital Stuttgart
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)
Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Pädiatrie I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Dannecker**

**Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern mit
juvener idiopathischer Arthritis (JIA)**

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

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

**vorgelegt von
Paula Horvath
aus Senta/Jugoslawien**

2006

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter:

Professor Dr. G. Dannecker

2. Berichterstatter:

Professor Dr. R. Handgretinger

P h a n t a s i e
ist wichtiger als Wissen
denn
Wissen ist begrenzt.
(Albert Einstein)

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Rheuma im Kindes- und Jugendalter	1
1.1.1.	Entzündlich-rheumatische Erkrankungen	1
1.2.	Die Juvenile idiopathische Arthritis	2
1.2.1.	Definition	2
1.2.2.	Epidemiologie	3
1.2.3.	Klassifikation	4
1.2.4.	Ätiologie und Pathogenese	5
1.2.4.1.	Autoimmunprozesse	5
1.2.4.2.	Immungenetische Assoziationen	5
1.3.	Medikamentöse Therapie der JIA	7
1.3.1.	NSAR	8
1.3.2.	Glucocorticoide	8
1.3.3.	Basistherapeutika: Immunsuppressiva und Zytostatika	8
1.3.4.	Nebenwirkungen auf die Lunge	9
1.3.4.1.	Toxische Medikamentenschäden	10
1.3.4.2.	Mögliche Interaktionen verschiedener Substanzgruppen	11
1.3.5.	Immunsuppression	12
1.4.	Extraartikuläre Manifestationen/Organbeteiligungen	14
1.4.1.	Pleuropulmonale Manifestation bei rheumat. Erkrankungen	14
1.4.2.	Pathophysiologie ausgewählter Krankheitsbilder	18
1.4.3.	Rheumatische Erkrankungen mit primärem Lungenbefall	21
1.4.4.	Medikamenteninduzierte Lungenerkrankungen (Auswahl)	21
1.5.	Physiologie und Pathophysiologie der Atmung	25
1.5.1.	Physiologie der Lunge	25
1.5.2.	Pathophysiologie der Lunge	25
1.5.3.	Störungen der Atemfunktion	26
1.5.4.	Lungenfunktionsdiagnostik	27
1.6.	Zielsetzung	28
2.	Patienten und Methoden	30
2.1.	Patientenkollektiv	30
2.1.1.	Datenerhebung	30
2.1.2.	Patientenkollektiv im Verlauf	31
2.2.	Vorbereitung der Untersuchung	31
2.2.1.	Fragebogen	32
2.2.2.	Aufklärung und Einverständnis der Eltern	32
2.2.3.	Vorbereitung der Patienten	32
2.3.	Methoden	33
2.3.1.	Lungenfunktion/Meßmethoden	33
2.3.2.	Die Diffusionskapazität der Lunge	37
2.3.2.1.	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO)	37
2.3.2.2.	Vergleich der beiden Methoden Steady-State u. Single-Breath	38
2.3.3.	Sollwerte	40
2.3.4.	Geräte	40
2.3.5.	Untersuchungsablauf	46

2.4.	Auswertung	48
2.4.1.	Patientenkollektiv	48
2.4.2.	Lungenfunktion	48
2.4.3.	Fragebogen	48
2.4.4.	Blutgasanalyse	48
2.5.	Statistische Methoden	49
3.	Ergebnisse	50
3.1.	Eigenschaften und Verteilung des Patientenkollektivs	50
3.1.1.	Subgruppen (Diagnose)	51
3.1.2.	Fragebogen	52
3.1.2.1.	Risikofaktoren	52
3.2.	Lungenfunktionsmessung	54
3.2.1.	Ergebnisse der Lungenfunktion bei Erstmessung	54
3.2.2.	Ergebnisse bezogen auf Diagnose(Subgruppen der JIA)	59
3.2.3.	Ergebnisse bezogen auf die Krankheitsaktivität	60
3.2.4.	Ergebnisse bezogen auf die Krankheitsdauer	60
3.2.5.	Ergebnisse bezogen auf die Therapieform	61
3.3.	Verlaufsmessung	61
4.	Diskussion	63
4.1.	Prävalenz von Lungenfunktionsstörungen bei JIA	63
4.2.	Vorliegende Ergebnisse	66
4.2.1.	Erstmessung	67
4.2.2.	Verlaufsmessung	68
4.3.	Methodenkritik	68
4.3.1.	Patientenkollektiv	68
4.3.2.	Meßmethoden	68
4.3.3.	Sinnvolle ergänzende Methoden	70
4.4.	Schlußfolgerungen	72
5.	Zusammenfassung	75
6.	Literaturverzeichnis	78
7.	Anhang	88
	-Klassifikationskriterien der ILAR, Durban 1997	
	-Muster Ausdruck Lungenfunktionsmessung	
	-Fragebogen zu Risikofaktoren	
	-Auswertungsbogen zum Fragebogen	
	-Auswertungsbogen zur Beurteilung der Lungenfunktion	

Abkürzungsverzeichnis

ANA	Antinukleäre Antikörper	
ATS	American Thoracic Society	
BF	Atemfrequenz	
BPG	Bodyplethysmographie	
BTPS	Body Temperature Pressure Saturated	
cP	Chronische Polyarthritis (des Erwachsenenalters)	
CO	Kohlenmonoxid	
CRP	C-reaktives Protein	
DL	Diffusionskapazität der Lunge	mmol/(min*kPa)
DLCO	CO-Diffusionskapazität der Lunge	mmol/(min*kPa)
DLO2	O2-Diffusionskapazität der Lunge	mmol/(min*kPa)
Dm	Diffusionskapazität der alveolo-kapillären Membran	mmol/(min*kPa)
DUCO	Ductance für CO (FICO-FECO)/FICO)	%
ERS	European Respiratory Society	
FACO	Alveoläre CO-Konzentration	%
FECO	Expiratorische CO-Konzentration	%
FICO	Inspiratorische CO-Konzentration	%
FRC	Funktionelle Residualkapazität	ml
FRCpleth	Bodyplethysmographisch bestimmte FRC	ml
FRCpleth%	Funktionelle Residualkapazität in Prozent des Sollwertes	%
FVC	Forcierte Vitalkapazität	l (Liter)
Hb	Hämoglobin	g/dl
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen	
ILAR	International League of Associations for Rheumatology	
JCA	Juvenile chronische Arthritis	
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis	
MTX	Methotrexat	
MV	Atemminutenvolumen	ml/min
NSAID	Non-steroidal antiinflammatory drugs	
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika	
O2	Sauerstoff	
P	Druck	kPa
PA	Alveolardruck	kPa
PACO	Alveolärer CO-Partialdruck	kPa
RA	Rheumatoide Arthritis (des Erwachsenenalters)	
RAW	Atemwegswiderstand	kPa/(l/s)
RF	Rheumafaktoren	
RF+	Rheumafaktor positiv	
RF-	Rheumafaktor negativ	
sReff	Spezifischer Atemwegswiderstand	kPa*s
SReff%	Spez. Atemwegswiderstand in Prozent des Sollwertes	%
STPD	Standard Temperature Pressure Dry	
TGV	Thorakales Gasvolumen	ml
TL	Transferfaktor der Lunge	mmol/(min*kPa)
TLCO	Transferfaktor der Lunge für CO	mmol/(min*kPa)
TLCOss	Mittels steady-state-Verfahren bestimmte TLCO	mmol/(min*kPa)
V	Volumen	l (Liter)
VT	Atemzugvolumen	ml
θ	Maß für die Reaktivität von CO mit Hämoglobin	

1. Einleitung

Bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis kann eine Lungenbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung und/oder aufgrund der immunsuppressiven Therapie mit Methotrexat (MTX) erfolgen [7,13,72,84]. Mit dieser Arbeit soll untersucht werden, ob regelmäßige Lungenfunktionsuntersuchungen und Messungen der CO-Diffusionskapazität geeignete Methoden darstellen um bei Patienten mit JIA frühzeitig Lungenfunktionsstörungen erkennen zu können.

1.1. Rheuma im Kindes- und Jugendalter

Die Rheumatologie ist eine klinische Disziplin, die sich mit Erkrankungen des Bindegewebes beschäftigt. Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis teilen sich auf in vier Hauptgruppen und zahlreiche Untergruppen. Unterschieden werden dabei die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, nicht-entzündliche degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen, Weichteilrheumatismus und Stoffwechselerkrankungen mit rheumatischen Beschwerden.

1.1.1. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen

Die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sind im Erwachsenenalter die seltenste Unterform der Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, verlaufen dafür aber häufiger schwerwiegend. Die gemeinsame pathophysiologische Endstrecke dieser Untergruppe ist die Entzündungsreaktion. Autoimmunphänomene spielen bei allen Formen eine große Rolle. Oft werden Autoantikörper im Blut nachgewiesen. Es sind Systemerkrankungen, die den ganzen Körper befallen. Hierfür sprechen das allgemeine Krankheitsgefühl der Betroffenen und die chronisch erhöhten Entzündungszeichen im Blut.

Die chronische Arthritis ist die häufigste Erkrankung des Bindegewebes im Kindes- und Jugendalter. Sie ist eine der Hauptursachen für funktionelle Behinderungen und Augenerkrankungen (chronische Iridozyklitis) mit der Gefahr der Erblindung bei Kindern (Burmester, G. und Ulrichs T., 1999).

Eine besondere Form der rheumatischen Erkrankungen stellt nach ILAR-Klassifikation die juvenile idiopathische Arthritis dar.

1.2. Die Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Die juvenile idiopathische Arthritis ist die häufigste rheumatische und eine der fünf häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindesalters. Mädchen erkranken häufiger als Jungen [10, 45]. Neben den typischen Gelenkbeteiligungen und Fieber sind verschiedene Organmanifestationen, u.a. auch pulmonale Beteiligungen, beschrieben [10, 32].

Nachfolgend soll ein kurzer Überblick über Definition, Subgruppen-Einteilung, Epidemiologie und Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis gegeben werden.

1.2.1. Definition

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist definiert als Arthritis (Schwellung mindestens eines Gelenkes oder Bewegungseinschränkung und Schmerz) mit Krankheitsbeginn vor dem 16. Lebensjahr, einer Dauer von mindestens 6 Wochen und Ausschluß anderer Erkrankungen [Liste bei Brewer et al., 1977]. Eine persistierende oder rezidivierende Synovialitis mit Synovialisproliferation und lymphozytärer Infiltration in mindestens einem Gelenk ist die Folge;

Tenosynovitiden und Bursitiden können auftreten. [6,10].

Die Synovialitiden führen im Endstadium der Erkrankung zu dauerhaften Gelenkdestruktionen mit daraus resultierenden Fehlstellungen und Funktionseinschränkungen.

Zahlreiche extraartikuläre Manifestationen wie Fieber, Hauterscheinungen, Myokarditis, Polyserositis, Lungenbeteiligungen, Lymphknotenschwellungen, Hepatosplenomegalie, Iridozyklitis, Amyloid-A-Amyloidose u.a. sind in unterschiedlicher Häufigkeit bei den einzelnen Subgruppen beschrieben worden [10, 20, 32].

1.2.2. Epidemiologie

Sowohl zur Inzidenz juveniler Arthritiden als auch zur Prävalenz gibt es sehr unterschiedliche Angaben, die bei der Inzidenz von 3,5-18,9 Fälle pro 100 000 Kinder/Jahr schwanken. Die Prävalenz der JIA (vormals JCA/JRA) wird mit 20-64 pro Fällen/Jahr ebenfalls unterschiedlich angegeben. Übertragen auf Deutschland müßte demnach mit einer Prävalenz von 3200-10200 JIA-Patienten bei 600-3000 Neuerkrankungen pro Jahr gerechnet werden [28,88]. Von Koskull et al. beschrieben 2001 in der bisher einzigen prospektiven Studie in Deutschland eine Inzidenz von 6,6/100 000 (750-900 Fälle pro Jahr) sowie eine Prävalenz von 14,8/100 000 (3600-4350 Fälle pro Jahr) für Süddeutschland [93]; diese Daten sind konsistent mit einer retrospektiven Studie, die 750-900 Inzidenzfälle pro Jahr beschreibt [45].

1.2.3. Klassifikation

Gemäß den Klassifikationskriterien der ILAR (International League of Associations for Rheumatology) von Durban 1997 [74, 75] wurde statt den bisher verwendeten Begriffen "Juvenile chronische Arthritis (JCA)" sowie "Juvenile rheumatoide Arthritis (JRA)" der hier verwendete Begriff "Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)" eingeführt. Die Kriterien wurden 1999 von der World Health Organization (WHO) anerkannt (Petty 2001) und werden seitdem international angewendet.

Tabelle 1: Klassifikations-Kriterien der JIA nach ILAR; aus: (Petty et al. 1998)

Klassifikationskriterien nach ILAR
A. Alter bei Erkrankungsbeginn < 16 Jahre
B. Arthritis in einem oder mehreren Gelenken
C. Dauer der Erkrankung mehr als 6 Wochen
D. Ausschluß anderer Erkrankungsformen der juvenilen Arthritis
E. Art der Erkrankung nach den ersten 6 Monaten:
1. Systemische Arthritis
2. Oligoarthritis: persistierend
3. Extended
4. Polyarthritis: RF negativ
5. RF positiv
6. Psoriasis-Arthritis
7. Enthesitis related Arthritis
8. Andere Arthritis: keine Kategorie erfüllt
mehr als eine Kategorie erfüllt

1.2.4. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der JIA ist bislang ungeklärt. Es handelt sich bei verschiedenen Subgruppen um verschiedene Erkrankungen mit möglicherweise unterschiedlicher Ätiologie. Derzeit wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen, bei dem als Auslöser für Autoimmunprozesse u.a. Infektionen mit Bakterien oder Viren Immundefizienzen, Traumata und Stress (z.B. psychische Belastungssituationen) diskutiert werden [10,21]. Darüber hinaus spielen immungenetische und neuroendokrine Faktoren, v.a. auch Störungen im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System [53] sowie die Geschlechtszugehörigkeit eine Rolle.

1.2.4.1. Autoimmunprozesse

Ein intaktes Immunsystem ist streng reguliert und supprimiert u.a. B- und T-Lymphozyten, so daß körpereigene Strukturen toleriert werden. Bei den rheumatischen Erkrankungen kommt es durch meist unbekannte Auslöser zu einer Störung dieser Immunregulation. Autoimmunprozesse sind gekennzeichnet durch das Auftreten autoreaktiver B-Zellen und zytotoxischer T-Zellklone. Im gesunden Zustand der Selbsttoleranz sind diese zwar auch vorhanden, werden jedoch durch verschiedene regulatorische Mechanismen supprimiert, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

1.2.4.2. Immungenetische Assoziationen

Es wurden unabhängig von der jeweiligen Form der JIA HLA-Assoziationen gefunden, darunter als wichtigste HLA-B27 und HLA-DR4 mit Parallelen in den klinischen Bildern und Verlaufsformen zur Spondylitis ankylosans bzw. zur rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen. Bei eineiigen Zwillingen ist eine Konkordanz von 44% zu finden, während bei dizygoten Zwillingen lediglich mit 4% Wahrscheinlichkeit beide erkrankt sind [Burmester, G. 1999].

Diese immungenetischen Assoziationen weisen zum einen auf die Unterschiede zwischen den Subgruppen, aber auch zur adulten chronischen Polyarthrit (cP) hin [49,84]. Im Unterschied zur rheumatoiden Arthritis des Erwachsenenalters findet sich bei der JIA nur in wenigen Fällen ein positiver Rheumafaktor, während antinukleäre Antikörper labordiagnostisch ein wichtiges Diagnosekriterium sind. Auch fehlt ein krankheitsspezifischer Marker, so daß es sich bei der JIA um eine Ausschlußdiagnose handelt [10, 21, 65].

Humane Leukozytenantigene (HLA)

Bei den Histokompatibilitätsantigenen handelt es sich um an der Zelloberfläche lokalisierte Moleküle, deren wesentliche Funktion in der Präsentation von Antigenen liegt. Diese genetisch unveränderlichen Merkmale werden beim Menschen als humane Leukozytenantigene (HLA) bezeichnet (Schmidt, K.L. et al., 2000). Sie werden auf dem Chromosom 6 kodiert und finden sich für die HLA-Antigene der Klasse I auf der Mehrzahl aller kernhaltigen Zellen, wohingegen die Antigene der Klasse II auf der Oberfläche bestimmter Zelltypen gefunden werden. Von diagnostischer Bedeutung in der Rheumatologie ist u.a. das Klasse-I-Antigen HLA-B27.

Rheumafaktoren (RF)

Bei den sogenannten Rheumafaktoren handelt es sich um Autoantikörper, die gegen die antigenen Determinanten der Fc-Region eines IgG-Immunglobulins gerichtet sind. Rheumafaktoren (RF) sind polyklonal und gehören meist der IgM-Klasse oder seltener der IgG-Klasse an. Sie dienen der Einordnung (Klassifikation) der polyartikulären Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis. Ihr Nachweis deutet auf einen aggressiven Verlauf der Erkrankung - im Sinne der rheumatischen Arthritis des Erwachsenenalters - hin.

Antinukleäre Antikörper (ANA)

Da es sich bei der JIA um eine Ausschlußdiagnose handelt, ist der Nachweis von antinukleären Antikörpern in der Autoimmunserologie diagnostisch stützend, jedoch nicht beweisend. Bis zu 10% der klinisch gesunden Bevölkerung sind ANA-positiv ohne später eine Autoimmunerkrankung zu entwickeln. Hietarinta gibt eine ANA-Häufigkeit bei der juvenilen chronischen Arthritis von 24-67% an (Hietarinta und Lassila 1996).

Der Nachweis von ANAs hat auch einen prognostischen Wert. So erkranken z.B. kleine Mädchen mit einer JIA vom oligoartikulären Verlauf um ein vielfaches höher zusätzlich an einer Uveitis (Kulas und Scharnberg 2001).

1.3. Medikamentöse Therapie der JIA

Wie bei der Therapie der RA werden bei Kindern mit JIA sofern keine Kontraindikationen bestehen, initial nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) als medikamentöse Therapie zur Schmerzlinderung und Entzündungshemmung eingesetzt. Nur noch als „bridging-Therapie“, v.a. aber auch bei der systemischen Form der JIA (M. Still) kommen Glucocorticoide zum Einsatz. Bei ungenügendem Ansprechen auf letztere kommen sogenannte Basismedikamente (einschließlich Immunsuppressiva) in Frage. Die Medikamente mit langsamerem Wirkungseintritt sollen die Krankheit zur Remission bringen. Juvenile idiopathische Arthritiden werden subgruppenadaptiert (Diagnose) und phasenadäquat (blande Spätverläufe, immunaktive Initialstadien) behandelt [10,38,64].

1.3.1. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Die Behandlung einer JIA beginnt mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Die Medikamente sind bei Gelenkschmerzen und/oder Gelenkschwellungen sowie Fieber angezeigt. Die Dosierung erfolgt nach Körpergewicht. Langjährige Erfahrungen bestehen mit Indometacin, Diclofenac, Naproxen und Ibuprofen [Guidelines]. Acetylsalicylsäure hingegen hat ihre Bedeutung bei der Behandlung der JIA weitgehend verloren, da sie für eine ausreichende antiphlogistische Wirkung relativ hoch dosiert werden muß und bei dieser Dosierung mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen ist, insbesondere Ulcera und Blutungen im Gastrointestinaltrakt [38, 64].

1.3.2. Glucocorticoide

Glucocorticoide können lokal oder systemisch angewandt werden. Als lokale Therapie haben sich intraartikuläre Injektionen mit Triamcinolone-Hexacetonide (IATH), v.a. bei Oligoarthritis bewährt [38]. Systemisch werden Glucocorticoide meist nur noch beim M. Still oder als Überbrückungstherapie (bridging) verwendet; letztere dient zur Unterdrückung der Krankheitsaktivität bis zum Wirkungseintritt der langsam wirkenden Basistherapeutika.

1.3.3. Basistherapeutika: Immunsuppressiva und Zytostatika

Basismedikamente sind langsam wirkende immunmodulatorische oder zytostatische Medikamente, die verschiedene Wirkungsmechanismen besitzen. Als Basismedikamente bei der Behandlung der JIA neben Hydroxychloroquin (Antimalariamittel) und Sulfasalazin, die immunmodulatorisch wirken, v.a. Methotrexat (MTX). Goldsalze werden aufgrund unzureichender Wirkung und schlechter Verträglichkeit nicht mehr verwendet. Die Indikation zur Basistherapie sowie die Auswahl des entsprechenden Medikaments richten sich nach Subgruppe der JIA und Krankheitsverlauf (s.o.). Im Allgemeinen

werden sie dann eingesetzt, wenn NSAR und physikalische Therapie keine ausreichende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erzielen. Bei allen Basistherapeutika ist ein verzögerter Wirkungseintritt von mehreren Wochen zu erwarten. Kommt es unter der Therapie zur anhaltenden Remission, werden die Medikamente im Verlauf von Monaten versuchsweise langsam reduziert [38].

Methotrexat (MTX)

Der Folsäureantagonist Methotrexat ist das Mittel der Wahl bei schwereren Verläufen einer JIA, die nicht auf NSAR angesprochen hat. Das Medikament hat seine hohe Wirksamkeit 1991 im Doppelblindversuch bei JIA erwiesen. Das Wirkungsprinzip besteht in der kompetitiven Hemmung des folsäureabhängigen Nukleinsäurestoffwechsels in der Zellen. In niedrigen Dosen beeinträchtigt es vorwiegend die Funktion der T-Lymphozyten, in höheren auch die der B-Lymphozyten [38, 96].

1.5.4. Nebenwirkungen auf die Lunge

Bisher wurden mehr als 200 verschiedene Medikamente beschrieben, dessen Nebenwirkungen zu medikamenteninduzierten Lungenerkrankungen führen können. Eine laufend aktuelle Zusammenstellung ist über das Internet und in gedruckter Form (Foucher et al.) verfügbar [27]. Allerdings betreffen die meisten bisher vorgelegten Untersuchungen Erwachsene. Die Diagnose eines Medikamentenschadens an der Lunge im Kindes- und Jugendalter wird zu selten gestellt (Griese) [79].

Erkrankungen der Atmungsorgane, die durch Arzneimittel oder andere chemische Substanzen verursacht werden, sind entweder Störungen der luftleitenden Wege (obere Atemwege, Bronchien, Bronchiolen) oder Krankheitsprozesse der Lunge selbst (Perfusion, Ventilation, Diffusion)[79, 98].

1.5.4.1. Toxische Medikamentenschäden

Die Diagnose eines medikamenteninduzierten Schadens der Lunge bei Autoimmunerkrankungen ist nicht immer leicht, da zum einen die Reservekapazität sehr groß ist und Symptome sich erst relativ spät bemerkbar machen, zum anderen weil Autoimmunerkrankungen (z.B. die systemische Form der JIA) selbst die Lunge betreffen können. Ferner wird die Diagnose eines Medikamentenschadens durch unterschiedliche Latenzzeiten, Behandlung der Nebenwirkungen und Toleranzentwicklung erschwert [49, 98]. Hilfreich kann hierbei ein Diagnosealgorithmus (nach Kramer et al. 1979), der aus einem Scoring-System besteht. Obwohl der Algorithmus bezüglich Validität und Reproduzierbarkeit auch für das Kindesalter getestet wurde, wird er in der Klinik kaum verwendet [49]; daher soll hier nicht näher darauf eingegangen werden.

In Tabelle 3 ist eine Auswahl an Medikamenten aufgeführt, die in der Therapie der JIA verwendet werden, und Atemwegs- und Lungenerkrankungen auslösen können:

Tabelle 3:

Medikamentengruppe:	Nebenwirkungen:
NSAR Salycylate (z.B. Acetylsalicylsäure) Indometacin Diclofenac	Analgetikaasthma Interstitielle Lungenerkrankungen
Basistherapeutika Azathoprin (Ammuno) Methotrexat (MTX) Goldpräparate (werden nicht mehr verwendet) Sulfasalazin (Azulfidine) Analgetikaasthma Interstitielle Lungenerkrankungen Interstitielle Lungenerkrankungen	Pneumonitis Bronchiolitis obliterans (selten) Pleuritis Infektneigung (Immunsuppression) Interstitielle Lungenerkrankungen

1.5.4.2. Mögliche Interaktionen verschiedener Substanzgruppen

Die Toxizität von Methotrexat wird grundsätzlich durch organische Säuren, die tubulär sezerniert werden wegen Konkurrenz am Transportsystem des Tubulus erhöht, hierzu zählen ASS und andere Sylizylate, Probenecid, verdächtig werden auch Indomethacin und Ketoprofen. Wahrscheinlich wirken andere NSAR ähnlich.

Die Hemmung der tubulären Sekretion von Methotrexat führt zu einer Retention von MTX in den Geweben und kann somit Nebenwirkungen u.U. hervorrufen oder verstärken.

1.3.5. Immunsuppression

Durch die Therapie mit Immunsuppressiva wie z.B. Methotrexat oder eine systemische Anwendung von Glucocorticoiden sind eine erhöhte Infektanfälligkeit, aber auch mögliche positive therapeutische Effekte auf die Lunge denkbar.

Glukokortikoide

Immunsuppressive Maßnahmen sind bei kindlichen Lungenerkrankungen zwar nur selten indiziert; Steroide werden in der Pneumologie jedoch relativ häufig bei lokalen und systemischen Autoimmunerkrankungen, Vaskulitiden, Sarkoidose, idiopathischer Lungenfibrose, Typ-III-Allergien, Asthma bronchiale u.a. eingesetzt. Sie entfalten ihre Wirkung nach Bindung an einen spezifischen Rezeptor und beeinflussen die spezifische und unspezifische Immunität. Glukokortikoide hemmen die Antigenpräsentation, die RNA-Synthese, die Produktion der proinflammatorischen Zytokine IL-2, IL-4 und IFN- α sowie die Proliferation und Funktion von T-Zellen. Systemisch eingesetzt werden v.a. Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon [79].

Da bei Kindern mit JIA Glukokortikoide zur Therapie der Grunderkrankung verwendet wurden und heute als Überbrückungstherapie eingesetzt werden, ist zu bedenken, daß dadurch auch positive Therapieeffekte auf bestehende Lungenbeteiligungen entstehen können, die andere toxische Schädigungen, z.B. von MTX, abschwächen oder verschleiern könnten.

Methotrexat (MTX)

Methotrexat als Folsäureantagonist wird nach Aufnahme in den Körper in den aktiven Metaboliten 7-OH-MTX umgewandelt. MTX hemmt die Dihydrofolatreduktase, wodurch S-Adenosylmethionin vermindert zur Verfügung steht und die DNA-Synthese gehemmt wird. Dadurch wird der durch hohe

Dosierungen auftretende zytostatische Effekt erklärt. Daneben wird durch MTX die Freisetzung von Adenosin gefördert, das möglicherweise antiinflammatorische Effekte ausübt.

In niedrigen Dosierungen hat MTX erhebliche Effekte auf Granulozyten im Sinne einer Hemmung der Freisetzung, Chemotaxis und Adhäsion an Endothelien. Daneben werden in Entzündungsherden die Monozytenchemotaxis, Fibroblastenproliferation, einige Stoffwechselfvorgänge bei der Bildung von Entzündungsmediatoren (Prostaglandine, Leukotriene, plättchenaktivierender Faktor; Komplementaktivierungsprodukte) sowie die Synthese von Zytokinen (IL-1, IL-6, IL-8) und Chemokinen gehemmt. CD 8-Zellen und NK-Zellen steigen an, die B-Zell-Differenzierung wird beeinträchtigt [79, 96].

1.4. Extraartikuläre Manifestationen/Organbeteiligungen

Im Krankheitsverlauf der JIA, abhängig von der jeweiligen Unterform, kann es zu extraartikulären Organmanifestationen kommen. Da die JIA mit oligoartikulärem Verlauf am häufigsten vorkommt, ist die Uveitis eine der wichtigsten Organbeteiligungen.

Bei der systemischen Form der JIA (M.Still) kann es mit unterschiedlicher Häufigkeiten zu folgenden Organmanifestationen kommen: Hepatomegalie (77%), Splenomegalie (58%), Lymphadenopathie (36%), Herzbeteiligung (51%) und Pleuritis (12%) [Häfner und Truckenbrodt].

Bei der oligo-/polyarthritischen Verlaufsform der JIA kommt es neben häufigen Organbeteiligungen an Nieren, Herz (Perikarditis), Augen (Iridozyklitis) selten auch zu pleuropulmonalen Beteiligungen. Die häufigsten sind Pleuritis und Pneumonitis; transiente und persistierende interstitielle Infiltrate wurden auch beschrieben (s.u.).

1.4.1. Pleuropulmonale Manifestation bei rheumatischen Erkrankungen

Eine primäre Lungenbeteiligung ist im Rahmen einer JIA mit Ausnahme der systemischen Form eher als Rarität zu betrachten. Umso mehr kommen bei Lungenveränderungen Nebenwirkungen der zur Therapie verwendeten Medikamente als Auslöser in Frage. Letzteres ist sowohl als Beteiligung im Sinne eines toxischen Medikamentenschadens als auch durch die immunsuppressive Wirkung bestimmter Medikamente denkbar [2,7,9,14].

Die Angaben über die Häufigkeit von Lungenbeteiligungen bei rheumatischen Erkrankungen schwanken in Abhängigkeit von der Sensitivität der jeweils verwendeten Untersuchungstechnik wie Röntgenbild, Lungenfunktion,

Computertomographie, bronchoalveoläre Lavage und Autopsie. Gelegentlich kann der Lungenbefall den sonstigen Organveränderungen vorausgehen oder die erste Krankheitsmanifestation überhaupt darstellen [11]. Die Lungen reagieren durch ihren Reichtum an Bindegewebe und Blutgefäßen im Rahmen von Bindegewebserkrankungen häufig mit [82]. Dies erklärt auch, daß die verschiedenen anatomischen Strukturen der Lungen in unterschiedlichem Ausmaß und unterschiedlichen Kombinationen betroffen sein können (Atemwege, Alveolen, Gefäßsystem, Pleura, Zwerchfell und Brustwand).

Während über pulmonale Manifestationen der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenenalters relativ viel bekannt ist, sind bei Kindern mit JIA systematische Untersuchungen nur an kleinen Kollektiven durchgeführt worden und zeigten z.T. sehr unterschiedliche Ergebnisse [1,12,14,23,25].

Pleuropulmonale Beteiligung bei rheumatoider Arthritis

Bei Patienten mit RA wurde erstmals 1948 eine interstitielle Pneumonitis beschrieben; es folgten klassische Beschreibungen der Lungen- und Pleurabeteiligung und 1969 wurde der Begriff „Rheumalunge“ geprägt. Häufige Manifestationen am respiratorischen System beim Erwachsenen sind: Pleuritis, interstitielle Lungenerkrankungen (Lungenfibrosen), Pneumokoniose (Caplan-Syndrom), pulmonale Rheumaknoten, obstruktive Lungenerkrankungen, Pulmonale und pleurale Infektionen. Seltenerer Komplikationen sind die Bronchiolitis obliterans sowie Adenokarzinome und Alveolarzellkarzinome [23,35].

Pleuropulmonale Beteiligung bei JIA

Sowohl durch anatomische, physiologische und pathophysiologische Besonderheiten der Lunge und ihrer Funktion im Kindesalter als auch durch das eigenständige Krankheitsbild der JIA lassen sich die Erkenntnisse über Lungenbeteiligungen bei der RA nicht ohne Einschränkungen mit pulmonalen Beteiligungen bei JIA vergleichen.

Die unterschiedlichen Krankheitsbilder (Subgruppen) führen auch in der Lunge zu heterogenen Reaktionen. Pleuritis (v.a. bei M.Still) und Pneumonitis sind die häufigsten pulmonalen Manifestationen. Die bei der systemischen Form bekannte Pleuritis führt in 20% der Fälle mit M. Still im Verlauf im Erwachsenenalter zur interstitiellen Fibrose; auch als interstitielle Pneumonitis und der hierbei ebenfalls möglichen Folge einer Lungenfibrose kann das Lungengewebe betroffen sein. Transiente und persistierende interstitielle Infiltrate sind im Kindesalter beschrieben [1,7,8,12].

In Tabelle 2 sind häufige Lungenbeteiligungen der RA des Erwachsenen sowie der JIA zum Vergleich gegenübergestellt.

Tabelle 2: Lungenbeteiligungen bei rheumatischen Erkrankungen

Rheumatoide Arthritis (RA)	Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)
Obstruktive Lungenerkrankungen	- Obstruktive Lungenerkrankungen
Pulmonale u. pleurale Infektionen	- Pulmonale u. pleurale Infektionen
Pleuraergüsse	- Pleuritis/Pleuraergüsse
Flüchtige Infiltrate	- Pneumonitis
Lymphoide Bronchiolitis	- Vaskulitis
Lymphozytäre interstitielle Pneumonie	
Hämosiderose	
Amyloidose	
Vaskulitis	
Pleuritis	
Interstitielle Lungenerkr./Lungenfibrosen	
- Pneumonitis	
- Rheumaknoten in der Lunge	
- Rheumatoide Pneumokoniose (Caplan-Syndrom)	

1.4.2. Pathophysiologie ausgewählter Krankheitsbilder

Im Folgenden soll eine Auswahl an - im Erwachsenenalter - häufigeren Krankheitsbildern der Lunge bei rheumatischen Erkrankungen dargestellt werden, wie sie z.T. auch bei der JIA beschrieben sind oder vom pathophysiologischen Mechanismus her denkbar wären.

Interstitielle Lungenerkrankungen (Lungenfibrosen)

Interstitielle Lungenerkrankungen sind chronisch verlaufende Entzündungen des Lungeninterstitiums mit Einbeziehung der alveolokapillären Membranen. Durch Zunahme des Bindegewebes kommt es zu einer Lungenfibrose und im Endzustand zur funktionslosen Wabenlunge („honey comb lung“). Es existieren 3 histologische Muster: Alveolitis (interstitielle Pneumonie), Granulomatose und Vaskulitis.

Die Ätiologie besteht zu je 50% der Fälle aus bekannten und unbekanntem Ursachen (idiopathische Lungenfibrosen). Bekannte Ursachen sind Infektionen (z.B. Viren, Pneumocystis carinii), Inhalative Noxen (Anorganische Stäube, organische Stäube, Gase, Dämpfe), Nichtinhalative Noxen (Pharmaka, z.B. Bleomycin, Busulfan), Kreislaufbedingte Lungenschäden, Neoplasien, Systemerkrankungen (Sarkoidose, Rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Vaskulitiden, Mukoviszidose)

Interstitielle Lungenveränderungen im Rahmen von rheumatischen Erkrankungen/Kollagenosen zeigen sich als vaskulitische und/oder alveolitische parenchymatöse Lungenveränderungen mit konsekutivem fibrotischem Lungenumbau bis hin zur sog. „end-stage-lung“ (auch: Honigwabenlunge). Die Trennung in vaskulitisches und alveolitisches Reaktionsmuster der Lungenbeteiligung bei Kollagenosen ist nicht sicher möglich, da sich Alveolitis

und Vaskulitis gegenseitig bedingen können und insbesondere auch parallel in Erscheinung treten [14].

Das klinische Beschwerdebild besteht bei diesen Erkrankungen aus Belastungs- und/ oder Ruhedyspnoe, Trockenem Reizhusten, evtl. Fieber. Im fortgeschrittenen Stadium kommen u.U. Zyanose, Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel hinzu. Die Krankheit führt im Endstadium zum Cor pulmonale.

Pulmonale und pleurale Infektionen

Infektionskrankheiten kommt bei der erhöhten Mortalität der von Patienten mit RA eine Hauptrolle zu. Rezidivierende Bronchitiden mit Bronchiektasen werden im Vergleich zu Kontrollkollektiven häufiger gefunden, v.a. bei Männern. Auch Pneumonien wurden häufiger gefunden, wobei die klinische Symptomatik unter immunsuppressiver bzw. Glukokortikoidtherapie verschleiert sein kann und eine Gefahr für Infektionen mit atypischen Pilzinfektionen und disseminierten Aspergillosen durch die Therapie bestehen kann [3,14,82].

Bronchiolitis obliterans

Diese seltene Komplikation wurde 1977 erstmals als schnelle Entwicklung einer Obstruktion der kleinen Atemwege mit schlechter Prognose bei Patienten mit chronischer Polyarthritits beschrieben. Lungenfunktionsanalytisch fiel bei diesen Patienten eine schwere Obstruktion mit normaler Lungencompliance und unauffälligem Gasaustausch auf. Ein Zusammenhang mit D-Penicillamin-Therapie, Therapie mit Goldsalzen, aber auch vereinzelt bei alleiniger Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika wurde diskutiert [14].

Pneumonitis

Die hypersensitive Pneumonitis ist eine akute Erkrankung mit allgemeinem Krankheitsgefühl, meist Fieber, Husten (häufig unproduktiv und trocken) und Dyspnoe, zunächst bei Belastung, später auch in Ruhe. Bei der subakuten bis chronischen interstitiellen Pneumonitis entwickeln sich Husten und Belastungsdyspnoe schleichend, Fieber fehlt.

Radiologisch sind fast immer diffuse interstitielle und/oder alveoläre Zeichnungsmuster zu erkennen. Das CT ist sensitiver, und es können frühzeitig parenchymatöse Veränderungen nachweisbar sein.

In der Lungenfunktion sind, insbesondere wenn Verlaufsuntersuchungen gemacht werden, restriktive oder obstruktive Funktionsstörungen häufig noch vor Röntgenthoraxveränderungen aufzuspüren. Die routinemäßige Bestimmung der Sauerstoffsättigung vor und nach einer körperlichen Belastung ermöglicht das Erkennen von klinisch oft sehr frühzeitig auftretenden Hypoxämien.

In manchen Fällen findet sich bei fehlender Obstruktion und Restriktion eine ausgeprägte Einschränkung der DLCO.

Die bronchoalveoläre Lavage, die meist zum Ausschluß infektiöser Ursachen durchgeführt wird, zeigt in der Zytologie für die akute hypersensitive Pneumonitis meist eine Erhöhung des Anteils der Lymphozyten um 40% (10-70), während dies bei der chronischen oder subakuten Pneumonitis nur bei einem kleinen Teil der Fälle nachzuweisen ist.

1.4.3. Rheumatische Erkrankungen mit primärem Lungenbefall

Bei einer Reihe rheumatischer Erkrankungen kann es auch im Kindesalter zur primären Beteiligung der Lunge kommen, die nicht Gegenstand der Arbeit sind und hier nur kurz erwähnt werden sollen. Bei der mixed connective tissue disease (MCTD) z.B. ist das volle Krankheitsbild selten bereits im Kindesalter vorhanden, daher wird häufig die Diagnose einer JIA gestellt. Die für die Diagnose einer MCTD wegweisenden U1-RNP-Antikörper sind oft noch nicht vorhanden. Bei Erwachsenen weisen 82% der Patienten eine Lungenbeteiligung auf, im Kindesalter fand sich bei 54% eine restriktive Ventilationsstörung [12,14].

1.4.4. Medikamenteninduzierte Lungenerkrankungen (Auswahl)

Medikamente können verschiedene pulmonale Erkrankungen hervorrufen. Im Folgenden werden diejenigen Medikamente besonders berücksichtigt, die in der medikamentösen Therapie der JIA häufig verwendet werden, wie NSAR und MTX. Eine besondere Bedeutung wird wegen der häufig angewandten Methotrexat-Therapie hierbei der Interstitiellen Lungenerkrankung/Pneumonitis zugeschrieben.

Pathologisch-anatomisch lässt sich durch eine Lungenbiopsie keine Sicherung einer potentiellen Medikamentenätiologie erreichen, da für die meisten Medikamente keine spezifischen Merkmale vorliegen. Fibrotische Verdichtungen des Interstitiums mit chronischer interstitieller oder alveolärer entzündlicher Infiltration, Fibroblastenproliferation und Hyperplasie der Typ-II-Lungenepithelzellen kennzeichnen die subakuten und chronischen Formen, während bei der akuten Hypersensitivitätsreaktion auch vermehrt Eosinophile im interstitiellen Infiltrat nachweisbar sind [76,81,82,84].

Die häufigste unerwünschte Reaktionsform des Lungenparenchyms auf Arzneimittelwirkungen ist die interstitielle Entzündung. Da das Interstitium der Lunge sinngemäß dem Gefüge der Lymphbahnen und Lymphgefäße entspricht,

sind interstitielle Parenchymerkrankungen der Lunge auch Ausdruck einer lymphangitischen Reaktion. Es gibt jedoch keine interstitielle Lungenparenchymreaktion, deren Morphologie für eine Arzneimittelnebenwirkung beweisend wäre, daher müssen nach Otto (1980) folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Die interstitielle Lungenparenchymerkrankung muß in zeitlicher und dosismäßiger Abhängigkeit zur Medikation stehen, doppelseitig-disseminiert entwickelt sein und sollte bioptisch gesichert sein.
- Der Befund muß in der noch floriden Erkrankungsphase spontane Remission zeigen (nach Absetzen der Medikation) oder Rückbildung unter Kortikoidmedikation erkennen lassen.
- Erneute Medikation muß einen klinisch-röntgenologisch gleichartigen interstitiellen Reaktionsschub auslösen können (Otto, 1980).

MTX-Pneumonitis

Die Häufigkeit der MTX-Pneumonitis ist in der Literatur mit ca. 3,1 bis zu 6,8% der Fälle angegeben [2,3,9,12]. Die interstitielle Pneumonitis unter MTX-Therapie kann bei allen Applikationsformen unabhängig von der verabreichten kumulativen Dosis auftreten. Es ist unklar, ob es sich hierbei um einen direkten toxischen Effekt oder um eine Überempfindlichkeitsreaktion handelt. Im Gegensatz zu anderen Chemotherapeutika bewirkt Methotrexat nur eine milde, meist reversible Lungenerkrankung, die auch lange nach Beendigung der Therapie auftreten kann.

Klinisch handelt es sich meist um eine akute hypersensitive Pneumonitis. Innerhalb weniger Stunden oder Tage entwickelt sich rasch ein hochakutes Krankheitsbild mit Dyspnoe, nicht-produktivem Husten, Fieber und manchmal ein Exanthem. Auch ein subakuter Beginn mit allgemeinen Krankheitssymptomen wie Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, gelegentlich auch mit akuten pleuritischen Schmerzen wurde beschrieben [9,79].

Das Röntgenbild zeigt häufig normale Befunde, allerdings auch basal betonte diffuse alveolär-interstitielle Infiltrate. Im peripheren Blut zeigen etwa 50% der Patienten eine Eosinophilie, während in der sehr zellreichen bronchoalveolären Lavage überwiegend Lymphozyten (v.a. CD 8+-Zellen) vorliegen.

Nach Absetzen des Medikaments kommt es rasch und komplett zur Ausheilung (Faroux et al.1994), therapeutisch werden auch Kortikosteroide eingesetzt. Eine erneute Gabe von Methotrexat ist ohne Wiederauftreten der pulmonalen Toxizität möglich.

Obwohl also die MTX-Pneumonitis nicht sehr häufig auftritt, müssen Patienten unter MTX-Therapie sorgfältig überwacht werden, zumal für Kinder noch wenig Daten vorliegen.

Methotrexat-Bronchitis

Neben der PTX-Pneumonitis wurde auch ein nicht-produktiver Husten als isolierte, von der MTX-Pneumonitis unabhängige Nebenwirkung beschrieben [Schnabel, 1995]. In einer Langzeitstudie betrug die jährliche Inzidenz von protrahiertem Husten 10%. Weder funktionell noch röntgenologisch oder in der bronchoalveolären Lavage ergaben sich hierbei Hinweise auf eine Lungenparenchyhbeteiligung [79].

Infektionen unter MTX-Therapie

Die Häufigkeit von Infektionen unter MTX-Therapie wird in der Literatur ebenfalls kontrovers diskutiert. So werden in 25% der Fälle Haut- und andere Infektionen und in bis zu 8% Herpes zoster-Infektionen beschrieben. Pharmakokinetische Studien ließen jedoch keine Korrelation zwischen den MTX-Parametern (Dosis, Konzentration, AUC-Werte etc.) einerseits sowie dem Ansprechen oder nicht ansprechen andererseits erkennen [Laffourge et al.].

Analgetikaasthma (Pseudoallergische Reaktion)

Bereits 1919 wurde erstmals ein Asthma bronchiale nach der Einnahme von Azetylsalizylsäure beschrieben, später auch nach anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika. Das Analgetikaasthma wird durch eine Störung der Prostaglandinsynthese (Arachidonsäure-Metabolismus) hervorgerufen. Weitere Pharmaka, die eine allergische Reaktion an den Atemwegen auslösen können und damit zum Auslöser eines Arzneimittelasthmas werden, sind Penicilline, Tetrazykline, Sulfonamide, bestimmte Lokalanästhetika (z.B. Procain), Antiseren, jodhaltige Arzneimittel bzw. Röntgenkontrastmittel und u.U. auch Beta-Blocker [25,27,42]

Interaktionen zwischen MTX und NSAR

Da es durch eine verminderte Ausscheidung von Methotrexat bei gleichzeitiger Gabe von Salizylaten, schwachen organischen Säuren und NSAR zu einer gesteigerten Wirkung von Methotrexat kommen kann, ist ein gehäuftes Auftreten und /oder Verstärkung von unerwünschten Nebenwirkungen, auch auf die Lunge, denkbar [27,49].

1.5. Physiologie und Pathophysiologie der Atmung

1.5.1. Physiologie der Lunge

Die Lunge erfüllt 3 Hauptaufgaben:

- 1) Aufnahme von Sauerstoff ins Blut (Oxygenierung)
- 2) Abgabe von Kohlendioxid aus dem Blut an die Atmosphäre
- 3) Teilnahme an der Säure-Basen-Regulation durch ihre Fähigkeit zur CO₂-Abgabe.

Alle diese Funktionen beruhen auf einem adäquaten Gasaustausch, der nur gewährleistet ist, wenn alle Lungenabschnitte ausreichend ventiliert werden, die Gase ungehindert in das Blutgefäßsystem diffundieren können und alle Lungenabschnitte adäquat mit Blut versorgt sind.

1.5.2. Pathophysiologie der Lunge

Die Lunge kann auf vielfältige Weise geschädigt werden:

- 1) Infektionen und entzündliche Reaktionen auf Umweltgifte sind häufige Krankheitsbilder, da die Lunge trotz ihrer Lage im Körperinneren noch immer eine Grenzfläche zur Außenwelt darstellt und dadurch in engen Kontakt mit Erregern und Umwelttoxinen gerät.
- 2) Einschränkungen des Gasflusses (Atemwegobstruktion): Das feinverästelte Bronchialsystem der Lunge mit etwa 23 Aufteilungen ist gegenüber Entzündungs- oder anderweitig bedingten Verlegungen anfällig.
- 3) Elastizitätsverlust mit Verminderung der austauschbaren Lungenvolumina: das Netzwerk von Membranen und Kapillaren, dessen 3-dimensionaler, schwammartiger Aufbau durch eine fein ausbalancierte Eigenelastizität aufrechterhalten wird, kann durch Vernarbungen, Entzündungen des

Stützgerüstes/Gewebes und andere interstitielle Prozesse seine Dehnbarkeit verlieren.

- 4) Pumpversagen: Die Lunge ist elastisch im Thorax aufgehängt, dieser stellt sozusagen eine Pumpe für die rhythmische Füllung des Lungenparenchyms dar. Diese Pumpe kann durch neurogene, muskuläre oder mechanische Prozesse ausfallen.

Durch Umbau der Lungenbläschen (Alveolen) oder des Interstitiums kann es zu einer Änderung der Elastizität kommen. Der Verlust der Alveolen führt zu einer Verminderung der Gasaustauschfläche und durch Elastizitätsverlust zu einer Überblähung. Interstitielle Umbauprozesse führen zu einer Steigerung der Rigidität der Lunge und Verminderung der Ventilationsvolumina. Auch hier haben die geschilderten Veränderungen v.a. eine entzündliche Genese.

1.5.3. Störungen der Atemfunktion

Aus dem bisher gesagten ergeben sich folgende Störungen der Atmung: Ventilationsstörungen, Diffusionsstörungen und Perfusionsstörungen. Durch Autoimmunerkrankungen wie z.B. JIA, aber auch durch toxische Einflüsse auf die Lunge (z.B. durch Medikamente) können die genannten Störungen einzeln oder kombiniert auftreten.

Ventilationsstörungen

Der Begriff Ventilation beschreibt den Gasfluß von der Außenwelt in die Alveolen bzw. umgekehrt und drückt aus, wie gut der Alveolarraum belüftet wird. Das gebräuchliche Maß für die Ventilation ist das *Atemminutenvolumen* (Atemfrequenz x Atemzugvolumen). Ventilationsstörungen führen zu einer vermehrten Atemarbeit, die in ausgeprägtem Zustand als Dyspnoe empfunden wird. Man unterscheidet obstruktive, restriktive und kombinierte restriktiv-obstruktive Ventilationsstörungen.

Diffusionsstörungen

Wieviel O₂ bzw. CO₂ aus den Alveolen ins Blut diffundiert oder umgekehrt hängt zum einen von den Gaseigenschaften, zum anderen von der Diffusionsstrecke, der Gasaustauschfläche, den jeweiligen Konzentrationsgradienten und dem Hämoglobingehalt des Blutes ab.

Perfusionsstörungen

Perfusionsstörungen entstehen durch Störungen der arteriellen Blutzufuhr, Beeinträchtigungen des Kapillarbettes oder Störungen des venösen Abflusses, z.B. durch Thromboembolien oder Gefäßwandveränderungen.

1.5.4. Lungenfunktionsdiagnostik

Neben einer sorgfältigen Anamnese, der körperlichen Untersuchung und dem Röntgen-Thorax stellt die Lungenfunktionsdiagnostik die wichtigste Form der Diagnostik bei Lungenerkrankungen dar. Die Lungenfunktionsprüfung umfaßt Ventilations-, Perfusions- und Diffusionsmessungen, ergänzt durch die Blutgasanalyse.

Die große klinische Bedeutung von Lungenfunktionstests geht daraus hervor, daß etwa 15% der Kinder mit obstruktiver Ventilationsstörung anhand von Auskultations- und Perkussionsbefund falsch eingeschätzt werden und somit z.B. die Diagnose Asthma verkannt wird [Lindemann 1989]. Bei Patienten mit restriktiven Ventilationsstörungen liegt der Anteil der klinisch unzureichend beurteilten Patienten noch wesentlich höher. Lungenfunktionstests sind demnach wichtiger Bestandteil der basalen pneumologischen Diagnostik. Sie gestatten erste Einordnung respiratorischer Beschwerden und geben häufig wichtige differentialdiagnostische Hinweise [56].

Neben dieser differentialdiagnostischen Bedeutung sind Lungenfunktionsuntersuchungen u.a. wichtig für folgende Bereiche: Feststellung des Schweregrades einer Funktionsstörung, Beurteilung des Verlaufs einer Funktionsstörung, Basis für therapeutisches Vorgehen, Objektivierung von Nebenwirkungen von Medikamenten, bei epidemiologischen und wissenschaftlichen Fragestellungen (vgl. American Thoracic Society 1995) [Lindemann et al.].

1.6. Zielsetzung

Mit dieser Arbeit soll untersucht werden, ob regelmäßige Lungenfunktionsuntersuchungen und Messungen der CO-Diffusionskapazität geeignete Methoden darstellen um bei Patienten mit JIA frühzeitig Lungenfunktionsstörungen erkennen zu können.

Da regelmäßige röntgenologische Kontrollen von Eltern chronisch kranker Kinder zunehmend abgelehnt werden, stellt eine nichtinvasive, unschädliche Methode wie die der Lungenfunktionsdiagnostik eine gute Alternative zum regelmäßig durchgeführten Röntgen-Thorax dar, zumal Patienten ohne röntgenologische Veränderungen Lungenfunktionsbeeinträchtigungen zeigten bzw. Veränderungen im Röntgenbild erst spät sichtbar werden.

Es ist bekannt, daß Patienten mit JIA pulmonale Beteiligungen zeigen können. Es ist jedoch noch nicht erwiesen, ob Lungenfunktionsanomalien wie z.B. die Verminderung der CO-Diffusionskapazität bei Kindern mit JIA eine Folge der pulmonalen Manifestation der Erkrankung, ein Resultat der Therapie oder auf die Kombination aus beiden zurückzuführen sind.

Patienten mit einer JIA mit verminderter Diffusionskapazität für CO zeigten keinerlei respiratorische Symptome oder pathologische Veränderungen im Röntgenbild. Somit ist es nicht möglich, Patienten, die für eine pulmonale Manifestation und/oder Lungenfunktionsbeeinträchtigungen prädisponiert sind, von ungefährdeten Patienten zu unterscheiden und gegebenenfalls durch geeignete Therapieformen bzw. frühzeitigem Absetzen der Medikation diesem Prozeß entgegenzuwirken. Für ein rasches Absetzen, z.B. von Methotrexat bei beginnender Symptomatik einer MTX-induzierten Pneumonitis wäre es wichtig Faktoren zu kennen, die zu dieser seltenen Nebenwirkung führen; entsprechende Faktoren sind jedoch bislang nicht bekannt.

Es soll daher verglichen werden, ob Unterschiede in einer Basislungenfunktion bestehen zwischen Kindern mit und ohne MTX-Therapie. Ferner sollen die Werte im Verlauf durch eine zweite Messung nach 6-9 Monaten verglichen werden. Bei Kindern, die neu mit Methotrexat behandelt werden, wird vor Beginn der MTX-Therapie, sowie nach 6-9 Monaten und nach 12 Monaten eine Verlaufskontrolle durchgeführt.

Zusätzlich zur Lungenfunktionmessung und der Diffusionsmessung werden weitere Daten wie Diagnosen-Subgruppe, Parameter der Krankheitsaktivität (u.a. Laborwerte), Therapieform, Rheumafaktoren, Immunologische Faktoren und ein Fragebogen zur Ermittlung von Risikofaktoren sowie von evtl. bestehenden Prädispositionsfaktoren für Lungenbeeinträchtigungen zur Auswertung hinzugezogen.

2. Patienten, Methoden und Material

2.1. Patientenkollektiv

In die Studie wurden Kinder aufgenommen, die sich in regelmäßiger Behandlung in der rheumatologischen Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik in Tübingen befanden und folgende Bedingungen erfüllten:

- Diagnose einer JIA
- Alter > 5,0 Jahre (um eine adäquate Mitarbeit zu sichern)

Insgesamt konnte bei 44 Kindern, 30 Mädchen und 14 Jungen im Alter von 5-18 Jahren (Durchschnitt 12,2) eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt werden. Außer bei einer Patientin, der es beim ersten Versuch einer Messung aufgrund der ungewohnten Situation und Angst nicht möglich war, die Bodyplethysmographie korrekt durchzuführen, wurde bei allen Kindern der vollständige Untersuchungsablauf mit Untersuchung der Spirometrie, Bodyplethysmographie sowie Messung der Diffusionskapazität für CO eingehalten.

Die Ethikkommission der Universität Tübingen stimmte der Durchführung der vorliegenden Studie zu.

2.1.2. Datenerhebung

Nach erfolgter Untersuchung der Lungenfunktion und Messung der CO-Diffusionskapazität wurden retrospektiv aus den Krankenakten der jeweiligen Patienten folgende Daten und Parameter erhoben:

- 1.) Unterform der JIA (Diagnose) und Vorhandensein von Rheumafaktoren, HLA-B27 und ANA
- 2.) Therapieform unter besonderer Berücksichtigung von MTX
- 3.) Gelenkbeteiligung akut oder chronisch
- 4.) Krankheitsaktivitätskriterien: BSG, Leukozyten, CRP

- 5.) Krankheitsdauer
- 6.) Sonstige Laborwerte: Blutbild (Hb, Ery bezogen auf Anämie), Kreatinin, Leberwerte
- 7.) Röntgen-Thorax (a.p. Aufnahme)

Zur Ermittlung der Laborwerte wurden die Daten aus den am Untersuchungstag in der Rheumatologischen Ambulanz durchgeführten Blutentnahmen (venös) verwendet.

2.1.3. Patientenkollektiv im Verlauf

Bei 34 Kindern (n=34) wurde nach 6-9 Monaten (T1) eine Verlaufsuntersuchung mit Wiederholung aller obigen Untersuchungsabschnitte durchgeführt. Bei 5 Patienten (n=5), die unmittelbar nach der Erstmessung neu mit Methotrexat behandelt wurden, konnte eine zusätzliche Lungenfunktionsmessung nach weiteren 3 Monaten (T2) durchgeführt werden.

2.2. Vorbereitung der Untersuchung

Um eine aussagekräftige Lungenfunktionsuntersuchung bei Kindern durchführen zu können, sind die standardisierten Meßbedingungen eine wichtige Voraussetzung. Hierzu gehören standardisierte Eichungen, Meßprotokolle, Vorbereitung der Geräte und kindgerechtes Einüben des Untersuchungsvorgangs. Um diese Punkte zu berücksichtigen, wurden alle Untersuchungen entsprechend der Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) Working Party on Infant Pulmonary Function Testing durchgeführt.

Alle Kinder wurden durch dieselbe Person vorbereitet und untersucht, um wechselnde Untersucher als Fehlerquelle bei den Lungenfunktionsmessungen auszuschließen.

2.2.1. Aufklärung und Einverständnis der Eltern

Mit den Patienten und deren Erziehungsberechtigten wurde vor der Aufnahme in die Studie ein Aufklärungsgespräch geführt. Dabei wurden sowohl der Aufklärungsbogen und der Fragebogen [s.Anhang] ausführlich besprochen sowie die Meßapparatur im Lungenfunktionslabor erklärt und demonstriert. Ferner wurde den Kindern und ihren Erziehungsberechtigten der genaue Untersuchungsablauf mit den einzelnen Messungen erläutert.

2.2.2. Fragebogen

Von allen 44 untersuchten Patienten/Eltern wurde ein Fragebogen [s. Anhang] ausgefüllt, um Risikofaktoren für eine Lungenfunktionsbeeinträchtigung wie z.B. ein hyperreagibles Bronchialsystem, Atopien, Rauchen (aktiv/passiv) zu erfassen. Ferner wurden hierbei akut bestehende Infekte als Ausschlußkriterium zur Teilnahme dokumentiert, wobei lediglich in einem Fall der Untersuchungstermin aufgrund eines Infektes der oberen Luftwege (Rhinitis) auf einen späteren Termin verlegt werden mußte.

2.2.3. Vorbereitung der Patienten

Nach ausführlicher Erklärung des Messablaufes im Beisein der Eltern im Lungenfunktionslabor wurden die einzelnen Untersuchungsschritte nochmals - je nach Alter der Patienten - kindgerecht erklärt und eingeübt. Hierbei wurde auch das Animationsprogramm zur Lungenfunktionsmessung mit 5 Kerzen, die auszublasten sind und eines unterschiedlichen Atemflusses bedürfen, erklärt und der Ablauf eingeübt.

2.3. Methoden

2.3.1. Lungenfunktion/Meßmethoden

Spirometrie

Die klassische Methode zur Beurteilung der Ventilation ist die Spirometrie zur Bestimmung von:

- > Statischen Größen (z.B. Vitalkapazität)
- > Dynamischen Größen (z.B. Einsekundenkapazität).

Fluß-Volumen-Diagramm

Die Fluß-Volumen-Kurve ist die Aufzeichnung der maximalen expiratorischen Strömungen gegen das ausgeatmete Volumen. Nach Erreichen eines expiratorischen Spitzenflusses (Peak expiratory flow, PEF) verläuft die weitere Expirationskurve bei gesunden Probanden weitgehend linear. Bei Patienten mit Atemwegsobstruktion kommt es zu Knick- und Übergangskurven (siehe Abb.1).

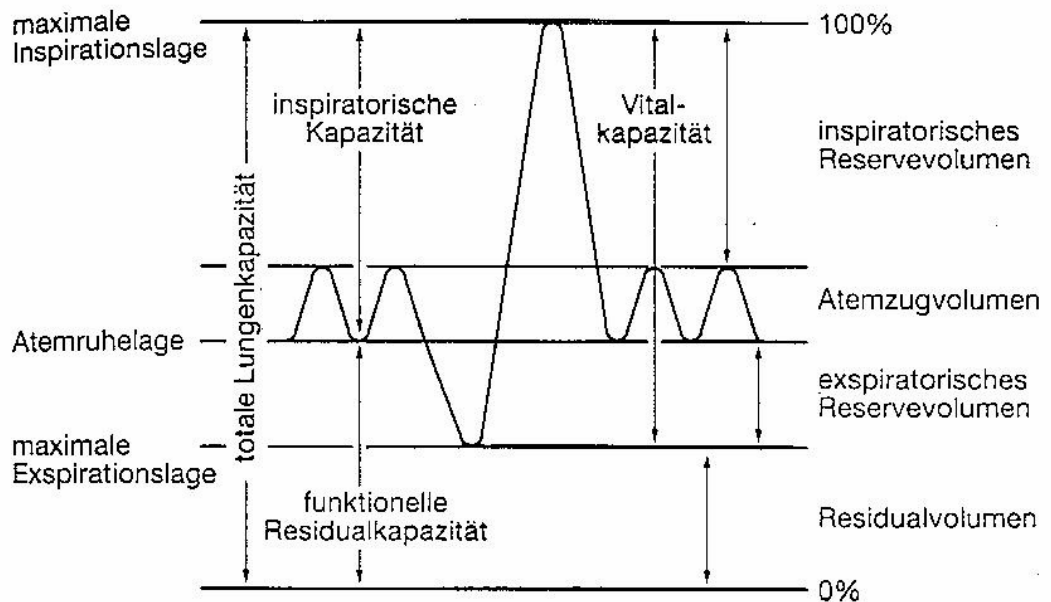
Aus der expiratorischen Fluß-Volumen-Kurve lassen sich folgende Kenngrößen ableiten:

- Expiratorisches Reservevolumen (ERV)
- Inspiratorische Vitalkapazität (IVC)
- Expiratorischer Spitzenfluß (PEF)
- Maximaler Fluß bei noch 75%, 50%, 25% ausatembarer VC (MEF75, MEF50, MEF25)
- Forcierte expiratorische VC (FVCE)

In Abbildung 2 sind die oben beschriebenen Kenngrößen dargestellt:

Abb.2: Lungenfunktion/Physiologie

Lungenfunktion-Physiologie



Bodyplethysmographie

Die Bodyplethysmographie stellt die Aufzeichnung einer Druck-Strömungskurve im geschlossenen System (Kabine) dar. Diese ermöglicht die Berechnung des Resistance-Wertes nach dem Ohm'schen Gesetz (siehe Methoden). Ferner kann im Bodyplethysmographen, basierend auf das Boyle-Mariottesche Gesetz das intrathorakale Volumen (ITGV) bestimmt werden.

Diffusionsmessung

Die Diffusionskapazität der Lunge ist die Gasmenge, die pro Zeiteinheit und alveolokapillärer Druckdifferenz ins Kapillarblut diffundiert. Die Diffusion ist vermindert bei Lungenfibrose mit Veränderung der alveolokapillären Membran, Emphysem (Rarefizierung der Alveolen), Lungenödem, Pneumonie, rezidivierenden Lungenembolien, Verkürzter Kontaktzeit zwischen Blut und Alveole u.a.. Aus methodischen Gründen wird nicht die Diffusionskapazität für Sauerstoff (O₂), sondern für Kohlenmonoxid (CO) bestimmt (s. unten).

In Tabelle 4 sind die Definitionen der gemessenen Parameter sowie die dazu verwendete Meßmethode zusammengefaßt.

Tabelle 4: Definition der gemessenen Lungenfunktionsparameter

Parameter	Definition	Meßmethode
FEV1	Forciertes expir. Vol. nach 1s (Einsekundenkapazität)	Spirometrie/Fluß-Volumen
MEF75, MEF50, MEF25	Max. expirator. Fluß bei 75-25% der FVC	Spirometrie/Fluß-Volumen
PEF	Peak expiratory flow (max. expirator. Fluß)	Spirometrie/Fluß-Volumen
VC VC IN	Vitalkapazität Vitalkapazität (inspirator.)	Spirometrie/Fluß-Volumen
FVC	Forcierte Vitalkapazität	Spirometrie/Fluß-Volumen
VT BF MV	Atemzugvolumen Atemfrequenz Minutenvolumen	Bodyplethysmographie
SR eff	Spezifischer effektiver Atemwegswiderstand (Resistance)	Bodyplethysmographie
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen	Bodyplethysmographie
RV	Residualvolumen	Bodyplethysmographie
TLC	Totale Lungenkapazität	Bodyplethysmographie
DCO SS	Diff.kapazität für CO	CO-Diffusion Steady State
DCOcSS	Diff.kapazität für CO (Hb-korrigiert)	CO-Diffusion Steady State

2.3.2. Die Diffusionskapazität der Lunge

2.3.2.1. Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO)

Als Diffusionskapazität ist die Menge eines Gases definiert, die in der Zeiteinheit längs eines Konzentrationsgradienten aus dem Alveolarraum durch die alveolokapilläre Membran in den Erythrozyten übertritt. Sie wird angegeben in ml Gas/min/mmHg.

Zur Berechnung der Sauerstoff-Diffusionskapazität benötigt man die Sauerstoffaufnahme, die sich aus der Differenz zwischen inspiratorischer und expiratorischer O₂-Konzentration und dem Atemvolumen ergibt. Der wirksame Konzentrationsgradient ist die Differenz zwischen alveolärem und lungenkapillärem O₂-Partialdruck. Schwierigkeiten bereitet dabei die exakte Bestimmung der O₂-Spannung in den Lungenkapillaren, zu der zwar Näherungsmodelle [BOHR, 1909] entwickelt wurden, die aber sehr ungenau sind.

Die Messung der DLCO ist wesentlich einfacher und hat sich daher gegenüber der DLO₂-Bestimmung als Routinemethode durchgesetzt [Cotes et al. 1963, Ogilvie et al. 1957]. Das Fremdgas Kohlenmonoxyd wird dank seiner 220 mal größeren Affinität zum Häm-Molekül praktisch sofort vollständig aus den Lungenkapillaren resorbiert, wenn die eingeatmete Gasmenge gering genug ist. Die kapilläre Gasbestimmung entfällt, es braucht nur noch die alveoläre Konzentration gemessen zu werden.

Infolge ihrer unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften ist die Diffusionskapazität (DL) für CO geringer als für O₂:

$$DLO_2 = 1,23 * DLCO \text{ (Ulmer, 1970)}$$

Die hauptsächlich angewandten Verfahren zur Bestimmung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxyd (DLCO) sind die atemstatische Single-

Breath-Methode (Ogilvie u. Mitarb. 1957) und die ventilatorische Steady-State-Methode (Bates u. Mitarbeiter, 1955; FILLEY u. Mitarb. 1954) sowie neuerdings auch die Rebreathing-Methode.

Die Messung der Gasdiffusion ermöglicht eine relevante und direkte Bestimmung des „funktionellen Zustandes“ der Lunge. Fast alle anderen modernen Lungenfunktionsparameter beziehen sich hauptsächlich auf die mechanischen Eigenschaften der Lunge, nicht auf die tatsächliche Funktion.

2.3.2.2. Vergleich der beiden Methoden Steady-State und Single-Breath:

Die Steady-State-Methode (SS-Methode)

Sie verlangt nur wenig Mitarbeit und ist deshalb auch bei jüngeren Kindern gut durchführbar. Der gemessene Transfer-Faktor (TLCO) wird auf komplexe Weise von Ventilations- und Kreislauffaktoren beeinflusst. Die Sammlung von endexpiratorischen Gasproben ist bei Kindern der kritische Punkt der Methode. Das automatisch gesammelte Gasvolumen ist bei Kindern in der Regel viel kleiner als bei Erwachsenen.

Die fraktionelle CO-Aufnahme in der Lunge nach Bates (SS-Methode) bringt relevante diagnostische Informationen. Um diese Größe zu berechnen, braucht man keine endexpiratorischen Gasproben. Damit wird bei Kindern die Durchführung der Messung mit Hilfe der üblichen Geräte möglich.

Lacoste hat die Idee von Bates weiterentwickelt. Er hat die Berechnung der partiellen CO-Aufnahme in den Lungenalveolen vorgeschlagen. Die Größen wurden „ductances partielles“ genannt; Duaco soll den bronchoalveolären und DuaCO den alveolo-kapillären Gasaustausch widerspiegeln:

$$TLCO = V'(Fico - Feco)/Paco$$

V' Atemzeitvolumen; Fico Inspir. Kohlenmonoxid-Konzentr.; Feco Exspir. Kohlenmonoxid-Konzentration.; Paco Alveolare Kohlenmonoxid-Spannung.

Die Single-Breath-Methode (S-B-Methode)

Diese Methode erfolgt als Einatmung von Vitalkapazität, 10 sec Atemanhalten und forcierter Expiration. Sie hängt weniger von zufälligen Einflüssen (Störfaktoren) ab, verlangt aber mehr Patientenmitarbeit. Deshalb ist sie bei kleineren Kindern nur schwer anwendbar. Leider sind auch hier die handelsüblichen Geräte nicht speziell auf die kleinen Lungenvolumina von Kindern angepaßt [Haluszka et al.].

Nachfolgende Tabelle zeigt die bei der Lungenfunktionsdiagnostik messbaren Parameter, die zugrundeliegende rheumatische Erkrankung sowie den dazugehörigen Lungenfunktionsdefekt:

Tab. 5:

Lungenfunktion bei rheumatischen Erkrankungen (nach White et al.):

Lungenfunktionsdefekt	Zugrundel. Erkrankung	Untersuchungen
Restriktive Ventilationsstörung	Lungenfibrose, medikamentös induzierte Infiltrate oder Fibrose, Vaskulitis, respiratorische Atemmuskelschwäche und Diaphragmaaffektionen	Spirometrie, Gasaustausch, Ganzkörperplethysmographie, Munddrücke, Ösophagusdrücke, respiratorische Atemmuskelfunktion
Obstruktive Ventilationsstörung	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit, Asthma, obliterierende Bronchiolitis	Spirometrie (FEV/FVC-Verhältnis ↓), Diffusion, TLC (↑)
Anomalien der oberen Luftwege	Polychondritis, rheumatische Erkrankung des Larynx	Spirometrie, Flow-Volumen-Kurven
Hypoxie	Lungenembolie	Gasaustausch, V/Q-Szintigramm
Hypoxie und CO ₂ -Retention	Hypoxie	Pulsoxymetrie, Schlaflabor

2.3.3. Sollwerte

Unterschiedliche Vorgehensweisen können selbst bei Verwendung gleicher Gerätetypen zu beträchtlichen Unterschieden in den Resultaten führen, daher sollte im Idealfall jedes Lungenfunktionslabor über eigene Sollwerte verfügen. Autoren, die ihre Untersuchungen mit gleicher Methodik und Geräteausstattung durchgeführt haben [Übersicht bei Quanjer et al. 1989, 1993] sind daher als Orientierung zu bevorzugen [56,80]. Angaben aus multizentrischen Studien sind meist ungeeignet [Baur et al. 1995].

In Mitteleuropa sind Sollwerte heranzuziehen, die an einer kaukasischen Population erhoben wurden. Die körperliche Entwicklung ist bei allen altersbezogenen Werten zu berücksichtigen, insbesondere das Längenwachstum der unteren Extremitäten im Vergleich zum Rumpf [Tanner et al. 1982].

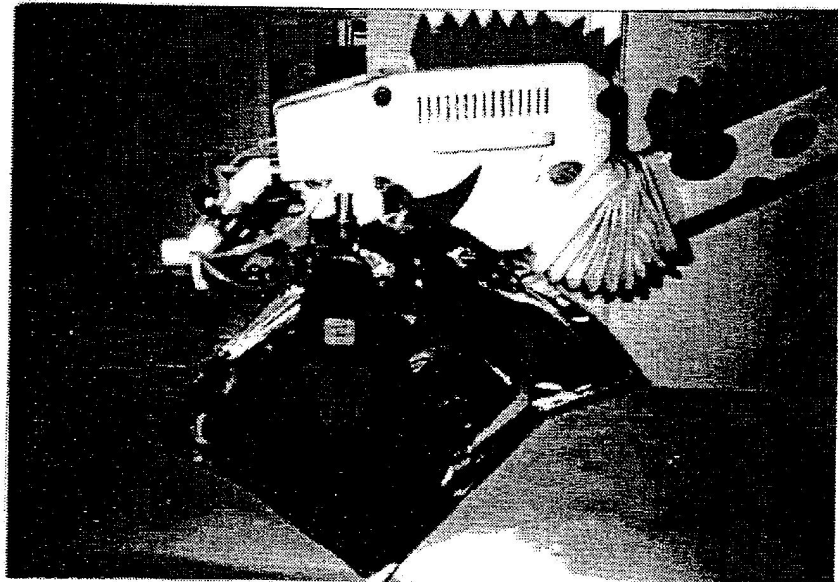
2.3.4. Geräte

Die Lungenfunktionsuntersuchung erfolgte mit dem "Masterlab" der Fa. Jäger, Würzburg. Der Meßplatz besteht aus dem "Masterlab-body" für Messungen von Spirometrie/Fluß-Volumen und Bodyplethysmographie sowie dem "Masterlab-transfer" zur Diffusionsbestimmung. Hierbei wurde die Mehratemzug-Methode "Diffusion steady-state" verwendet (Abb.3).

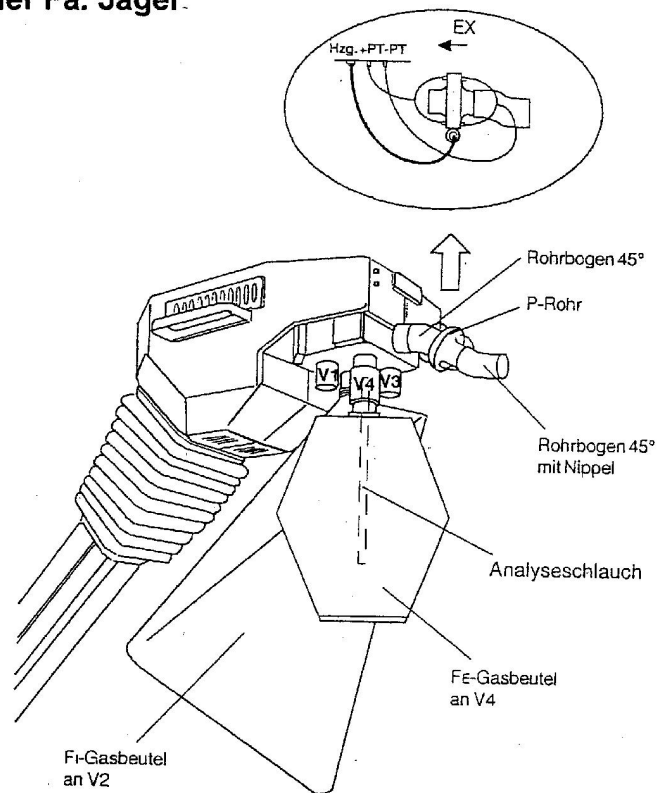
Die Werte der laufenden Messung werden von einem Computer online erfaßt und können sowohl untereinander als auch mit vorhergehenden Messungen verrechnet werden. Über einen Bildschirm/Drucker werden die Daten numerisch oder graphisch ausgegeben, wobei fehlerhafte Werte während oder nach der Messung ausreichend korrigiert werden können.

Die bei der Diffusionsmessung ermittelten Werte wurden durch einen aktuell gemessenen Hb-Wert aus einer Blutgasanalyse ergänzt und eine Hb-Korrektur nach ATS (American Thoracic Society) durchgeführt.

Abb. 3: Masterlab-Transferkopf (Fa. Jäger) für CO-Diffusion



Skizze: aus Handbuch der Fa. Jäger.



Fluß-Volumen-Messung

Sowohl der Fluß (Strömungsgeschwindigkeit) als auch das Volumen wurden mit dem Pneumotachographen bestimmt, der aus einem siebförmigen Strömungswiderstand besteht, bestimmt. Gemessen wird die Differenz der Drücke vor und hinter dem Sieb, die mit der Strömungsgeschwindigkeit in einem linearen Verhältnis steht. Das Volumen entspricht der Fläche unter dem gegenüber der Zeit aufgetragenen Fluß. Die so errechneten Werte werden auf BTPS-Bedingungen umgerechnet. Grundlage zur Berechnung der Ergebnisse ist eine Hüllkurve aller aufgezeichneten Kurven einer Messung.

Spirometrie

Die Spirometrie erfolgt analog zur Fluß-Volumen-Messung. Der Computer errechnet aus den vom Untersucher ausgewählten Kurven die Ergebnisse nach den Standardisierungsempfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kohle und Stahl (EGKS).

Ganzkörperbodyplethysmographie

Der Ganzkörperplethysmograph ist eine geschlossene Kammer zur Aufnahme des Patienten. Die durch die Atmung des Patienten bedingten Druckänderungen erzeugen Volumenänderungen in der Kammer, d.h. die Atembewegungen des Thorax werden als Druckschwankungen registriert. Die Volumenänderungen werden mittels eines Sensors aufgezeichnet.

Bestimmung des Atemwegwiderstandes (Resistance, s_{Reff})

Bei der Messung des Atemwegwiderstandes ergeben sich Probleme durch in- und expiratorisch verschiedene Volumina, welche durch die Änderung der Gastemperatur und der relativen Luftfeuchtigkeit der ausgeatmeten Luft erzeugt werden. Die Kompensation findet mittels elektronischer BTPS-Korrektur über einen automatischen Schleifen-Computer statt.

Bei der **Widerstandsmessung** wird der am Mund durch den Pneumotachographen gemessene Atemfluß über die während der

Atembewegungen registrierten Druckschwankungen in der Kammer aufgetragen. Der Tangens des Winkels β zwischen der Horizontalen und der Tangente durch die Widerstandskurve ist ein Maß für den Atemwegswiderstand. Je größer die gemessene Druckänderung (PB pro Flußeinheit), desto flacher die Resistanceschleife, desto größer $\tan\beta$ und somit auch der Atemwegswiderstand [s. Abbildung].

Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV)

Das ITGV wird am Ende einer normalen Expiration gemessen und gleicht somit dem Funktionellen Residualvolumen (FRV); im heutigen Sprachgebrauch wird es als FRC_{pleth} bezeichnet.

Während der Messung wird der Weg der Luftströmung kurzzeitig (ca. 2 s) verschlossen; der so gemessene Munddruck entspricht somit dem alveolären Druck. Durch das Heben und Senken des Thorax während des Atemversuchs unter dem Verschluss ändern sich der alveoläre Druck PA und der der Kammerdruck PB. Trägt man die alveolären Druckschwankungen über die Druckschwankungen in der Kammer auf, so erhält man die Verschlussdruckkurve. Der Tangens des Winkels (zwischen der Tangente durch die aufgezeichnete Kurve und der Horizontalen) ergibt ein Maß für das ITGV. Je steiler die Kurve, desto größer das intrathorakale Gasvolumen (Abb.4).

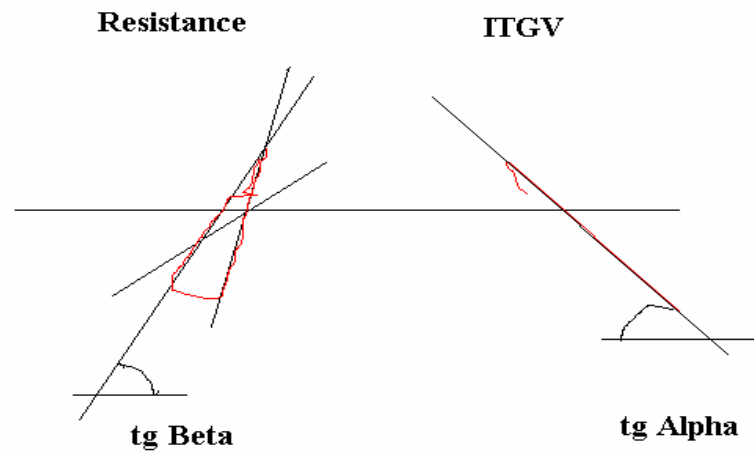


Abb. 4: Resistance/Intrathorakales Gasvolumen (ITGV)

CO-Difusionskapazität (Steady-state-Methode)

Obwohl die Single-Breath-Methode die derzeit häufiger angewandte Methode ist, wurde in dieser Untersuchung die für jüngere Kinder ab 5 Jahren einfacher durchführbare Mehratemzug-Methode (Steady-state-Methode) verwendet. Da das bei der single-breath-Methode zwingend erforderliche Anhalten der Atmung für 8-10 Sekunden, das v.a. für Kinder von ca. 5-8 Jahren ein Problem darstellt, bei dieser Methode entfällt, ist diese von der Mitarbeit des Patienten unabhängig (Koch et al., Chaussain et al, Hakuszka et al.). Um ein für alle Altersstufen vergleichbares Untersuchungsverfahren anzuwenden, wurde bei allen 44 Patienten diese Methode angewandt, die gleichzeitig jedoch die (zeit)aufwendigere darstellt.

Bei der steady-state-Methode wird mehrere Minuten lang ein CO enthaltendes Gas-Luft-Gemisch unter Ruhebedingungen bis zur gleichmäßigen Einwaschung in alle Verteilungsräume eingeatmet. Das Erreichen dieses „steady state“ ist abzulesen an den Schwankungen der mittleren CO-Konzentration in der Expirationsluft. Division des CO-Verbrauchs durch die alveoläre Spannung ergibt die Diffusionskapazität.

Blutgasanalyse

Im Anschluß an die Diffusionskapazitätsmessung wurden nach erfolgter Kapillarblutentnahme anhand einer Blutgasanalyse mit dem Gerät ABL 625, Fa. Radiometer GmbH, Kopenhagen, die Werte für Hb, CO-Hb, pH-Wert, pCO₂, pO₂ und BE ermittelt.

2.3.5. Untersuchungsablauf

Die Lungenfunktionsuntersuchung fand im Rahmen der regelmäßigen ambulanten Kontrolluntersuchung in der Rheumasprechstunde statt. Venöse Blutentnahmen wurden zur Überprüfung der Krankheitsaktivität (Entzündungswerte, Anämie) und Überwachung der Therapie (Blutbild, Leber- und Nierenwerte) durchgeführt.

Bei allen Patienten wurde nachfolgend aufgeführter Untersuchungsablauf eingehalten:

1. Fluß-Volumen-Messung mit Spirometrie am offenen System
2. Bodyplethysmographie mit Spirometrie in der Kabine
3. CO-Diffusionsmessung, steady-state-Methode
4. Kapilläre Blutentnahme (bei Erstmessung)

Nach einer spielerischen Einführung bei jüngeren Kindern sowie der Erklärung des Computer-Animationsprogrammes für die Fluß-Volumen-Messung, bei der 5 Kerzen auf dem Bildschirm ausgepustet werden sollen, folgten die Messungen in oben angegebener Reihenfolge. Nach jedem Einzelabschnitt wurde der darauffolgende Untersuchungsablauf erklärt und je nach Fähigkeiten des Patienten eingeübt. Zwischen den Untersuchungen wurde jeweils eine Pause von 5 Minuten sowie bei Doppelmessungen der CO-Diffusion eine Pause von 10 Minuten eingehalten.

Fluß-Volumen-Messung

Bei mit einer Klemme verschlossener Nase wurde der Patient aufgefordert, das Mundstück mit dem Mund vollständig zu umschließen. Zunächst wurde abgewartet, bis sich der Patient in einer Atemruhelage befand, wobei die Ruheatmung nach mindestens 10 Atemzügen erreicht wurde. Aus der Ruheatmung folgten dann die langsame Ausatmung (ERV), maximale Einatmung (VCIN), maximales Ausatmen (FEV1, MEF50, FVC) und wieder das maximale Einatmen (MIF50). Hierbei war das Animationsprogramm aktiviert, so daß sich der Patient daran orientieren konnte, ob und wieviele Kerzen bei

einem Versuch ausgeblasen wurden. Auf diese Weise war es möglich, von jedem Patienten 3-5 gültige Versuche zu speichern.

Ganzkörperplethysmographie

Die Ganzkörperplethysmographie (syn. Bodyplethysmographie) fand in der geschlossenen Kabine im Sitzen statt. Hierbei war zunächst die Atemruhelage über mindestens 1 Minute lang erforderlich. Anschließend wurden 5 Versuche durchgeführt, bei denen jeweils der Munddruck bei verschlossenem Ventilrohr und im Anschluß daran ein Atemmanöver mit langsamer Expiration, maximaler Inspiration, forcierter maximaler Expiration und anschließender Inspiration gemäß der Bedienungsanleitung der Fa. Jäger durchgeführt wurde. Lediglich bei einem Kind war es bei Erstmessung nicht möglich, auf diese Weise mindestens 3-5 gültige Versuche durchzuführen.

CO-Diffusionsmessung steady state (DLCOss)

Nach einer ausreichenden Pause wurde jeweils als letzte Untersuchung die CO-Diffusion gemessen. Hierzu atmete der Patient mit aufgesetzter Nasenklemme mehrere Minuten lang das CO enthaltende Luft-Gas-Gemisch ein. Bei Doppelmessungen, die ohne Vorauswahl bei 20 Patienten durchgeführt wurde, wurde eine Pause von jeweils 10 Minuten zwischen den Messungen eingehalten, um das CO ausreichend abzuatmen. Die gemessenen Werte wurden gespeichert und mit einem aktuell gemessenen Hb-Wert verrechnet um einen Hb-korrigierten Wert nach ATS zu erhalten.

Blutgasanalyse

Nach Desinfektion der Fingerbeere wurde eine heparinisierte Kapillare mit Blut gefüllt um eine Probe zur Durchführung der Blutgasanalyse zu erhalten. Diese wurde nur an einem der beiden Meßtage abgenommen und war bei allen 44 Kindern möglich. Hierbei wurde darauf geachtet, daß sich der Patient in Atemruhelage und entspannt in sitzender Position befand.

2.4. Auswertung

2.4.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv wurde gemäß den Klassifikationskriterien von Durban 1997 (s. Anlage) in die der Diagnosen entsprechenden Subgruppen aufgeteilt. Ferner wurden Krankheitsaktivität, Therapieform, Geschlecht, Krankheitsdauer berücksichtigt.

2.4.2. Lungenfunktion

Die gemessenen Lungenfunktionsparameter wurden in % des Sollwertes nach Zapletal et al. und der Europäischen Gesellschaft für Kohle und Stahl (EGKS) angegeben. Zusätzlich wurde ein in der Kinderkardiologischen Ambulanz verwendetes Beurteilungsschema herangezogen um Art und Schwere der Lungenfunktionsstörung zu ermitteln (s. Anlage).

2.4.3. Fragebogen

Entsprechend dem Auswertungsbogen zur Beurteilung des Fragebogens (Anlage) wurden für Risikofaktoren ein Risiko-Score erstellt und die Patienten entsprechend eingeteilt.

2.4.4. Blutgasanalyse

Aus der arteriellen Blutgasanalyse wurden Parameter wie pH-Wert, pO₂, pCO₂ und CO-Hb verglichen. Ferner wurde der aktuelle Hb-Wert zur Durchführung der Hb-Korrektur bei der CO-Diffusion verwendet.

2.5. Statistische Methoden

Zunächst wurde eine Stammdatentabelle mit dem Programm Microsoft Access 97 erstellt, die dann für weitere Berechnungen in eine Microsoft Excel 97 Tabelle kopiert wurde. Einfache grafische Darstellungen wurden ebenfalls mit dem Programm Excel 97 erstellt.

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde das Statistikprogramm SigmaStat 2.0 bzw. für weitere grafischen Darstellungen SigmaPlot 5.0 (Jandel Corporate) verwendet. Die dabei verwendeten statistischen Testverfahren wurden mit Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Biometrie in Tübingen abgesprochen und nachfolgende statistische Verfahren angewandt:

- Ungepaarter t-test bei normalverteilter Grundgesamtheit
- Mann-Whitney-Rangtest bei nicht normalverteilter Grundgesamtheit
- Varianzanalyse bei wiederholten Messungen
- Multipler paarweiser Vergleichstest nach Student-Newman-Keuls
- Rangtest für wiederholte Messungen nach Friedman
- Lineare Regressionsanalyse
- Pearsonscher Produktmoment-Korrelationskoeffizient

Für jeden Test wurde vom Programm SigmaStat ein p-Wert berechnet und die Signifikanz ermittelt. Bei einem p-Wert $p < 0,050$ wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit als signifikant eingestuft. Falls die Meßdaten nicht normalverteilt waren, wurde ein alternativer Test (Mann-Whitney-Rangtest) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Eigenschaften und Verteilung des Patientenkollektivs

3.1.1. Subgruppen (Diagnose)

Untersucht wurden 44 Kinder mit JIA (30 w, 14 m), die sich auf folgende Subgruppen verteilen:

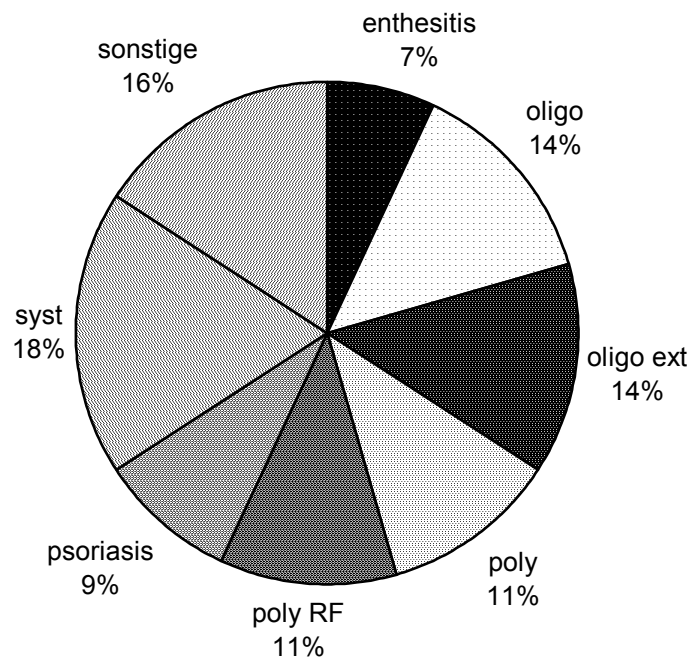
6 Oligoarthritis, 6 Oligoarthritis extended, 5 Polyarthritis RF positiv, 5 Polyarthritis RF negativ, 8 systemische Arthritis, 3 Spondyloarthropathie (enthesitis-associated), 4 Psoriasisarthritis und 7 sonstige.

Die genaue Verteilung der Diagnosen, Geschlechtszugehörigkeit sowie RF, ANA und HLA-B27 sind in Tabelle 3 zusammengefaßt:

Tabelle 3: Verteilung der Diagnosen, Geschlecht, RF+, ANA, HLA-B27

	Geschlecht		RF+	ANA	HLA-B27
	m	w			
Enthesitis	2	1			3
Oligo persist.	1	5		3	1
Oligo extend.		6		3	2
Poly	1	9	5	2	
Psoriasis	1	3		3	
systemisch	6	2	1	1	1
sonstige	3	4			2

Abb. 4: Verteilung der Subgruppen (Diagnosen)



3.1.2. Fragebogen

Vor Untersuchung (Erstmessung) wurde den Eltern ein Fragebogen zur Erhebung der pulmologischen Anamnese und bestehenden Risikofaktoren bzw. Ausschlußkriterien ausgehändigt. Der Fragebogen wurde von allen Eltern der 44 untersuchten Patienten vollständig ausgefüllt.

3.1.2.1. Risikofaktoren

Mit dem Fragebogen wurden pulmonologische Vorerkrankungen wie Asthma, Hyperreagibles Bronchialsystem etc. ausgeschlossen. Von den 44 untersuchten Kindern hatte kein Kind eine entsprechende Vorerkrankung, ein Patient war aktiver Raucher.

Zunächst wurden alle Riskofaktoren eines Patienten gemäß Auswertungsbogen (s. Anlage 3) addiert um so zu einer Gesamtpunktzahl zu kommen, die dann verglichen werden konnte. Da sich zeigte, daß jedes Kind mindestens 2 positive Antworten auf Umweltfaktoren (Umgebung, Haustiere, Wohnung) vorwies, wurden lediglich Risikofaktoren zum Vergleich herangezogen, die darüber hinaus bestanden. Diese waren im einzelnen: Erkrankungen der Lunge in der Vorgeschichte, Allergien, Atopien, Familienanamnese (Allergien, Atopien bei erst- und zweitgradigen Verwandten etc.), Rauchen (aktiv oder passiv).

Wie oben beschrieben wurden die Patienten aufgrund zusätzlich zu den Umweltfaktoren vorhandenen Risikofaktoren in Gruppen mit 0, 1, 2 und >2 Risikofaktoren eingeteilt und konnten so miteinander verglichen werden (s.Tab. 5).

Tabelle 5: Zusätzliche Risikofaktoren (ohne Umweltfaktoren)

Anzahl der Risikofaktoren	Anzahl der Patienten
0 Risikofaktoren	8 Patienten (n=8)
1 Risikofaktor	15 Patienten (n=15)
2 Risikofaktoren	17 Patienten (n=17)
>2 Risikofaktoren	3 Patienten (n=3)

3.2. Lungenfunktionsmessung

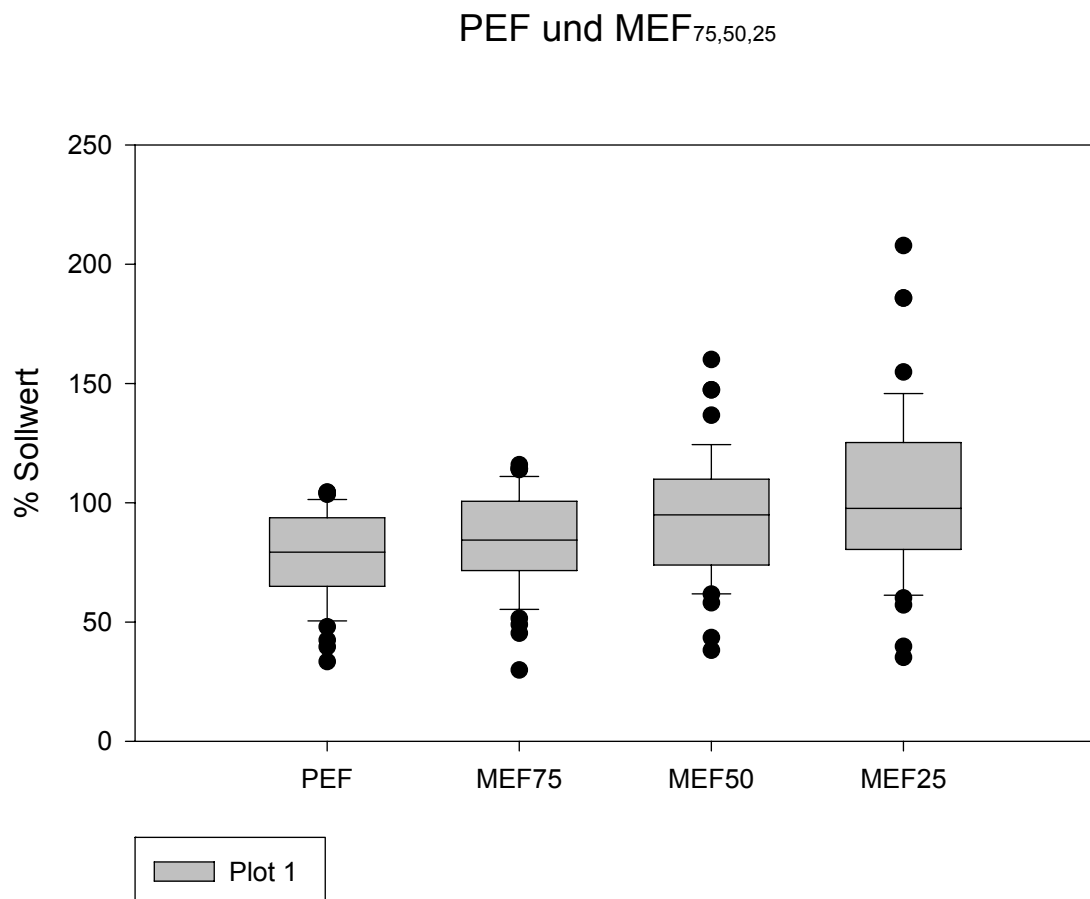
3.2.1. Ergebnisse der Lungenfunktion bei Erstmessung, Gesamtkollektiv (n=44)

Spirometrie/Fluß-Volumen-Kurve

Bei Beurteilung der Spirometrie und der Fluß-Volumen-Kurve wurden erniedrigte Werte für Peak expiratory flow (PEF; 76,4%) sowie für Mean expiratory flow bei 75% der VC (MEF75; 83,4%) gefunden [Abb. 5].

FEV1, MEF50, MEF25 und FVC waren im Normbereich.

Abb. 5 Ergebnisse/Erstmessung Peak expiratory flow und Mean expiratory flow



Signifikant erniedrigt zum Sollwert:

PEF; 76,4%; $p < 0,001$

MEF₇₅; 83,4%; $p < 0,01$

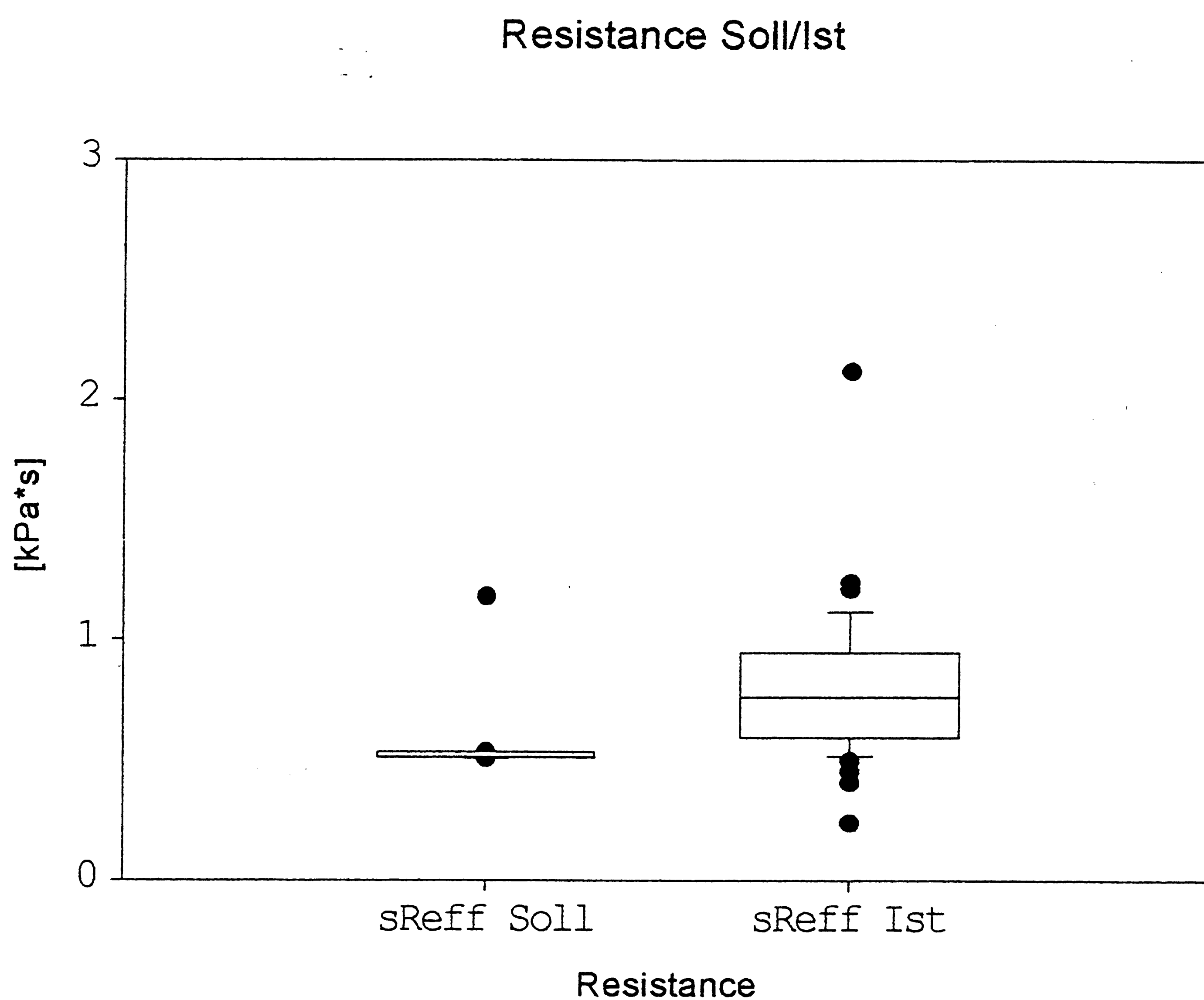
Im Normbereich:

MEF₅₀ und MEF₂₅.

II. Bodyplethysmographie

Bei den Untersuchungen im Bodyplethysmographen war die spezifische Resistance (sReff) gegenüber dem Sollwert deutlich erhöht (sReff; 151%) [Abb.5]. Die Werte für TLC, ITGV und RV waren dagegen verglichen mit dem Sollwert unverändert.

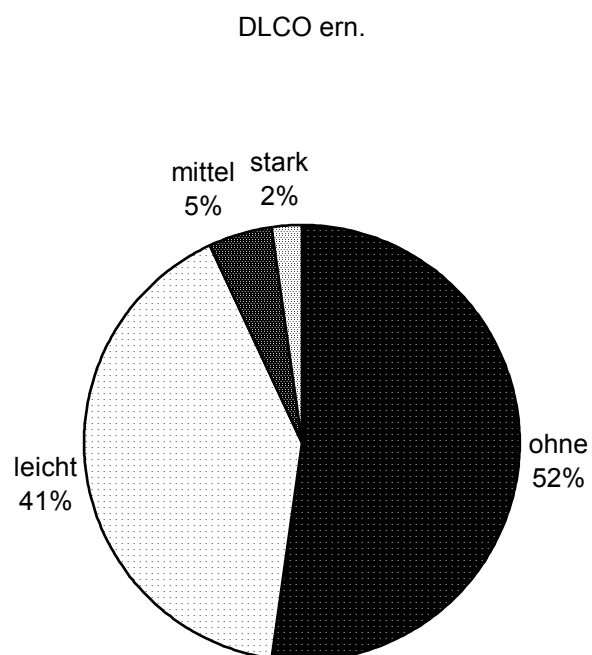
Abbildung 6: Spezifische Resistance (sReff) Soll/Ist



III. CO-Diffusionsmessung

Bei 21/44 Patienten (47,7%) war die Diffusionskapazität DLCO unter 80% des Sollwertes erniedrigt [Abb.7]. Die Patienten wurden eingeteilt in Gruppen mit leichter, mittelschwerer und starker Erniedrigung. Die Verteilung der Patienten mit leichter (80-65% Soll), mittlerer (65-50% Soll) und starker (<50% Soll) Erniedrigung zeigt Abb.8.

Abb. 8 Übersicht über Erniedrigung der CO-Diffusion (DLCO)



ohne (n=23; 52,27 %)
leicht (n=18; 40,91 %)
mittel (n=2; 4,54 %)
stark (n=1; 2,27%)

Abb. 7 Ergebnisse der CO-Diffusionsmessung Soll/Ist

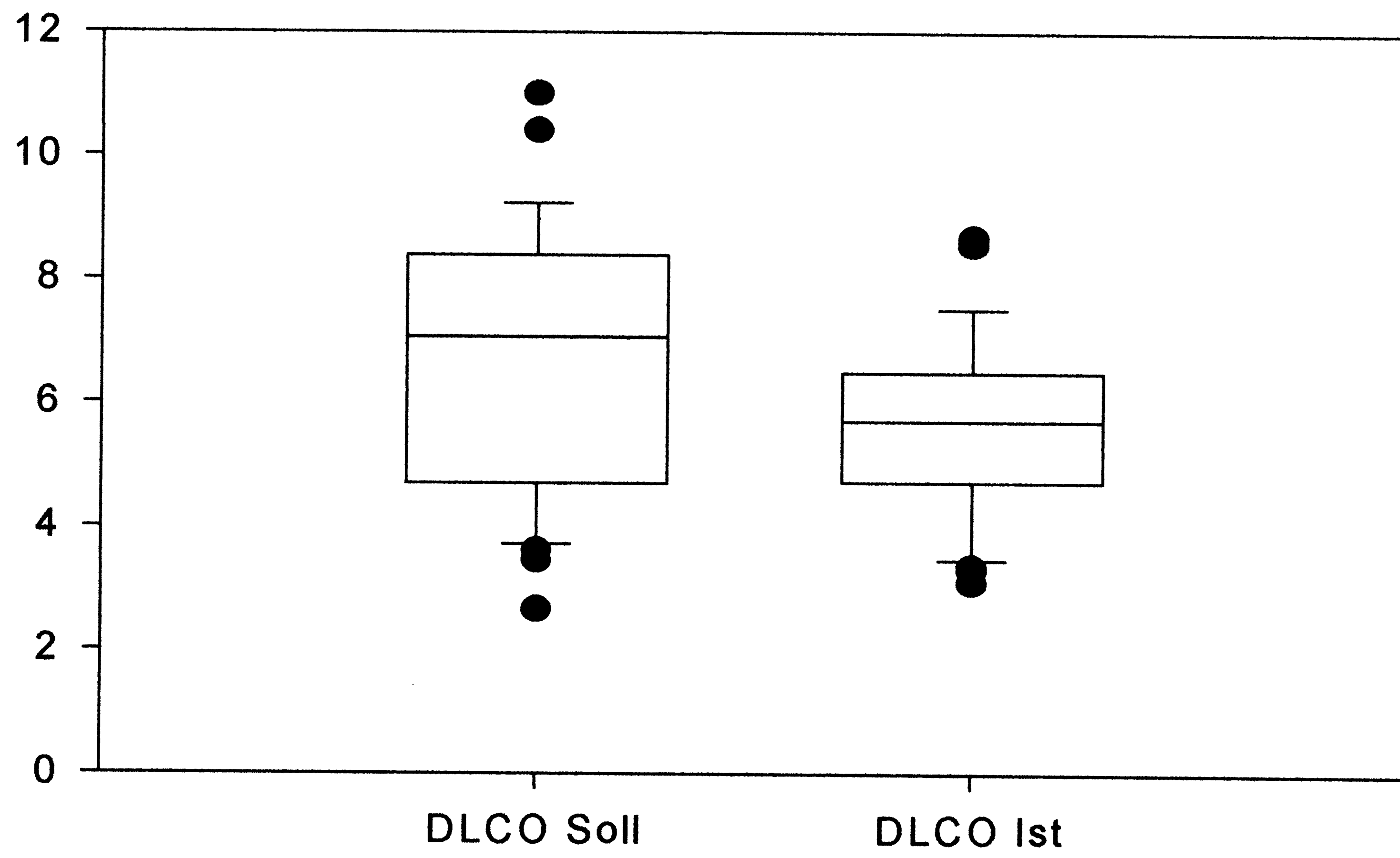
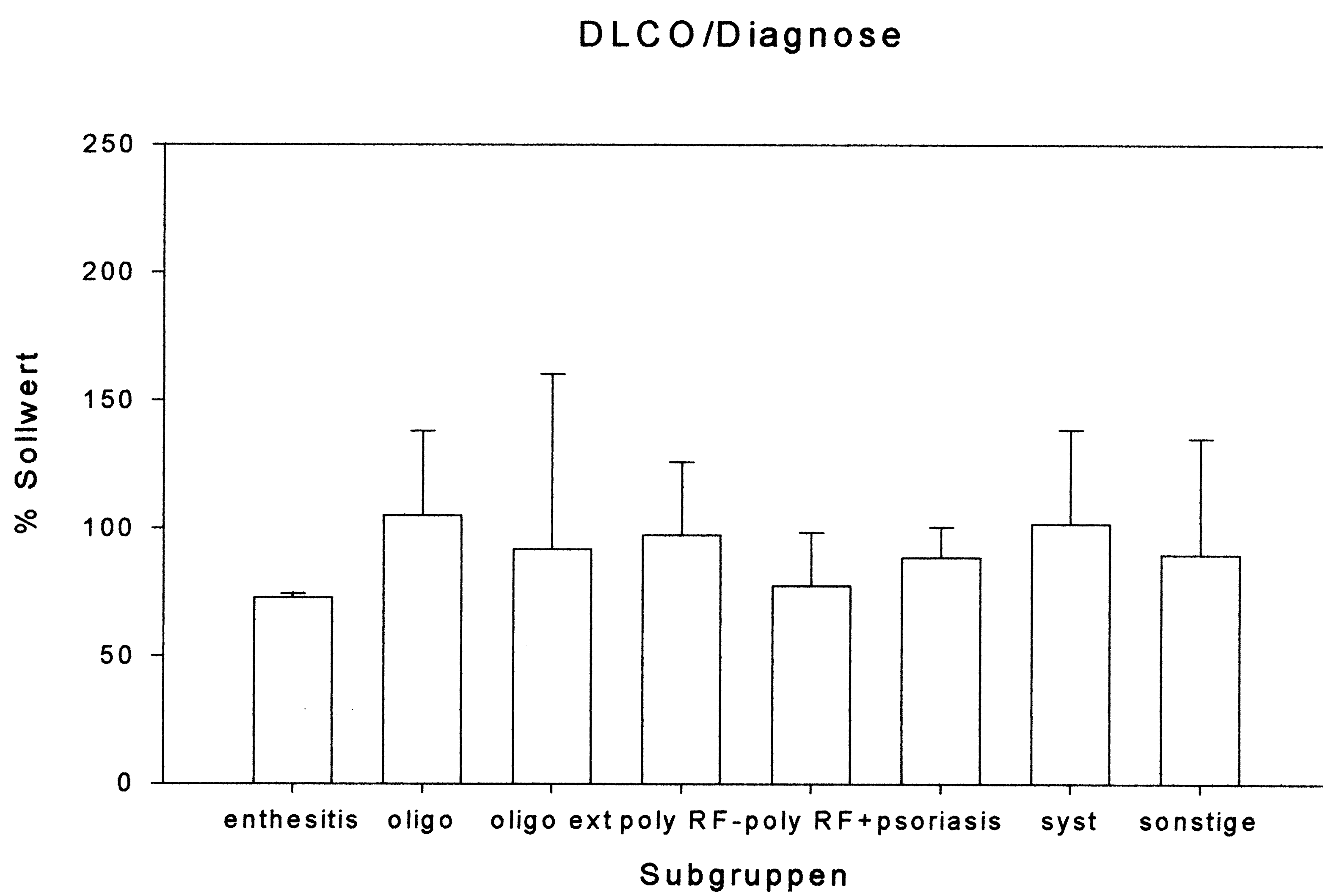


Abb.9 CO-Diffusion (% Sollwert) in den einzelnen Subgruppen (Diagnose)



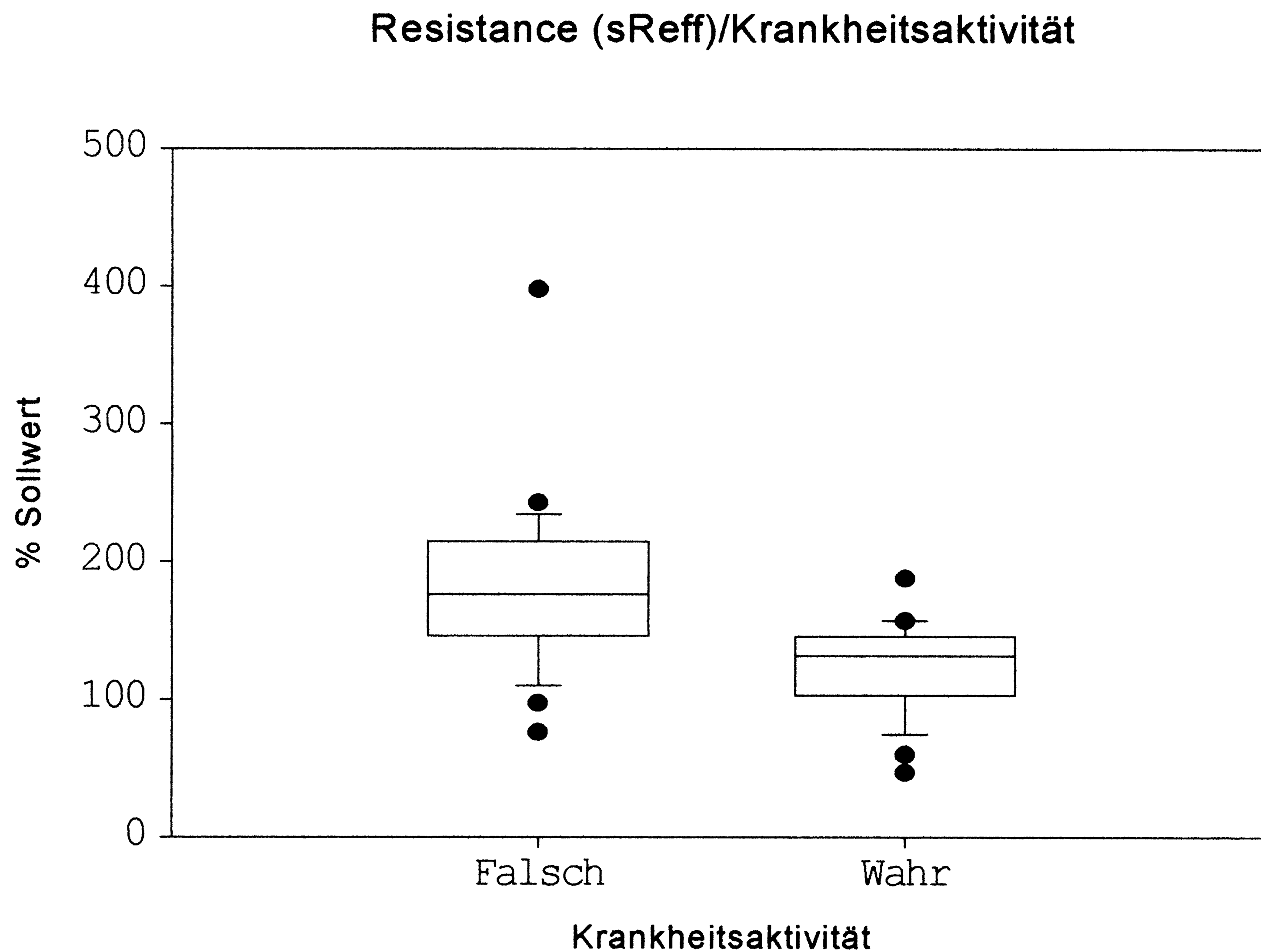


Abb. 10: Resistance bezogen auf Krankheitsaktivität (s.o.)

3.2.3. Ergebnisse bezogen auf die Krankheitsaktivität

Bei der Testung auf Signifikanz verschiedener Meßparameter fand sich lediglich ein signifikant erhöhter Wert für die Resistance (sReff). Interessanterweise war aber die Resistance im Durchschnitt niedriger, also weniger pathologisch, bei Patienten, die eine Krankheitsaktivität aufwiesen.

3.2.4. Ergebnisse bezogen auf Krankheitsdauer

Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit veränderten Parametern und der Krankheitsdauer.

3.2.5. Ergebnisse bezogen auf die Therapieform

Die Patienten wurden eingeteilt in Gruppen mit folgenden Therapieformen:

- NSAR ja/nein
- MTX ja/nein
- Glukokortikoide ja/nein
- Kombinationstherapie NSAR und MTX (ja/nein)

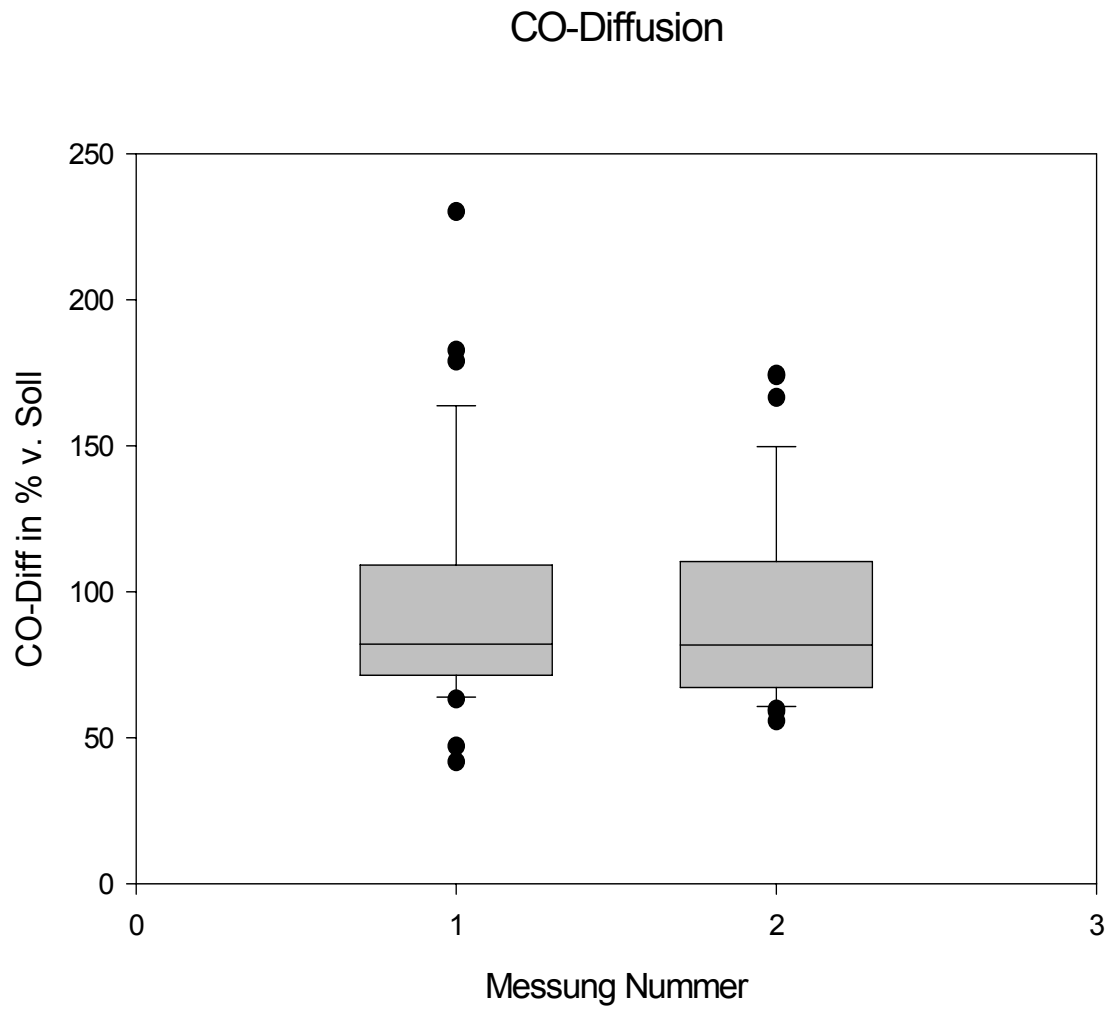
Bei sämtlichen gemessenen Parametern konnten keine signifikanten Veränderungen innerhalb der verschiedenen Gruppen festgestellt werden.

3.3. Verlaufsmessung

Bei der Verlaufsmessung konnten bei einem Kollektiv von 36 Patienten (n=36) bei den einzelnen gemessenen Werten keine signifikanten Veränderungen zur Erstmessung festgestellt werden.

In Abb. 11 sind die gemessenen Parameter für die CO-Diffusionskapazität der Erstmessung (T0) und der Verlaufsmessung (T1) im Vergleich dargestellt.

Abb. 11 : Vgl. Erstmessung (T0)/Verlaufsmessung (T1) für CO-Diffusion



4. Diskussion

4.1. Prävalenz von Lungenfunktionsstörungen bei JIA

Die Prävalenz von pleuropulmonalen Beteiligungen bei juveniler idiopathischer Arthritis wird kontrovers diskutiert. Verschiedene Untersuchungen zeigten z.T. sehr unterschiedliche Ergebnisse, die Lungenbeteiligungen zwischen 4% und 62% beschrieben [1,7,8,12,46,72,84].

Bei Kindern mit JIA wurden Veränderungen v.a. bei der forcierten Ausatmung und forcierten Vitalkapazität, bei meist klinisch und radiologisch lungengesunden Patienten gefunden. Untersuchungen des maximalen in- und expiratorischen Druckaufbaus am Mund ließen vermuten, daß es sich hierbei nicht um eine obstruktive Ventilationsstörung, sondern um Folgen einer generellen Muskelschwäche auch im Bereich der Atemmuskulatur handelt [46].

Graham et al. untersuchten die Lungenfunktion bei 46 Patienten vor Beginn und während einer Methotrexat-Therapie um herauszufinden, ob vorbestehende Beeinträchtigungen der Lunge Nebenwirkungen von Methotrexat begünstigen [31]. Hierbei zeigten sich keinerlei Beeinträchtigungen der Lunge; weder als Erniedrigung der Diffusionskapazität, noch als restriktive Lungenerkrankung, klinische Zeichen einer Lungenfibrose, akuter Pneumonitis o.a. wurden vor oder während der Behandlung mit MTX gesehen.

Pelucchi et al. untersuchten die Diffusionskapazität für CO (DLCO) bei 61 JIA-Patienten im Alter von 5-33 Jahren, von denen 27 Patienten eine Therapie mit Methotrexat erhielten. Hierbei wurde bei 14/27 Patienten (22,9%) ein erniedrigtes MMEF sowie eine Erniedrigung des DLCO und Hb-korrigierter DLCO auf 67% und 80% des Sollwertes [72].

Camiciottoli et al. fanden bei 51,8% Veränderungen der Lungenfunktion bei Patienten mit juveniler Arthritis. Sie untersuchten 27 Patienten, davon 14 Patienten unter MTX-Therapie. Die bei dieser Studie hauptsächlich erniedrigten Lungenfunktionswerte waren die forcierte Vitalkapazität (FVC) und die totale Lungenkapazität (TLC) bei 6 Patienten. Nur bei 1 Patienten wurde eine erniedrigte DLCO gemessen. Auch die Kombination von NSAR und MTX zeigte bei Nachmessungen nach 1 Jahr keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu der Gruppe, die nur mit NSAR behandelt wurde [7].

Bei Patienten mit Spondylarthropathie fand dieselbe Arbeitsgruppe Lungenfunktionsbeeinträchtigungen bei 6 von 18 Patienten (33%) [8].

Untersuchungen von Schmeling et al. 2002 [84] zeigten bei 85/89 JIA-Patienten eine normale Lungenfunktion ohne Beeinträchtigungen. Zwei der Patienten mit Asthma bronchiale und zwei weitere Patienten zeigten lediglich eine leichte Erniedrigung der CO-Diffusionskapazität. Aus diesem Ergebnis folgerten sie, daß Lungenbeteiligungen bei JIA sehr selten seien. Auffällig bei diesen Untersuchungen war, daß trotz der Prävalenz von Asthma bronchiale im Kindesalter von über 20% nur 2/89 der Kinder mit JIA Symptome von Asthma zeigten. Obwohl dies möglicherweise auf die niedrigere Inzidenz von Atopischen Erkrankungen im Osten Deutschlands zurückzuführen ist, wäre die Inzidenz von atopischen Erkrankungen mit T-Helferzellen des Subtyp 1 zu untersuchen.

Interstitielle Lungenerkrankungen repräsentieren eine der häufigsten Erscheinungen in Kollagenosen des Erwachsenenalters und treten auch in der RA des Erwachsenenalters auf. Lungenbeeinträchtigungen wurden regelmäßig gesehen bei Kindern mit systemischen Autoimmunerkrankungen wie SLE [Schmeling et al.].

Die Therapie mit MTX ist assoziiert mit Pneumonitis und interstitieller Fibrose bei Erwachsenen mit RA, was sich in Beeinträchtigungen der Vitalkapazität (VC) und Diffusionskapazität (DLCO) zeigt. Das Vorhandensein eines hypersensitiven Pneumonitis wurde zwischen 0,3% und 11,6% beschrieben. In der Literatur wird lediglich 1 Fall von hypersensitiver Pneumonitis im Kindesalter beschrieben, aufgetreten nach 1 Monat nach Therapie mit MTX [77]. In der vorliegenden Studie waren bei keinem der untersuchten Patienten klinische Anzeichen einer Pneumonitis vorhanden; die Vitalkapazität lag beim untersuchten Kollektiv im Normbereich.

Patienten mit JIA ohne jegliche respiratorische Symptome und ohne pathologische Veränderungen im Röntgenbild zeigten eine erniedrigte Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) [4,52], was durch die Ergebnisse der Tübinger Studie bestätigt werden konnte. Erniedrigte Werte wurden auch bei Kindern mit Spondylarthropathien [5] gefunden, wobei die Spondylarthropathien gemäß den Klassifikationskriterien der ILAR der JIA zugerechnet werden [10] (s. Auszug in Anlage).

Systematische Messungen der Diffusionskapazität (DLCO) zeigten bei 10-50% der Patienten eine Erniedrigung, auch wenn bei bestehender Anämie eine Hb-Korrektur durchgeführt wurde. Die erniedrigte Diffusionskapazität zeigte keine Abhängigkeit von der vorausgegangenen Therapie, tendenziell z.T. jedoch von der Krankheitsaktivität.

4.2. Vorliegende Ergebnisse

4.2.1. Erstmessung

Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis zeigten eine eingeschränkte Lungenfunktion. Im Patientenkollektiv der Universitätskinderklinik Tübingen fanden sich im einzelnen obstruktive Veränderungen, die v.a. die großen und mittleren Atemwege betreffen, was sich in einem reduzierten PEF, MEF 75 und einer erhöhten Resistance (sReff) zeigte.

Hingegen wurden entgegen unserer Erwartungen keine restriktiven Veränderungen gefunden (normales TLC und RV).

Bei der Diffusionsmessung fand sich bei unseren Messungen bei 47,5% der Kinder mit JIA eine Erniedrigung der Diffusionskapazität (DLCO) unter 80% des Sollwertes. Diese Erniedrigungen schwankten bei anderen Untersuchungen je nach Studie zwischen 0 und 3,7% (JIA) und 11% (Spondylarthropathien) [7,8] und Autor [7,8,46,72,84]. Da bei dieser Studie erstmals die für jüngere Kinder leichter durchzuführende Steady-State-Methode verwendet wurde, sind die Werte zwar nicht unmittelbar vergleichbar, jedoch ist anzunehmen, daß es sich bei dieser Methode um zuverlässigere Werte v.a. für Kinder im Vorschulalter handelt.

Die Krankheitsaktivität hatte einen hochsignifikanten Einfluß ($p < 0,001$) auf die Resistance, während bei allen anderen gemessenen Parametern kein signifikanter Zusammenhang gefunden wurde.

Ebenso wurde kein Zusammenhang zwischen Subgruppen, Krankheitsdauer, Therapieform und genetischer Disposition gefunden. Jedoch zeigten sich

gewisse Tendenzen, die bei einem größeren Patientenkollektiv eventuell besser hätten beurteilt werden können.

4.2.2. Verlaufsmessungen

Bei den Verlaufsmessungen nach 6-9 Monaten (T1) konnten keinerlei signifikanten Veränderungen festgestellt werden, wobei es keine Rolle spielte, ob Patienten eine Therapie mit MTX erhielten oder nicht.

Bei den Patienten (n=5) mit neu begonnener MTX-Therapie konnten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen gesehen werden, weder bei den Basislungenfunktionswerten noch in den Veränderungen der Diffusionskapazität. Ferner gab es keine relevanten Unterschiede zwischen erster Verlaufsmessung (T1) sowie zweiter Verlaufsmessung (T2) in dieser Gruppe. Diese Ergebnisse sind jedoch sowohl durch die kleine Gruppengröße als auch durch eine eventuell zu kurze Therapiedauer mit Methotrexat mit vorsichtig zu interpretieren.

4.3. METHODENKRITIK

4.3.1. Patientenkollektiv

Da aus dem gesamten Patientengut mit der rheumatologischen Ambulanz der Kinderklinik Tübingen nur die Kinder mit JIA aufgenommen wurden, die ein Mindestalter von 5 Jahren aufwiesen, ergab sich ein relativ kleines Patientenkollektiv von 44 Kindern. Ferner mußten die Patienten bereit sein, eine zeitaufwendige Reihe an Untersuchungen zusätzlich zum ambulanten Untersuchungstermin in Kauf zu nehmen.

4.3.2. Messmethoden

Lungenfunktionsmessung

Sowohl die Spirometrie als auch die Fluß-Volumen-Messung sind mitarbeitsabhängig und somit durch Motivation, Angst vor der Untersuchung und Tagesform der Patienten verschiedenen Einflüssen und Schwankungen ausgesetzt. Die Bodyplethysmographie ist zwar mitarbeitsunabhängig, kann jedoch durch die verschlossene Kabinentür und das bei Messung der ITGV kurzfristig verschlossene Mundstück bei der Messung des Munddruckes ebenfalls zu Ängsten und Unruhe, vor allem bei jüngeren Kindern führen.

Durch das schrittweise Üben der Messung vor unverschlossener Kabine und die Motivation durch das Animationsprogramm mit Ausblasen der Kerzen auf dem Bildschirm konnten anfängliche Angst und Unruhe weitgehend abgebaut und eine möglichst objektive Messung erreicht werden, ohne jedoch durch zu häufiges und/oder zu langes Üben die Geduld und Ausdauer der Kinder zu überanspruchen.

Hierbei wurde deutlich, daß jüngere Kinder mit 5-6 Jahren oft sogar motivierter und konzentrierter an der Untersuchung teilnahmen als ältere Patienten und nicht mehr Übungszeit in Anspruch nahmen als diese. Möglicherweise ist dies auch durch die kürzere Krankheitsdauer und weniger häufige negative Erlebnisse bei anderen Untersuchungen zurückzuführen.

Diffusionsmessung (Steady-state-Methode)

Obwohl die hier angewandte Methode steady state die für jüngere Kinder leichter durchzuführende Methode darstellt, können Probleme bei der Messung auftreten. Zwar entfällt das Anhalten der Atmung für eine definierte Zeitspanne, jedoch ist es gerade für jüngere Kinder ebenfalls schwierig, eine konstant einigermaßen regelmäßige Atmung für ca. 5 Minuten ohne Unterbrechung aufrechtzuerhalten. Bei zu langem Üben tritt wiederum ein Ermüdungseffekt ein, so daß keine Atemruhelage mehr herrscht. Manche Patienten werden außerdem durch zu viel Kritik und Aufforderung zum Wiederholen des Tests zunehmend unruhiger. Trotzdem stellt die Steady-state-Methode aus unserer Sicht die v.a. für jüngere Kinder geeignetere Methode dar.

Blutgasanalyse

Obwohl die unangenehme, schmerzhaft kapilläre Blutentnahme nach Beendigung der Messung der Lungenfunktion und einer kurzen Erholungspause erfolgte und die Kinder durch ihre chronische Erkrankung an unangenehme/schmerzhaft Eingriffe gewohnt waren, ist der negative Einfluß auf weitere Messungen nicht zu unterschätzen. So konnten einige Patienten zur Verlaufsmessung nur durch die Aussage motiviert werden, daß keine zusätzliche Blutentnahme erfolgen würde. Da die Blutentnahme erst nach der doch relativ anstrengenden Messreihe durchgeführt wurde, war ein körperlicher Ruhezustand mit Atemruhelage für einige Kinder doch schwer zu erreichen. Ferner würde eine Blutgasanalyse vor und nach Messung der CO-Diffusionskapazität mehr Erkenntnisse bringen, ist aber noch weniger realisierbar.

Statistik

Da es sich um ein relativ kleines Patientenkollektiv handelt und somit auch die einzelnen Subgruppen nach Diagnose etc. relativ klein sind, kann in manchen Fällen lediglich eine Tendenz gezeigt werden, ohne daß eine statistische Signifikanz vorliegt. Dies könnte durch weitere Messungen mit größerem Kollektiv (evtl. multizentrische Studie) zwar erreicht werden, müsste jedoch dann mit gleichen Methoden/Geräten erfolgen.

4.3.3. Sinnvolle ergänzende Methoden

Messung der Lungendehnbarkeit (Compliance, CL)

Vermehrte Bindegewebsbildung in der Lunge führt zu verminderter Dehnbarkeit. Da es sich bei Messungen der Dehnbarkeit um Overall-Bestimmungen handelt, können bei Mischbildern, wie emphymatöser Lungenfibrose oder bei Honey-Comb-Lunge, die Ergebnisse den partiellen Effekt verminderter Dehnbarkeit und den partiellen Effekt gesteigerter Dehnbarkeit nicht zuverlässig erfassen. Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie und Blutgasanalyse können dann zusammen mit der Lung COMPLIANCE die partiellen Wertigkeiten der Störungen aufdecken. Zwar können spirometrische und ganzkörperplethysmographische Parameter über restriktive Störungen ebenfalls Auskunft geben, durch die Bestimmung der Compliance steht jedoch ein Parameter zur Verfügung, der die Dehnbarkeit der Lunge direkt bestimmt:

$$CL = \text{Volumenzunahme} / \text{inspiratorische Druckzunahme} = (\text{ml} / (\text{cm H}_2\text{O})).$$

Der im Ösophagus messbare Druck entspricht dem an der Lunge wirksamen Druck. Die Bestimmung absoluter für die Lunge effektiver Druckwerte im Ösophagus ist zwar problematisch, die bei günstiger Position der entsprechenden Sonde im Ösophagus messbaren Druckdifferenz entsprechen aber den an der Lunge wirksamen [Ulmer].

Da bei Kindern die Messung des Ösophagusdrucks besondere Schwierigkeiten mit sich bringt und aufwendig ist, wurde bei dieser Studie keine Messung der Lungencompliance vorgenommen, sie könnte jedoch bei restriktiven Erkrankungen wie sie bei Bindegewebserkrankungen vorkommen können weitere Erkenntnisse bringen.

Computertomographie (CT)

Da es sich bei der Lungenfunktionsmessung mit zusätzlicher Diffusionsmessung um eine relativ zeitaufwendige Methode handelt, bei der durch unsere Messungen in Abständen von 6-9 Monaten sowie anderen ähnlich durchgeführten Untersuchungen in Abständen von 1 Jahr [7,8] keine signifikanten Unterschiede zu finden waren, wäre zu überlegen, ob eine jährlich durchgeführte Computertomographie die bessere Methode darstellt. Hierbei ist auch zu bedenken, daß die Lungenfunktionsmessung nicht nur teilweise von der Mitarbeit der Patienten abhängt, sondern sicher auch bei unterschiedlichen Untersuchern Schwankungen aufweist, nicht zuletzt wegen unterschiedlichem Zeitaufwand beim Üben der Messung. Da jedoch die Strahlenbelastung von Eltern chronisch kranker Kinder zunehmend kritisiert und abgelehnt wird, sind selbst CT-Untersuchungen in größeren Abständen kritisch zu bewerten.

Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Bei Pneumonitiden, wie sie z.B. bei Therapie mit Methotrexat auftreten können, sind Veränderungen der Zellzahl in der bronchoalveolären Lavage (BAL) nachweisbar. Daher ist eine Untersuchung der bronchoalveolären Lavage sicher als zusätzliche Methode heranzuziehen, wenn der Verdacht besteht, daß entzündliche Prozesse die Lunge beeinträchtigen. Da der pathophysiologische Mechanismus der Diffusionsstörungen bei rheumatischen Erkrankungen noch nicht bekannt ist, muß somit auch von einem entzündlichen Geschehen ausgegangen werden.

4.4. Schlußfolgerungen

Patienten mit JIA zeigen Veränderungen in der Lungenfunktion ohne daß hierfür bereits klinische Anzeichen und/oder röntgenologisch sichtbare Veränderungen vorhanden wären. Es ist weiterhin nicht bekannt, ob diese Veränderungen durch die rheumatische Grunderkrankung selbst oder durch die medikamentöse Therapie ausgelöst werden. Ferner sind durch die immunsuppressive Therapie nicht nur unerwünschte Nebenwirkungen im Sinne eines toxischen Medikamentenschadens denkbar, sondern auch positive Therapieeffekte auf möglicherweise beginnende Entzündungsprozesse in der Lunge. Mögliche Wechselwirkungen bei Kombinationstherapien z.B. mit NSAR und MTX sind v.a. im Kindesalter noch nicht ausreichend bekannt.

Routinemäßig durchgeführte Lungenfunktionsmessungen, möglichst mit Messungen der Diffusionskapazität der Lunge sind als nichtinvasive Methode als sinnvoll zu erachten, da sich in der vorliegenden Studie ebenfalls gezeigt hat, daß Lungenfunktionsbeeinträchtigungen bei Kindern mit JIA vorhanden sind. Die Akzeptanz bei den Kindern und den Eltern einer nichtinvasiven

Methode im Vergleich zur invasiven Methode des Röntgen-Thorax ist als weitaus höher einzuschätzen, selbst wenn die Lungenfunktionsmessungen, v.a. bei jüngeren Kindern, als relativ aufwendig gelten und ferner sowohl mitarbeiters- als auch untersucherabhängig sind.

Die bisher durchgeführten Untersuchungen bei Kindern mit JIA bezüglich der Lungenfunktion ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Während sich bei fast allen Autoren trotz unterschiedlicher Meßmethoden (single breath und steady state-Methode) Erniedrigungen in der Diffusionskapazität zeigten, fanden sich im Tübinger Patientenkollektiv unerwartet erhöhte Werte in der Resistance (sReff) der Lunge, die mit der Krankheitsaktivität korrelierten. Veränderungen in der Lungenfunktion, die auf eine restriktive Lungenerkrankung hinweisen, fanden sich jedoch bei unseren Untersuchungen nicht.

Da die vorliegenden Ergebnisse der Verlaufsmessungen sowohl ohne MTX als auch unter Methotrexat-Therapie nach 6-9 Monaten keine relevanten Unterschiede aufwiesen und auch Patienten mit neu begonnener MTX-Therapie nach 1 Jahr keine Veränderungen aufwiesen, ist zu überlegen, ob z.B. jährliche Kontrollen der Lungenfunktion ausreichend wären, wenn keinerlei klinische Anzeichen einer Lungenerkrankung vorhanden sind.

Als sinnvolle ergänzende Methode käme eine z.B. jährlich durchgeführte durchgeführte Computertomographie (CT) ggf. ebenfalls in Betracht, dies wird jedoch aufgrund der Strahlenbelastung von Eltern chronisch kranker - und somit physisch und psychisch bereits stark belasteter - Kinder zunehmend kritisiert und abgelehnt.

Daher sind CT-Untersuchungen selbst in größeren Abständen eher kritisch zu bewerten. Bei klinischen Symptomen, die auf einen entzündlichen Prozess in der Lunge hinweisen, sollte eine Bronchoalveoläre Lavage als zusätzliche Untersuchungsmethode durchgeführt werden, da weiterhin ungeklärt bleibt, ob es sich bei den Lungenfunktionsveränderungen bei JIA pathophysiologisch möglicherweise um ein entzündliches Geschehen handelt.

5. Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Arbeit sollte zum einen untersucht werden, ob die Messung der Lungenfunktion eine geeignete Methode darstellt, um Kinder mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit einer Disposition zu pulmonalen Beteiligungen im Rahmen ihrer rheumatischen Erkrankung frühzeitig zu erkennen. Zusätzlich wurde untersucht, ob es Unterschiede in der Lungenfunktion bezüglich der Subgruppe (Diagnose), Therapieform, Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität sowie weiterer Faktoren wie z.B. Vorhandensein von ANA, HLA-B27 sowie Rheumafaktoren (RF+) gibt.

Bei der JIA sind Pneumonitis und Pleuritis die häufigsten pulmonalen Manifestationen. Transiente und persistierende interstitielle Infiltrate wurden ebenfalls beschrieben. Bei Patienten mit JIA ohne klinische respiratorische Beschwerden und ohne radiologische Auffälligkeiten wurde über eine reduzierte Diffusionskapazität der Lunge für CO berichtet. Dies kann einerseits eine frühe pulmonale Manifestation der Erkrankung sein, andererseits ist als Nebenwirkung einer immunsuppressiven Therapie mit Methotrexat (MTX) die "MTX-induced-pneumonitis" bekannt.

Untersucht wurden 44 Kinder aus der Rheumatologischen Ambulanz mit einer JIA im Alter von 5-19 Jahren. Die Verteilung der Subgruppen ergab sich wie folgt:

6 oligoarthritisch, 6 oligoarthritisch extended, 5 polyarthritisch RF-negativ, 5 polyarthritisch RF-positiv, 8 systemische Arthritis, 3 Spondylarthropatie (enthesitis-assoziiert), 4 Psoriasis-Arthritis sowie 7 sonstige.

Untersucht wurden Patienten ohne klinische und/oder radiologische Auffälligkeiten der Lunge. Die Lungenfunktionsdiagnostik umfaßte Messungen der Spirometrie, Bodyplethysmographie sowie die Diffusionskapazität für CO (DLCO-Steady-State).

Ferner wurde bei Erstmessung (T0) bei allen 44 Patienten eine Blutgasanalyse durchgeführt. Die Krankheitsaktivität wurde anhand von klinischer Untersuchung sowie den Laborparametern BSG und CRP ermittelt. Nach 6-9 Monaten (T1) wurde bei 36 Kindern eine Verlaufsmessung durchgeführt. Bei 5 Kindern wurde nach neu begonnener Therapie mit Methotrexat eine zusätzliche dritte Messung nach ca. 12 Monaten durchgeführt.

Die Lungenfunktionsparameter Peak expiratory flow (PEF; 76,4%), Mean expiratory flow (MEF75; 83,4%) sowie DLCO (84,2%) waren signifikant erniedrigt im Vergleich zu den Normalwerten. Bei 21 von 44 Patienten (47,7%) war die DLCO unter 80% des Normalwertes. FEV1, MEF50, MEF25, FVC, TLC, FRC_{pleth}/TLC und RV waren ohne signifikante Veränderungen. Bei Erhöhung der Resistance (151%), ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) im Vergleich von Patienten mit und ohne Krankheitsaktivität. Die Untersuchungen ergaben keine signifikanten Veränderungen der Lungenfunktion in den Subgruppen (Diagnose), Dauer der Krankheit, Therapieform sowie in den Verlaufsmessungen.

Patienten mit einer Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) haben Veränderungen in Lungenfunktionsparametern, hauptsächlich in Form einer reduzierten CO-Diffusionskapazität (DLCO). Bei der vorliegenden Tübinger Studie zeigten Kinder mit JIA im Alter von 5-19 Jahren ferner v.a. eine Erniedrigung des PEF, MEF 75 sowie eine Erhöhung der Resistance (sReff), was im Sinne einer obstruktiven Lungenerkrankung gewertet werden kann. Es ergaben sich in der vorliegenden Studie keine restriktiven Veränderungen.

Bei den Verlaufsmessungen bei 34 Patienten (n=34) nach 6-9 Monaten ergaben sich keine zusätzlichen Veränderungen, ebenso zeigten sich im relativ kleinen Patientenkollektiv von 5 Patienten (n=5) mit neu begonnener MTX-Therapie keine signifikant veränderte Werte.

Als einziger Parameter korrelierte die spezifische Resistance (sReff) mit der Krankheitsaktivität; in den Subgruppen der JIA (Diagnosen), Krankheitsdauer sowie Therapieform ergaben sich keine Korrelationen.

6. Literaturverzeichnis

1. Athereya BH et al.
Pulmonary manifestations of juvenile rheumatoid arthritis.
Clin Chest Med 1981; (1):361
2. Bannwarth B., Pehourcq F., Schaefferbeke T., Dehais J.
Clinical Pharmacokinetics of Low-Dose Pulse Methotrexate in Rheumatoid Arthritis
Clin. Pharmacokinet. 1996 Mar. 30 (3), 194-210
3. Barrera P, Laan RFJM, van Riel PLCM (1994)
Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis.
Ann Rheum Dis 53: 434-439
4. Bollinger C., Veränderungen der dynamischen Lungencompliance bei Säuglingen und Kleinkindern mit angeborenem Herzfehler und Links-Rechts-Shunt
Med. Dissertation, Universität Tübingen, 2003
5. Boulé M., Gaultier C., Girard F. (1986)
Lung transfer for carbon monoxide during the first three years of life
Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 22: 567-471
6. Brewer E.J.; Bass, J.C.; Cassidy, J.T. (1972)
Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis
Bull Rheum Dis 23: 712-719
7. Camiciottoli G., Trapani S., Castellani W., Ginanni R., Ermini M., Falcini F.
Effect on lung function of methotrexate and non-steroid anti-inflammatory drugs in children with juvenile rheumatoid arthritis
Rheumatol Int (1998)18: 11-16
8. Camiciottoli G., Trapani S., Ermini M., Falcini F., Pistolesi M.
Pulmonary function in children affected by juvenile spondylarthropathy.
J Rheumatol 1999; 26:1382-6
9. Carroll GJ, Thomas R, Phaouros CC, Atchinson MH, Leslie AL, Cook NJ, D'Souza I (1994)
Incidence, prevalence and possible risk factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate
J Rheumatol 21: 51-54
10. Cassidy, J.T; Petty, R.E. (1995)
Textbook of pediatric rheumatology
W.B. Saunders Company, Darien, IL, USA
11. Cazzato S., Bernardi F., Cinti C., Tassinari D., Canzi A., Bergamaschi R., Corsini I., Capecci V., Cacciari E.: Pulmonary function abnormalities in children with Henoch-Schönlein purpura
Eur Respir J 1999; 13: 597-601

12. Cerveri I, Brischi C, Ravelli A, Zoia M, Fanfulla F, Zonta L, Pellegrini G, Martini A (1992)
Pulmonary function in childhood connective tissue diseases.
Eur Respir J 5: 733-738
13. Cerveri I., Fanfulla F., Ravelli A., Zoia M.C., Ramenghi B., Spagnolatti L., Villa I., Martini A.
Pulmonary function in children with systemic lupus erythematosus
Thorax 1996; 51: 424-428
14. Costabel U.in Matthys H. Seeger W. Klinische Pneumologie
Lungenbeteiligung bei Kollagenosen
2. Aufl. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York
S.427-430
15. Cotes J.E., Dabbs J.M., Hall A.M., Axford A.T., Laurence K.M.
Lung volumes, ventilatory capacity, and transfer factor in healthy British boy and girl twins.
Thorax 1973; 28: 709-715
16. Cotes J.E., Dabbs J.M., Hall A.M., Heywood C.
Sitting height, fat-free mass and body fat as reference variables for lung function in healthy
British children Comparison with stature
Annals of human biology, 1979, Vol. 6, No. 4, 307-314
17. Cottin V, Tebib J, Massonet B, Sonquet PJ, Bernard JP (1996)
Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate.
Chest 109 (4): 933-939
18. Cron R, Sherry D, Wallace C (1998)
Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis.
J Pediatr 132: 901-902
19. Cronstein BN (1996)
Molekular therapeutics: Methotrexate and its mechanism of action.
Arthritis Rheum 39: 1951-1960
20. Dana, M.R.; Merayo-Llodes, J.; Schaumberg, D.A.; Foster, C.S. (1997)
Visual outcomes prognosticators in Juvenile rheumatoid Arthritis-associated uveitis
Ophthalmology 104: 236-244
21. Dannecker, G; Horneff, G. (2001)
Pathogenese von Autoimmunkrankheiten
in Wahn, V.; Oppermann, J.; Huppertz, H.-I.; Zepp, F.:Rheumatische Erkrankungen im Kindes-
und Jugendalter, 45-64
Hans Marseille Verlag GmbH, München
22. De Kleer JM, Knook LME, Van der Ent K, Van der Net JJ, Prakken BJ, Kuis W (1997)
Lung function abnormalities in JCA are caused by a pronounced impairment in respiratory
muscle strength and result in an increase of the patient's disability.
Rev Rheum [Engl edn] 64 (10, Suppl): 218

23. Doyle J.J., Eliasson A.H., Argyros G.J., Dennis G.J., Finger D.R., Hurwitz K.M., Phillips Y.Y.
Prevalence of pulmonary disorders in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis.
Clin Rheumatol 2000; 19: 217-221

24. Eulry F., Mayaudon H., Sirvin-Bordier L., Perier E., Guillemot C., Lechevalier D., Magnin J.,
HLA B27 and respiratory involvement in axial spondylarthropathies.
Rev Rhum (Engl. Ed.), 1998, 65(10), 560-625

25. Fauroux B., Meyer-Milsztain A., Boccon-Gibod L., Leverger G., Clement A., Biour M., Tournier
G (1994)
Cytotoxic drug-induced pulmonary disease in infants and children.
Pediatr Pulmonol 18: 347-355

26. Fehr K.: Possible therapeutic action of drugs in the treatment of rheumatoid arthritis in respect
to its pathogenesis. In Schattenkirchner M., Müller W.: *Rheumatology. An Annual Review*, Vol.8, Karger, Basel 1983 (pp. 1-19)

27. Foucher P., Biour, Blayac J.P., Godard P., Sgro C., Kuhn M., Vergnon J.M., D. Vervloet,
Pfitzenmeyer P., Ollagnier M., Mayaud Ch., Camus Ph.
Drugs that may injure the respiratory system.
Eur Respir J 1997; 10: 265-279

28. Gäre, B., A. (1998)
Epidemiology
Baillères Clin Rheumatol 12: 191-208

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

30. Gaultier Cl., Chaussain M., Boulé M., Buvry A., Allaire Y., Perret L., Girard F. (1980)
Lung function in interstitial lung diseases in children
Bull. Europ. Physiopath. Resp. 16: 57-66

31. Graham D, Myones B, Rivas-Chacon R, Pachman L (1992)
Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis.
J Pediatr 120: 468-473

32. Häfner, R. (1998)
Die juvenile chronische Arthritis - Krankheitsbild, Verlauf, Besonderheiten.
Krankengymnastik 4: 609-620

33. Haluszka J., Branski H.
Die Beurteilung des Gasaustausches in der Lunge bei Kindern
Z. Erkrank. Atm.-Org. 157 (1981) 297-303, J.A. Barth, Leipzig

34. Hargreaves MR et al.
Acute pneumonitis associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of five Cases and review of published reports.
Thorax 1992; 47:628-33
35. Helmers R., Galvin J., Hunninghake G.W.
Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis
Chest, No. 100, July 1991, pp 235-238
36. Hillman B.C. (1993)
Pediatric respiratory disease: diagnosis and treatment.
Saunders, Philadelphia
37. Homma S., Kawabata M., Kishi K., Tsuboi E., Narui K., Nakatani T., Uekusa T., Saiki S., Nakata K.
Diffuse panbronchiolitis in rheumatoid arthritis.
Eur Respir J 1998; 12: 444-452
38. Horneff, G.; Oppermann, J. (2001)
Pharmakotherapie
in: Wahn, V.; Oppermann, J.; Huppertz, H.-I.; Zepp, F.:
Rheumatische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter, 146-147
Hans Marseille Verlag GmbH, München
39. Hull R.G., on behalf of the British Pediatric Rheumatology Group
Paediatric rheumatology/series Editor: P. Woo
Guidelines for management of childhood arthritis
Rheumatology 2001; 40: 1309-1312
40. Hull, R.G.; Paediatric rheumatology/Series Editor: P. Woo,
British Paediatric Rheumatology Group News, Management guidelines for arthritis in children
Rheumatologie 2001; 40:1308
41. Huppertz, H.-I. (2001)
Therapie chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankungen
in: Wahn, V.; Oppermann, J.; Huppertz, H.-I.; Zepp, F.:
Rheumatische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter, 146-147
Hans Marseille Verlag GmbH, München
42. Hutchinson T.A., Leventhal J.M., Kramer M.S., Karch F.E., Lipman A.G., Feinstein A.R. (1997)
An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. II.
Demonstration of reproducibility and validity.
JAMA 242: 633-638

43. Imokawa S., Colby T.V., Leslie K.O. Helmers R.A. (2000)
Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients.
Eur Respir J 15: 373-381
44. Israel C.W., Wegener M., Adamek R.J. Bitsch T., Weber K., Ricken D.
Schwere Pneumonitis als Komplikation einer niedrigdosierten Methotrexattherapie bei
Psoriasis-assoziiierter Polyarthritits
DMW 1995, 120.Jg., Nr. 17: 603-608
45. Kiessling, U.; Köring, E.; Listing, J.; Meincke, J.; Schöntube, M.; Strangfeld, A.; Zink, A. (1998)
Incidence and prevalence of Juvenile chronic Arthritis in East Berlin 1980-88
J Rheumatol 25: 1837-1843
46. Knook L.M.E., de Kleer I.M., van der Ent C.K., van der Net J.J., Prakken B.J., Kuis W.
Lung function abnormalities and respiratory muscle weakness in children with juvenile chronic
arthritis.
Eur Respir J 1999; 14: 529-533
47. Kolbert N.
Implementierung von ARDIS in die Rheumatologie-Ambulanz der Kinderklinik mit Evaluation
durch Eltern, Ärzte und Krankenschwestern und Anwendung von ARDIS zur Überprüfung der
Diagnosen nach den ILAR-Kriterien
Med. Dissertation, Universität Tübingen, 2004
48. Kono H., MD, PhD; Inokuma S., MD
Visualization and functional consequence of pulmonary vascular impairment in patients with
rheumatic diseases
Chest 2003 Jul; 124(1):255-261
49. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR (1979)
An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions.
I. Background, description, and instructions for use.
JAMA 242: 623-632
50. Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, Kaymakcian MV, Macaluso M, Cannon GW, Palmer
WR, Sundry JS, Clair EW, Alexander RW, Smith GJ, Axiotis CA (1997)
Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung
injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review.
Arthritis Rheum 40:1829-1837
51. Krogh, A., Krogh, M (1919)
On the rate of carbonic oxide into the lung of man
Skand. Arch. Physiol., 23, 236-247
52. Krogh, M (1914)
The diffusion of gases through the lungs of man
J. Physiol., 49, 271-300

53. Kuis W., Heijnen C.J.
Rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis: the role of the neuro-endocrine System
Clin. exp. Rheumatol. 12, Suppl. 10 (1994) 29-34

54. Leff R.L., Case J.P., Mc Kenzie R.
Rheumatoid arthritis, methotrexate therapy, and pneumocystis carinii pneumonia.
Ann. Intern. Med. 112 (1990), 716

55. Lewis B.M.
The measurement of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide by a rebreathing method
J.Clin. Invest., 38, 2073-2086

56. Lindemann H./Leupold W., Niggemann B.
Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern 1997
Kohlhammer W., Stuttgart, Berlin, Köln

57. Linstow M, Ulrik CS, Kriegbaum NJ, Backer V, Oxholm P (1994)
An 8-year follow-up study of pulmonary function in patients with rheumatoid arthritis.
Rheumatol Int 14:115-118

58. Lovell D., Lindsley C., Langston C.
Lymphoid interstitial pneumonia in juvenile rheumatoid arthritis
The Journal of Pediatrics December 1984; 947-950

59. Lovell D.J.
Ten years of experience with Methotrexate -past, present and future-
Rev. Rhum. (Engl.Ed.) 1997, 64 (10. Suppl.) 186S-188S

60. Lynch JP, Mc Cune WJ (1997)
State of the art: immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders.
Am J Respir Crit Care Med 155: 395-420

61. Mangge H.; Vojnovic J.; Schauenstein K.
Do chemokines spark autoimmunity in juvenile and adult rheumatic disease?
Immunobiology 2002 Oct.; 206(4):459-71

62. Meissner H.-M., Robinson L., Dubinett S.M., Santiago S.M.
Pulmonary edema as a result of upper chronic airway obstruction.
Respir Med 1998; 92: 1174-1176

63. Michels H (1996)
Outcome of children with mixed connective tissue disease.
IV European Conference of Pediatric Rheumatology.
Clin Exp Rheumatol 14:452

64. Michels H.
Nichtsteroidale Antirheumatika bei juveniler chronischer Arthritis.
Kinderrheumatologie 1(1991) 4-12
65. Miehle Wolfgang Hrsg.,
Rheumatologie in Praxis und Klinik.
Thieme Verlag, Stuttgart
66. Miehle, Wolfgang.
Medikamentöse Therapie rheumatischer Erkrankungen: 76 Tabellen.
– 2., vollst. überarb. u. erw. Aufl.-
Stuttgart; New York Thieme 2000
67. Müller W., Zeidler H. unter Mitarbeit von Wagenhäuser F.J.:
Differentialdiagnose rheumatischer Erkrankungen (1998, 3. vollst. überarb. u. erw. Auflage)
Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1998
68. Nasr Samya Z., Amato Patricia, Wilmott Robert W.
Predicted values for lung diffusing capacity in healthy children.
Pediatric Pulmonology 1991; 10: 267-272
69. Noyes Blakeslee E., Albers Gary M., deMello Daphne E. Rubin Bruce K., Moore Terry L.
Early onset of pulmonary parenchymal disease associated with juvenile rheumatoid arthritis.
Pediatric pulmonology 24: 444-446 (1997)
70. Padeh, S.; Passwell, J.H. (1998)
Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis
Arthritis
Rheum 41: 1210-1214
71. Pantalitschka T.W.
Veränderungen der CO-Diffusionskapazität der Lunge bei Säuglingen und Kleinkindern mit
angeborenem Herzfehler und Links-Rechts-Shunt
Med. Dissertation, Universität Tübingen, 2002
72. Pelucchi A., Lomater C., Gerloni V., Forest A., Marazzini L.,
Lung function and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with juvenile chronic
arthritis: effect of disease activity and low dose methotrexate therapy
Clin and Exp. Rheumatology 1994,12: 675-769.
73. Perez T, Remy Jardin M, Cortet B (1998)
Airway involvement in rheumatoid arthritis
Am J Respir Crit Care Med 157: 1658-1665
74. Petty, R. (1998)
Classification of childhood arthritis: a work in progress
Baillieres Clin Rheumatol 12: 181-190

75. Petty R.E., Southwood T.R., Baum J., Bhattay E., Glass D.N., Manners P., Maldonno-Cocco J., Suarez-Almazor M., Orozco-Alcaia J., Pricur A.-M..
Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban ,1997
J Rheumatol (1998) 25:1991-1994
76. Phillips TJ, Jones DH, Baker H (1987)
Pulmonary complications following methotrexate therapy.
J Am Acad Dermatol 16: 373-375
77. Ravelli A, Viola S, Ballardini G, Greco AM, Saggese T, Zuliani J, Martini A (1995)
Methotrexate pneumonitis in juvenile chronic arthritis.
Clin Exp Rheumatol 13:561
78. Reiff et al.
High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis.
Clin Exp Rheumatol 1995, 13: 113-118
79. Rieger C., von der Hardt H., Sennhauser F.H., Wahn U., Zach M. (Hrsg).
Pädiatrische Pneumologie.
Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1999
80. Rosenthal M., Bain S.H., Cramer D., Helms P., Denison D., Bush A., Warner J.O.
Lung function in white children aged 4 to 19 years: I- Spirometry.
Thorax 1993; 48: 794-802
81. Rühle Karl-Heinz (Hrsg.)
Pleura-Erkrankungen: Diagnostik und Therapie (1997)
Kohlhammer W., Stuttgart, Berlin, Köln
82. Saag K.G., Kolluri S., Koehnke R.K., Georgou T.A., Rachow J.W., Hunninghake G.W., Schwartz D.A.
Rheumatoid Arthritis lung disease
Arthritis & Rheumatism, Vol. 39, No. 10, Oct. 1996, pp 1711-1719
83. Schneider, R.; Passo, M.H. (2002)
Juvenile rheumatoid arthritis
Rheum Dis Clin N Am 28: 503-530
84. Schmeling, H.; Stephan, V.; Burdach, S.; Horneff, G.;
Pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis and effects of methotrexate therapy (2001)
Z. Rheumatol 60:1-5
85. Schmeling, H.; Mathony, K.; John, V.; Keyßer , G.; Burdach, S.; Horneff, G. (2001)
A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study
Ann Rheum Dis 60: 410-412

86. Singh, G.; Athreya, B.H.; Fries, J.F.; Goldsmith, D.P. (1994)
Measurement of health status in children with Juvenile rheumatoid Arthritis
Arthritis Rheum 37: 1761-1769
87. Saal J.G., Dürk H., Kötter I. (1997)
Manual Rheumatologie
Chapman & Hall, London
88. Truckenbrodt, H. (2001)
Epidemiologie: Inzidenz und Prävalenz rheumatischer Erkrankungen im Kindesalter
In: Wahn, V.; Oppermann, J.; Huppertz, H.-I.; Zepp F.:
Rheumatische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter, 20-26
Hans Marseille Verlag GmbH, München
89. Ulmer W.T., Nolte D., Lecheler J., Schäfer T.
Die Lungenfunktion: Methodik und klinische Anwendung.- 6. völlig neu bearb. Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
90. Ulmer W.T., Reichel G., Nolte D., Islam M.S.
Die Lungenfunktion (1991, 5. überarb. Auflage)
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
91. Vergnenegre A.; Pugnere N.; Antonini M.T., Arnaud M.; Melloni B.; Treves R.; Bonnaud F.;
Airway obstruction and rheumatoid arthritis
Eur Respir J 1997; 10: 1072-1078
92. Vergnenegre A., Pugnere N., Antonini M.T., Arnaud M., Melloni B., Treves R., Bonnaud F.
Acute airway obstruction due to Arytenoiditis in a child with juvenile rheumatoid arthritis.
Anesth. Analg 1994; 1198-1200
93. Von Koskull S., Hörmann A., Silbernagl G., Truckenbrodt H., Holle R., Krämer C.,
Garmischer Studie zur Prävalenz und Inzidenz von Arthritiden im Kindes- und Jugendalter
Z. Rheumatol. 57 (1998) 241-245
94. Von Koskull, S.; Truckenbrodt, H.; Holle, R.; Hormann, A. (2001)
Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a
prospective Study
Ann Rheum Dis 60: 940-945
95. Wagener J.S., Taussig L.M., DeBenedetti C., Lemen R.J., Loughlin G.M. (1981)
Pulmonary function in juvenile rheumatoid arthritis
J. Pediatr 99: 108-112
96. Wahn G., Horneff G.
Systemische Immunsuppression
In: Rieger C., von der Hardt H., Sennhauser F.H., Wahn U., Zach M. (Hrsg.)
Pädiatrische Pneumologie
Springer Verlag, Heidelberg

97. Wallace, C.A.; Levinson, J.E. (1991)
Juvenile rheumatoid arthritis: Outcome and treatment for the 1990s
Rheum Dis Clin North Am 17: 891-905
98. Weissbarth-Riedel, E.; Rieger C.
Lungenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen
In: Rieger, C.; von der Hardt, H.; Sennhauser, F.H.; Wahn, U.; Zach, M.; (Hrsg.)
Pädiatrische Pneumologie
Springer Verlag, Heidelberg
99. White V.L.C., Barnes N.
Lungenfunktionsprüfungen bei rheumatischen Erkrankungen.
Rheumatologie in Europa 1998; 27/4: 146-
100. Woo, P.; Wedderburn, L.R. (1998)
Juvenile chronic Arthritis
Lancet 351: 969-973
101. Wood, P.H. (1978)
Nomenclature and classification of arthritis in children
In: Munthe E.: The care of rheumatic children, 47-50
European League Against Rheumatism, Basel
102. Zabel P.
Pathogenese interstitieller Lungenveränderungen bei Kollagenosen - Folgerungen für die
Therapie
Immun. Infekt. 23 (3/95): 97-
103. Zak, M.; Pedersen, F.K. (2000)
Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study
Rheumatology 39: 198-204
104. Zapletal, A. (1989)
Lung elasticity in children and adolescents
Eur Respir J Suppl 4, 140-143

7. Anhang

- I Klassifikationskriterien der ILAR, Durban 1997 (Auszug)**
- II Musterausdruck Lungenfunktionsmessung mit CODiffusionsmessung**
- III Fragebogen zu Risikofaktoren**
- IV Auswertungsbogen zum Fragebogen**
- V Auswertungsbogen zur Beurteilung der Lungenfunktion**

Klassifikationskriterien der ILAR, Durban 1997

I. Systemische Arthritis (M.Still)

Arthritis (innerhalb der ersten 6 Monate) **und** Fieber (von mindestens zweiwöchiger Dauer und mindestens 3 Tage intermittierend bis 39 °C und darüber), einhergehend mit einem/mehreren der folgenden Kriterien:

1. Exanthem
2. generalisierte Lymphknotenschwellung
3. Hepato- oder Splenomegalie
4. Serositis

II. Oligoarthritis

Arthritis mit Beteiligung von 1-4 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate. Es sind zwei Unterformen beschrieben:

- a. Persistierende Oligoarthritis: Beschränkung der Gelenkbeteiligung auf höchstens 4 Gelenke über den Klassifikationszeitraum hinaus.
- b. Extended Oligoarthritis: Beteiligung von 5 oder mehr Gelenken nach den ersten 6 Monaten der Erkrankung.

Ausschlußkriterien:

- hautärztlich bestätigte Psoriasis bei einem Verwandten 1. oder 2. Grades.
- HLA-B27 assoziierte Erkrankung bei einem Verwandten 1. oder 2. Grades
- RF-Nachweis
- HLA-B27 positiver Junge mit Erkrankungsalter \geq 8 Jahre

III. Polyarthritis (RF-negativ)

Arthritis mit \geq 5 betroffenen Gelenken während der ersten 6 Monate Krankheitsdauer mit negativer Rheumafaktor-Serologie.

IV. Polyarthritis (RF-positiv)

Arthritis mit \geq 5 betroffenen Gelenken während der ersten 6 Monate Krankheitsdauer mit mindestens **zweimal** im Abstand von 3 Monaten **positivem** Rheumafaktor.

V. Psoriatische Arthritis

a. Arthritis und Psoriasis

b. Arthritis und mindestens 2 der folgenden Kriterien:

- Daktylitis
- Nagelveränderungen (Tüpfel oder Onchylosis)
- dermatologisch gesicherte Psoriasis bei mindestens einem Verwandten 1. Grades

Ausschlusskriterien:

- Rheumafaktoren-Nachweis

VI. Mit Enthesitis assoziierte Arthritis

a. Arthritis und Enthesitis

b. Arthritis oder Enthesitis mit mindestens **zwei** der folgenden Kriterien:

- Druckschmerz über den Iliosakralgelenken und/oder entzündlicher Rückenschmerz
- Nachweis von HLA-B27
- HLA-B27 assoziierte Erkrankung (Sakroiliitis bei entzündl. Darmerkrankung, ankyl. Spondylitis, anteriore Uveitis) bei einem Verwandten 1. oder 2. Grades
- Uveitis anterior, gewöhnlich assoziiert mit Schmerz, Rötung oder Photophobie
- Erstmanifestation einer Arthritis bei einem Jungen ≥ 8 Jahren

Ausschlusskriterien:

- hautärztlich bestätigte Psoriasis bei einem Angehörigen 1. Oder 2. Grades
- systemische Arthritis

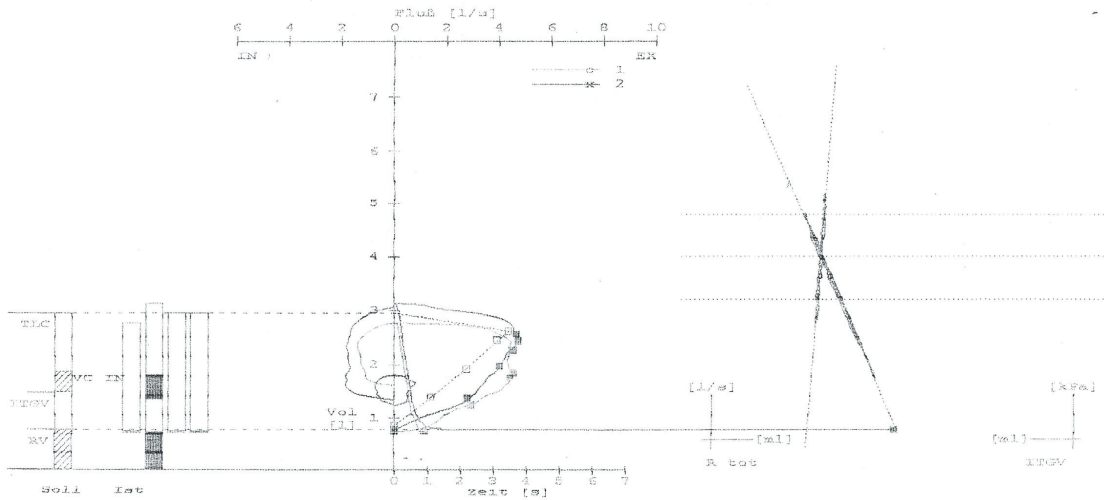
VII. Sonstige Arthritiden

Kinder mit einer über 6 Wochen persistierenden Arthritis ohne bekannte Ursache, die

- a. die Kriterien für eine der oben genannten Kategorien nicht erfüllen
- b. mehrere der o.g. Kriterien erfüllen.

Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Kinderklinik
Kinderkardiologie -Lungenfunktionslabor
Rheumatologische Ambulanz

Name :
Geburtsdatum :
Studie :
Größe :
Körperfläche :





Spiro - Body - CO-Diff1 - CO-Diff2

	Soll	Ist 1	Ist 2	Ist 3	Ist 4
Datum		02.06 1999	02.06 1999	02.06 1999	02.06 1999
Zeit		09:57	10:03	10:12	10:56
VT.....[l]	.390		.478		
BF.....[l/min]			27.1		
MV.....[l/min]	7.94		13.0		
FEV 1.....[l]	1.81	2.02	2.32		
MEF 75.....[l/s]	3.89	4.51	4.63		
MEF 50.....[l/s]	2.75	4.40	4.00		
MEF 25.....[l/s]	1.41	2.93	2.78		
PEF.....[l/s]	4.33	4.51	4.70		
VC IN.....[l]	2.19	1.14	1.80		
FVC.....[l]	2.10	2.02	2.36		
SR eff.....[kPa*s]	.509		.238		
ITGV.....[l]	1.45		1.32		
RV.....[l]	.763		.724		
TLC.....[l]	2.95		3.14		
TIME.....[s]					30.6
TIME WASH IN.....[s]				79.0	92.3
VT.....[l]	.390		.270	.290	
BF.....[l/min]			29.6	34.8	
MV.....[l/min]	7.94		12.5	12.6	
FI CO.....[%]			.145	.144	
FE CO.....[%]		II	.049	.067	
FA CO.....[%]			.065	.058	
DCO SS.....[mmol/min/kPa]	6.63		7.20	6.50	
DCO-SS.....[mmol/min/kPa]			7.47	6.74	

CO-Diff SS V4.20a

Einstellungen Skala

<p>VT</p>		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Soll</th> <th>Ist</th> <th>Diff</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VT</td> <td>0.470</td> <td>0.213</td> <td>-54.6</td> </tr> <tr> <td>BF</td> <td></td> <td>25.84</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MV</td> <td>9.381</td> <td>4.731</td> <td>-49.5</td> </tr> <tr> <td>FI CO</td> <td></td> <td>0.144</td> <td></td> </tr> <tr> <td>FE CO</td> <td></td> <td>-0.01</td> <td></td> </tr> <tr> <td>FA CO</td> <td></td> <td>0.048</td> <td></td> </tr> <tr> <td>DUCO</td> <td>13.56</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>DUCO.A</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SU VCO</td> <td></td> <td>0.308</td> <td></td> </tr> <tr> <td>DCO SS</td> <td>7.112</td> <td>6.034</td> <td>-15.1</td> </tr> <tr> <td>DCO_{SS}</td> <td>7.112</td> <td>6.034</td> <td>-15.1</td> </tr> <tr> <td>D/BSA</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ADCO</td> <td></td> <td>4.539</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Soll	Ist	Diff	VT	0.470	0.213	-54.6	BF		25.84		MV	9.381	4.731	-49.5	FI CO		0.144		FE CO		-0.01		FA CO		0.048		DUCO	13.56			DUCO.A				SU VCO		0.308		DCO SS	7.112	6.034	-15.1	DCO _{SS}	7.112	6.034	-15.1	D/BSA				ADCO		4.539	
	Soll	Ist	Diff																																																							
VT	0.470	0.213	-54.6																																																							
BF		25.84																																																								
MV	9.381	4.731	-49.5																																																							
FI CO		0.144																																																								
FE CO		-0.01																																																								
FA CO		0.048																																																								
DUCO	13.56																																																									
DUCO.A																																																										
SU VCO		0.308																																																								
DCO SS	7.112	6.034	-15.1																																																							
DCO _{SS}	7.112	6.034	-15.1																																																							
D/BSA																																																										
ADCO		4.539																																																								
<p>MV</p>	<p>DUCO</p>																																																									
<p>DUCO</p>	<p style="text-align: center;">Endausgabe</p> <p style="text-align: center;">Einwaschen</p> <p style="text-align: center;">Start FA-Analyse</p> <p style="text-align: right;">   </p>																																																									

Fragebogen zu Risikofaktoren für Lungenfunktionsstörungen

1. Umgebung des Kindes

1.1. Gibt es in der näheren Umgebung (Wohnort, Schule, Berufsschule etc.) Ihres Kindes:

Landwirtschaft

Holz-/Papierverarbeitung

Milch-/Käseverarbeitung

Mehl-/Getreideverarbeitung

Brauereigewerbe

Metallverarbeitung

Chemische/Pharmazeutische Industrie

Porzellan-/Keramikherstellung

Tierzucht allgemein

Geflügelzucht

Pilzzucht

1.2. Hat Ihr Kind vermehrt Kontakt mit Asbest Benzin

Haustieren allgemein wenn ja, welchen? _____

Nagetieren wenn ja, welchen? _____

Vögeln wenn ja, welchen? _____

1.3. Gibt es in Ihrer Wohnung:

Federbetten

Gardinen/Vorhänge

Kuscheltiere

Feuchte Wände

1.4. Raucht Ihr Kind?

Zigaretten/Tag: _____

2. Erkrankungen/Medikamente des Kindes:

2.1. Welche früheren bzw. aktuellen Erkrankungen Ihres Kindes sind Ihnen bekannt?

Lungenentzündung

Asthma bronchiale

Hyperreagibles Bronchialsystem

Herzerkrankungen

Sonstige Erkrankungen

Allergien:

Gräser/Blütenpollen

Hausstaubmilben

Nahrungsmittel

Sonstige

Krankenhausaufenthalte:

Operationen

2.2. Welche Medikamente nimmt Ihr Kind zur Zeit ein (bitte Dosis angeben!) ?

1. _____ 3. _____
2. _____ 4. _____

2.3. Welche medizinischen Maßnahmen wurden bisher bei Ihrem Kind durchgeführt?

Bestrahlungen _____
Operationen _____
Sonstige _____

2.4. Hat Ihr Kind zur Zeit:

Krankheitsgefühl wenn ja, welcher
Art? _____

Husten/Auswurf /Lungenbeschwerden

Fieber

Nachtschweiß

Sonstige Beschwerden (z.B.
Gewichtsveränderungen) _____

3. Familienanamnese:

3.1. Sind in Ihrer Familie/Verwandtschaft folgende Krankheiten bekannt?

- Lungenerkrankungen: _____
- Asthma bronchiale _____
- Lungenfibrose _____
- Sonstige: _____
- Allergische Erkrankungen _____
- Atopische Dermatitis _____
- Heuschnupfen _____
- Allergisches Asthma _____

3.2. Rauchen Sie/Ihr Partner/Geschwister/andere im Haushalt lebende Personen

Vater: wieviel? _____ Geschwister: wieviel? _____
Mutter: wieviel? _____ Sonstige Personen: wieviel? _____

Auswertungsbogen zum Fragebogen zu Risikofaktoren für
Lungenfunktionsstörungen

Name:

Vorname:

Risikofaktor	Ja	Nein
Umwelt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erkrankungen/Lunge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erkrankungen/andere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allergien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atopische Erkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krankheitsgefühl akut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Familienanamnese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikotin aktiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikotin passiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Risikofaktoren positiv gesamt	<input type="checkbox"/>	

Beurteilung der Lungenfunktion

Name	Vorname	Geb.dat.
Obstruktion zentral (RAW)	leicht	<input type="text"/> % Soll >160-200 %
	mittel	<input type="text"/> % Soll 201-300 %
	stark	<input type="text"/> % Soll >300 %
Obstruktion peripher (MEF₅₀)	leicht	<input type="text"/> % Soll 75-50 %
	mittel	<input type="text"/> % Soll 49-30 %
	stark	<input type="text"/> % Soll <30 %
Obstruktion global (FEV₁)	leicht	<input type="text"/> % Soll 70-60 %
	mittel	<input type="text"/> % Soll 59-50 %
	stark	<input type="text"/> % Soll <50 %
Absol. Überblähung (TLC)	leicht	<input type="text"/> % Soll 130-140 %
	mittel	<input type="text"/> % Soll 141-150 %
	stark	<input type="text"/> % Soll >150 %
Relat. Überblähung (ITGV/TLC)	leicht	<input type="text"/> % Soll 55-60 %
	mittel	<input type="text"/> % Soll 61-65 %
	stark	<input type="text"/> % Soll >65 %
Restriktion (TLC)	leicht	<input type="text"/> % Soll 80-70 %
	mittel	<input type="text"/> % Soll 69-60 %
	stark	<input type="text"/> % Soll <60 %
DCOcSS	leicht	<input type="text"/> % Soll
	mittel	<input type="text"/> % Soll
	stark	<input type="text"/> % Soll

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. G. Dannecker für die Überlassung des Promotionsthemas. Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. J. Kümmerle-Deschner sowie Herrn Dr. W. Baden für die gute Betreuung während der gesamten Zeit der Erstellung der Promotionsarbeit.

T. Pantalitschka und C. Bollinger möchte ich danken für die hilfreichen Ratschläge während der praktischen Arbeit im Lungenfunktionslabor. Ebenso Herrn Dr. M. Eichner vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung für seine Anregungen zur statistischen Auswertung.

Besonders danke ich allen kleinen und großen Patienten der Rheuma-Ambulanz, die bereitwillig und motiviert an den Untersuchungen teilgenommen haben, ihren Eltern für das geduldige Ausfüllen der Fragebögen sowie den studentischen, ärztlichen und pflegerischen Mitarbeitern der Rheuma-Ambulanz für ihre kollegiale Mithilfe.

Ganz herzlich danke ich den Pflgeteams der Stationen 5B (ehemals 5C) und 5A der Landesklinik Nordschwarzwald in Calw-Hirsau, deren Mitarbeiter(innen) mich in unzähligen Nacht- und Wochenenddiensten während meines gesamten Studiums sowie in der Anfangsphase der Promotionsarbeit begleitet und zum Durchhalten motiviert haben. Ebenso meinen ehemaligen Kolleg(inn)en aus der Anwaltskanzlei Heine und Schrempf in Calw, durch deren Unterstützung mein Mut zum zweiten Bildungsweg bestärkt und somit mein Hochschulstudium mit vorbereitet wurde.

Martin möchte ich danken für die freundliche Überlassung des technischen Equipments und die freundschaftliche Begleitung bis zum "Endspurt". Ebenso den ehemaligen Kolleg(inn)en der Kinder- und Jugendpsychiatrie in Weinsberg, der Psychosomatischen Station C56 der Kinderklinik Heilbronn und meinem Oberarzt Herrn Dr. K. Pölzelbauer, durch deren motivierenden Worte die Fertigstellung der Arbeit gelungen ist.

Ich danke meinen Eltern, meiner Großmutter und meiner Schwester Daniela, daß sie mir in meinem Leben jederzeit unterstützend zur Seite gestanden haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Paula Horvath
Geburtsdatum: 15.02.69 in Senta/Jugoslawien
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1975 - 1979 Grundschule in Calw-Hirsau
1979 - 1985 Hermann-Hesse-Gymnasium Calw
1985 Abschluss der Mittleren Reife

Berufstätigkeit

1985 - 1987 Ausbildung zur Arzthelferin (Dr.W. Sigg, Calw)
1987 - 1989 Arzthelferin (Dres. Pichler u. Heizmann, Calw)
1989 - 1991 Rechtsanwaltsgehilfin (RAe Heine u. Schrempf, Calw)
1992 - 2002 Krankenpflegehelferin als Nebentätigkeit in der
Landeslinik Nordschwarzwald, Calw

Zweiter Bildungsweg

1991 - 1992 Fachhochschulreife, BKFH Calw
1992 - 1993 Fachgebundene Hochschulreife, BOS Würzburg
1994 Allgemeine Hochschulreife, BOS Würzburg

Hochschulausbildung

1994 - 1995 Studium der Biologie, Universität Tübingen
1995 - 2001 Studium der Humanmedizin Universität Tübingen
3/1998 Ärztliche Vorprüfung
3/1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
3/2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2001- 2002 Praktisches Jahr, KKH Böblingen, Wahlfach Pädiatrie
14.05.2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufstätigkeit als Ärztin

06/2002 - 11/2003 Ärztin im Praktikum in der Kinder- u. Jugendpsychiatrie,
Klinikum am Weissenhof, Weinsberg
04/2004 Assistenzärztin in der Kinderklinik Heilbronn/
Psychosomatik