

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
Poliklinik für Kieferorthopädie

Prof. Dr. med. dent. Bärbel Kahl-Nieke

Die Wirksamkeit intraartikulärer Steroidgaben im Kiefergelenk – Eine MRT-Studie bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Kristina Chiara Conradt
aus Henstedt-Ulzburg

Hamburg 2013

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 6. Februar 2014**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: Prof. Dr. B. Kahl-Nieke

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. U. Schiffner

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: PD Dr. H. Seedorf

Inhalt

1	Einleitung	Seite 1-30
1.1	Erläuterung der Thematik	Seite 1
1.2	Beschreibung der Erkrankung	Seite 4
1.2.1	Juvenile idiopathische Arthritis	Seite 4
1.2.1	Klassifikation	Seite 6
1.2.2.1	Systemischer Typ	Seite 6
1.2.2.2	Oligoartikulärer Typ	Seite 7
1.2.2.3	Polyartikulärer Typ	Seite 9
1.2.2.4	Enthesitis-assoziierte Arthritis	Seite 10
1.2.2.5	Psoriasisarthritis	Seite 11
1.2.2.6	Andere Arthritiden	Seite 12
1.3	Wachstumsveränderungen	Seite 13
1.3.1	Lokale Wachstumsveränderungen	Seite 13
1.3.2	Systemische Wachstumsveränderungen	Seite 14
1.4	Kiefergelenkbeteiligung	Seite 15
1.5	Diagnostik	Seite 18
1.5.1	Klinische Diagnostik	Seite 18
1.5.2	Bildgebende Diagnostik	Seite 19
1.5.2.1	Panoramaröntgenschichtaufnahme	Seite 19
1.5.2.2	Arthrographie	Seite 20
1.5.2.3	Computertomographie	Seite 21
1.5.2.4	Magnetresonanztomographie	Seite 21
1.5.2.5	Ultraschall	Seite 22
1.6	Intraartikuläre Steroidgabe	Seite 24
1.7	Therapie	Seite 26
1.7.1	Stufentherapie	Seite 26
1.7.1.1	NSAID	Seite 26
1.7.1.2	Methotrexat	Seite 27
1.7.1.3	Etanercept	Seite 28
1.7.2	Nicht-medikamentöse Therapie des Kiefergelenks	Seite 29
1.8	Problemstellung und Ziel der Arbeit	Seite 30

2	Material und Methode	Seite 31-34
	2.1 Patientengut	Seite 31
	2.2 Vergleichsgruppen	Seite 32
	2.3 Auswertung	Seite 32
	2.4 Zusätzliche Medikation	Seite 34
	2.5 Statistische Analyse	Seite 34
3	Ergebnisse	Seite 35-58
	3.1 Alter	Seite 35
	3.2 Geschlechtsverteilung	Seite 37
	3.3 Kiefergelenkbeteiligung	Seite 38
	3.3.1 Gesamtgruppe	Seite 38
	3.3.1.1 Synovitis in der Gesamtgruppe	Seite 38
	3.3.1.2 Knöcherner Veränderungen in der Gesamtgruppe	Seite 40
	3.3.1.3 Entzündliche Veränderungen in der Gesamtgruppe	Seite 41
	3.3.2 IAS-Gruppe	Seite 42
	3.3.2.1 Synovitis in der IAS-Gruppe	Seite 42
	3.3.2.2 Knöcherner Veränderungen in der IAS-Gruppe	Seite 45
	3.3.2.3 Entzündliche Veränderungen in der IAS-Gruppe	Seite 46
	3.3.3 Vergleichsgruppe: Methotrexat	Seite 48
	3.3.3.1 Synovitis in der MTX-Gruppe	Seite 48
	3.3.3.2 Knöcherner Veränderungen in der MTX-Gruppe	Seite 50
	3.3.3.3 Entzündliche Veränderungen in der MTX-Gruppe	Seite 52
	3.3.4 Vergleichsgruppe: Enbrelgruppe	Seite 53
	3.3.4.1 Synovitis in der Enbrelgruppe	Seite 53
	3.3.4.2 Knöcherner Veränderungen in der Enbrelgruppe	Seite 54
	3.3.4.3 Entzündliche Veränderungen in der Enbrelgruppe	Seite 55

3.4 Befunde der Disci	Seite 56
3.5 Funktionsbefunde	Seite 57
3.5.1 Mundöffnung	Seite 57
3.5.2 Laterotrusion	Seite 58
4 Diskussion	Seite 59-64
4.1 Alter	Seite 59
4.2 Geschlechtsverteilung	Seite 59
4.3 Kiefergelenkbeteiligung	Seite 60
4.3.1 Gesamtgruppe	Seite 60
4.3.2 IAS-Gruppe	Seite 61
4.3.2.1 Verlauf der Synovitis	Seite 61
4.3.2.2 Knöcherner Veränderungen	Seite 61
4.3.3 MTX-Gruppe	Seite 62
4.3.3.1 Verlauf der Synovitis	Seite 62
4.3.3.2 Knöcherner Veränderungen	Seite 62
4.3.4 Enbrelgruppe	Seite 63
4.3.4.1 Verlauf der Synovitis	Seite 63
4.3.4.2 Knöcherner Veränderungen	Seite 63
4.4 Befunde der Disci	Seite 64
4.5 Funktionsbefunde	Seite 65
4.5.1 Mundöffnung	Seite 65
4.5.2 Laterotrusion	Seite 65
5 Zusammenfassung	Seite 66
6 Literaturverzeichnis	Seite 67-76
7 Anhang	Seite 77-79
7.1 Befundbogen	Seite 77-79
8 Danksagung	Seite 80
9 Eidesstaatliche Versicherung	Seite 81

1 Einleitung

1.1 Erläuterung der Thematik

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste chronisch-rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter (Horneff et al. 2004, Malattia et al. 2008, Marti et al. 2008, Müller et al. 2009, Olson 2003, Ramanan et al. 2003, Szer et al. 2006, Weiss und Ilowite 2005). Hierbei ist oftmals das Kiefergelenk betroffen, vor allem in der Anfangsphase der Erkrankung (Küseler et al. 1998).

Das Kiefergelenk wird häufig als das erste und einzige betroffene Gelenk beschrieben. Dies kann für den Patienten beschwerdefrei sein (Parra et al. 2010, Ringold et al. 2008, Rönning et al. 1974, Tzaribachev et al. 2010). Ebenso können Schmerzen subjektiv empfunden werden, obwohl diagnostisch keine Beteiligung nachweisbar ist (Müller et al. 2009, Pedersen et al. 1995, Rönning et al. 1974, Taylor et al. 1993, Twilt et al. 2007).

Die JIA hat eine unklare Ätiologie (Malattia et al. 2008, Thomson und Donn 2002). Als Auslöser gilt ein multifaktorielles Geschehen aus Infektionen durch Bakterien, Viren oder andere Mikroorganismen, familiären Ursachen und genetischen Faktoren, immunologischen Phänomenen, psychologischen Gründen und Traumata (Cleary et al. 2003, Hu und Schneidermann 1995, Karhulahti et al. 1990, Rönning 1994). Durch Zwillings-, Geschwister- und Familienstudien wird der Beweis für einen genetischen Zusammenhang gesucht. Wegen der Seltenheit der Krankheit basieren diese Studien, die einen genetischen Zusammenhang bestätigen, auf kleinen Patientenzahlen (Dressler 1998, Thomson und Donn 2002).

Die Qualität und Quantität der im Folgenden genannten Symptome werden weiterhin durch Diäten, Hormone und Stress modifiziert (Tanchyk 1994). Die betroffenen Gelenke zeigen als grundlegende Merkmale Entzündungen, Kontraktionen, knöcherne Schädigungen und ein verändertes Wachstum (Tanchyk 1994). Die Entzündungszeichen manifestieren sich in einer komplexen Immunantwort auf die initiierte Synovitis, die zu einem übermäßigen Wachstum der Synovialmembran und einer überschießenden Produktion von Gelenkflüssigkeit führen (Mericle et al. 1996). Die allgemeinen Entzündungszeichen - Dolor, Rubor, Calor, Tumor, Functio laesa - treten auf und bringen eine Bewegungseinschränkung mit sich. Dies führt zu

Kontraktionen der umgebenden Gewebe, die sich in Muskelsteife, -schwäche und einer Muskelermüdung äußern und oft mit einer Flexion des Muskels einhergehen. Eine chronische Synovitis bewirkt zudem die Freisetzung von Lysozymen. Es resultiert ein übermäßiges Wachstum der Synovialmembran und die Bildung eines Pannus (Svensson et al. 2001). Küsseler et al. sehen diese Pannusbildung als Initiation der degenerativen Phase (Küsseler et al. 1998). Durch die entzündete Synovia kommt es zur Destruktion des Gelenkknorpels. Danach folgt ein Einbruch in den subchondralen Markraum (Svensson et al. 2001). Es bilden sich Zysten. Erosionen und Destruktionen von Knochen, Kapseln, Ligamenten und Disci sind weitere Folgen. Schmerzen sind nicht immer vorhanden, deuten jedoch auf eine akute Erkrankung hin. Ein verändertes Wachstum ist bedingt durch eine Schädigung des Wachstumszentrums oder Entzündung des das Wachstum stimulierenden Muskels (Tanchyk 1994). Cohen et al. beobachten in mittleren Hand- und Fußgelenken, in Hüftgelenken sowie in der Halswirbelsäule Ankylosen, Subluxationen und Dislokationen aufgrund von Kondylusergüssen und Ligamentdestruktionen mit Muskelverkürzungen. Letztere liegen meistens in der Hüfte vor. Die Gelenke zeigen im Frühstadium Abflachungen und Entrundungen. Später können Epiphysenbrüche in den gewichtsbelasteten, unteren Gelenken auftreten. Seltener kommen Gelenkspaltverengungen und knöcherne Erosionen in späteren Stadien vor. Im Endstadium ist eine Fusion der Gelenkknochen zu beobachten (Cohen et al. 2000, Melchiorre et al. 2003). Als betroffene Gelenke nennen Cohen et al. inter- und metaphalange Gelenke, Handgelenke, Ellbogen, Knie, Sprung- und Fußgelenke, Wirbelsäule, Kiefergelenke und Hüftgelenke (Cohen et al. 2000). Neben der Arthritis können bei der JIA zudem verschiedene extraartikuläre Manifestationen wie Fieber, Müdigkeit und Abgeschlagenheit auftreten (Tanchyk 1994).

Die lokale Therapie einzelner Gelenke ist die intraartikuläre Steroidgabe (IAS). Hierbei wird mithilfe einer computertomographischen Bildgebung eine sterile Kanüle direkt in dem betroffenen Gelenk platziert. Die injizierten Corticosteroide gelangen so direkt an den Ort der Entzündung. Hier verhindern sie die Ansammlung neutrophiler Granulozyten und blockieren die Synthese weiterer Entzündungsmediatoren sowie die Freisetzung von Lysozymen. Eine IAS wird oft als Überbrückungstherapie verwendet, bis es zum Wirkungseintritt anderer Therapien kommt (Cleary et al.

2003).

Die Indikation für eine IAS gibt der Befund eines kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomogramms (MRT). Auf diesem lassen sich bereits frühe Entzündungszeichen ebenso wie knöcherne und weichteilbezogene Veränderungen nachweisen. Die Früherkennung spielt hierbei eine große Rolle, um irreversible Schäden zu verhindern (Ringold et al. 2008).

Nach erfolgter IAS wird in der Regel ein weiteres kontrastmittelverstärktes MRT durchgeführt, um Therapieerfolge oder -misserfolge festzustellen. Als im MRT sichtbare Erfolge gelten ein Rückgang der Synovitis, der sich durch ein geringeres Kontrastmittelenhancement nachweisen lässt, sowie nicht weiter fortgeschrittene knöcherne Destruktionen. Klinische Erfolge sind zudem eine Minderung der Schmerzsymptomatik und eine verbesserte Beweglichkeit (von Stechow und Rittmeister 2003).

Über die Effektivität einer IAS gibt es in der Literatur widersprüchliche Aussagen. In den 90er Jahren wurde eine zweifelhafte Wirksamkeit durch eine ungenaue Injektion diskutiert und auch 2006 kritisiert Arnold, dass es noch keine hinreichende Untersuchung von Effektivität, Sicherheit und Komplikationsrate gebe und man zudem den Wirkungsmechanismus der Steroide im Gelenk nicht kenne (Arnold 2006, Jones et al. 1993). Bloom et al. berichten ebenso von seltenen Nebenwirkungen wie lokale Infektionen, bezeichnen die IAS dennoch als eine fundierte Therapie der JIA (Bloom et al. 2010). Eine IAS führt schnell zu einer Remission, vermindert Schmerzen und führt zu vergrößerten Mundöffnungswerten (Cleary et al. 2003, Dent und Walker 1998, Ringold et al. 2008). Sie gilt zudem als praktikable, sichere und effektive Methode, eine Entzündung zu vermindern (Marti et al. 2008, Padeh und Passwell 1998, Verma et al. 2009).

Ziel dieser Arbeit ist es, die Erfolge einer intraartikulären Steroidgabe im Vergleich mit anderen Therapiemöglichkeiten zu bewerten.

1.2. Beschreibung der Erkrankung

1.2.1 Juvenile idiopathische Arthritis

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist ein Oberbegriff für die verschiedenen Formen der Arthritis unklarer Ätiologie, die vor dem 16. Lebensjahr auftreten und mindestens sechs Wochen andauern (Olson 2003, Szer et al. 2006, Thomson und Donn 2002, Twilt et al. 2004, Twilt et al. 2007, Twilt et al. 2008, Weiss und Ilowite 2005). Aus den beiden früheren Definitionen der juvenilen chronischen Arthritis (JCA) und der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) bildete die International League of Associations of Rheumatologists Taskforce (ILAR) in den Jahren 1994 bis 1997 eine neue Definition der „juvenilen idiopathischen Arthritis“. Der Unterschied der JCA und JRA lag begründet in der Krankheitsdauer sowie dem Ein- oder Ausschließen anderer Formen juveniler Arthritis (Cleary et al. 2003, Thomson und Donn 2002).

Die European League Against Rheumatism (EULAR) definierte die JCA als mindestens dreimonatige, arthritische Erkrankung, die vor dem 16. Lebensjahr auftritt. Eine Klassifikation in systemisch, pauciartikulär und polyartikulär erfolgte in den ersten sechs Monaten nach Auftreten. Eine ankylosierende Spondyloarthritis, eine inflammatorische Darmerkrankung und eine juvenile psoriatische Arthritis waren zusätzliche Klassifikationskriterien (Punzi et al. 1992, Thomson und Donn 2002).

Die American Rheumatism Association (ARA) beschrieb die JRA hingegen als eine sechswöchige arthritische Erkrankung vor dem 16. Lebensjahr, welche schon bei Auftreten klassifiziert wurde. Hierbei differenzierte die ARA ebenfalls in systemisch, pauciartikulär und polyartikulär. Eine ankylosierende Spondyloarthritis, eine inflammatorische Darmerkrankung und eine juvenile psoriatische Arthritis wurden aus der Klassifikation ausgeschlossen (Hu und Schneiderman 1995, Ince et al. 2000, Thomson und Donn 2002).

Die JIA ist nach Szer et al. eine Gelenkschwellung mit Limitation der Gelenkbewegungen, die mit Gelenkschmerz oder -empfindlichkeit einhergeht und länger als sechs Wochen anhält. Sie muss von einem Mediziner diagnostiziert werden und die Arthritis darf nicht auf einer anderen, bekannten Ursache basieren (Szer et al. 2006). Diese auszuschließenden Arthritiden sind rein viral oder traumatisch induzierte

Arthritis, akute Vaskulitissyndrome wie die Purpura Schoenlein-Henoch sowie das Kawasaki-Syndrom, die Lyme-Arthritis und andere Krankheiten mit einhergehenden Arthritiden wie eine Leukämie oder ein Neuroblastom (Olson 2003).

Die Inzidenz wird mit 0,8-22/100.000 Kindern unter 16 Jahren angegeben. Die veröffentlichten Angaben über die Prävalenz belegen mittelwertig je nach Autor und Differentialkriterium eine Häufigkeit zwischen 50 und 148/100.000 Kindern (Dressler 1998, Ellis et al. 2010, Hyrich et al. 2010, Manners und Bower 2002, Olson 2003, Ramanan et al. 2003, Sidiropoulou-Chatzigianni 2001, Svensson et al. 2000, Svensson et al. 2001, Tzaribachev et al. 2010, Weiss et al. 2008).

1.2.2 Klassifikation

Eine juvenile idiopathische Arthritis (JIA) wird klinisch und vor allem nach dem Ausschluss anderer Ursachen diagnostiziert. Sie wird in sieben Subtypen unterteilt. Zu diesen zählen der systemische, oligoartikuläre und polyartikuläre Typ, der weiter in Rheumafaktor-positiv und Rheumafaktor-negativ gegliedert wird. Des Weiteren zählen eine Psoriasisarthritis, eine Enthesitis-assoziierte Arthritis (HLA-B27 positiv) und andere Arthritiden, die den vorangehenden nicht zuzuordnen sind, zu den Subtypen (Cleary et al. 2003).

1.2.2.1 Systemischer Typ

Der systemische Typ als seltenster Subtyp (Olson 2003) schließt fünf bis zehn Prozent der JIA-Patienten ein (Hyrich et al. 2010, Szer et al. 2006). Vornehmlich sind Kinder zwischen zwei und acht Jahren betroffen, wobei es keine geschlechts-spezifischen Unterschiede gibt.

Charakteristisch für den systemischen Typ sind ein zwei Wochen lang anhaltendes Fieber, das wenigstens an drei aufeinanderfolgenden Tagen besteht, und zusätzliche entzündliche Veränderungen eines oder mehrerer Gelenke. Des Weiteren manifestieren sich ein lachsfarbener, erythematöser und unbeständiger Hautausschlag vergleichbar mit dem Köbner-Phänomen, eine generalisierte Lymphadenopathie, Leber- und Milzvergrößerung sowie eine Entzündung seröser Häute als Pleuritis, Perikarditis und Peritonitis. Zudem zeigen sich eine markante Leuko- und Thrombozytose, eine ausgeprägte hypochrome Anämie und eine Akute-Phase-Reaktion (Haines 2007, Nádia et al. 2009, Olson 2003).

Als Ausschlusskriterien gelten die Diagnosen einer Psoriasis auch bei Verwandten ersten Grades, eine ankylosierende Spondylitis und eine Enthesitis-assoziierte Arthritis. Des Weiteren zählen hierzu eine Sacroiliitis bei chronisch entzündlicher Darmentzündung sowie ein Reiter-Syndrom und eine akute anteriore Uveitis bei Verwandten ersten Grades. Ein zweifacher Rheumafaktornachweis in mindestens dreimonatigem Abstand ist ein zusätzliches Ausschlusskriterium. Jungen, die älter als sechs Jahre sind und bei denen eine HLA-B27 positive Arthritis diagnostiziert

wird, werden ebenso ausgeschlossen (Cohen et al. 2000, Davidson 2000, Olson 2003, Petty et al. 2001, Szer et al. 2006).

Als betroffene Gelenke werden die Halswirbelsäule, Handgelenke, Kniegelenke und die *Articulatio cricoarytenoidea* (Davidson 2000) genannt. Eine unilaterale Kiefergelenkbeteiligung wird bei 20-27% und ein bilateraler Befall bei 40-43% der Patienten beschrieben (Twilt et al. 2004, 2006, 2007, 2008). Ein zusätzliches Auftreten von Amyloidose, die zu einem Nierenversagen führen kann, konnte bei zehn Prozent der Patienten diagnostiziert werden. Diese Zahl scheint sich jedoch zukünftig zu vermindern (Davidson 2000). Eine weitere lebensbedrohliche Komplikation stellt das Makrophagenaktivierungssyndrom dar. Dieses kann ebenso wie die Amyloidose und Infektionen zum Tode führen (Szer et al. 2006). Anhand einer Serumuntersuchung erkennt man bei Betroffenen erhöhte Konzentrationen von Interleukin-1, Tumornekrosefaktor- α , und Interleukine-6, -8 und -12 (Mc Cann und Woo, 2007).

Der Krankheitsverlauf ist variabel (Davidson 2000). Zehn Jahre nach Auftreten wird eine Remission bei 37% der Patienten beschrieben (Mc Cann und Woo 2007, Olson 2003). Andere Autoren nennen 50% Remission und ein Abklingen der systemischen Symptome nach zwei bis fünf Jahren. Davidson differenziert monocyclische Verläufe mit vollständiger Remission nach wenigen Jahren, polycyclische Formen mit einem Aufflammen der systemischen Aktivität sowie einen Übergang zu einem persistierenden polyartikulären Typ (Davidson 2000). Zu letzterem zählen nach Szer et al. 55% der systemischen Patienten (Szer et al. 2006).

1.2.2.2 Oligoartikulärer Typ

Der oligoartikuläre Subtyp ist der zahlenmäßig größte Subtyp (Olson 2003) und wird zusätzlich in den persistierenden und den extendierenden Typ untergliedert. In beiden Fällen liegt ein Befall von einem bis vier entzündlich veränderten Gelenken vor, die binnen der ersten sechs Monate des Krankheitsverlaufs auftreten. Bei dem persistierenden Typ bleiben stets höchstens vier Gelenke betroffen, wohingegen der extendierende Typ durch einen Befall von fünf oder mehr Gelenken nach den ersten sechs Monaten gekennzeichnet ist. Letzterer ist charakterisiert durch einen höheren Anteil weiblicher Patienten (Davidson 2000, Olson 2003, Petty et al. 2001). Der

persistierende Subtyp macht 48% aller JIA-Patienten aus, der extendierende Subtyp umfasst lediglich vier Prozent (Hyrich et al. 2010).

Als Ausschlusskriterien gelten ein ärztlich diagnostizierter, systemischer Subtyp oder darauf hindeutende Zeichen sowie die beim systemischen Subtyp genannten Kriterien (Davidson 2000, Haines 2007, Petty et al. 2001).

Als betroffene Gelenke sind vornehmlich Knie- und Sprunggelenke zu nennen. Dieses kann zu Muskelatrophien an beiden Seiten der betroffenen Gelenke führen (Szer et al. 2006). Selten ist nach Davidson ein Befall von den kleinen Gelenken der Hand, Halswirbelsäule und der Kiefergelenke zu diagnostizieren (Davidson 2000). Twilt et al. hingegen beschreiben einen Kiefergelenkbefall beim persistierenden Typ in 24-29% unilateral und in sieben bis zehn Prozent bilateral sowie beim extendierenden Typ in 25-33% unilateral und in 12,5-16% bilateral (Twilt et al. 2007, 2008). 2004 gaben Twilt et al. höhere Werte an: für den persistierenden Subtyp 34% und für den extendierenden 75% Kiefergelenkbefall (Twilt et al. 2004). Auch Ronchezel et al. finden zu 25% und Sidiropoulou-Chatzigianni beschreibt bei 20% eine Entzündung der Kiefergelenke (Ronchezel et al. 1995, Sidiropoulou-Chatzigianni 2001).

Bis zu einem Drittel der Patienten mit oligoartikulärer JIA erkranken an einer Uveitis, die zu Erblindung führen kann. Dieses Risiko steigt bei Mädchen, die zusätzlich nachweislich positiv auf antinukleäre Antikörper (ANA) getestet sind, auf 55-95% (Davidson 2000, Dressler 1998, Olson 2003, Szer et al. 2006). Die Diagnose einer Uveitis kann im Umkehrschluss auf eine juvenile idiopathische Arthritis schließen lassen. Die Arthritisremission geht nicht zwingend mit einer Heilung der Uveitis einher.

Es werden Remissionsraten von 47% in zehn Jahren nach Auftreten der JIA angegeben (Mc Cann und Woo 2007, Olson 2003). Allerdings bestehen bei der Hälfte der Patienten mit persistierender oligoartikulärer JIA noch funktionelle Beeinträchtigungen (Szer et al. 2006). Nach Davidson zeigt sich häufig nach wenigen Jahren eine Remission, wobei bei einigen Patienten Entzündungszeichen noch nach mehreren Jahren auftreten. Er beschreibt zusätzlich eine gewisse Patientenzahl, die mit heftigen Gelenkdestruktionen in den polyartikulären Typ übergehen (Davidson 2000).

1.2.2.3 Polyartikulärer Typ

Ebenso wie bei dem oligoartikulären Typ gibt es auch für den polyartikulären Typ eine Gliederung in zwei Untergruppen. Beide sind durch den Befall von mehr als fünf Gelenken während der ersten sechs Krankheitsmonate charakterisiert. Das Vorhandensein des Rheumafaktors (Rf), der über Labortests nachgewiesen werden muss, entscheidet über die Zugehörigkeit zur jeweiligen Untergruppe (Olson 2003, Szer et al. 2006). Das Rf-Vorliegen wird in zwei oder mehreren Labortests in mindestens dreimonatigem Abstand überprüft (Cohen et al. 2000, Davidson 2000, Petty et al. 2001).

Zusätzlich gelten die beim systemischen Subtyp genannten Ausschlusskriterien (Haines 2007). Es müssen zudem ärztlich gesicherte Diagnosen oder Zeichen des systemischen und oligoartikulären JIA-Subtyps ausgeschlossen werden.

Generell findet man beim polyartikulären Typ einen eher symmetrischen Befall vor allem der kleinen Gelenke von Händen und Füßen, der Halswirbelsäule und der Kiefergelenke. Weiterhin finden sich Angaben über 71,4-75% Kiefergelenkbefall in der gesamten Gruppe des polyartikulären Typs (Ronchezel et al. 1995, Sidiropoulou-Chatzigianni 2001). Zudem tritt zu fünf Prozent eine Uveitis auf (Dressler 1998). Allgemein beschreiben Szer et al. in einer 26-jährigen Studie eine bei 47% der Patienten anhaltende Aktivität in allen polyartikulären Formen (Szer et al. 2006).

Rund fünf bis zehn Prozent der polyartikulären Patienten sind Rheumafaktor-positiv. Das entspricht drei Prozent aller JIA-Patienten (Hyrich et al. 2010). Hierbei handelt es sich zu 90% um Mädchen, die im Alter von neun bis zwölf Jahren erkranken. Der Gelenkbefall tritt bei vielen Gelenken symmetrisch auf. Zumeist sind die Handgelenke betroffen, aber auch Hüftgelenke werden beschrieben. Alle betroffenen Gelenke unterliegen frühen Erosionen, weswegen diese Patienten die höchste Inzidenz für einen Hüftersatz zeigen. Als kritisch einzustufen sind ebenso die Gefahr von Subluxationen (vor allem des atlantoaxialen Gelenks), neuromuskuläre Komplikationen durch Einklemmung peripherer Nerven, geringgradige Perikard- und Pleuraergüsse sowie das Osteoporoserisiko, das vom Entzündungsmaß und der jeweiligen Bewegungseinschränkung abhängt. Der Krankheitsverlauf ähnelt außerdem dem der rheumatoiden Arthritis Erwachsener und geht oft in diese Form über. Zusätzlich findet man subkutane Rheumaknoten (Davidson 2000, Szer 2006). Bei Rf-positiven Patienten fanden Twilt et al. zu 19-33% einen unilateralen und

keinen bilateralen Kiefergelenkbefall. Es handelte sich bei den untersuchten Pools allerdings um sehr kleine Patientenzahlen von sechs und acht Probanden (Twilt et al. 2004, 2007, 2008).

Eine Remission ist unwahrscheinlich. Sie wird in sechs Prozent der Fälle beschrieben (Mc Cann und Woo 2007, Olson 2003).

Rf-negative Patienten, mit 20% aller JIA-Patienten eine relativ große Gruppe (Hyrich et al. 2010), haben unterschiedliche Symptome und Laborergebnisse. Das Durchschnittsalter beträgt bei Krankheitsbeginn sechs bis sieben Jahre, Mädchen sind dabei dreimal häufiger betroffen als Jungen. ANA können in 20-40% der Fälle nachgewiesen werden. Es überwiegt die Anzahl der früh erkrankten Kinder und auch das Ausmaß der Symptome variiert stark. Es kann zu Wachstumsbeeinträchtigungen, Subluxationen und Dislokationen, Erosionen und Gelenkspaltverengungen kommen. Bei Rf-negativen Patienten zeigten 12,5-20% eine unilaterale und 28-32% eine bilaterale Kiefergelenkbeteiligung (Twilt et al. 2004, 2007, 2008).

Die Wahrscheinlichkeit einer Remission beträgt 23%. Sie findet zumeist bis zu fünf Jahre nach dem erstmaligen Auftreten statt (Davidson 2000, Mc Cann und Woo 2007, Olson 2003, Szer et al. 2006).

1.2.2.4 Enthesitis-assoziierte Arthritis

Sieben Prozent der JIA-Patienten haben sowohl arthritische Symptome als auch eine Enthesitis (Hyrich et al. 2010). Eine Enthesitis ist eine Entzündung der Ansatzstelle von Sehnen an Knochen. Es können auch statt der Enthesitis zwei der folgenden Kriterien zutreffen: vorhandene oder vergangene Schmerzen am Iliosakralgelenk und/oder entzündungsbedingte lumbosakrale Schmerzen, positiver HLA-B27-Nachweis, Arthritisbeginn bei Jungen ab sechs Jahren sowie eine akute anteriore Uveitis. Außerdem gilt als Kriterium das Vorhandensein der nachfolgenden Krankheiten bei dem Patienten oder eines Verwandten ersten Grades: eine akute anteriore Uveitis, eine ankylosierende Spondylitis, eine Arthritis mit Enthesitis, ein Reiter-Syndrom oder eine Entzündung des Becken-Wirbelsäulen-Überganges bei einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Als Ausschlusskriterien gelten eine Psoriasis beim Patienten oder Verwandten ersten Grades, ein zweimaliger Rheumafaktornachweis in mindestens dreimonatigem Abstand oder eine systemische

Arthritis (Cohen et al. 2000, Davidson 2000, Haines 2007, Petty et al. 2001, Szer et al. 2006).

Den größten Patientenanteil machen ältere Jungen aus. Zumeist betroffen sind die unteren Gliedmaßen inklusive der Hüftgelenke, mit zunehmendem Alter ist auch das Axialgelenk betroffen. Eine Sacroilitis tritt in 35% der Fälle auf. Außer mäßigem Fieber, Gewichtsverlust und Müdigkeit lassen sich keine systemischen Symptome erkennen. Mit einer Häufigkeit von zehn bis fünfzehn Prozent tritt eine unilaterale Uveitis mit geröteten, schmerzhaften Augen und Photophobie auf (Davidson 2000, Petty et al. 2001, Szer et al. 2006). Twilt beschreibt einen seltenen Kiefergelenkbefall, der ausschließlich unilateral bei 14-16% der Patienten auftritt. Der überwiegende Teil ist hierbei von polyartikulärem Gelenkbefall betroffen. Wiederum stand nur ein kleines Patientengut zur Verfügung (Twilt et al. 2004, 2006, 2007, 2008).

Eine Remission tritt in 44% der Fälle ein (Flatø et al. 2006).

1.2.2.5 Psoriasisarthritis

Zwei bis fünfzehn Prozent aller JIA-Patienten fallen unter den Subtyp der Psoriasisarthritis (Hyrich et al. 2010, Szer et al. 2006). Es liegen sowohl eine Arthritis als auch eine Psoriasis oder mindestens zwei der folgenden Symptome vor: eine Daktylitis, eine Entzündung eines gesamten Fingers oder Zehs, Nagelstippelung oder Onychosis, eine Nagelablösung, oder eine Psoriasis bei einem Verwandten ersten Grades. Als Differentialdiagnose zum oligo- oder polyartikulärem Typ gelten ein Auftreten nach dem sechsten Lebensjahr und ein arthritischer Befall des Fußes und der Zehen innerhalb der ersten sechs Monate nach Beginn der Erkrankung (Flatø et al. 2006). Ausgeschlossen werden müssen die beim systemischen Subtyp genannten Kriterien sowie das Vorliegen oder Zeichen einer systemischen, oligoartikulären oder polyartikulären JIA (Cohen et al. 2000, Davidson 2000, Haines 2007, Petty et al. 2001, Szer et al. 2006).

Man findet eine unterschiedliche Anzahl betroffener Gelenke, die variabel ausgeprägte Entzündungszeichen zeigen. Am häufigsten sind die Kniegelenke betroffen. Es folgen Gelenke der Hände und Füße und das Sprunggelenk. In 33-67% der Fälle geht die Arthritis der Psoriasis voraus. Dies ist bei Erwachsenen umgekehrt der Fall. Eine posteriore Uveitis tritt bei 20% der Patienten auf, oft bilateral und

asymptomatisch (Davidson 2000, Szer et al. 2006). Der uni- und bilaterale Befall der Kiefergelenke wird mit 33-50% beschrieben (Twilt et al. 2004, 2006, 2007, 2008). Das Haupterkrankungsalter liegt bei sechs Jahren. Mädchen sind doppelt so häufig betroffen wie Jungen. Nach sieben Jahren konnten Szer et al. bei 40% persistierende Entzündungen nachweisen, die Mehrheit der Patienten wandelte sich in den polyartikulären Typ und acht Prozent waren schwer funktionell eingeschränkt (Szer et al. 2006).

1.2.2.6 Andere Arthritiden

Die restlichen vier Prozent anderer Arthritiden (Hyrich et al. 2010), die nicht eindeutig einem Subtyp zugeordnet werden können oder in mehrere Kategorien passen, müssen zunächst unter keinem Subtyp eingeordnet werden, bis die JIA-Subtypen erweitert werden (Cohen et al. 2000, Haines 2007). In dieser Gruppe sind 33-50% der Kiefergelenke beteiligt. Sind bei den Patienten dieser Gruppe insgesamt mehr als fünf Gelenke betroffen, so findet man einen hundertprozentigen Befall der Kiefergelenke (Twilt et al. 2004, 2007).

1.3 Wachstumsveränderungen

Die bei der juvenilen idiopathischen Arthritis auftretenden Wachstumsveränderungen lassen sich in lokale und systemische Veränderungen aufteilen.

1.3.1 Lokale Wachstumsveränderungen

Lokale Wachstumsveränderungen treten zu 30% beim polyartikulären, zu 40% beim systemischen und zu 50% beim oligoartikulären Subtyp auf. Die Auswirkungen betreffen den Blutkreislauf, führen zu Muskelspasmen, zu Sehnen- und Kapselkontrakturen oder -rupturen sowie zu durch Synovitis erodierte Gelenke und Subluxationen (Kjellberg 1998, Tanchyk 1994). Man findet zusätzlich kortikale Erosionen, Epiphysenresorptionen und -zersplitterungen, Gelenkspaltverengungen, subchondrale Zysten und zystische Schleimbeutelhernien (Cohen et al. 2000).

Je nach Lokalisation und Alter bei Auftreten der Erkrankung führt dies zu unterschiedlichen Ausprägungen der Wachstumsveränderungen. Ist bei Krankheitsbeginn vor dem vierten Lebensjahr z. B. das Kniegelenk betroffen, führt dies zu einer Wachstumsbeschleunigung und äußert sich in einem ipsilateral verlängerten Bein. Bei einem Beginn nach dem neunten Lebensjahr resultiert ein verfrühter Epiphysenschluss, was wiederum eine ipsilaterale Beinverkürzung zur Folge hätte. Ebenso betroffen sind Handgelenke, Hüftgelenke und die Halswirbelsäule. Hier findet man Bandscheibenverengungen und Knochenankylosen (Cohen et al. 2000). Des Weiteren finden Cohen et al. vergrößerte Epiphysen, die durch eine Hyperämie bei frühem Erkrankungsbeginn begründet sind (Cohen et al. 2000).

Bei Kiefergelenken gelten diese Veränderungen nicht. Man findet hier bei betroffenen Gelenken Erosionen, Abflachungen des Kondylus und der Eminentia articularis sowie Mobilitätseinschränkungen (Larheim et al. 1981, Svensson et al. 2000, Syrjänen 1985). Eine Entzündung des Kiefergelenks kann zu einer mandibulären Hypoplasie führen. Bei einseitigem Befall ist dies klinisch in einem ipsilateral abgewichenen Kinn zu erkennen. Ein bilateraler Befall wird erkennbar an einem typischen „Vogelgesicht“ des Patienten im Profil (Müller et al. 2009, Rönning et al. 1994, Sarainen 1970, Tanchyk 1994, Twilt et al. 2004, Weiss et al. 2008).

Die durch Schmerzen verursachte Schonhaltung und ein Nichtgebrauch führen zusätzlich zu einem verminderten Wachstum.

Der durch Schonhaltung verursachten Wachstumshemmung kann jedoch durch geeignete Physiotherapie und kieferorthopädische Maßnahmen entgegengewirkt werden (Davidson 2000, Gönner-Özkan et al. 2010, Long und Rouster-Stevens 2010, Olson 2003, Tzaribachev et al. 2010).

1.3.2 Systemische Wachstumsveränderungen

Systemische Wachstumsveränderungen können sich in einem verminderten skelettalen Wachstum aufgrund einer verringerten Interleukin-1 Konzentration bei den Patienten äußern (Dressler 1998). Sie sind dabei abhängig von Ausmaß und Dauer der Krankheit. Eine Corticoidtherapie führt dabei zusätzlich zu den zuvor genannten Wachstumshemmungen zu einem verminderten Längenwachstum, verzögert jedoch nicht die generelle Knochenreifung. Zusätzlich können eine verminderte Kalorien- und Vitaminaufnahme das Längenwachstum hemmen. Die Gabe von Wachstumshormonen kann das Wachstum jedoch stimulieren.

Generell kann man radiologische Veränderungen wie Weichteilschwellung um die betroffenen Gelenke, juxtaartikuläre Osteopenie, neue Knochenformungen, bauchige Epiphysen, Gelenkspaltverengungen, im fortgeschrittenen Stadium und bei älteren Patienten auch Erosionen finden. Es werden ebenso eine verringerte Wachstumsgeschwindigkeit und Knochenankylosen von Hand- und Fußwurzelknochen beschrieben (Cohen et al. 2000).

1.4 Kiefergelenkbeteiligung

Angaben über eine Kiefergelenkbeteiligung variieren stark. Sie liegen zwischen 17-87%. Die Mehrheit der Autoren gibt eine Beteiligung des Kiefergelenks von 45-65% an (Arabshahi und Cron 2006, Biliau et al. 2007, Forsberg et al. 1988, Grees und Anders 2005, Hu und Schneiderman 1995, Karhulahti et al. 1990, Kjellberg et al. 1995, Küseler et al. 1998, Larheim et al. 1982, Müller et al. 2009, Olson et al. 1991, Parra et al. 2010, Pedersen et al. 1995, Pedersen et al. 2001, Ringold et al. 2008, Ringold und Cron 2009, Rönning et al. 1974, Rönning et al. 1994, Rönning und Väliäho 1981, Ronchezet et al. 1995, Seymour et al. 1975, Sidiropoulou-Chatzigianni 2001, Stabrun et al. 1989, Svensson et al. 2001, Syrjänen 1985, Tanchyk 1994, Taylor et al. 1993, Twilt et al. 2004, Twilt et al. 2006, Twilt et al. 2007, Tzaribachev et al. 2010, Weiss et al. 2008, Wenneberg et al. 1995).

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied wird bei mehreren Autoren deutlich. Es werden Verhältnisse von Mädchen:Jungen mit 3:1, 3:2 und sogar 4:1 genannt (Hu und Schneiderman 1995, Karhulahti et al. 1990, Larheim et al. 1981, Pedersen et al. 2001, Rönning et al. 1974). 26% der Patienten haben wenigstens ein Symptom im Bereich des mastikatorischen Systems. Hierzu zählen vor allem Kiefergelenkgeräusche, Retrognathie, Unterkieferasymmetrie, Empfindlichkeit der Kiefergelenke und Kaumuskeln sowie Krepitus (Svensson et al. 2000).

Eine Kiefergelenkbeteiligung äußert sich in klinischen Symptomen wie einer eingeschränkten Mundöffnung, Kaumuskelempfindlichkeit, Kiefergelenkempfindlichkeit, Schmerzen bei Protrusion und Laterotrusion und Krepitus. Klinische Anzeichen sind ebenso Rötung und Druckdolenz sowie eine ipsilaterale Deviation bei Mundöffnung. Diese führen zu Restriktionen und Inaktivitätsatrophien. Das Kiefergelenk wird aufgrund der oftmals vorliegenden Symptomlosigkeit zu selten korrekt diagnostiziert (Arabshahi und Cron 2006).

Es besteht ein antiproportionaler Zusammenhang zwischen Grad der Kiefergelenkläsion und Ausmaß der Kondylendimension (Hu und Schneiderman 1995). Pathologische Veränderungen wie vollständig zerstörte Gelenkflächen mit freiliegender Spongiosa oder mit einer Weichgewebsbedeckung durchsetzte freiliegende Knochen variieren stark im Ausprägungsgrad (Svensson et al. 2001).

Den nachfolgenden Symptomen liegen mehrere Ursachen zugrunde. Hierzu zählen der direkte Befall des Kondylus, die reduzierte Funktion aufgrund von Schmerzen oder verringertem Muskeltonus, die veränderte Kopfhaltung und die Effekte der Corticosteroidtherapie (Rönning et al. 1994). Auch JIA-Patienten ohne radiologisch sichtbare Kiefergelenkbeteiligung weisen kürzere Unterkiefer als gesunde Kinder auf. Als Gründe dafür werden Medikamente oder eine Entzündung diskutiert (Küseler et al. 1998).

Cohen et al. postulieren, dass eine Kiefergelenkbeteiligung zu einer Mikrognathie wegen eines verminderten oder ausbleibenden Wachstums führt (Cohen et al. 2000). Die Mikrognathie in Verbindung mit Aplasie oder Hypoplasie des Kondylus ist auch nach Sarainen zugehörig zur JIA, in einigen Fällen ist diese jedoch auch kongenital verursacht (Sairanen 1970).

Die Kondylarregion wird als Wachstumszentrum angesehen, welches besonders das Ramushöhenwachstum beeinflusst (Pedersen et al. 1995, Sairanen 1970, Singer et al. 2006, Stoustrup et al. 2008). Jedoch bestimmt nicht das Kiefergelenk alleine das Wachstum des Unterkiefers (Sairanen und Helminen-Pakkala 1966). Dennoch beinhaltet eine Kiefergelenkbeteiligung ein hohes Risiko für Wachstumsbeeinträchtigungen (Müller et al. 2009, Tanchyk 1994, Twilt et al. 2004, Weiss et al. 2008).

Es liegen signifikant mehr retrognathe und kürzere Unterkiefer bei JIA-Patienten vor. Dies ist beim polyartikulären Typ stets stärker ausgeprägt als beim oligoartikulären. Ramushöhe und Corpuslänge sind jeweils bei Mädchen stärker verkürzt als bei Jungen, auch ein ausgeprägtes vertikales Wachstum tritt häufiger bei Mädchen auf (Grees und Anders 2005, Larheim und Haanæs 1981, Mericle et al. 1996, Sidiropoulou-Chatzigiani 2001, Svensson et al. 2001). Auch Stabrun findet verkürzte und schmalere Unterkiefer mit vermindertem Inklinationwinkel des Unterkiefers. Hierbei beschreibt sie eine Dominanz der rechten Seite (Stabrun 1985). Es resultiert eine verminderte Gesichtshöhe, ein sogenanntes „Vogelgesicht“ (Larheim und Haanæs 1981, Rönning et al. 1994), und bei unterschiedlich ausgeprägtem rechts- und linksseitigen Befall entstehen Gesichtsasymmetrien (Müller et al. 2009). Der Unterkiefer ist des Weiteren oft gekennzeichnet durch eine Posteriorrotation, außerdem durch eine vergrößerte Inklination der Unterkieferinzisivi und einem daraus resultierenden verkleinerten Interinzisalwinkel. Zudem findet man in der

Gonionregion eine zusätzliche Knochenapposition (Rönning et al. 1994, Sidiropoulou-Chatzianni 2001).

Bei einseitigem Befall liegt in der Regel eine ipsilaterale Deviation bei Mundöffnung vor (Karhulahti et al. 1990).

Eine Hyperaktivität der Depressoren ist nach Seymour et al. ein Ausgleichsversuch zur Verhinderung einer Ankylose (Seymour et al. 1975).

Als Okklusionsstörungen liegen Kreuzbisse, gnathische Mittellinienverschiebungen, eine vergrößerte sagittale Stufe und bei 3-17% ein frontal offener Biss vor. Dabei weisen 80% der JIA-Patienten mit offenem Biss Kiefergelenkläsionen auf. Eine Distalokklusion (33% bilateral, 19% unilateral) wird ebenso benannt (Forsberg et al. 1988, Karhulahti et al. 1990, Larheim und Haanæs 1981, Rönning et al. 1994, Svensson et al. 2000, Wenneberg et al. 1995).

Ist eine Gelenkasymmetrie oder Retrognathie sichtbar, hat sich nach Müller et al. ein bereits irreversibler Kondylusdefekt etabliert (Müller et al. 2009). Daran anschließend postulieren auch Ronchezel et al., dass die frühe bildgebende Untersuchung in der Diagnose leichter Kiefergelenkläsionen eine wichtige Rolle spielt, insbesondere da die betroffenen Patienten zumeist asymptomatisch sind (Ronchezel et al. 1995).

In Inaktivitätsphasen kann das Kiefergelenk wieder durch normale Funktion und Wachstum geprägt sein (Twilt et al. 2008).

1.5 Diagnostik

1.5.1 Klinische Diagnostik

Die klinische Diagnostik ist der erste Bestandteil zur Bestätigung einer juvenilen idiopathischen Arthritis, da keine verlässlichen Laborparameter zur Diagnose existieren.

Die wichtigsten Aspekte der klinischen Diagnostik sind eine umfassende Patientenanamnese und eine klinische Untersuchung. Als Kardinalsymptome gelten Morgensteifigkeit oder Gelenkschmerzen am Morgen, die wenigstens fünfzehn Minuten anhalten und sich im Laufe des Tages vermindern. Bei Kindern ist es wichtig, Eltern und Familienmitglieder zu befragen, die das Kind bei alltäglichen Aktivitäten und Bewegungen beobachten. Hierzu zählen neben auffälligem Gehen, Laufen und Treppen steigen auch verminderte Lust zu Spielen oder neuerdings erforderliche Hilfe beim Ankleiden, Essen oder Toilettengang (Wallace 2006).

Des Weiteren müssen alle Gelenke auf Schwellungen, eingeschränkte Beweglichkeit, Schmerzen, verminderte Kraft und Muskelatrophie untersucht werden. Auch ungewöhnlich aussehende Pupillen, Hautausschläge, Lymphadenopathien, Organvergrößerungen und mögliche Pleuritis und Perikarditis müssen ausgeschlossen oder bemerkt werden (Wallace 2006).

Die Untersuchung speziell des Kiefergelenks stellt sich als schwierig dar, da es hinter dem Jochbein liegt und damit nicht direkt zu betrachten ist (Tzaribachev et al. 2010). Eine verminderte oder asymmetrische Mundöffnung, Gelenkgeräusche oder Krepitus, Druckdolenz und eine nicht vorhandene Translation der Kondylen bei Mundöffnung gelten als wichtiger spezifischer, aber nicht sensitiver Hinweis auf eine Kiefergelenkbeteiligung. Für die eindeutige Diagnose reicht die klinische Untersuchung zumeist jedoch nicht aus. Als das objektivste Diagnosemittel wird auf die bildgebende Diagnostik, vor allem mittels Magnetresonanztomographie (MRT), verwiesen (Arabshahi und Cron 2006, Ringold et al. 2008, Tzaribachev et al. 2010).

1.5.2 Bildgebende Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik ist ein notwendiges Mittel zur Darstellung von inneren Veränderungen des Kondylus und der umgebenden Weichgewebe, da Veränderungen des Kiefergelenks klinisch nicht hinreichend erkannt werden können (Larheim 2005, Larheim et al. 1981). Hierzu war jahrelang die Arthrographie das Mittel der Wahl (Katzberg 1989). Heutzutage spielen die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) die übergeordnete Rolle und werden ausschließlich verwendet (Grees und Anders 2005). Auch Ultraschalluntersuchungen spielen eine wichtige, aber umstrittene Rolle in der Diagnostik (Argyropoulou et al. 2002, Melchiorre et al. 2003, Müller et al. 2009, Weiss et al. 2008). Es sollte jedoch stets bedacht werden, dass es mit jeder Methode schwierig ist, ein sich im Wachstum befindliches Gelenk auf Unregelmäßigkeiten zu untersuchen (Malattia et al. 2008). Der Erfolg einer Therapie hängt maßgeblich mit einer frühen Erkennung und Therapieeinleitung zusammen, sodass eine bildgebende Diagnostik indiziert ist (Stoustrup et al. 2008).

1.5.2.1 Panoramaröntgenschichtaufnahme

Bei der Panoramaröntgenschichtaufnahme (PSA) wird ein transkraniales Bild erzeugt, das lediglich die knöchernen Strukturen und das laterale Drittel von Kondylus, Gelenkspalt und Os temporale zeigt. Es wird außerdem keine Information über die Lage des Discus gegeben (Yulich et al. 1987). Die Möglichkeit des Erkennens einer entzündlichen Arthritis, angeborener Abnormalitäten und post-traumatischer Deformitäten durch Tumoren oder Infektionen besteht jedoch. Es werden nur späte und damit meist irreversible Schäden erkannt. Die PSA ist also nicht sensitiv genug für die frühzeitige Erkennung und pathologische Befunde werden oftmals unterschätzt (Malattia et al. 2008, Senac et al. 1988, Wenneberg et al. 1995). Eine periartikuläre Osteopenie wird erst ab einem Mineralverlust von 30-50% sichtbar (Graham et al. 1997). Taylor et al. beklagen zudem Überlagerungen als Interpretationshürde (Taylor et al. 1993).

Twilt et al. empfehlen die PSA jedoch als eine standardmäßig anzuwendende Untersuchung für alle Patienten, auch wenn noch kein Kiefergelenkbefall nachgewiesen wurde, um eine etwaige Veränderung schnell zu erkennen (Twilt et al. 2004).

Es werden fünf bis zehn Prozent positive Ergebnisse bei symptomatischen Kiefergelenkläsionen wie degenerativen Gelenkveränderungen, limitierten Translationen der Kondylen oder Sklerosierungen innerhalb der Gelenkfossa beschrieben (Helms und Kaplan 1989, Katzberg 1989). Auch nach Grees und Anders ist mit einer PSA bereits eine Gelenkarthritis sichtbar, die jedoch durch weitergehende bildgebende Verfahren abgeklärt werden sollte (Grees und Anders 2005).

Ronchezet et al. differenzierten drei Stärken von Kiefergelenkläsionen, die radiologisch diagnostizierbar sind. Die leichte Läsion ist charakterisiert durch superfizielle Erosionen des mandibulären Kondylus und/oder eine Kavität mit oder ohne leichte Veränderungen von Kondylus- oder Kavitätenform. Bei einer moderaten Läsion zeigen sich oberflächliche Erosionen des mandibulären Kondylus und/oder eine Kavität mit Abflachung des mandibulären Kondylus oder der Kavität. Schwere Läsionen sind gekennzeichnet durch subchondrale Zysten im mandibulären Kondylus und in der Kavität mit Abflachung des Kondylus oder der Kavität. Als Erosion wird eine oberflächliche Irregularität der knöchernen Begrenzung beschrieben. Tiefe knöcherne Erosion hingegen weisen auf subchondrale Zysten hin (Ronchezet et al. 1995).

1.5.2.2 Arthrographie

Die Arthrographie wurde vor allem in den 1980er Jahre zur Diagnostik gewählt. Es werden drei Millimeter breite, sagittale Bilder bei geschlossenem und maximal geöffnetem Mund erstellt. Durch das invasive Verfahren, bei dem ein Kontrastmittel injiziert wird, lassen sich die Gelenkbewegungen und -morphologie sowie die Lage des Discus darstellen.

Katzberg sieht die exakte Darstellung der anatomischen Relationen von Discus und Knochenstrukturen, die Möglichkeit, funktionelle Bewegungen aufzuzeichnen, sowie die für Erfahrene einfache und relativ kostengünstige Durchführbarkeit als Vorteile. Nachteilig seien hingegen die Strahlenbelastung, der invasive Eingriff, der durch gut geschultes Personal durchzuführen ist, die im Gegensatz zur Magnetresonanz-

tomographie weniger präzise Darstellung der Anatomie sowie die nur indirekt darstellbaren Weichgewebe.

Die Arthrographie wird als präziser als eine PSA beschrieben, ist jedoch stets ein invasiver Eingriff (Helms und Kaplan 1989, Katzberg 1989).

1.5.2.3 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) hat eine geringere Strahlenbelastung als die Arthrographie und ermöglicht die Befundung von verlagerten Disci und knöchernen Strukturen. Es werden axiale und sagittale Bilder bei offenem und geschlossenem Mund gefertigt, die 1,5 oder 2 Millimeter breit sind. Im Vergleich zu konventionellen Röntgenaufnahmen wie der PSA liefert das CT eine hohe Detailgenauigkeit. Gelenkbewegungen können jedoch nicht aufgezeichnet werden (Grees und Anders 2005, Helms und Kaplan 1989, Katzberg 1989). Zur Diagnose von Destruktionen und Deformationen sowie Osteophyten und subchondralen Zysten ist das CT sehr geeignet (Hu und Schneiderman 1995, Larheim et al. 1990), zur Darstellung von Discus und Weichgewebe wird das CT als ein nicht zweckdienliches Hilfsmittel beschrieben (Melchiorre et al. 2003, Taylor et al. 1993).

1.5.2.4 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) basiert auf starken Magnetfeldern sowie elektromagnetischen Wechselfeldern, mit denen bestimmte Atomkerne, vor allem Protonen, im Körper derart angeregt werden, dass ihre Resonanz Aufschluss über die Organbeschaffenheit gibt. Der Bildkontrast wird durch den unterschiedlichen Gehalt an Protonen in den untersuchten Geweben erreicht. Die MRT liefert detaillierte Bilder, die Weichgewebe, ebenso wie knöcherne Strukturen, Zysten und Tumorgewebe beurteilen differenzieren lassen, ohne potenziell schädigende Strahlung. Es wird eine signifikant höhere Genauigkeit beschrieben, knöcherne Erosionen mittels MRT nachzuweisen als mit konventionellen Röntgenaufnahmen (Larheim et al. 1990, Malattia et al. 2008, Westesson 1993). Als nachteilig ist eine relativ lange Aufnahmezeit mit unangenehmer Lautstärke zu nennen, ebenso die

relativ kostenintensive Untersuchung sowie die Kontraindikation, Patienten mit Herzschrittmachern zu untersuchen (Graham et al. 1997).

Durch die Verwendung von geeigneten Kontrastmitteln wird die Bildschärfe zusätzlich verstärkt. Damit bietet die MRT einen höheren Gewebekontrast und eine gute Beurteilbarkeit eines „internal derangement“. Dies bezeichnet eine abnorme räumliche Beziehung zwischen Gelenkkopf, Discus und Fossa articularis (Grees und Anders 2005). Außerdem können Pannus und Gelenkergüsse bewertet werden (Melchiorre et al. 2003). In älteren Artikeln wird eine schlechte Beurteilbarkeit eines Pannus beschrieben (Larheim et al. 1991). Die MRT dient ebenso der Differenzierung, ob eine verstärkte Synoviaproliferation besteht und somit von einer Arthritis ausgegangen werden kann (Larheim 2005, Yulish et al. 1987).

Die MRT wird als „Goldstandard“ für Kiefergelenkuntersuchungen bei Verdacht auf eine arthritische Erkrankung bezeichnet und soll die beste Korrelation zum klinischen Befund zeigen (Müller et al. 2009, Weiss et al. 2008, Westesson 1993). Auch Küseler et al. bestätigen eine zuverlässige Erfassung früher entzündlicher Veränderungen mittels MRT. Die Diagnose eines Pannus sehen sie als Indikator für einen frühen Kiefergelenkbefall (Küseler et al. 1998).

Des Weiteren ermöglicht die MRT die Überwachung von intraartikulären Steroidgaben, die bei präziser Injektion eine höhere Remissionsrate ergeben (Dressler 1998).

1.5.2.5 Ultraschall

Eine Ultraschalluntersuchung (US) erlaubt die Beurteilung aller Komponenten des Kiefergelenks. Der Gelenkkopf, die Fossa articularis, der Discus, die Gelenkkapsel, die Ligamente und auch die Sehnenansätze können befundet werden (Melchiorre et al. 2003). Müller et al. beschreiben sie allerdings als am wenigsten brauchbare Methode zum Ausschluss einer aktiven Arthritis im Kiefergelenk. Sie ermöglicht jedoch, späte Zeichen einer Kiefergelenkarthritis wie Destruktion und Discusverlagerung äußerst zuverlässig zu erkennen (Müller et al. 2009).

Eine sonographische Untersuchung ist im Vergleich zum MRT schneller, preisgünstiger und noninvasiv, wenn sie von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt wird (Emshoff et al. 1997, Parra et al. 2010, Weiss et al. 2008). Die Nachweisbarkeit

knöcherner Destruktionen entspricht der des konventionellen Röntgenbildes, daher wird empfohlen, die US häufiger anzuwenden (Malattia et al. 2008).

1.6 Intraartikuläre Steroidgabe

Die intraartikuläre Steroidgabe (IAS) gilt als eine Behandlungsoption für Patienten mit aktiver Arthritis in wenigen Gelenken und führt nach Cleary et al. zu einem schnellen Rückgang der Synovitis nach gescheiterter Therapie mit nicht-steroidalen, anti-inflammatorischen Medikamenten (NSAID) (Cleary et al. 2003, Haines 2007). Dent und Walker schreiben, dass eine intraartikuläre Gabe von langlebigen, unlöslichen Corticosteroiden zu einem schnellen Rückgang aktiver Arthritis in nahezu allen Gelenken führt (Dent und Walker 1998). 1 mg Triamcinolone Hexacetonide (TH)/kg Körpergewicht wird als Medikament und Dosierung der Wahl genannt (Cleary et al. 2003, Haines 2007, McCann und Woo 2007). Dennoch wird diskutiert, welches Steroid zu injizieren ist. TH hat die besten Referenzen und wird von vielen Autoren empfohlen (Bloom et al. 2010, Cleary et al. 2003, Zulian et al. 2003). Triamcinolone Acetonide (TA) ist schwächer, wirkt aber dennoch entzündungslindernd. Die Tatsache, dass TH nur in wenigen Ländern der Welt zur Verfügung steht, macht TA zu einer wichtigen Alternative (Ünsal und Makay 2008).

Die IAS wird vor allem beim oligoartikulären Subtyp angewendet, bei polyartikulärem Befall werden aufgrund der Vielzahl an betroffenen Gelenken zumeist systemische Steroide bevorzugt (Cleary et al. 2003, Dent und Walker 1998).

Die Remission ist abhängig vom Subtyp, der injizierten Dosis, der Technik und Qualität der Injektion, der Krankheitsdauer und dem Alter des Patienten (Dent und Walker 1998, Jones et al. 1993). Die Angaben über die Effekte und Remissionszeiten sind sehr variabel (Marti et al. 2008, Jones et al. 1993). Nach Olson erwirkte eine IAS bei 60% der Patienten eine Entzündungsunterdrückung für sechs Monate, bei 45% für zwölf Monate. Padeh und Passwell beschrieben eine vollständige Remission in 82% der Fälle binnen sechs Monaten nach Injektion von TH. Bei den übrigen 18% war nach sechs Monaten eine weitere IAS indiziert. Die IAS ist demnach eine sichere und effektive Therapie, auch bei Korrektur von Gelenkkontrakturen und Deformitäten. Erwartete Gefahren wie Knorpelzerstörung, Bakterieninfektion und fehlende Wirkung konnten nicht bestätigt werden (Dent und Walker 1998, Padeh und Passwell 1998).

Als mögliche, selten auftretende Nebenwirkungen werden lokale Hautatrophie und Minderpigmentation, intra- oder periartikuläre Kalzifikationen oder avasculäre

Nekrosen berichtet, die jedoch reversibel waren. Die Inzidenz einer subkutanen Atrophie liegt nach Cleary et al. bei 8,3% und ist bei gewissenhafter Injektion jedoch vermeidbar. Eine systemische Absorption wird erst bei einer Injektion von mehr als zehn Gelenken relevant (Cleary et al. 2003).

Zur Frage des günstigsten Zeitpunktes für eine IAS berichten Stoustrup et al., dass Injektionen stets vor einer irreversiblen Destruktion durchgeführt werden sollten, um eine Wachstumsreduktion zu vermeiden. Sie wiesen jedoch in einem Tierversuch auch ein nach IAS wesentlich stärker vermindertes Wachstum nach als bei nicht behandelter Arthritis (Stoustrup et al. 2008). Dieses durch IAS induzierte, verminderte Wachstum tritt nach Tzaribachev et al. bei Kindern allerdings nicht auf. Es konnten nach einer IAS sogar verbesserte Funktionen gefunden werden (Tzaribachev et al. 2010).

Bei jüngeren Kindern und bei der Injektion mehrerer Gelenke in einer Behandlung wird die Durchführung einer IAS unter Vollnarkose empfohlen. Alternativ wird subkutan injiziertes Lidocain verwendet (Marti et al. 2008, Weiss et al. 2010).

Kontraindikationen für eine IAS sind ein Verdacht auf Gelenkinfektionen und Bakteriämien, Frakturen sowie tumoröse Erkrankungen und Hautverletzungen im Bereich der Injektionsstelle. Auch Gelenkinstabilitäten, eine Antikoagulationstherapie, Diabetes mellitus und eine mehrmalige ineffektive IAS trotz korrekter Durchführungen stellen Kontraindikationen dar (von Stechow und Rittmeister 2003).

Eine IAS sollte nach einer Woche zur Remission der Synovitis führen, anderenfalls ist eine Wiederholung erforderlich (Wallace 2006).

1.7 Therapie

Das Ziel der Therapie ist eine Remission der JIA mit all ihren Symptomen, d.h. es können weder eine aktive Arthritis, noch Fieber oder Hautausschlag, keine Milzschwellungen und Lymphadenopathien und keine aktive Uveitis diagnostiziert werden. Zur Kontrolle der Arthritis der betroffenen Gelenke werden bildgebende Untersuchungen benötigt, die alle sechs bis zwölf Monate wiederholt werden sollten (Wallace 2006). Ein weiteres Augenmerk sollte auf die psychosozialen Effekte der JIA auf den Patienten und dessen Familie gelegt werden (Davidson 2000).

1.7.1 Stufentherapie

Eine medikamentöse Therapie wird gewählt, um die Entzündungen zu unterdrücken und Gelenkzerstörungen zu vermeiden. Nach einem international anerkannten Stufenplan sind nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente (NSAID) die häufigsten Medikamente und zählen zu der ersten Stufe. Sie sind das Mittel der ersten Wahl bei den meisten Patienten (Davidson 2000, Olson 2003). Zu der zweiten Stufe gehören die intraartikuläre Steroidgaben. „Disease modifying antirheumatic drugs“ (DMARD) sind Basistherapeutika der dritten Stufe. Hierzu zählt das Methotrexat. Eine vierte Stufe besteht aus den TNF- α -Blockern, wie Etanercept.

1.7.1.1 NSAID

NSAID hemmen Cyclooxygenasen aus dem Arachidonsäuremetabolismus und damit die Prostaglandinsynthese (Haines 2007). Sie wirken analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch.

Nach einem Monat sollte verminderte Morgensteifigkeit, vermehrte und verbesserte Aktivität der arthritischen Gelenke die Wirksamkeit bestätigt werden. Ebenso soll sich nach drei bis vier Monaten eine Remission der Synovitis einstellen. Ist dies erreicht, so sollte die NSAID-Therapie noch für drei bis sechs Monate fortgeführt werden (Wallace 2006).

Bei einem Drittel der JIA-Patienten sind NSAID eine effektive Therapie. 72% der Kinderrheumatologen nutzen sie bei persistierender Oligoarthritis für wenigstens zwei Monate. Nebenwirkungen sind jedoch nicht selten. 10% der Patienten klagen über abdominale Schmerzen bei Naproxengabe (Haines 2007). Bestehen Gelenkkontrakturen oder Muskelatrophien weiter, muss zu stärker wirkenden Medikamenten gegriffen werden.

Beispiele für gebräuchliche NSAID sind Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen und Meloxicam.

Nach einem Jahr Therapie mit NSAID oder IAS finden Hyrich et al. bei einem Drittel der Patienten noch moderate bis schwere Krankheitsverläufe (Hyrich et al. 2010).

1.7.1.2 Methotrexat

Eine effektivere Unterdrückung der Entzündung wird bei chronisch rezidivierenden und primär aggressiven Verläufen notwendig. Dies wird über immunmodulierende Substanzen erreicht. Es werden vor allem Methotrexat (MTX), biologische Therapeutika und Hydroxy-Chloroquin, ein Antimalariamedikament, verwendet. Systemische Steroide werden wegen ihrer zahlreichen Nebenwirkungen wie Wachstumsverzögerungen nur in lebensbedrohlichen Fällen und bei systemischen JIA-Patienten gewählt (Davidson 2000, Olson 2003). Nicht für die Therapie der JIA zugelassen sind Sulfasalazin, Cyclosporin A, Azathioprin und Leflunomid (Arava®), die dennoch mit variablen Ergebnissen zum Einsatz kommen (Davidson 2000).

MTX ist die erste Wahl bei schweren Verläufen der JIA-Patienten und ein effektiver Wirkstoff (Dressler 1998). Es bindet als Folsäureantagonist die Dihydrofolatreduktase, hemmt damit das Zellwachstum und unterdrückt über weitere Wege die Entzündungsreaktion. Die Wirkung tritt allerdings stark verzögert auf und ist beim systemischen Subtyp eher gering (Ramanan et al. 2003). MTX wird ausgewählt, wenn NSAID und IAS nicht wirken. Es wirkt sicher und effizient bei 10-15 mg/m² Körperoberfläche/Woche (Haines 2007, Ramanan et al. 2003). Wöchentliche Dosen von 0,3 bis 1,0 mg/kg Körpergewicht haben sich bei Kindern als effektiv herausgestellt (Wallace 2006).

Bei 72% der mit MTX behandelten Kinder wurde ein deutlicher Rückgang der Synovitis festgestellt, wobei die subkutane Applikation besser wirkte als die orale Einnahme (Olson 2003).

Ince et al. beschreiben zudem eine positive Wirkung auf einen Rückgang entzündlicher, betroffener Kiefergelenke im Vergleich zu JIA-Patienten, die nicht mit MTX behandelt wurden (Ince et al. 2000).

Eine Nebenwirkung ist der hohe Folsäureabbau, der zu einer Blockierung der DNA- und RNA-Synthese führt. Eine Milderung dieses Effekts wird über Folsäuregabe (Folsan®) erreicht, die keinen Einfluss auf die medikamentöse Wirkung nimmt. Ein Rezidiv wird nach elf Monaten bei abgebrochener Behandlung beobachtet. Dieses tritt häufig bei Kindern unter fünf Jahren auf (Dressler 1998, Ramanan et al. 2003, Wallace 2006).

Obwohl MTX schnell über die Nieren ausgeschieden wird, akkumuliert es zum Teil intrazellulär und kann nach mehreren Jahren zu Übelkeit und Erbrechen führen (Wallace 2006).

1.7.1.3 Etanercept

Etanercept hat eine hohe Effizienz bei Patienten, die in vorangegangenen Therapien Nonresponder waren (Horneff et al. 2004). Hierzu zählt der Tumornekrosefaktor- α -Blocker Enbrel®. Die hohen Kosten sind derzeit noch ein Hindernis, die Ergebnisse sind jedoch vielversprechend (McCann und Woo 2007). Etanercept ist heute das am zweithäufigsten verwendete Basismedikament (Minden 2009).

Es gilt als sehr effektiv zur Behandlung der JIA, beim systemischen Subtyp jedoch nur stark eingeschränkt. Außerdem ist es bei Kindern gut verträglich. Bei Patienten des polyartikulären Subtyps, die nicht auf MTX ansprechen, wurde bei 80% ein Erfolg durch Remission beobachtet (de Inocencio Arocena et al. 2009, Wulffraat und Kuis 2001). Die größte Verbesserung ist in den ersten drei Monaten nach Beginn der subkutanen Injektion von Etanercept erreicht und dieser Zustand bleibt bei den meisten Patienten konstant (Prince et al. 2009). Nach drei Monaten zeigten 74% der MTX-Nonresponder eine Verbesserung, die zwei Jahre beständig blieb (Olson 2003).

Seltene Nebenwirkungen treten im Bereich der Injektion als Infektionen der oberen Atemwege und als psychiatrische und neurologische Komplikationen auf (Kimura et al. 2006, Quartier et al. 2003, Wallace 2006).

1.7.2 Nicht-medikamentöse Therapie des Kiefergelenks

Zur Therapie des Kiefergelenks werden physiotherapeutische und kieferorthopädische Maßnahmen genutzt. Patienten mit JIA sind funktionell eingeschränkt, was durch Schonhaltungen noch verstärkt wird. Es resultieren eine geringere Knochendichte, Osteopenie und Muskelatrophien. Gezielte Physiotherapie sorgt durch Entlastung der dysfunktionell geprägten Gewebe für die Wiederherstellung von Funktion und teilweise auch für die Regeneration der entzündlich veränderten Gelenkflächen (Gönner-Özkan et al. 2010, Long und Rouster-Stevens 2010, Olson 2003, Tzaribachev et al. 2010).

Die physiotherapeutischen Maßnahmen sollten individuell erstellt werden, da sie sonst negative Therapieergebnisse erzielen können (Davidson 2000, Tanchyk 1994, Twilt et al. 2008).

Die kieferorthopädische Therapie beginnt mit Dekompressions- oder Positionierungsschienen, die die Kondylen in eine korrekte Lage bringen und die Gewebe entlasten. Dies kann zu Remodellierungsprozessen geschädigter Gelenkflächen führen. Es müssen zunächst Restriktionen gelöst werden und mittels MRT die günstige und zu erreichende Kondylenposition bestimmt werden. Die Schienen sollten ununterbrochen getragen werden (Gönner-Özkan et al. 2010).

Eine Stimulation des Unterkiefers kann durch herausnehmbare Geräte wie Aktivatoren oder festsitzende Geräte wie ein Herbst-Scharnier erreicht werden. Das Ziel besteht darin, über die funktionskieferorthopädischen Geräte eine Vorverlagerung der Kondylen und eine neuromuskuläre Neustrukturierung zu erlangen. Es wird hierdurch zusätzlich Malokklusionen und Parafunktionen entgegengewirkt. Das Kiefergelenk ist in Wachstumsphasen fähig, dynamische strukturelle Veränderungen zu durchlaufen, und bei optimal eingestellten funktionalen Konditionen kann ein normales Wachstum erreicht werden. Führen die funktionellen Behandlungen jedoch nicht zu einer Veränderung der Unterkieferlage, muss die Therapie abgebrochen werden, um unerwünschte dentale Kompensationen zu vermeiden (Arabshahi und

Cron 2006, Gönner-Özkan et al. 2010, Kjellberg 1998, Pedersen 1998, Ringold und Cron 2009).

Scheitern alle konservativen Behandlungsmaßnahmen, so werden Synovektomien, wiederherstellende Gelenkchirurgie und Dysgnathiechirurgie als späte Therapieoptionen erwähnt. Diese werden selten angewandt (Gönner-Özkan et al. 2010). Sie führen jedoch zu einer verbesserten Funktion und verringern die Schmerzen (Bjørnland und Larheim 1995).

1.8 Problemstellung und Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll anhand einer MRT-Studie die Wirksamkeit intraartikulärer Steroidgaben (IAS) bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis, deren Kiefergelenke entzündlich verändert sind, belegt werden.

Hierzu werden MRT-Befunde von Kiefergelenken anhand bestimmter Parameter ausgewertet. Ziel ist ein Vergleich der knöchernen und der Weichteilveränderungen vor und nach der IAS. Der Rückgang der aktiven Arthritis ist hierbei durch eine Verringerung der entzündlichen Aktivität und die Verhinderung weiterer entzündungsbedingter knöcherner Destruktionen gekennzeichnet. Eine funktionelle Rehabilitation soll sowohl in einer Verbesserung der Mundöffnung und der Laterotrusionsbewegungen als auch durch eine geringere Anzahl an verlagerten Disci erkennbar werden.

Um die veränderten Parameter und deren Verläufe zu objektivieren, werden die Patienten einer Vergleichsgruppe ausgewertet.

Die Wirksamkeit der IAS mit Triamcinolone Hexacetonide bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis mit Kiefergelenkbefall soll bewiesen werden.

2 Material und Methode

2.1 Patientengut

Für die Studie wurden die Kiefergelenkbefunde von Kindern und Jugendlichen des Hamburger Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie am Klinikum Eilbek analysiert. In der Zeit von November 2005 bis April 2010 wurden dort 2265 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) behandelt.

Einschlusskriterien waren eine oder mehrere intraartikuläre Steroidgaben (IAS) von Triamcinolone Hexacetonide in eines oder beide Kiefergelenke und eine Vorher(T1)-Nachher(T2)-Dokumentation über MRT-Befunde. Die IAS wurden am Klinikum Eilbek nach Indikationstellung von Herrn Dr. Ivan Foeldvari durchgeführt. Die Indikation für eine IAS war entweder eine Arthritis ohne knöcherner Veränderung bei gleichzeitiger Initiierung von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAID), eine Arthritis und nonresponse auf NSAID oder eine schwerere Arthritis zur Überbrückung der Zeit, bis ein disease-modifying antirheumatic-drug (DMARD), wie MTX, oder ein TNF- α -Blocker, wie Enbrel®, wirkt.

Die Einschlusskriterien wurden von 19 Patienten erfüllt, wobei 30 der 38 Kiefergelenke eine IAS erhielten. Es resultierte hieraus die IAS-Gruppe (n= 30 Gelenke) und die non-IAS-Gruppe (n= 8 Gelenke).

Waren die eingeschlossenen Patienten auch Patienten in der Poliklinik für Kieferorthopädie des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, wurden dort dokumentierte Befunde in die Studie einbezogen, sofern sowohl Werte zu T1 als auch zu T2 vorlagen. Es handelte sich um sieben Patienten, bei denen die Mundöffnung dokumentiert wurde. Bei drei von ihnen wurde zusätzlich die Laterotrusion gemessen.

Es wurde ein Befundbogen erstellt und anschließend für jeden Patienten ausgefüllt (s. Anhang).

2.2 Vergleichsgruppen

Als Vergleichsgruppen wurden Patienten des Hamburger Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie am Klinikum Eilbek gewählt, die eine juvenile idiopathische Arthritis mit Kiefergelenkbeteiligung aufwiesen, mit Methotrexat (MTX-Gruppe) oder mit Enbrel® (Enbrelgruppe) behandelt worden waren und deren MRT-Befund der Kiefergelenke während der Behandlung vorlag. In der MTX-Gruppe (n= 19 Patienten) wurden wegen der systemischen Wirkung des MTX alle 38 Kiefergelenke bewertet. Zur Enbrelgruppe gehörten acht Patienten, auch deren 16 Kiefergelenke wurden einbezogen. Der übergeordnete Vergleich mit der IAS-Gruppe fand wegen der gleichen Anzahl an Probanden mit der MTX-Gruppe statt.

Von Patienten, die in der Poliklinik für Kieferorthopädie des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf behandelt wurden, wurden die dokumentierten Messwerte in die Studie einbezogen. Jeweils bei fünf Patienten wurden Mundöffnungen und bei zwei die Laterotrusion dokumentiert.

2.3 Auswertung

Die Auswertung beinhaltete den Vergleich der MRT-Befunde vor (T1) und nach (T2) der intraartikulären Steroidgabe bzw. der Einnahme von Methotrexat. Es wurden knöcherne und Weichteilparameter der einzelnen Kiefergelenke berücksichtigt (n= 92 Gelenke).

Hierzu wurden die durch die Radiologen befundeten Abflachungen, Entrundungen, Abschrägungen, Osteophyten und Erosionen zum Parameter „knöcherne Veränderungen“ zusammengefasst.

Entzündliche Veränderungen, wie Ergüsse und Pannus, wurden ebenso zusammengefasst.

Zudem wurde festgehalten, welche Medikamente eingenommen wurden und, soweit bekannt, welches Ausmaß die individuelle Entzündungsaktivität hatte.

Das Ausmaß der Gelenkentzündung wurde anhand der Quantität des Kontrastmittel-enhancements im MRT definiert (Tab. 1).

Tabelle 1: Synovitisgradierung anhand der Quantität des Kontrastmittel-enhancements im MRT

MRT-Befund	kein KM-Enhancement	leichtes KM-Enhancement	mäßiges KM-Enhancement	starkes KM-Enhancement
Gradierung	keine Synovitis	leichte Synovitis	mäßige Synovitis	starke Synovitis

Für die Verlaufsanalyse der Gelenkentzündungen wurden die folgenden Parameter erstellt (Tab. 2).

Tabelle 2: Synovitisverlauf vor und nach Therapie anhand der Quantität des Kontrastmittelenhancements im MRT

MRT-Befund	Erhöhtes KM-Enhancement nach Therapie	Gleiches KM-Enhancement vor und nach Therapie	Rückgang des KM-Enhancements um eine Gradeinheit	Rückgang des KM-Enhancements um ≥ 2 Gradeinheiten
Diagnose	Verstärkung der Synovitis	persistierende Synovitis	leichter Rückgang	deutlicher Rückgang

Die Auswertung wurde bezüglich der Basisparameter Geschlecht, Alter bei Diagnose und zu Beginn der jeweiligen Behandlung untergliedert, wobei nicht die einzelnen Kiefergelenke, sondern die dazugehörigen Individuen betrachtet wurden (n= 46 Patienten).

Bei den Discusbefunden wurden anteriore und laterale Verlagerungen beschrieben, diese wurden für die Auswertung zusammengefasst.

2.4 Zusätzliche Medikation

Einige Patienten der unterschiedlichen Gruppen nahmen zusätzlich zur oben beschriebenen Behandlung weitere Medikamente ein (Tab. 3). Alle MTX-Patienten nahmen Folsan ein.

Tabelle 3: Zusätzliche Medikation bei den einzelnen Patienten

Zusätzliche Medikation	IAS (n= 19)	MTX (n= 19)	Enbrel (n= 8)
keine zusätzliche Medikation bzw. Folsan (in der MTX-Gruppe)	1	12	1
Naproxen	8	4	-
Naproxen und Arava	1	-	-
Naproxen und Methylprednisolon	-	2	-
Arava	1	-	4
MTX und Folsan	3	-	3
Celebrex	1	-	-
Meloxicam	3	1	-
Ibuprofen	1	-	-

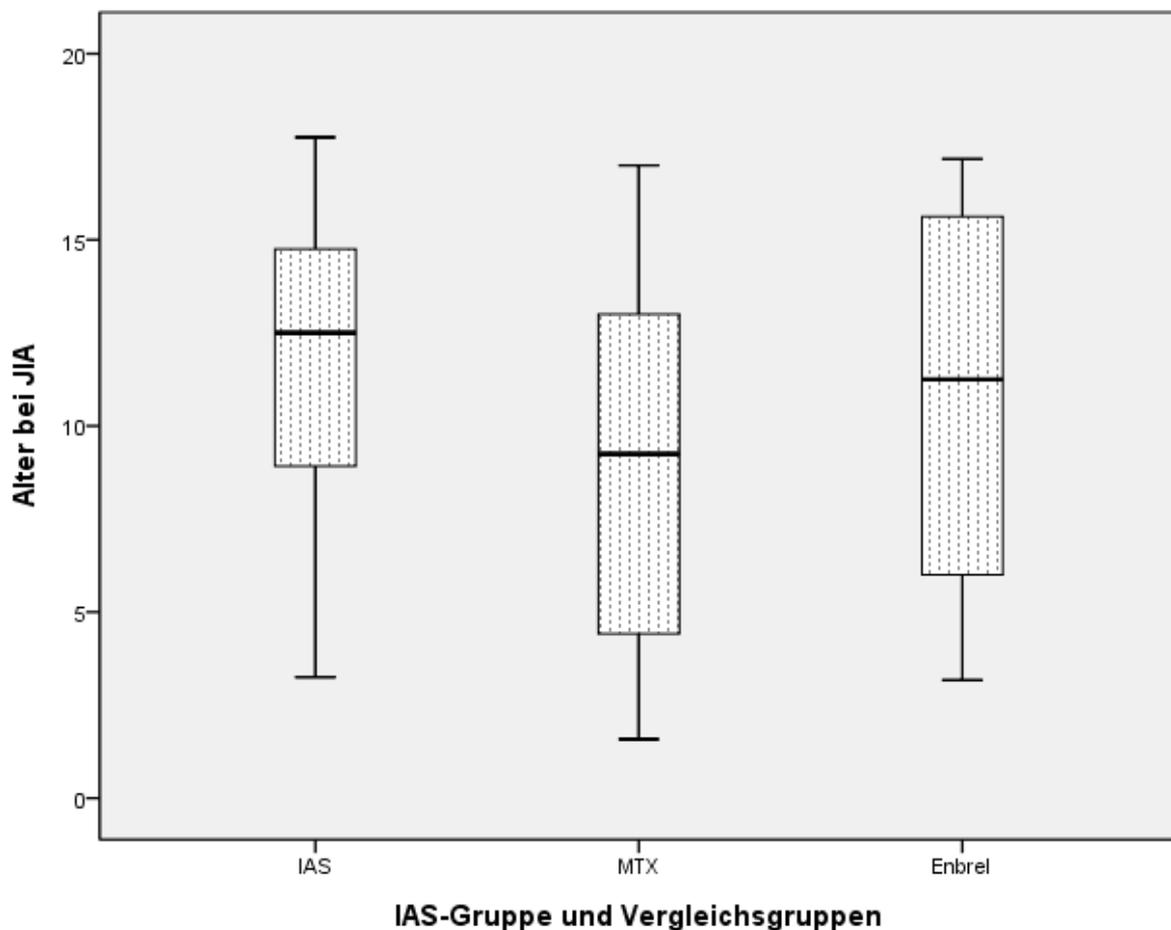
2.5 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse der dokumentierten Daten wurden die Programme MS Windows Excel Version 2002 (Fa. Microsoft, Redmond, USA) und SPSS Version 13 (Fa. SPSS Inc., Stanford, USA) verwendet. Mittels deskriptiver Statistik (s= Standardabweichung) und mixed models wurde die Effektivität der Behandlungsmethoden analysiert. Zeigte sich bei dem Parameter Kiefergelenkseite kein Unterschied, wurde dieser aus dem mixed model entnommen. Die Verlaufsanalysen wurden mithilfe von Chi-Quadrat-Tests berechnet. P-Werte, die $\leq 0,050$ waren, wurden als signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

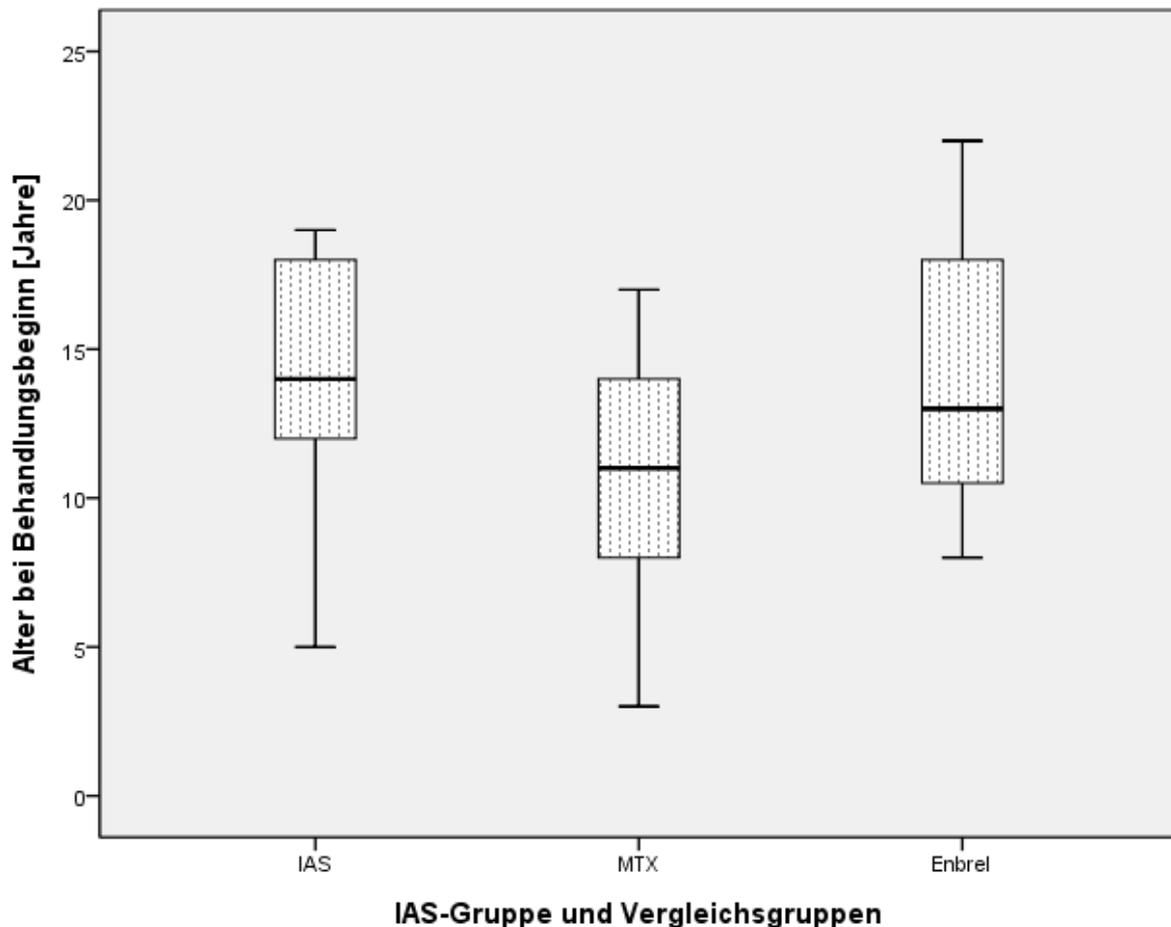
3.1 Alter

Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose einer juvenilen idiopathischen Arthritis (Graph 1), unterschied sich signifikant zwischen der IAS-Gruppe mit 12 Jahren und einem Monat ($s= 4,178$ Jahre) und den Vergleichsgruppen. In der MTX-Gruppe lag das Durchschnittsalter bei acht Jahren und elf Monaten ($s= 4,370$ Jahre, $p= 0,014$). In der Enbrelgruppe war das Durchschnittsalter zehn Jahre und neun Monate ($s= 5,119$, $p= 0,261$).



Graph 1: Alter bei Diagnose einer juvenilen idiopathischen Arthritis

Das Durchschnittsalter der mit IAS behandelten Patienten (Graph 2) lag zu Behandlungsbeginn bei 13 Jahren und 11 Monaten ($s= 3,654$ Jahre). In der MTX-Gruppe lag das durchschnittliche Alter bei zehn Jahren und acht Monaten ($s= 4,016$ Jahre). Der Altersunterschied zur IAS-Gruppe ist signifikant ($p= 0,006$). In der Enbrelgruppe lag das Durchschnittsalter bei 14 Jahren und zwei Monaten ($s= 4,773$ Jahre), dieser Altersunterschied war nicht signifikant ($p= 0,571$).

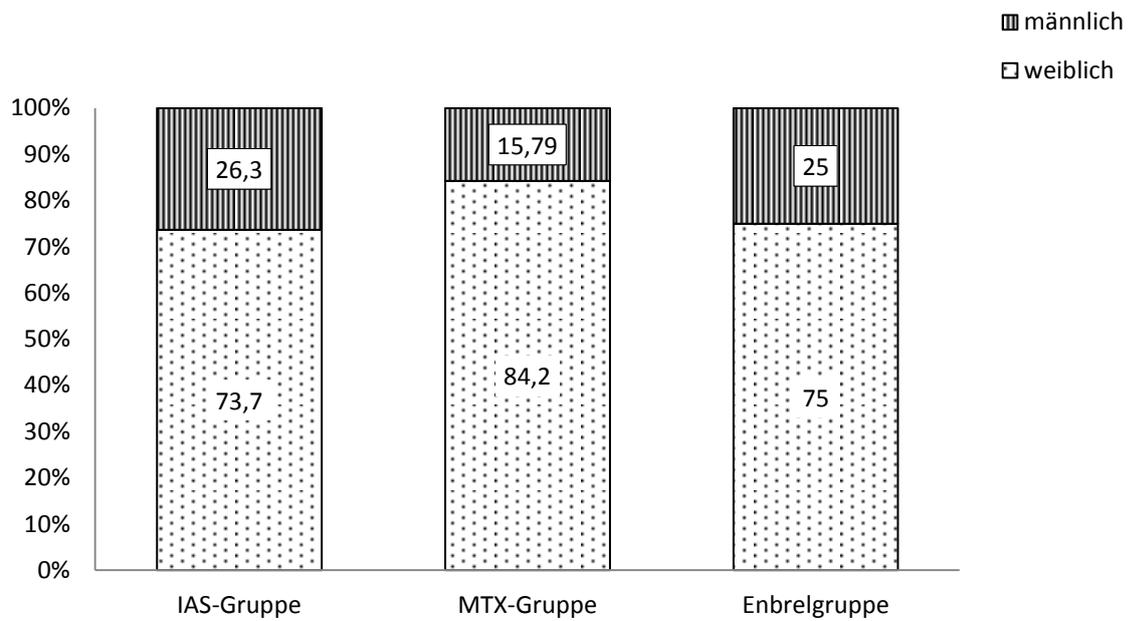


Graph 2: Alter der Patienten bei Behandlungsbeginn

Die Zeit zwischen Diagnose und Behandlungsbeginn bei beiden Gruppen war mit durchschnittlich einem Jahr und elf Monaten (IAS-Gruppe) sowie einem Jahr und acht Monaten (MTX-Gruppe) vergleichbar. In der Enbrelgruppe lag diese bei drei Jahren und fünf Monaten.

3.2 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung in der Gesamtgruppe zeigte eine Mehrheit weiblicher Patienten. In der IAS-Gruppe waren 73,7% Mädchen, in der MTX-Gruppe 84,2% und in der Enbrelgruppe 75%.



Graph 3: Geschlechtsverteilung in den unterschiedlichen Gruppen

3.3 Kiefergelenkbeteiligung

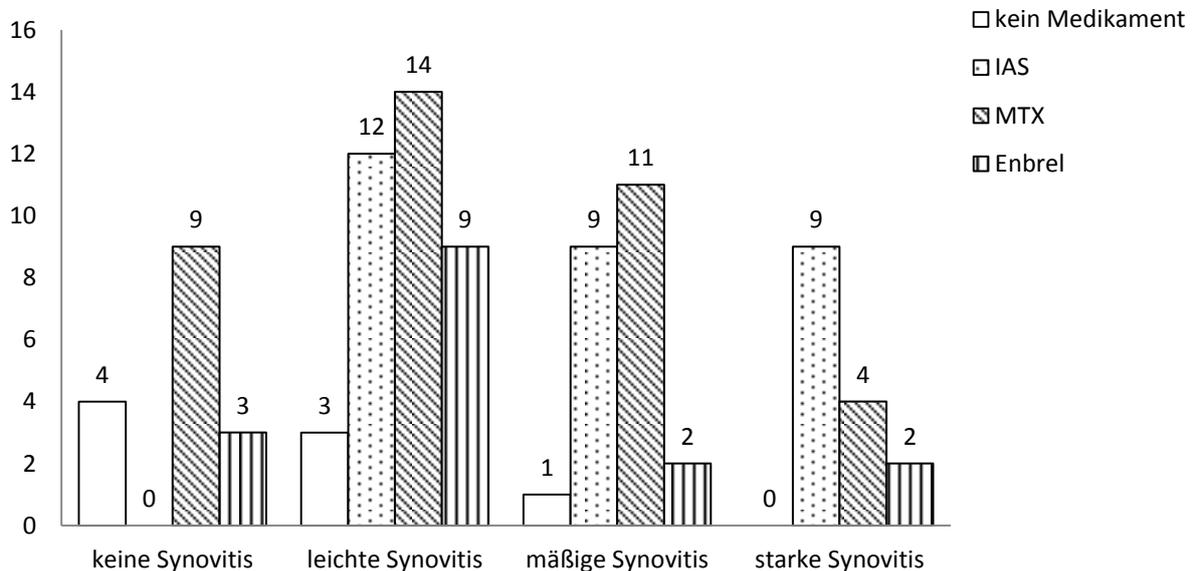
3.3.1 Gesamtgruppe (n= 92 Gelenke)

Der zeitliche Abstand von T1 zu T2 lag in der Gesamtgruppe bei durchschnittlich zehn Monaten und 26 Tagen ($s= 7,960$).

3.3.1.1 Synovitis in der Gesamtgruppe

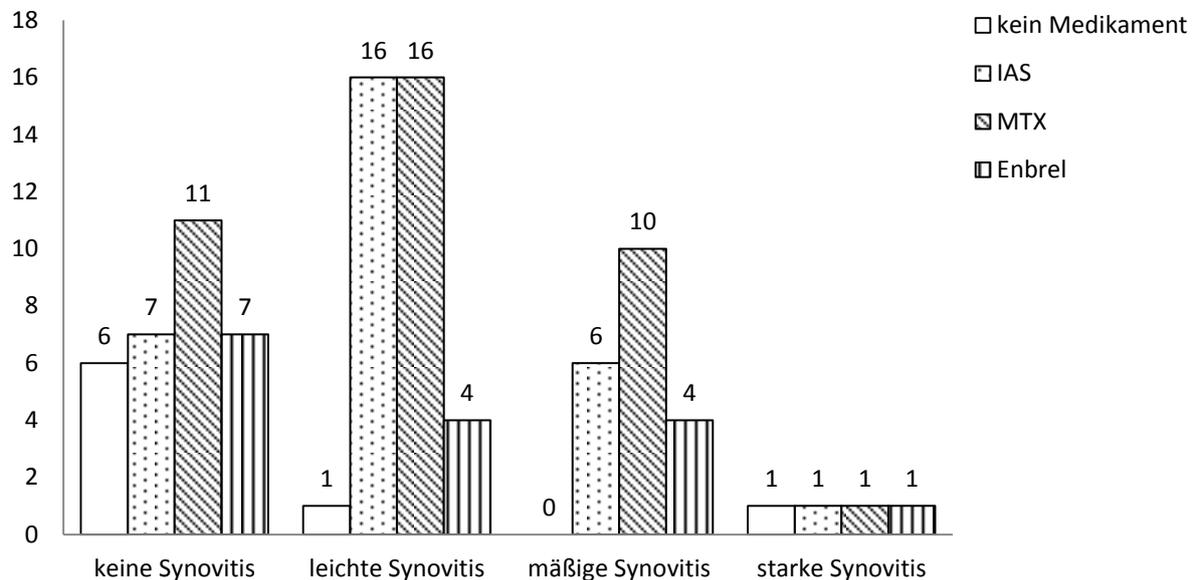
17,4% (16/92) der Kiefergelenke aller Patienten zeigten bei Behandlungsbeginn keine Synovitis, 41,3% (38/92) eine leichte Synovitis. Bei einem Viertel (23/92) wurde eine mäßige Synovitis diagnostiziert und bei 16,3% (15/92) eine starke Synovitis.

Graph 4 zeigt die zu T1 befundeten Synovitisgradierungen in den untersuchten Gruppen.



Graph 4: Synovitisgradierungen der einzelnen Kiefergelenke nach untersuchten Gruppen zu T1

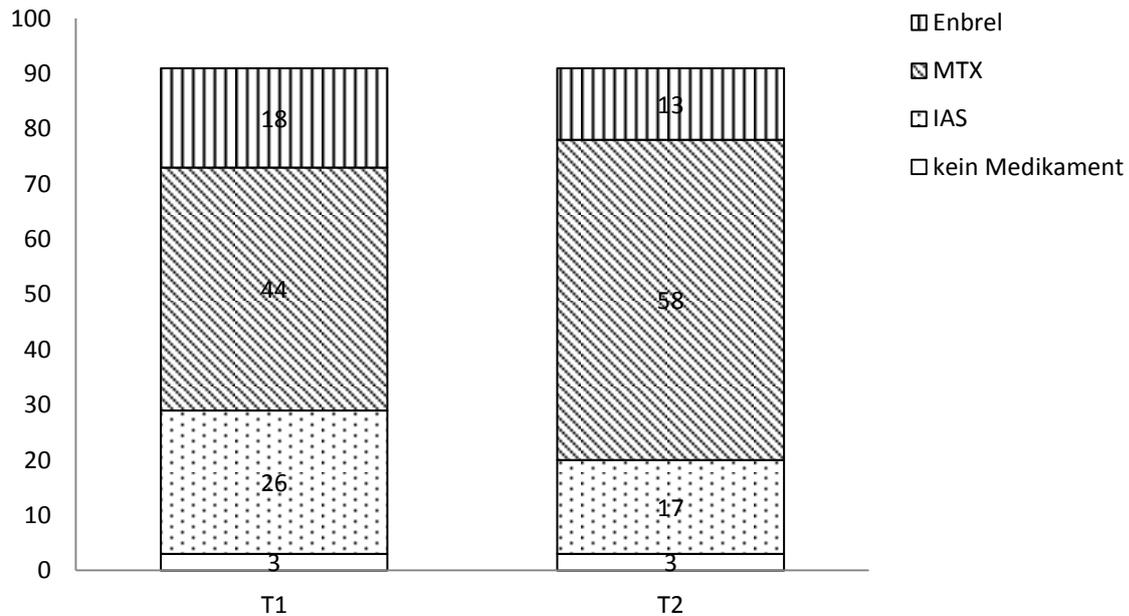
Zu T2 zeigten 33,7% (31/92) keine Anzeichen einer Synovitis, 40,2% (37/92) eine leichte und 21,7% (20/92) eine mäßige Synovitis. Bei 4,3% (4/92) wurde eine starke Synovitis diagnostiziert (Graph 5).



Graph 5: Synovitisgradierungen der einzelnen Kiefergelenke in den Gruppen zu T2

3.3.1.2 Knöcherne Veränderungen in der Gesamtgruppe

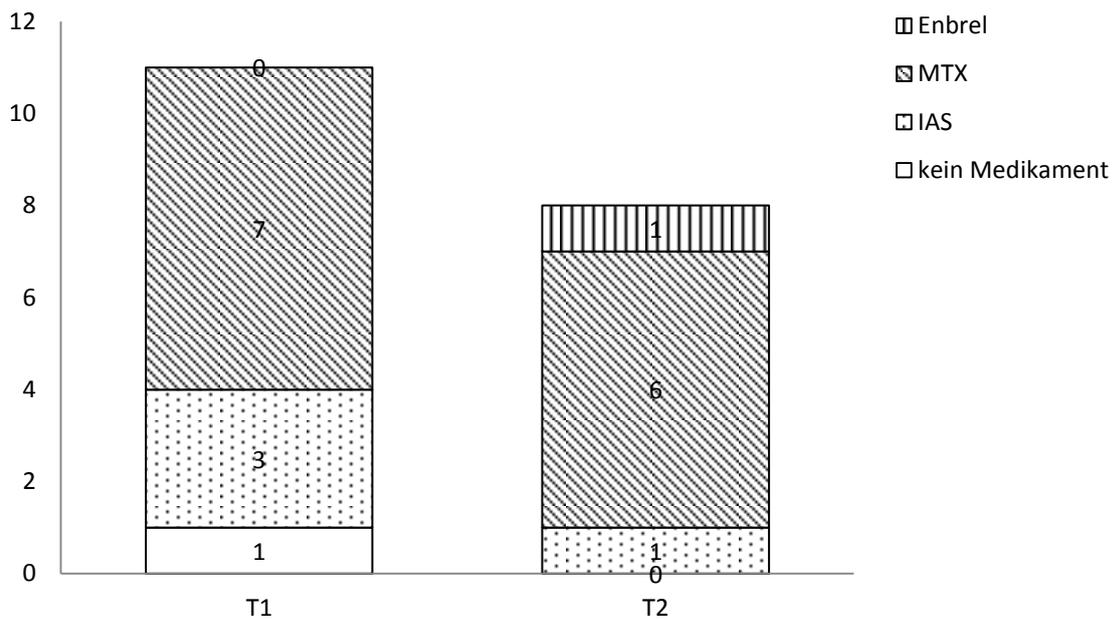
Die Anzahl der knöchernen Veränderungen verringerte sich in der IAS- sowie in der Enbrelgruppe um 34,6% bzw. 27,0%. In der MTX-Gruppe stieg die Anzahl der knöchernen Veränderungen um 31,8% an (Graph 6).



Graph 6: Anzahl der knöchernen Veränderungen der Gruppen zu T1 und T2

3.3.1.3 Entzündliche Veränderungen in der Gesamtgruppe

Die Anzahl der entzündlichen Veränderungen in den unterschiedlichen Gruppen zu T1 und T2 werden in Graph 7 dargestellt. In der IAS-Gruppe sank die Anzahl um 66,7% und in der MTX-Gruppe um 14,3%. In der Enbrelgruppe stieg die Anzahl von null auf eins.



Graph 7: Anzahl der entzündlichen Veränderungen in den Gruppen zu T1 und T2

3.3.2 IAS-Gruppe (n= 30 Gelenke)

Der zeitliche Abstand von T1 zu T2 lag in der IAS-Gruppe bei durchschnittlich sechs Monaten und zwei Tagen ($s= 3,485$).

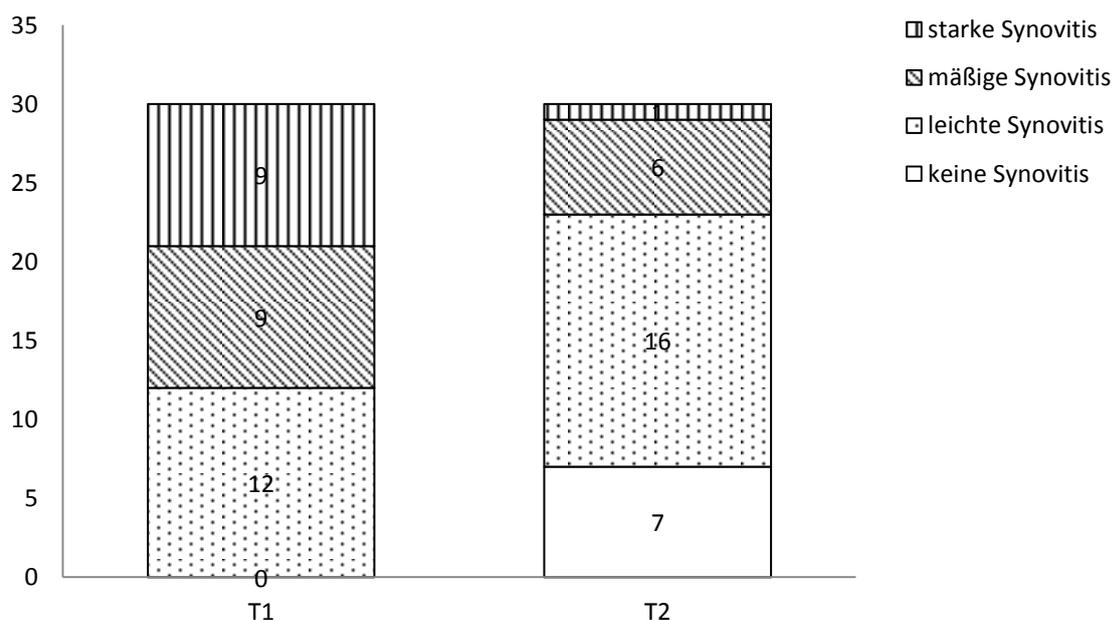
3.3.2.1 Synovitis in der IAS-Gruppe

Graph 8 zeigt die Verläufe der Synovitiden der Kiefergelenke, die eine intraartikuläre Steroidgabe (IAS) erhielten.

Zu T1 zeigten 40,0% (12/30) der Kiefergelenke eine leichte Synovitis und jeweils 30,0% (9/30) eine mäßige oder starke Synovitis.

Nach IAS konnte bei 23,3% (7/30) der Kiefergelenke keine Synovitis nachgewiesen werden. Bei 53,3% (16/30) wurde eine leichte Synovitis befundet, was einem Anstieg um 33,3% entsprach. 20,0% (6/30) zeigten eine mäßige Synovitis, dies bedeutete eine Verringerung um 33,3%. 3,3% (1/30) wiesen ein starkes Enhancement auf und zeigten damit Zeichen einer starken Synovitis. Die Zahl der Gelenke mit starker Synovitis verringerte sich um 88,8%.

Die Entwicklung, beschrieben als Verringerung der Synovitis der einzelnen Kiefergelenke, war signifikant ($p < 0,001$).



Graph 8: Anzahl der Synovitisgradierungen in der IAS-Gruppe zu T1 und T2

Zusammengefasst zeigte die Hälfte aller Gelenke (15/30) einen leichten Rückgang der Synovitis: in Subtypen differenziert sechs Gelenke von fünf Patienten mit oligoartikulärem Subtyp, acht Gelenke von sechs Patienten mit Enthesitis-assoziiertem und ein Gelenk eines Patienten mit Psoriasis-assoziiertem Subtyp.

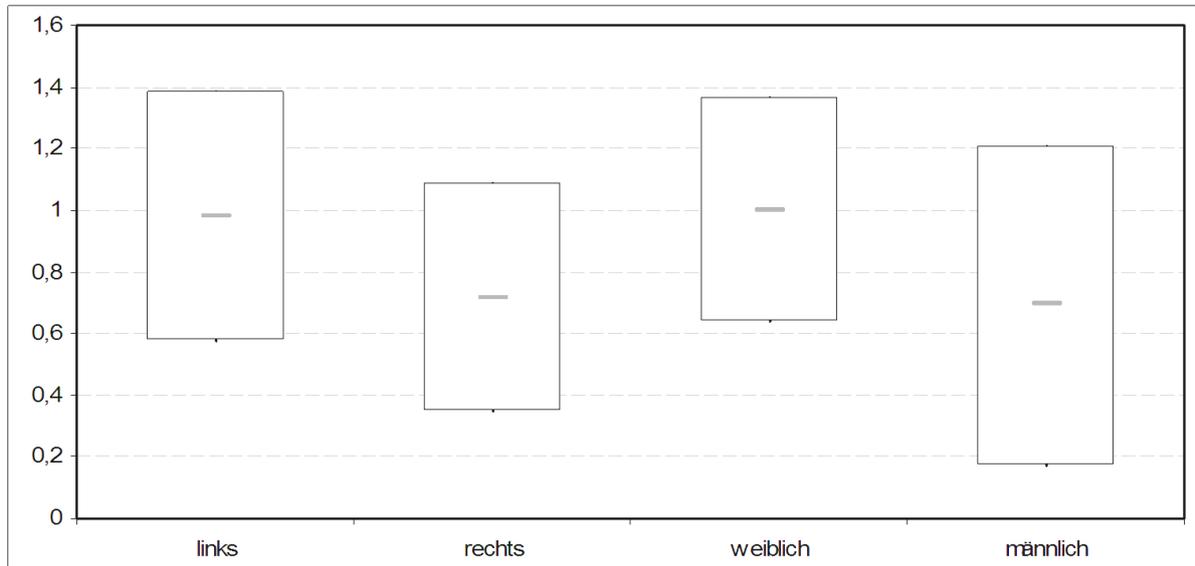
Ein deutlicher Rückgang der Entzündung wurde bei 16,7% (5/30) der Kiefergelenke befundet, drei von drei Patienten des oligoartikulären Subtyps und je eins von jeweils einem Patienten des systemischen und des Psoriasis-assoziierten Subtyps.

33% (10/30) der Kiefergelenke zeigten eine persistierende Synovitis nach IAS. Davon entfielen je zwei auf jeweils zwei Patienten des oligoartikulären und des Enthesitis-assoziierten Subtyps und sechs Gelenke auf vier Patienten des Psoriasis-assoziierten Subtyps (Tab. 4).

Tabelle 4: Synovitisverlauf in der IAS-Gruppe

	Verstärkung der Synovitis	persistierende Synovitis	leichter Rückgang	deutlicher Rückgang
Gelenke weiblicher Patienten (n= 21)	0	7	10	4
Gelenke männlicher Patienten (n= 9)	0	3	5	1
Gesamt (n= 30)	0	10	15	5

Die Analyse des Synovitisverlaufs bezüglich der Basisparameter Kiefergelenkseite und Geschlecht bei dem Durchschnittsalter bei JIA-Diagnose von zwölf Jahren und einem Monat ($p= 0,146$) zeigte weder einen signifikanten Seitenunterschied ($p= 0,269$) noch einen geschlechtsspezifischen Unterschied ($p= 0,336$).



Graph 9: Synovitisverlauf unter Berücksichtigung von Kiefergelenkseite und Geschlecht in der IAS-Gruppe

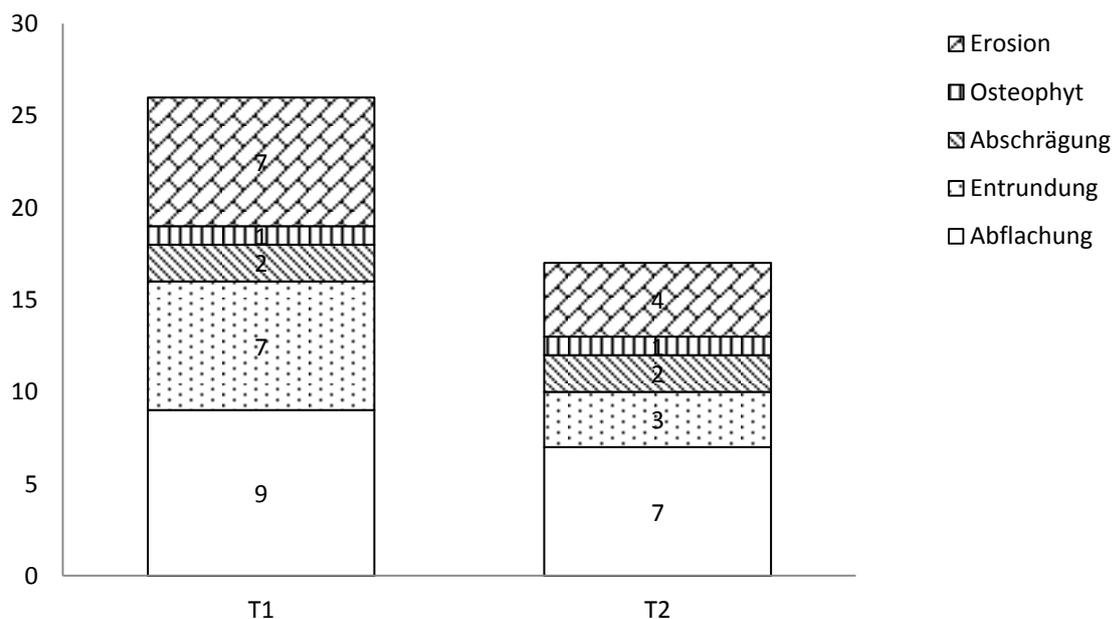
3.3.2.2 Knöcherne Veränderungen in der IAS-Gruppe

In Tabelle 5 werden die detaillierten Befunde der knöchernen Veränderungen aufgeführt. Die häufigsten knöchernen Veränderungen waren Abflachungen, gefolgt von Entrundungen und Erosionen. Abschrägungen und Osteophyten wurden selten beschrieben.

Tabelle 5: Verlauf der knöchernen Veränderungen in der IAS-Gruppe

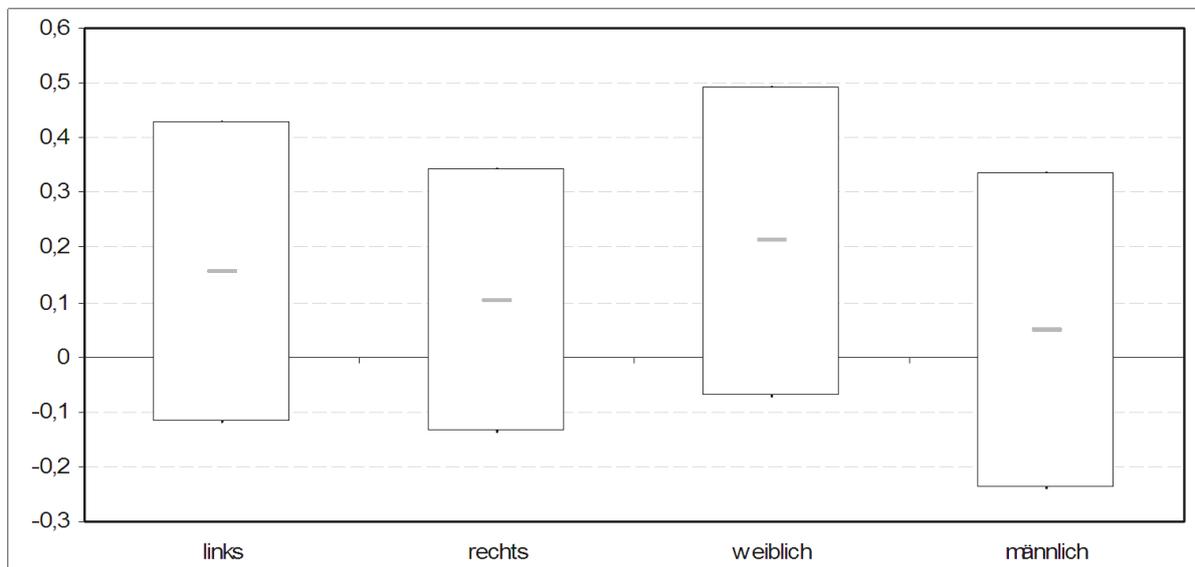
Knöcherne Veränderungen	T1	T2	p-Wert
Abflachungen	9	7	p= 0,547
Entrundungen	7	3	p= 0,043
Abschrägungen	2	2	p= 1,000
Osteophyten	1	1	p= 1,000
Erosionen	7	4	p= 0,083

Zu T1 wurden 26 knöcherne Veränderungen festgestellt, zu T2 17. Die Abnahme war signifikant (p= 0,009) (Graph 10).



Graph 10: Anzahl der knöchernen Veränderungen in der IAS-Gruppe zu T1 und T2

Auch die Beurteilung des Verlaufs der knöchernen Veränderungen beim Durchschnittsalter bei JIA-Diagnose von zwölf Jahren und einem Monat ($p= 0,146$) unter den Aspekten Kiefergelenkseite und Geschlecht ergab keinen signifikanten Seiten- ($p= 0,728$) oder geschlechtsspezifischen Unterschied ($p= 0,404$).



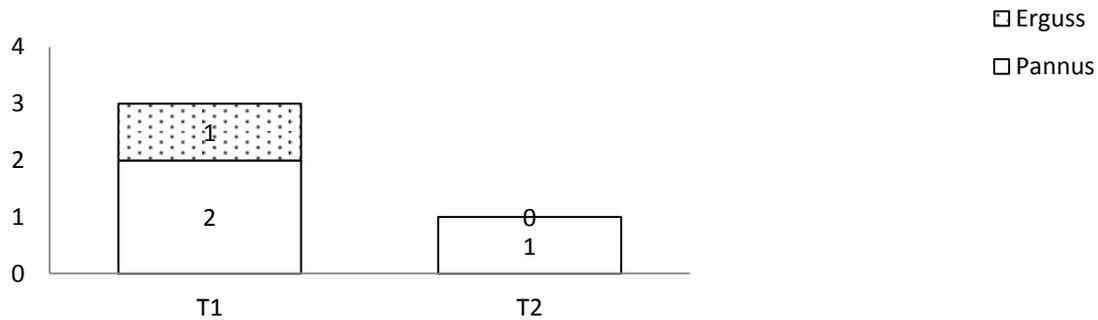
Graph 11: Verlauf der knöchernen Veränderungen in der IAS-Gruppe unter Berücksichtigung von Kiefergelenkseite und Geschlecht

3.3.2.3 Entzündliche Veränderungen in der IAS-Gruppe

Tabelle 6 stellt die Häufigkeit der entzündlichen Veränderungen, Ergüsse sowie Pannus, zu T1 und T2 dar.

Tabelle 6: Verlauf der entzündlichen Veränderungen in der IAS-Gruppe

Entzündliche Veränderungen	T1	T2	p-Wert
Erguss	1	0	$p= 0,327$
Pannus	2	1	$p= 0,574$



Graph 12: Anzahl der entzündlichen Veränderungen in der IAS-Gruppe von T1 und T2

Die Analyse des Verlaufs der entzündlichen Veränderungen beim Durchschnittsalter bei JIA-Diagnose von zwölf Jahren und einem Monat ($p=0,146$) unter dem Aspekt Geschlecht zeigte keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied ($p=0,399$). Linke und rechte Kiefergelenke waren gleich häufig betroffen.



Graph 13: Verlauf der entzündlichen Veränderungen in der IAS-Gruppe unter Berücksichtigung von Kiefergelenkseite und Geschlecht

3.3.3 Vergleichsgruppe: Methotrexat (n= 38 Gelenke)

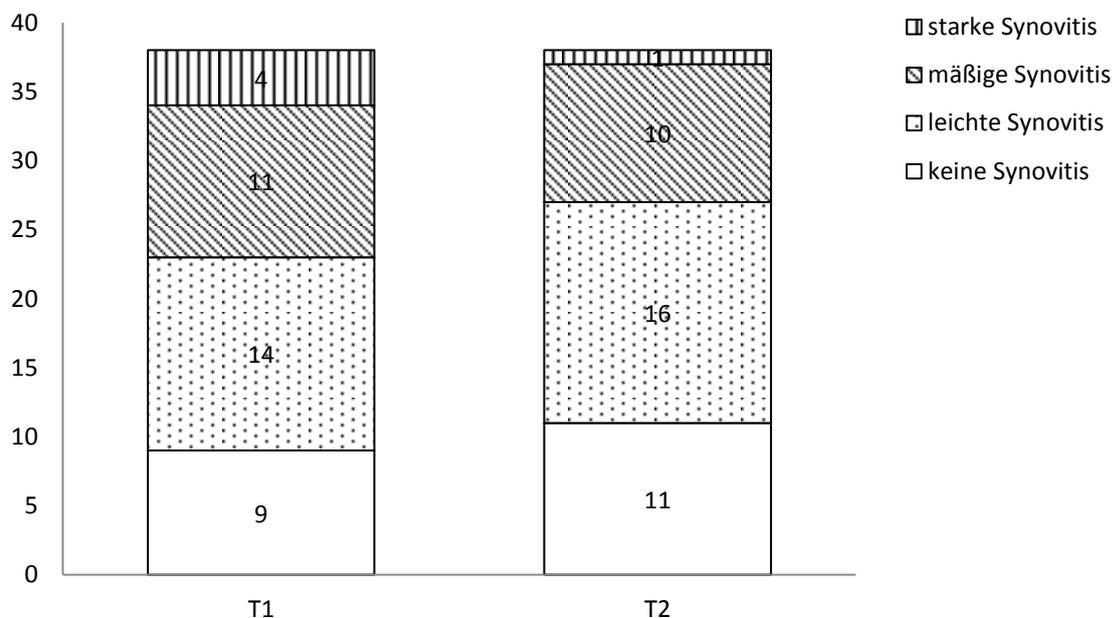
Der zeitliche Abstand von T1 zu T2 lag in der MTX-Gruppe bei durchschnittlich 14 Monaten und 27 Tagen ($s= 9,016$).

3.3.3.1 Synovitis in der MTX-Gruppe

Zu T1 zeigten 23,7% (9/38) der Kiefergelenke der MTX-Patienten keine und 36,8% (14/38) eine leichte Synovitis. Ein im MRT nach Kontrastmittelgabe mäßiges Enhancement wurde in 29% (11/38) der Kiefergelenke beschrieben. In 10,5% (4/38) lag eine starke Synovitis vor.

Zu T2 nahm die Anzahl der Kiefergelenke ohne Synovitis um 22% zu (11/38). Bei 42,1% (16/38) wurde eine leichte Synovitis befundet, das waren 14,3% mehr als zu T1. 26,3% (10/38) zeigten eine mäßige Synovitis, was eine Verringerung um 9,1% bedeutete, und 2,6% (1/38) zeigten Zeichen einer starken Synovitis, dies entsprach 75,0% weniger als zu T1.

Die Entwicklung der einzelnen Kiefergelenke war nicht signifikant ($p= 0,230$).



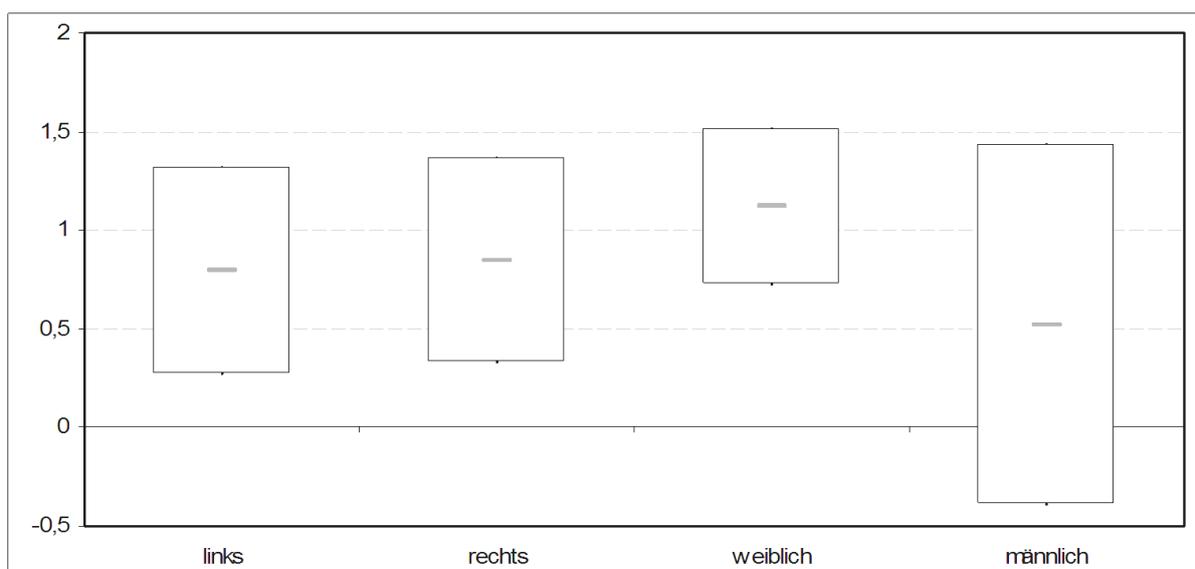
Graph 14: Anzahl der Synovitisgradierungen in der MTX-Gruppe zu T1 und T2

In der MTX-Gruppe zeigte der Synovitisverlauf von T1 zu T2 bei 23,7% (9/38) der untersuchten Kiefergelenke eine persistierende Synovitis. Bei 36,7% (14/38) konnte ein leichter und bei 10,5% (4/38) ein deutlicher Rückgang der Entzündung befundet werden. 28,9% (11/38) der Kiefergelenke zeigten eine Verstärkung der Entzündung (Tab. 7).

Tabelle 7: Zusammenfassung des Synovitisverlaufs in der MTX-Gruppe

	Verstärkung der Synovitis	persistierende Synovitis	leichter Rückgang	deutlicher Rückgang
Gelenke weiblicher Patienten (n= 32)	8	8	13	3
Gelenke männlicher Patienten (n= 6)	3	1	1	1
Gesamt (n= 38)	11	9	14	4

Die Analyse des Synovitisverlaufs bezüglich der Basisparameter Kiefergelenkseite und Geschlecht bei dem Durchschnittsalter bei JIA-Diagnose von acht Jahren und elf Monaten ($p= 0,746$) ergab keinen signifikanten Seiten- ($p= 0,772$) oder geschlechts-spezifischen Unterschied ($p= 0,219$).



Graph 15: Synovitisverlauf unter Berücksichtigung von Kiefergelenkseite und Geschlecht in der MTX-Gruppe

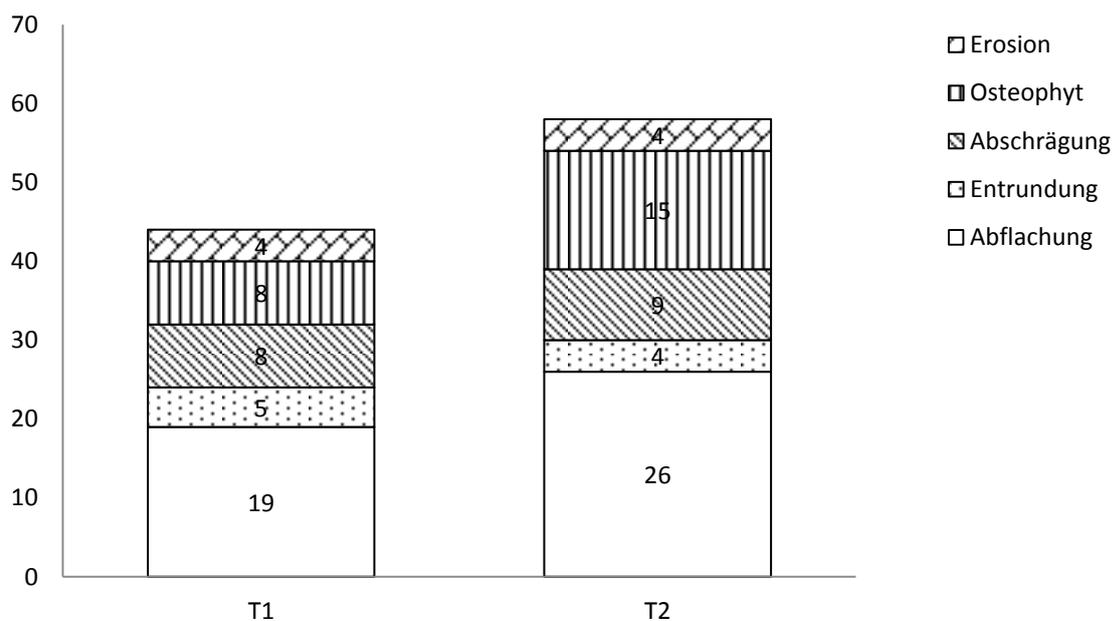
3.3.3.2 Knöcherne Veränderungen in der MTX-Gruppe

Die am häufigsten auftretenden knöchernen Veränderungen in dieser Vergleichsgruppe waren Abflachungen. Es folgten Abschrägungen und Osteophyten. Seltener wurden Entrundungen und Erosionen beschrieben (Tab. 8).

Tabelle 8: Verlauf der knöchernen Veränderungen in der MTX-Gruppe

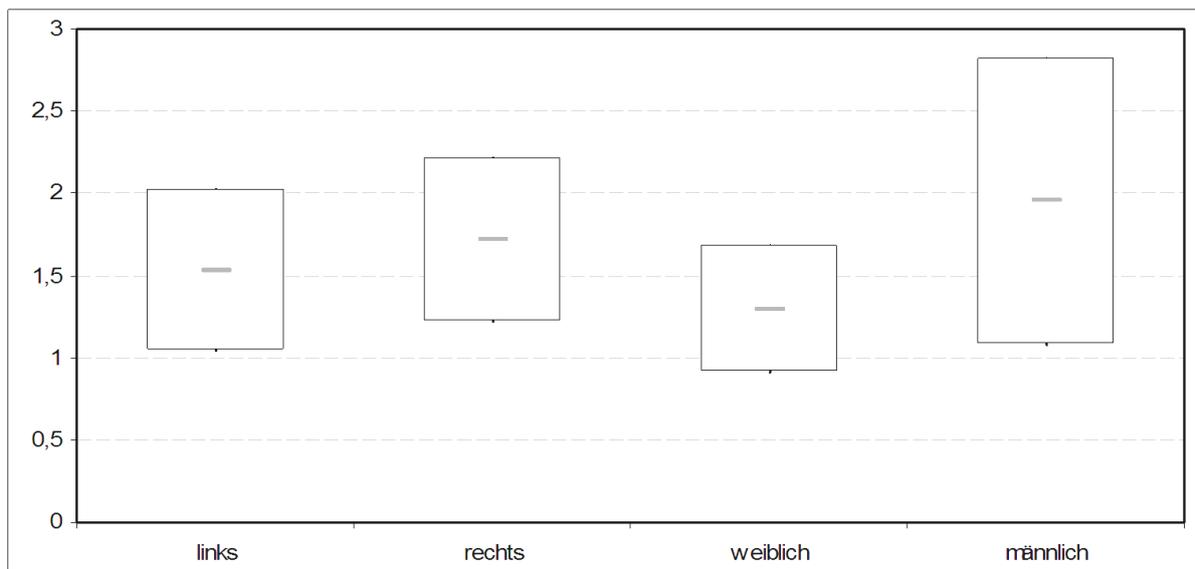
Knöcherne Veränderungen	T1	T2	p-Wert
Abflachungen	19	26	p= 0,017
Entrundungen	5	4	p= 0,661
Abschrägungen	8	9	p= 0,571
Osteophyten	8	15	p= 0,051
Erosionen	4	4	p= 1,000

Zu T1 wurden insgesamt 44 knöcherne Veränderungen gefunden, zu T2 waren es 58 (p= 0,022).



Graph 16: Anzahl der knöchernen Veränderungen in der MTX-Gruppe zu T1 und T2

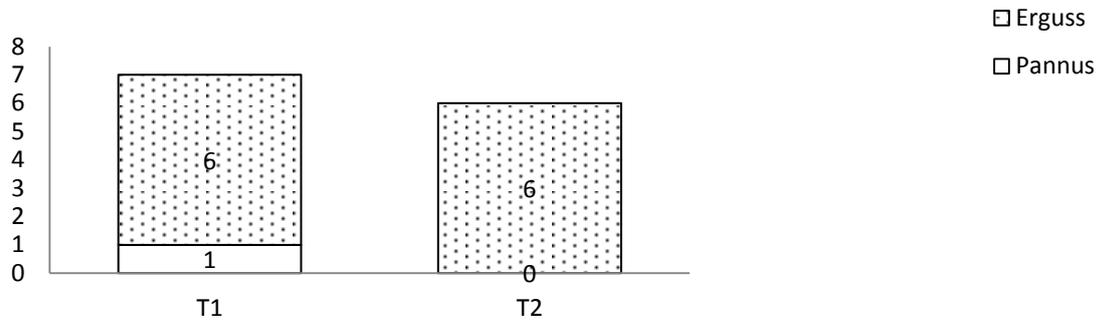
Auch die Beurteilung des Verlaufs der knöchernen Veränderungen beim Durchschnittsalter bei JIA-Diagnose von acht Jahren und elf Monaten ($p= 0,746$) bezüglich der Basisparameter Kiefergelenkseite und Geschlecht zeigte keinen signifikanten Seiten- ($p= 0,282$) oder geschlechtsspezifischen Unterschied ($p= 0,163$).



Graph 17: Verlauf der knöchernen Veränderungen in der MTX-Gruppe unter Berücksichtigung von Kiefergelenkseite und Geschlecht

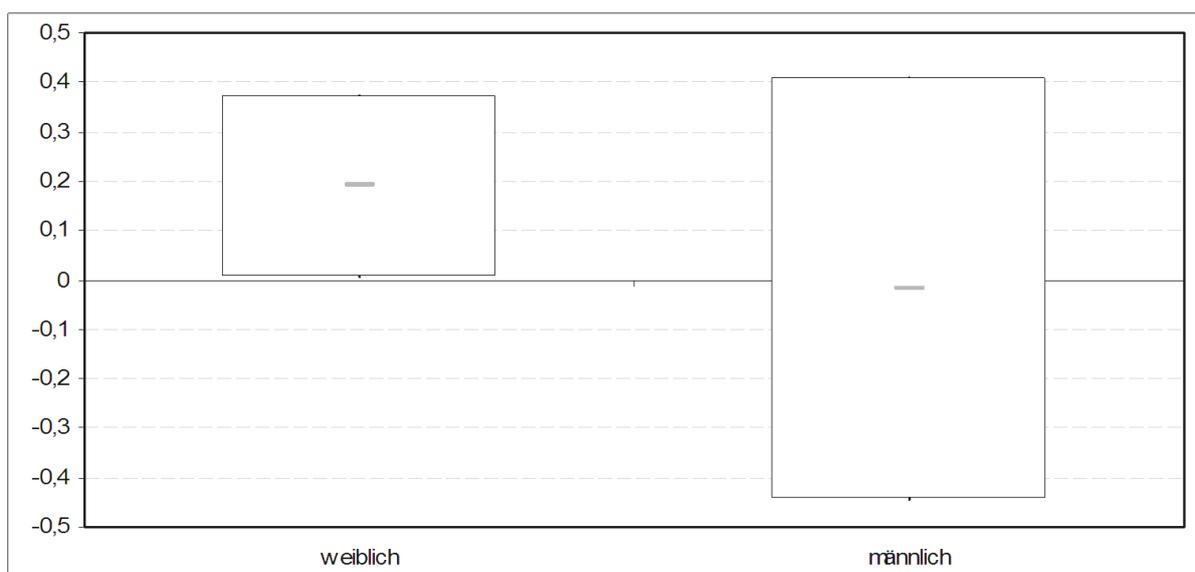
3.3.3.3 Entzündliche Veränderungen in der MTX-Gruppe

Zu T1 zeigten sechs Gelenke einen Erguss und ein Gelenk einen Pannus. Zu T2 wurden erneut sechs Ergüsse befundet, zwei wiesen den Befund bereits zu T1 auf ($p= 0,744$).



Graph 18: Anzahl der entzündlichen Veränderungen in der MTX-Gruppe zu T1 und T2

Analysierte man den Verlauf der entzündlichen Veränderungen beim Durchschnittsalter bei JIA-Diagnose von acht Jahren und elf Monaten ($p= 0,746$) bezüglich des Basisparameters Geschlecht, zeigte sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied ($p= 0,361$). Linke und rechte Kiefergelenke waren gleich häufig betroffen.



Graph 19: Verlauf der entzündlichen Veränderungen in der MTX-Gruppe unter Berücksichtigung des Geschlechts

3.3.4 Vergleichsgruppe: Enbrelgruppe (n= 16 Gelenke)

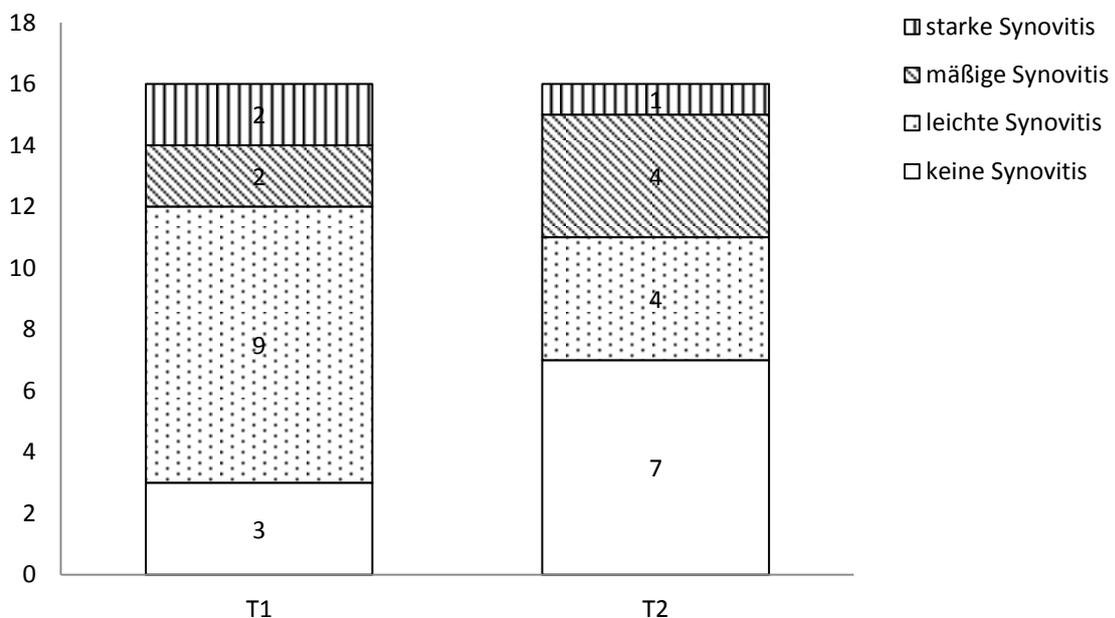
Der zeitliche Abstand von T1 zu T2 lag in der Enbrelgruppe bei durchschnittlich zwölf Monaten und elf Tagen ($s= 7,247$).

3.3.4.1 Synovitis in der Enbrelgruppe

Zu T1 zeigten 18,8% (3/16) der Kiefergelenke keine Zeichen einer Synovitis, 56,3% (9/16) eine leichte Synovitis und jeweils 12,5% (2/16) eine mäßige oder starke Synovitis.

Zu T2 wiesen 43,8% (7/16) der Kiefergelenke keine Synovitis auf, das entsprach mehr als einer Verdopplung der Anzahl zu T1. Bei 25,0% (4/16) wurde eine leichte Synovitis befundet, dies bedeutete eine Verringerung um 55,6%. Ebenso bestand bei 25,0% eine mäßige Synovitis, dies war die doppelte Anzahl als zu T1. 6,3% (1/16) wiesen ein starkes Enhancement auf.

Die Entwicklung der einzelnen Kiefergelenke war nicht signifikant ($p= 0,205$).



Graph 20: Anzahl der Synovitisgradierungen in der Enbrelgruppe zu T1 und T2

Im Verlauf von T1 zu T2 wurde bei 50% (8/16) der Kiefergelenke eine persistierende Synovitis festgestellt. 18,75% (3/16) der Kiefergelenke zeigten einen leichten, 12,5% (2/16) einen deutlichen Rückgang der Synovitis. Bei 18,75% (3/16) wurde eine Zunahme der Synovitis befundet (Tab. 9).

Tabelle 9: Synovitisverlauf in der Enbrelgruppe

	Verstärkung der Synovitis	persistierende Synovitis	leichter Rückgang	deutlicher Rückgang
Gelenke weiblicher Patienten (n= 12)	0	8	2	2
Gelenke männlicher Patienten (n= 4)	3	0	1	0
Gesamt (n= 16)	3	8	3	2

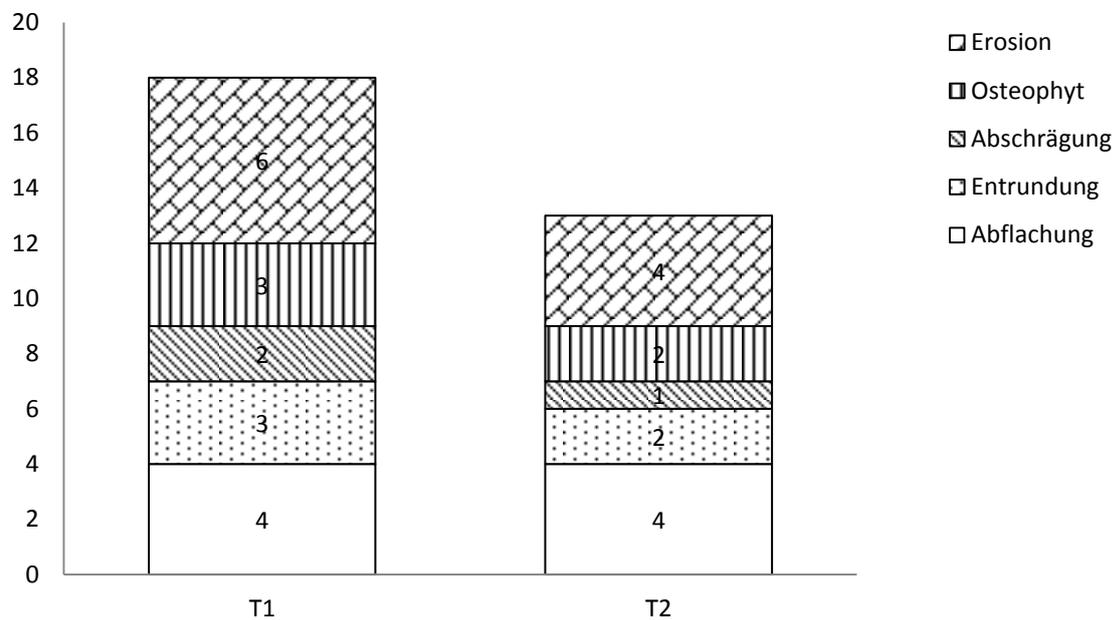
3.3.4.2 Knöcherner Veränderungen in der Enbrelgruppe

In Tabelle 10 werden die einzelnen knöchernen Veränderungen dargestellt. Es traten mit absteigender Häufigkeit Erosionen, Abflachungen, Entrundungen, Osteophyten und Abschrägungen auf.

Tabelle 10: Verlauf der knöchernen Veränderungen in der Enbrelgruppe

Knöcherner Veränderungen	T1	T2	p-Wert
Abflachungen	4	4	p= 0,331
Entrundungen	3	2	p= 0,578
Abschrägungen	2	1	p= 0,331
Osteophyten	3	2	p= 0,578
Erosionen	6	4	p= 0,163

Zu T1 wurden insgesamt 18 knöcherner Veränderungen befundet. Zu T2 waren es 13 ($p=0,172$).



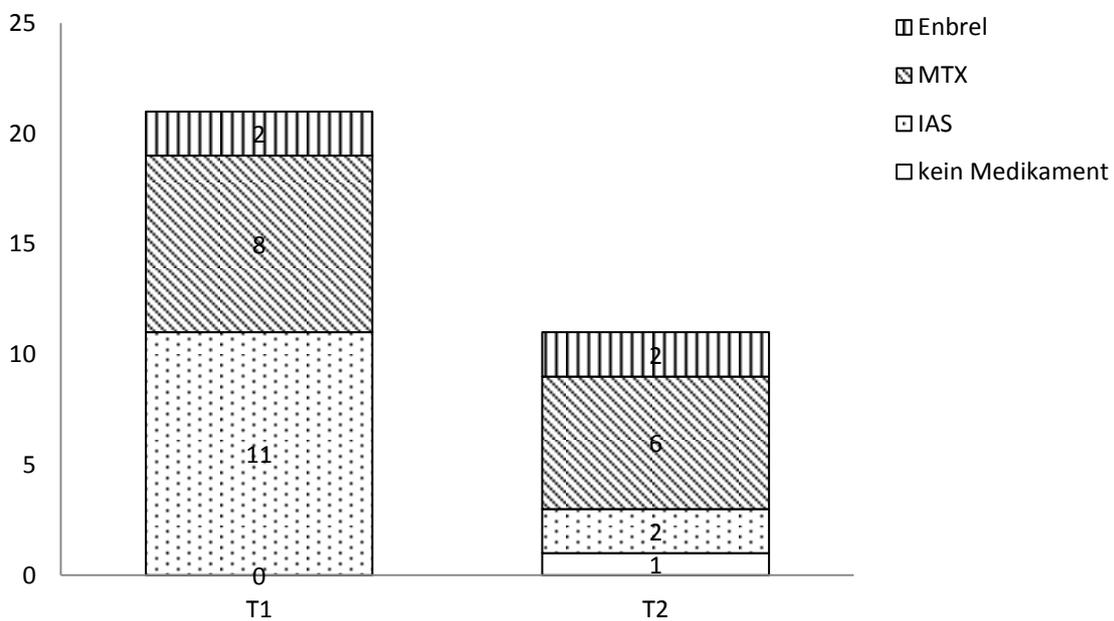
Graph 21: Anzahl der knöchernen Veränderungen in der Enbrelgruppe zu T1 und T2

3.3.4.3 Entzündliche Veränderungen in der Enbrelgruppe

Zu T1 wurden weder Ergüsse noch Pannus befundet. Ein Gelenk zeigte zu T2 einen Erguss ($p=0,331$).

3.4 Befunde der Disci

In der IAS-Gruppe (n= 30 Gelenke) sank die Anzahl der Discusverlagerungen signifikant von 31,16% (11/30) auf 5,67% (2/30) ($p= 0,006$). In der MTX-Gruppe (n= 38 Gelenke) wurde ebenfalls eine Verringerung der Discusverlagerungen beschrieben ($p= 0,160$). In der Enbrelgruppe (n= 16 Gelenke) persistierten die Discusverlagerungen ($p= 0,429$). Bei den nicht behandelten Kiefergelenken (n= 8 Gelenke) lagen zu T1 keine Discusverlagerungen vor, zu T2 wurde eine Verlagerung beschrieben ($p= 0,351$).



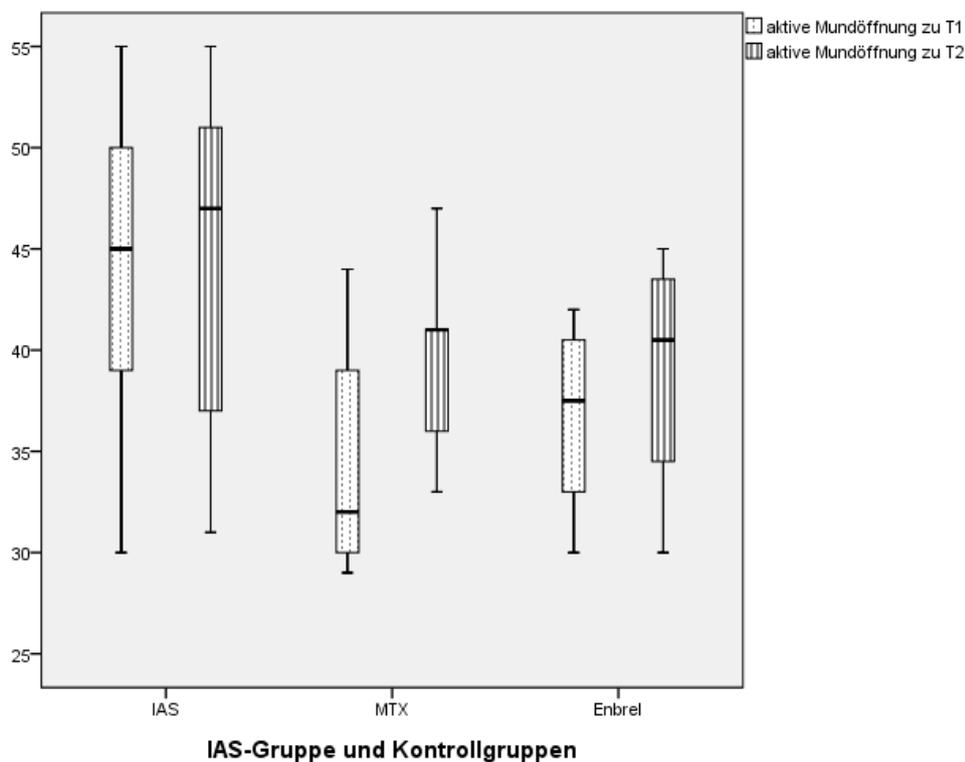
Graph 22: Befunde der Disci zu T1 und T2

3.5 Funktionsbefunde

Der zeitliche Abstand von T2 und T1 bei den Funktionsbefunden lag bei durchschnittlich 21 Monaten und 13 Tagen ($s = 15,129$).

3.5.1 Mundöffnung

Die Messungen der aktiven Mundöffnungen ergaben zu T2 in den drei Gruppen jeweils größere Werte (Graph 23).

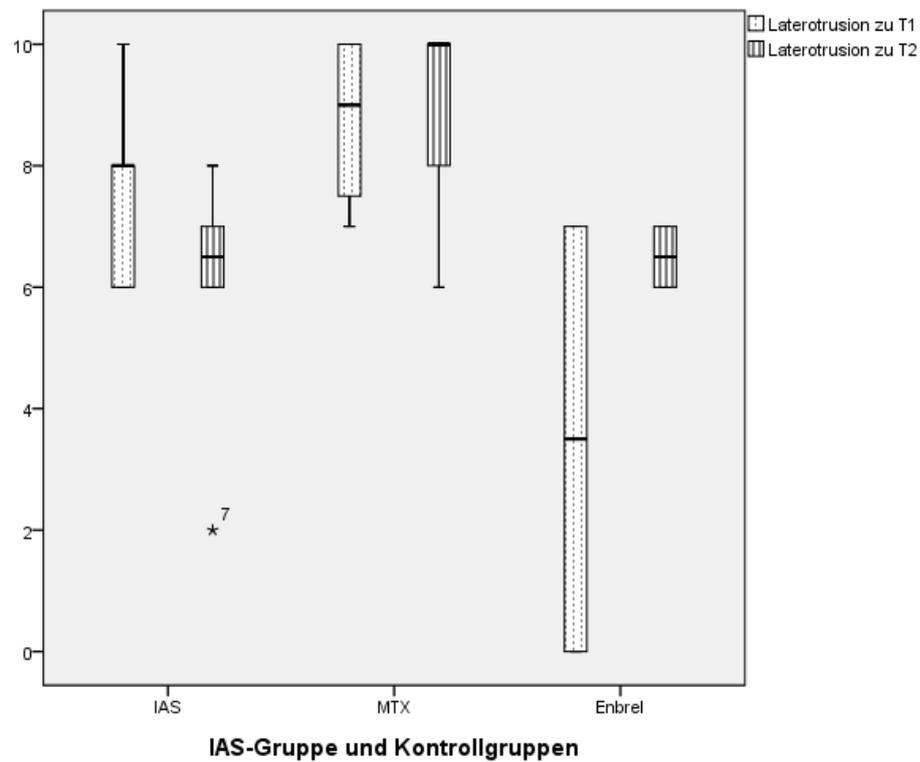


Graph 23: Mundöffnungen in mm der Gruppen zu T1 und T2

Aus der IAS-Gruppe wurden sieben Patienten klinisch untersucht. Die Veränderung der Mundöffnung war nicht signifikant ($p = 0,755$). In der MTX- sowie in der Enbrelgruppe wurden jeweils fünf Patienten untersucht. Diese zehn Patienten zeigten eine vergrößerte Mundöffnung, die in der MTX-Gruppe signifikant war ($p < 0,001$).

3.5.2 Laterotrusion

Die Laterotrusionsbewegungen wurden in der IAS-Gruppe bei drei Patienten und in den Vergleichsgruppen bei jeweils zwei Patienten gemessen (s. Graph 24).



Graph 24: Laterotrusionsbewegungen in mm zu T1 und T2

Die durchschnittlichen Laterotrusionswerte waren zu T2 in der IAS-Gruppe vermindert. In beiden Vergleichsgruppen zeigten sich vergrößerte Werte.

4 Diskussion

4.1 Alter

Per definitionem tritt eine JIA vor dem 16. Lebensjahr erstmalig auf. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 12 Jahren und einem Monat ($s= 4,178$ Jahre) in der IAS-Gruppe, bei acht Jahren und 11 Monaten ($s= 4,370$ Jahre) in der MTX-Gruppe und bei zehn Jahren und 11 Monaten ($s= 5,119$ Jahre) in der Enbrelgruppe. Lediglich bei einer Patientin aus der IAS-Gruppe wurde erst mit einem Alter von 16 Jahren und drei Monaten die Erstdiagnose gestellt.

In der Literatur finden sich Angaben über Durchschnittsalter bei Erstdiagnosen einer JIA von zehn Jahren und sechs Monaten (range: 1,7 – 19,4 Jahre) (Biliau et al. 2007) und bei 12 Jahren (range: 8 – 15 Jahre) (Küseler et al. 2005). Für die Erstdiagnose bei nachfolgender IAS findet man Angaben von acht Jahren und fünf Monaten (range: 1 – 16 Jahre) (Ringold et al. 2008) und von sechs Jahren und acht Monaten ($s= 3,190$ Jahre) (Verma et al. 2009).

Das Durchschnittsalter zu Behandlungsbeginn lag bei 13 Jahren und 11 Monaten ($s= 3,654$ Jahre) in der IAS-Gruppe, bei zehn Jahren und acht Monaten ($s= 4,016$ Jahre) in der MTX-Gruppe und bei 14 Jahren und zwei Monaten ($s= 4,773$ Jahre) in der Enbrelgruppe.

IAS-Behandlungen wurden Veröffentlichungen zufolge mit jeweiligen Durchschnittsaltern von 12 Jahren und zwei Monaten (range: 4,3 – 14 Jahre) (Parra et al. 2010) und von acht Jahren ($s= 3,380$ Jahre) (Verma et al. 2009) durchgeführt.

Die Gruppen dieser Studie waren demnach hinsichtlich des Alters der Patienten vergleichbar mit anderen Literaturangaben.

4.2 Geschlechtsverteilung

Die Gesamtgruppe dieser Studie zeigte eine Mehrheit weiblicher Patienten (78,3%). Dies stimmt mit den Literaturangaben von Olson et al. überein (71,4%). In der IAS-Gruppe waren 73,7% weiblich; weitere Autoren beschreiben zwischen 87,0% (Arabshahi et al. 2005, 85,5% Parra et al. 2010, 65,0% Biliau et al. 2007) und

53,8% (Verma et al. 2009). In der MTX-Gruppe waren 84,2% weibliche Patienten, was fast mit den Angaben von Ince et al. übereinstimmt (86,7%). Auch die Enbrelgruppe wies eine Mehrheit weiblicher Patienten auf (75%).

Somit war auch die Geschlechtsverteilung mit in der Literatur angegebenen Werten vergleichbar.

4.3 Kiefergelenkbeteiligung

4.3.1 Gesamtgruppe

Bei den 17,4% der Kiefergelenke der Gesamtgruppe ohne Zeichen einer Synovitis handelte es sich um Kiefergelenke der Patienten, die einen unilateralen Befall aufwiesen. Somit zeigten 82,6% der untersuchten Kiefergelenke zu T1 eine Synovitis im MRT. In der Literatur wird eine Kiefergelenkbeteiligung zwischen 17 und 87% angegeben. (Arabshahi und Cron 2006, Biliau et al. 2007, Forsberg et al. 1988, Grees und Anders 2005, Hu und Schneiderman 1995, Karhulahti et al. 1990, Kjellberg et al. 1995, Küseler et al. 1998, Larheim et al. 1982, Müller et al. 2009, Olson et al. 1991, Parra et al. 2010, Pedersen et al. 1995, Pedersen et al. 2001, Ringold et al. 2008, Ringold und Cron 2009, Rønning et al. 1974, Rønning et al. 1994, Rønning und Väliäho 1981, Ronchezet et al. 1995, Seymour et al. 1975, Sidiropoulou-Chatzigianni 2001, Stabrun et al. 1989, Svensson et al. 2001, Syrjänen 1985, Tanchyk 1994, Taylor et al. 1993, Twilt et al. 2004, Twilt et al. 2006, Twilt et al. 2007, Tzaribachev et al. 2010, Weiss et al. 2008, Wenneberg et al. 1995).

Diese Werte beziehen sich auf die Gesamtheit der jeweils berücksichtigten JIA-Patienten, wohingegen in dieser Studie ausschließlich Patienten ausgewählt wurden, die eine Kiefergelenkbeteiligung aufwiesen.

4.3.2 IAS-Gruppe

Alle Patienten dieser Gruppe erhielten Triamcinolon Hexacetonide im Rahmen der IAS. Es gilt in der Literatur als die effektivste Substanz (Bloom et al. 2010, Cleary et al. 2003, Haines et al. 2007, Ravelli et al. 2011, Zulian et al. 2003).

4.3.2.1 Verlauf der Synovitis

Der Therapieverlauf in der IAS-Gruppe kann insgesamt als erfolgreich bewertet werden. Die Hälfte der Kiefergelenke zeigte einen leichten Rückgang des Entzündungsgeschehens und 16,7% einen deutlichen Rückgang. Bei einem Drittel persistierte die Synovitis.

Die Literaturangaben zur verminderten Entzündungsaktivität nach IAS werden als MRT-Befunde sowie auch als verbesserte Funktion und als Reduktion von Symptomen beschrieben (Arabshahi et al. 2005, Padeh und Passwell 1998, Unsal und Makay 2008, Verma et al. 2009)

Die qualitativen Angaben stimmen mit den Ergebnissen dieser Studie weitgehend überein. 66,7% der Patienten konnten hierbei durch eine IAS aufgrund eines leichten oder deutlichen Rückgangs des Entzündungsgeschehens profitieren (Arabshahi et al. 2005, Padeh und Passwell 1998).

4.3.2.2 Knöcherne Veränderungen

Die Anzahl der knöchernen Veränderungen zu T2 war geringer als zu T1. In der Literatur wird der Effekt von intraartikulären Steroiden qualitativ als kondyläre Remineralisation und Remodellierung beschrieben (Vallon et al. 2002, Wenneberg et al. 1991).

Die markanteste Therapiefolge zeigte sich bei den Entrundungen, die von 7 auf 3 abnahmen, was als Nachweis für eine Remodellierung des Kiefergelenks gelten soll. Die Reduktion der Erosionen belief sich von 7 auf 4, was sich mit der erreichten Entzündungsfreiheit als Voraussetzung für ein Remodelling erklären lässt.

4.3.3 MTX-Gruppe

MTX wirkt laut Literaturangaben sicher und effizient bei 10-15 mg/m² Körperoberfläche/Woche (Haines 2007, Niehues und Lankisch 2006, Ramanan et al. 2003, Ruperto et al. 2004). Diese Wirkmenge wurde auch den Patienten dieser Studie verschrieben.

4.3.3.1 Verlauf der Synovitis

Der Vergleich von MTX-Gruppe zu IAS-Gruppe zeigt eine weniger effiziente Reduktion der Entzündungsaktivität in der MTX-Gruppe. Bei 28,9% der Kiefergelenke wurde zu T2 eine vermehrte entzündliche Aktivität gefunden. 36,7% zeigten einen leichten und 10,5% einen deutlichen Rückgang der Synovitis. Bei 23,7% persistierte die Synovitis.

In der Literatur wird MTX eine gute anti-inflammatorische Wirkung zugesprochen, die die Destruktion des Kiefergelenks einzuschränken scheint (Ince et al. 2000, Ramanan et al. 2003). Auch soll MTX bei 50% der Patienten zu einer vollständigen Entzündungsfreiheit ohne funktionelle Einschränkungen führen (Haines 2007).

4.3.3.2 Knöcherne Veränderungen

Die Anzahl der knöchernen Veränderungen stieg zu T2 an. Es wurden zu T2 deutlich mehr Osteophyten befundet, ebenso stieg die Anzahl von Abflachungen und Abschrägungen.

Laut Literaturangaben soll MTX die röntgenologisch sichtbaren Veränderungen verlangsamen können, wenn es rechtzeitig verschrieben wird (Ramanan et al. 2003). Bei Patienten, die MTX erhielten, wurde eine weniger starke knöcherne Kiefergelenkbeteiligung gefunden als bei einer Gruppe, die andere anti-inflammatorische Medikamente erhielt (Ince et al. 2000).

4.3.4 Enbrelgruppe

Die Patienten der Enbrelgruppe wurden mit dem für die Behandlung von JIA zugelassenen Medikament Enbrel® behandelt.

4.3.4.1 Verlauf der Synovitis

Die Hälfte der Kiefergelenke zeigte im Synovitisverlauf zu T2 eine persistierende Synovitis. 18,75% zeigten einen leichten, 12,5% einen deutlichen Rückgang des Kontrastmittelenhancements. Bei 18,75% wurde eine Verstärkung der Synovitis befundet. TNF- α Blocker, in diesem Fall der Vertreter Enbrel®, gelten als effektive anti-inflammatorische Substanz gegen arthritische Vorgänge in Gelenken, jedoch sind ihre möglichen Langzeitfolgen noch unerforscht (Haines 2007, Wallace 2005). Die Effektivität kann hier nur eingeschränkt bestätigt werden, da lediglich ein knappes Drittel der Kiefergelenke einen Rückgang der Synovitis aufwies und sogar verstärkte synovitische Befunde erkannt wurden. Da es sich bei den Patienten, die Enbrel erhielten, um therapierefraktäre, komplexe Fälle handelte, müssen die gesamten Ergebnisse auch unter dem Aspekt Ausprägungsgrad der Erkrankung beurteilt werden.

4.3.4.2 Knöcherner Veränderungen

Jeweils eine Abschrägung, eine Entrundung und ein Osteophyt sowie zwei Erosionen wurden zu T2 nicht mehr beschrieben.

Enbrel (Wirkstoff Etanercept) wird bestätigt, dass es zu einer Verminderung der Progression der röntgenologisch sichtbaren Destruktion von Gelenken führen kann (Nielsen et al. 2008).

4.4 Befunde der Disci

In der IAS-Gruppe sank die Anzahl der Discusverlagerungen signifikant, was die Vermutung erlaubt, dass sich die intraartikuläre Steroidgabe nicht nur entzündungshemmend, sondern sekundär auch funktionsoptimierend auswirken könnte. Dieser mögliche Einfluss zeigte sich auch in einer Vergrößerung der Mundöffnung. Allerdings konnte die Wirkung der IAS auf die Funktion aufgrund zu geringer Patientenzahlen in der vorgelegten Studie nicht bewiesen werden. In der MTX-Gruppe hingegen wirkte sich der anti-inflammatorische Effekt vermutlich nicht so stark auf die umliegenden Gewebe aus, sodass in dieser Gruppe lediglich ein Kiefergelenk zu T2 keine Discusverlagerung mehr zeigte. Eine funktionelle Verbesserung konnte ebenso in vergrößerten Mundöffnungs- und Laterotrusionenwerten gezeigt werden.

Die persistierende Anzahl der Discusverlagerungen in der Enbrelgruppe und das Vorliegen einer Discusverlagerung zu T2 bei den nicht behandelten Kiefergelenken, die zu T1 keine aufwiesen, zeigten die im Vergleich deutlich höher liegende Wirkung einer intraartikulären Steroidgabe auf die umliegenden Gewebe.

In der Literatur gibt es kaum Untersuchungen zur Position des Discus articularis bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis. Cahill et al. stellen zwar die Hypothese auf, dass intraartikuläre Steroidgaben keinen Einfluss auf Diskusverlagerungen haben und Arviddson et al. beschreiben vorwiegend normale Positionen der Disci bzw. der Discusüberreste. In beiden Quellen wird gefordert, Discusverlagerungen in weiterführenden Langzeituntersuchungen zu analysieren (Arviddson et al. 2010, Cahill et. al 2007). In ihrem Review zeigen Ringold und Cron lediglich eine Studie über Discusverlagerungen auf, die ergab, dass diese häufiger bei Patienten auftreten, die seit mehr als 23 Monaten an JIA erkrankt sind (Ringold und Cron 2009).

Um den Widerspruch zwischen den Effekten der IAS auf die Stellung der Disci in dieser Studie und den Ergebnissen der Literatur über Discusverlagerungen bei Patienten mit nicht entzündlich veränderten Kiefergelenken zu bewerten, müssen andere Studienprotokolle unter Berücksichtigung einer Kontrollgruppe umgesetzt werden.

4.5 Funktionsbefunde

4.5.1 Mundöffnung

Die IAS-Gruppe zeigte eine Verbesserung der Mundöffnungswerte zu T2, die jedoch nicht signifikant war. In der Literatur wird eine verbesserte Mundöffnung beschrieben, die zum Teil auch signifikant ist (Arabshahi et al. 2005, Ringold et al. 2008, Schroeder et al. 2008)

In der MTX-Gruppe wurde eine signifikante Verbesserung der Mundöffnung festgestellt, was der evidenten anti-inflammatorischen Wirkung zugeschrieben werden kann. Ebenso verbesserte sich die Mundöffnung in der Enbrelgruppe, dies war nicht signifikant.

4.5.2 Laterotrusion

Die Laterotrusionswerte zeigen in der IAS-Gruppe verminderte Werte zu T2. Dies sollte aufgrund der geringen Patientenzahl (n= 3) nicht überinterpretiert werden.

In den Vergleichsgruppen zeigen sich vergrößerte Werte. Auch hier wurden jeweils lediglich zwei Patienten untersucht.

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurde die Wirksamkeit intraartikulärer Steroidgaben (IAS) mit Triamcinolone Hexacetonide in Kiefergelenken von Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis anhand von MRT-Daten untersucht.

Eine IAS galt hierbei nach einer Zeitspanne von T1 zu T2 als wirksam, wenn sich die entzündliche Aktivität verringert hatte, weitere knöcherne Destruktionen, die durch die Entzündung hervorgerufen werden, verhindert wurden und eine messbare funktionelle Verbesserung vorlag. Es wurden zwei Vergleichsgruppen herangezogen, die jeweils mit Methotrexat (MTX) oder Enbrel behandelt worden waren.

Der Verlauf der Synovitis zeigte in der IAS-Gruppe einen signifikanten Rückgang der Entzündung. Auch die Anzahl der knöchernen Veränderungen verringerte sich signifikant. Es wurden zudem weniger entzündliche Veränderungen gefunden und die Anzahl der Discusverlagerungen sank signifikant.

In den Vergleichsgruppen hingegen zeigten einzelne Kiefergelenke eine verstärkte Synovitis zu T2. Auch die Anzahl knöcherner Veränderungen nahm zu und die entzündlichen Veränderungen zeigten keinen positiven Verlauf. Die Anzahl der Discusverlagerungen sank in der MTX-Gruppe und blieb in der Enbrelgruppe konstant.

Die Ergebnisse müssen im Hinblick auf die geringe Patientenmenge, den abweichenden zeitlichen Abstand zwischen T1 und T2 und die zusätzliche, nicht vergleichbare Medikation kritisch interpretiert werden. Sie entsprechen den Aussagen aus der Literatur und können daher als Trend für eine wirksame Therapiealternative zur symptomatischen medikamentösen Therapie verstanden werden.

Die Frage nach der Wirksamkeit einer IAS in Kiefergelenken bei juveniler idiopathischer Arthritis, vor allem bezüglich der Dauer der Remissionszeiten, sollte in weitergehenden Studien vertieft werden. Größere Fallzahlen müssten verglichen und langfristig untersucht werden. Aber auch die Variante einer Vergleichsstudie bei bilateralem Befall ist zu diskutieren und bezüglich ihrer ethischen Unbedenklichkeit zu überprüfen.

6 Literaturverzeichnis

1. Arabshahi B, Cron RQ. Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: the forgotten joint. *Curr Opin Rheumatol*. 2006 Sep;18(5):490–495.
2. Arabshahi B, Dewitt EM, Cahill AM, Kaye RD, Baskin KM, Towbin RB, Cron RQ. Utility of corticosteroid injection for temporomandibular arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3563–3569.
3. Argyropoulou MI, Fanis SL, Xenakis T, Efremidis SC, Siamopoulou A. The role of MRI in the evaluation of hip joint disease in clinical subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Br J Radiol*. 2002 März;75(891):229–233.
4. Arnold I. [Intra-articular injections of corticosteroids--contra]. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 2006 Okt;131(41):2287.
5. Arvidsson LZ, Smith H-J, Flatø B, Larheim TA. Temporomandibular joint findings in adults with long-standing juvenile idiopathic arthritis: CT and MR imaging assessment. *Radiology*. 2010;256(1):191–200.
6. Billiau AD, Hu Y, Verdonck A, Carels C, Wouters C. Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: prevalence, clinical and radiological signs, and relation to dentofacial morphology. *J. Rheumatol*. 2007 Sep;34(9):1925–1933.
7. Bjørnland T, Larheim TA. Synovectomy and diskectomy of the temporomandibular joint in patients with chronic arthritic disease compared with diskectomies in patients with internal derangement. A 3-year follow-up study. *Eur.J.Oral Sci*. 1995 Feb;103(1):2–7.
8. Bloom BJ, Alario AJ, Miller LC. Intra-articular corticosteroid therapy for juvenile idiopathic arthritis: report of an experiential cohort and literature review. *Rheumatol Int*. 2010 Feb.
9. Cahill AM, Baskin KM, Kaye RD, u. a. CT-guided percutaneous steroid injection for management of inflammatory arthropathy of the temporomandibular joint in children. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(1):182–186.
10. Cleary AG, Murphy HD, Davidson JE. Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis. *Arch. Dis. Child*. 2003 März;88(3):192–196.
11. Cohen PA, Job-Deslandre CH, Lalande G, Adamsbaum C. Overview of the radiology of juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur J Radiol*. 2000 Feb;33(2):94–101.
12. Davidson J. Juvenile idiopathic arthritis: a clinical overview. *Eur J Radiol*. 2000 Feb;33(2):128–134.

13. de Inocencio Arocena J, Merino Muñoz R, Alvarez Madrid C, García-Consuegra Molina J. [Efficacy of etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis]. *An Pediatr (Barc)*. 2009 Apr;70(4):354–361.
14. Dent PB, Walker N. Intra-articular corticosteroids in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1998 Sep;10(5):475–480.
15. Dressler F. Juvenile rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1998 Sep ;10(5):468–474.
16. Ellis JA, Munro JE, Ponsonby A-L. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 März;49(3):411–425.
17. Emshoff R, Bertram S, Rudisch A, Gassner R. The diagnostic value of ultrasonography to determine the temporomandibular joint disk position. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997 Dez;84(6):688–696.
18. Flatø B, Hoffmann-Vold A-M, Reiff A, Førre Ø, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov;54(11):3573–3582.
19. Gönner-Ozkan V, Meyer P, Tzaribachev N. [Interdisciplinary treatment of temporomandibular inflammation in children with juvenile idiopathic arthritis]. *Z Rheumatol*. 2010 März;69(2):130–134.
20. Graham TB, Blebea JS, Gylys-Morin V, Passo MH. Magnetic resonance imaging in juvenile rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum*. 1997 Dez;27(3):161–168.
21. Greess H, Anders K. [Indications for validity of computed tomography and magnetic resonance imaging of the temporomandibular joint]. *Röntgenpraxis*. 2005;56(1):1–11.
22. Haines KA. Juvenile idiopathic arthritis: therapies in the 21st century. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(3):205–211.
23. Helms CA, Kaplan P. Diagnostic imaging of the temporomandibular joint: recommendations for use of the various techniques. *AJR Am J Roentgenol*. 1990 Feb;154(2):319–322.
24. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, Hospach T, Huppertz HI, Keitzer R, Küster RM, Michels H, Moebius D, Rogalski B, Thon A. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2004 Dez;63(12):1638–1644.
25. Hu YS, Schneiderman ED. The temporomandibular joint in juvenile rheumatoid arthritis: I. Computed tomographic findings. *Pediatr Dent*. 1995 Feb;17(1):46–53.

26. Hyrich KL, Lal SD, Foster HE, Thornton J, Adib N, Baildam E, Gardner-Medwin J, Wedderburn LR, Chieng A, Davidson J, Thomson W. Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to paediatric rheumatology. Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):116–122.
27. Ince DO, Ince A, Moore TL. Effect of methotrexate on the temporomandibular joint and facial morphology in juvenile rheumatoid arthritis patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2000 Juli;118(1):75–83.
28. Jones A, Regan M, Ledingham J, Patrick M, Manhire A, Doherty M. Importance of placement of intra-articular steroid injections. *BMJ*. 1993 Nov;307(6915):1329–1330.
29. Karhulahti T, Rönning O, Jämsä T. Mandibular condyle lesions, jaw movements, and occlusal status in 15-year-old children with juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Dent Res*. 1990 Feb;98(1):17–26.
30. Katzberg RW. Temporomandibular joint imaging. *Anesth Prog*. 1990 Juni;37(2-3):121–126.
31. Kimura Y, Walco GA, Sugarman E, Conte PM, Schanberg LE. Treatment of pain in juvenile idiopathic arthritis: a survey of pediatric rheumatologists. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb;55(1):81–85.
32. Kjellberg H. Craniofacial growth in juvenile chronic arthritis. *Acta Odontol. Scand*. 1998 Dez;56(6):360–365.
33. Kjellberg H, Fasth A, Kiliaridis S, Wenneberg B, Thilander B. Craniofacial structure in children with juvenile chronic arthritis (JCA) compared with healthy children with ideal or postnormal occlusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1995 Jan;107(1):67–78.
34. Küseler A, Pedersen TK, Herlin T, Gelineck J. Contrast enhanced magnetic resonance imaging as a method to diagnose early inflammatory changes in the temporomandibular joint in children with juvenile chronic arthritis. *J. Rheumatol*. 1998 Juli;25(7):1406–1412.
35. Larheim TA, Dale K, Tveito L. Radiographic abnormalities of the temporomandibular joint in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1981;22(3A):277–284.

36. Larheim TA, Haanaes HR. Micrognathia, temporomandibular joint changes and dental occlusion in juvenile rheumatoid arthritis of adolescents and adults. *Scand J Dent Res.* 1981 Aug;89(4):329–338.
37. Larheim TA, Höyeraal HM, Stabrun AE, Haanaes HR. The temporomandibular joint in juvenile rheumatoid arthritis. Radiographic changes related to clinical and laboratory parameters in 100 children. *Scand. J. Rheumatol.* 1982 ;11(1):5–12.
38. Larheim TA, Smith HJ, Aspestrand F. Rheumatic disease of the temporomandibular joint: MR imaging and tomographic manifestations. *Radiology.* 1990 Mai;175(2):527–531.
39. Larheim TA, Smith HJ, Aspestrand F. Temporomandibular joint abnormalities associated with rheumatic disease: comparison between MR imaging and arthrotomography. *Radiology.* 1992 Apr;183(1):221–226.
40. Larheim TA. Role of magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of the temporomandibular joint. *Cells Tissues Organs (Print).* 2005;180(1):6–21.
41. Long AR, Rouster-Stevens KA. The role of exercise therapy in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010 März;22(2):213–217.
42. Malattia C, Damasio MB, Basso C, Verri A, Magnaguagno F, Viola S, Gattorno M, Ravelli A, Tomà P, Martini A. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jan;49(1):178–185.
43. Malattia C, Damasio MB, Magnaguagno F, Pistorio A, Valle M, Martinoli C, Viola S, Buoncompagni A, Loy A, Ravelli A, Tomà P, Martini A. Magnetic resonance imaging, ultrasonography, and conventional radiography in the assessment of bone erosions in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care & Research.* 2008;59(12):1764–1772.
44. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J. Rheumatol.* 2002 Juli;29(7):1520–1530.
45. Marti P, Molinari L, Bolt IB, Seger R, Saurenmann RK. Factors influencing the efficacy of intra-articular steroid injections in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Eur. J. Pediatr.* 2008 Apr;167(4):425–430.
46. McCann LJ, Woo P. Biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: why and for whom? *Acta Reumatol Port.* 2007 März;32(1):15–26.
47. Melchiorre D, Calderazzi A, Maddali Bongi S, Cristofani R, Bazzichi L, Eligi C, Maresca M, Ciompi M. A comparison of ultrasonography and magnetic resonance

- imaging in the evaluation of temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Mai;42(5):673–676.
48. Mericle PM, Wilson VK, Moore TL, Hanna VE, Osborn TG, Rotskoff KS, Johnston LE. Effects of polyarticular and pauciarticular onset juvenile rheumatoid arthritis on facial and mandibular growth. *J. Rheumatol.* 1996 Jan;23(1):159–165.
49. Minden K. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Horm. Res.* 2009 Nov;72 Suppl 1:20–25.
50. Müller L, Kellenberger CJ, Cannizzaro E, Ettl D, Schraner T, Bolt IB, Peltomäki T, Saurenmann RK. Early diagnosis of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study comparing clinical examination and ultrasound to magnetic resonance imaging. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Juni;48(6):680–685.
51. Nádia EA, Carvalho JF, Bonfá E, Lotito APN, Silva CAA. Macrophage activation syndrome associated with etanercept in a child with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2009 Okt;11(10):635–636.
52. Neidel J, Boehnke M, Küster RM. The efficacy and safety of intraarticular corticosteroid therapy for coxitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2002 Juni;46(6):1620–1628.
53. Niehues T, Lankisch P. Recommendations for the use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs*. 2006;8(6):347–356.
54. Nielsen S, Ruperto N, Gerloni V, Simonini G, Cortis E, Lepore L, Alpigiani MG, Zulian F, Corona F, Alessio M, Barcellona R, Gallizzi R, Rossi F, Magni-Manzoni S, Lombardini G, Filocamo G, Raschetti R, Martini A, Ravelli A. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008 Aug;26(4):688–692.
55. Olson JC. Juvenile idiopathic arthritis: an update. *WMJ*. 2003;102(7):45–50.
56. Olson L, Eckerdal O, Hallonsten AL, Helkimo M, Koch G, Gäre BA. Craniomandibular function in juvenile chronic arthritis. A clinical and radiographic study. *Swed Dent J*. 1991 Juli;15(2):71–83.
57. Padeh S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998 Juli;41(7):1210–1214.
58. Parra DA, Chan M, Krishnamurthy G, Spiegel L, Amaral JG, Temple MJ, John PR, Connolly BL. Use and accuracy of US guidance for image-guided injections of the temporomandibular joints in children with arthritis. *Pediatr Radiol*. 2010 März.

59. Pedersen TK. Clinical aspects of orthodontic treatment for children with juvenile chronic arthritis. *Acta Odontol. Scand.* 1998 Dez;56(6):366–368.
60. Pedersen TK, Grønhøj J, Melsen B, Herlin T. Condylar condition and mandibular growth during early functional treatment of children with juvenile chronic arthritis. *Eur J Orthod.* 1995 Okt;17(5):385–394.
61. Pedersen TK, Jensen JJ, Melsen B, Herlin T. Resorption of the temporomandibular condylar bone according to subtypes of juvenile chronic arthritis. *J. Rheumatol.* 2001 Sep;28(9):2109–2115.
62. Petty RE, Southwood TR, Manners P, u. a. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):390–392.
63. Prince FHM, Twilt M, ten Cate R, van Rossum MAJ, Armbrust W, Hoppenreijns EPAH, van Santen-Hoeufft M, Koopman-Keemink Y, Wulffraat NM, van Suijlekom-Smit LWA. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann. Rheum. Dis.* 2009 Mai;68(5):635–641.
64. Punzi L, Ramonda R, Glorioso S, u. a. Predictive value of synovial fluid analysis in juvenile chronic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1992 Apr;51(4):522–524.
65. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, Sibilia J, Koné-Paut I, Gandon-Laloum S, LeBideau M, Bader-Meunier B, Mouy R, Debré M, Landais P, Prieur A-M Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr;48(4):1093–1101.
66. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch. Dis. Child.* 2003 März;88(3):197–200.
67. Ravelli A, Lattanzi B, Consolaro A, Martini A. Glucocorticoids in paediatric rheumatology. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011 Okt;29(5 Suppl 68):S148–152.
68. Ringold S, Cron R. The temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis: frequently used and frequently arthritic. *Pediatric Rheumatology.* 2009;7(1):11.
69. Ringold S, Torgerson TR, Egbert MA, Wallace CA. Intraarticular corticosteroid injections of the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2008 Juni;35(6):1157–1164.
70. Ronchezel MV, Hilário MO, Goldenberg J, Lederman HM, Faltin K, de Azevedo MF, Naspitz CK. Temporomandibular joint and mandibular growth alterations in

- patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1995 Okt;22(10):1956–1961.
71. Rönning O, Barnes SAR, Pearson MH, Pledger DM. Juvenile chronic arthritis: a cephalometric analysis of the facial skeleton. *Eur J Orthod.* 1994 Feb;16(1):53–62.
72. Rönning O, Väliäho ML. Progress of mandibular condyle lesions in juvenile rheumatoid arthritis. *Proc Finn Dent Soc.* 1981;77(1-3):151–157.
73. Rönning O, Väliäho ML, Laaksonen AL. The involvement of the temporomandibular joint in juvenile rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 1974;3(2):89–96.
74. Rouster-Stevens K, Nageswaran S, Arcury TA, Kemper KJ. How do parents of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) perceive their therapies? *BMC Complement Altern Med.* 2008;8:25.
75. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SKF, Falcini F, Dolezalova P, Alessio M, Burgos-Vargas R, Corona F, Vesely R, Foster H, Davidson J, Zulian F, Asplin L, Baildam E, Consuegra JD, Ozdogan H, Saurenmann R, Joos R, Pistorio A, Woo P, Martini A. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004 Juli;50(7):2191–2201.
76. Sairanen E. On the etiology of growth disturbance of the mandible in juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Rheumatol Scand.* 1970 Apr;16(2):136–143.
77. Sairanen E, Helminen-Pakkala E. Growth disturbance of the mandible in juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1966 Apr;4(2):86–90.
78. Schroeder S, Cannizzaro E, Kellenberger C, Peltomäki T, Saurenmann RK. Temporomandibular joint arthritis in patients with juvenile idiopathic arthritis: efficacy of intraarticular corticosteroid injection as measured by MRI and clinical examination. *Pediatric Rheumatology.* 2008 Sep;6(Suppl 1):P87.
79. Senac MO, Deutsch D, Bernstein BH, Stanley P, Crues JV, Stoller DW, Mink J. MR imaging in juvenile rheumatoid arthritis. *AJR Am J Roentgenol.* 1988 Apr;150(4):873–878.
80. Seymour RL, Crouse VL, Irby WB. Temporomandibular ankylosis secondary to rheumatoid arthritis. Report of a case. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1975 Nov;40(5):584–589.

81. Sidiropoulou-Chatzigianni S, Papadopoulos MA, Kolokithas G. Dentoskeletal Morphology in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis Compared with Healthy Children. *J. Orthod.* 2001 März;28(1):53–58.
82. Singer SL, Southall PJ, Rosenberg I, Gillett D, Walters M. Mandibular distraction osteogenesis and maxillary osteotomy in a class II division 1 patient with chronic juvenile arthritis. *Angle Orthod.* 2006 März;76(2):341–348.
83. Stabrun AE. Mandibular morphology and position in juvenile rheumatoid arthritis. A study on postero-anterior radiographs. *Eur J Orthod.* 1985 Nov;7(4):288–298.
84. Stabrun AE, Larheim TA, Höyeraal HM, Rösler M. Reduced mandibular dimensions and asymmetry in juvenile rheumatoid arthritis. Pathogenetic factors. *Arthritis Rheum.* 1988 Mai;31(5):602–611.
85. Stoustrup P, Kristensen KD, Küseler A, Gelineck J, Cattaneo PM, Pedersen TK, Herlin T. Reduced mandibular growth in experimental arthritis in the temporomandibular joint treated with intra-articular corticosteroid. *Eur J Orthod.* 2008 Apr;30(2):111–119.
86. Svensson B, Adell R, Kopp S. Temporomandibular disorders in juvenile chronic arthritis patients. A clinical study. *Swed Dent J.* 2000;24(3):83–92.
87. Svensson B, Larsson A, Adell R. The mandibular condyle in juvenile chronic arthritis patients with mandibular hypoplasia: a clinical and histological study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Aug;30(4):300–305.
88. Syrjänen SM. The temporomandibular joint in rheumatoid arthritis. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1985 Juni;26(3):235–243.
89. Szer IS, Kimura Y, Malleson PN, Southwood TR. *Arthritis in Children and Adolescents - Juvenile idiopathic arthritis.* Oxford University Press, Oxford. 2006.
90. Tanchyk A. Treating growth and TMJ abnormalities in juvenile rheumatoid arthritis. *J Am Dent Assoc.* 1994 Dez;125(12):1617–1621.
91. Taylor DB, Babyn P, Blaser S, Smith S, Shore A, Silverman ED, Chuang S, Laxer Rm. MR evaluation of the temporomandibular joint in juvenile rheumatoid arthritis. *J Comput Assist Tomogr.* 1993 Juni;17(3):449–454.
92. Thomson W, Donn R. Juvenile idiopathic arthritis genetics - what's new? What's next? *Arthritis Res.* 2002;4(5):302–306.
93. Twilt M, Arends LR, Cate RT, van Suijlekom-Smit LWA. Incidence of temporomandibular involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2007 Juni;36(3):184–188.

94. Twilt M, Schulten AJM, Nicolaas P, Dülger A, van Suijlekom-Smit LWA. Facioskeletal changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006 Juni;65(6):823–825.
95. Twilt M, Mobergs SMLM, Arends LR, ten Cate R, van Suijlekom-Smit L. Temporomandibular involvement in juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2004 Juli;31(7):1418–1422.
96. Twilt M, Schulten AJM, Verschure F, Wisse L, Prah-Andersen B, van Suijlekom-Smit LWA. Long-term followup of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;59(4):546–552.
97. Tzaribachev N, Weber D, Horger M. [Juvenile idiopathic arthritis : The silent killer of pediatric temporomandibular joints.]. *Z Rheumatol.* 2010 März;69(2):124–129.
98. Unsal E, Makay B. Intraarticular triamcinolone in juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr.* 2008 Dez;45(12):995–997.
99. Vallon D, Akerman S, Nilner M, Petersson A. Long-term follow-up of intra-articular injections into the temporomandibular joint in patients with rheumatoid arthritis. *Swed Dent J.* 2002;26(4):149–158.
100. Verma S, Gupta R, Lodha R, Kabra SK. Feasibility and efficacy of intraarticular steroids (IAS) in juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Indian Pediatr.* 2009 März;46(3):264–265.
101. von Stechow D, Rittmeister M. [Intra-articular injection. Substances and techniques]. *Orthopade.* 2003 Dez;32(12):1127–1135.
102. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Apr;20(2):279–300.
103. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Clin. North Am.* 2005 Apr;52(2):413–442, vi.
104. Weiss JE, Uribe AG, Malleson PN, Kimura Y. Anesthesia for intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis: A survey of pediatric rheumatologists. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2010;8:3.
105. Weiss PF, Arabshahi B, Johnson A, Bilaniuk LT, Zarnow D, Cahill AM, Feudtner C, Cron RQ. High prevalence of temporomandibular joint arthritis at disease onset in children with juvenile idiopathic arthritis, as detected by magnetic resonance imaging but not by ultrasound. *Arthritis & Rheumatism.* 2008;58(4):1189–1196.
106. Wenneberg B, Kjellberg H, Kiliaridis S. Bite force and temporomandibular disorder in juvenile chronic arthritis. *J Oral Rehabil.* 1995 Aug;22(8):633–641.

107. Wenneberg B, Kopp S, Gröndahl HG. Long-term effect of intra-articular injections of a glucocorticosteroid into the TMJ: a clinical and radiographic 8-year follow-up. *J Craniomandib Disord.* 1991;5(1):11–18.
108. Westesson PL. Reliability and validity of imaging diagnosis of temporomandibular joint disorder. *Adv. Dent. Res.* 1993 Aug;7(2):137–151.
109. Wulffraat NM, Kuis W. Treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2001 Mai;28(5):929–931.
110. Yulish BS, Lieberman JM, Newman AJ, Bryan PJ, Mulopulos GP, Modic MP. Juvenile rheumatoid arthritis: assessment with MR imaging. *Radiology.* 1987 Okt;165(1):149–152.
111. Zulian F, Martini G, Gobber D, Agosto C, Gigante C, Zacchello F. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Okt;42(10):1254–1259.

7 Anhang

7.1 Befundbogen

Auswertung Nr. Gruppe:

Datum der Analyse:

weiblich/männlich

Geburtsmonat und Jahr:

Datum der intraartikulären Steroidgabe:

Alter des Patienten zur IAS:

Menge der injizierten Steroide:

JIA-Diagnose am:

Subtyp:

KG-Beteiligungsdiagnose am:

Medikation zum Zeitpunkt der IAS:

Status aktiv/inaktiv; welche Gelenke:

MRT-Befund vor IAS

Morphologie	Abflachung	Entrundung	Abschrägung	Osteophyt	Sonstiges
Rechts	Ja Nein	Ja Nein	Ja Nein	Ja Nein	
Arthritiszeichen	Synovitis	Erguss	Erosion	Pannus	Sonstiges
Rechts	Ja Nein Grad 1 2 3	Ja Nein	Ja Nein	Ja Nein	
Links	Ja Nein Grad 1 2 3	Ja Nein	Ja Nein	Ja Nein	
Lage des Diskus					
Rechts					
Links					
Sonstige Besonderheiten					

Befund Foeldvari vor IAS

Datum:

Beteiligung anderer Gelenke:

Status aktiv/inaktiv:

Befund UKE vor IAS

Datum:

Patientenangabe über Beschwerden beim Kauen/extremer Mundöffnung: Ja re li Nein

Mundöffnung: _____mm

Protrusion: _____mm

Laterotrusion nach: rechts _____mm / links _____mm

MRT-Befund nach IAS

Morphologie	Abflachung	Entrundung	Abschrägung	Osteophyt	Sonstiges
Rechts	Ja Nein	Ja Nein	Ja Nein	Ja Nein	
Arthritiszeichen	Synovitis	Erguss	Erosion	Pannus	Sonstiges
Rechts	Ja Nein Grad 1 2 3	Ja Nein	Ja Nein	Ja Nein	
Links	Ja Nein Grad 1 2 3	Ja Nein	Ja Nein	Ja Nein	
Lage des Diskus					
Rechts					
Links					
Sonstige Besonderheiten					

Befund Foeldvari nach IAS

Datum:

Beteiligung anderer Gelenke:

Status aktiv/inaktiv:

Befund UKE nach IAS

Datum:

Patientenangabe über Beschwerden beim Kauen/extremer Mundöffnung: Ja re li Nein

Mundöffnung: _____mm

Protrusion: _____mm

Laterotrusion nach: rechts _____mm / links _____mm

8 Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. med. dent. Bärbel Kahl-Nieke, Direktorin der Poliklinik für Kieferorthopädie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, für die freundliche Überlassung des Themas und Unterstützung bei der Anfertigung meiner Dissertation.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Ivan Foeldvari vom Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie am AK Eilbek für die Bereitstellung der benötigten Befunde und die freundliche Aufnahme in seinen Praxisräumen.

Ich danke weiterhin meinen Betreuerinnen Frau Dr. Julia Feddersen und Frau Dr. Jasmin Barekzai, dass sie mir bei Fragen stets in unkomplizierter Art und höchst kompetent zur Seite standen.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Jan Felix Kersten und Herrn Michael Supplieth vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für die Einführung und Hilfestellung beim Auswerten der erfassten Daten mittels SPSS.

Außerdem danke ich Frau Carola Ebeling aus dem Sekretariat der Poliklinik für Kieferorthopädie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für die zahlreichen und immer ausgesprochen freundlichen Telefonate und aufmunternden Worte.

Und ich danke meinen Eltern und meinem Bruder. Für alles.

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: