

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. D. Nowak

aus der Arbeitsgruppe Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net Teaching

Leitung: Prof. Dr. K. Radon, MSc

Tierkontakt und Juvenile idiopathische Arthritis

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

David Konstantin Poluda

aus München

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. K. Radon, MSc

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Erika von Mutius
PD Dr. Mathias Grünke

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. D. Windstetter

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 07.05.2015

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Juvenile Idiopathische Arthritis.....	1
1.1.1	Klassifikation	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.3	Krankheitsbild Oligoarthritis	4
1.1.4	Pathophysiologie.....	5
1.1.5	Ätiologie.....	8
1.1.6	Therapie.....	10
1.2	Hygienehypothese, Allergien und Autoimmunerkrankungen.....	13
1.3	Strabismus	17
2	ZIELSETZUNG	19
3	METHODEN UND MATERIAL.....	20
3.1	Untersuchungskollektiv	20
3.1.1	Fälle	22
3.1.2	Kontrollen	22
3.2	Untersuchungsablauf	23
3.2.1	Untersuchungsablauf für das Fallkollektiv	23
3.2.2	Untersuchungsablauf für das Kontrollkollektiv.....	24
3.3	Fragebogen	24
3.4	Statistische Datenanalyse.....	25
4	ERGEBNISSE	27
4.1	Deskriptive Daten	27
4.1.1	Geographische Verteilung der Studienpopulation.....	27
4.1.2	Allgemeine Angaben zur Studienpopulation	27
4.1.3	Vermutete Einfluss- und Risikofaktoren für OA.....	28
4.1.4	Wohnort.....	31
4.1.5	Tierkontakt	32

4.2	Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsmodelle	35
4.2.1	Tierkontakt während des ersten Lebensjahres	37
5	DISKUSSION	38
5.1	Diskussion der Methoden	38
5.1.1	Studiendesign	38
5.1.2	Studienpopulation	38
5.1.3	Teilnahmebereitschaft	40
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	40
5.2.1	Bekannte Risikofaktoren für OA	40
5.2.2	Allergische Rhinitis und OA.....	41
5.2.3	Wohnort, Leben auf einem Bauernhof und OA.....	42
5.2.4	Tierkontakt	43
5.3	Ausblick.....	43
6	ZUSAMMENFASSUNG	44
7	LITERATUR.....	45
8	ANHANG.....	68
9	DANKSAGUNG	98
10	LEBENS LAUF	100

Abkürzungsverzeichnis:

ACR	American College of Rheumatism
ANA	Antinukleäre Antikörper
APZ	Antigen präsentierende Zelle
CCL	Chemokine (C-C-motif) ligand
DM 1	Diabetes Mellitus Typ 1
EAA	Enthesitis-assoziierte Arthritis als Unterform der Juvenilen idiopathischen Arthritis
EULAR	European League against Rheumatism
HLA	Human leucocyte antigen
IAS	intraartikuläre Steroidinjektion
IFN	Interferon
IL	Interleukin
ILAR	International League against Rheumatism
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
JRA	Juvenile rheumatoide Arthritis
LJ	Lebensjahr
MCP	Monocyte-/Macrophage Chemotactic Proteine
MHC	Major Histocompatibility Complex
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
OA	Oligoarthritis als Unterform der Juvenilen idiopathischen Arthritis
OAp	persistierende Oligoarthritis als Unterform der Juvenilen idiopathischen Arthritis
OAe	erweiterte Oligoarthritis als Unterform der Juvenilen idiopathischen Arthritis
OR	Odds Ratio
PA RF+	Rheumafaktor positive Polyarthritis als Unterform der Juvenilen idiopathischen Arthritis
PA RF-	Rheumafaktor negative Polyarthritis als Unterform der Juvenilen idiopathischen Arthritis
PsA	Psoriasisarthritis als Unterform der Juvenilen idiopathischen Arthritis
RA	Rheumatoide Arthritis
SD	Standard Deviation
sJIA	Systemische juvenile idiopathische Arthritis
TGF	Transforming growth factor
TH	T-Helferzelle
TNF	Tumornekrosefaktor
Treg	Regulatorische T-Zelle
95 % CI	95 % Konfidenzintervall

1 Einleitung

1.1 Juvenile Idiopathische Arthritis

Die Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) ist definiert als eine autoimmunbedingte, anhaltende Gelenkentzündung ohne bekannte Ursache vor dem 16. Lebensjahr¹⁷⁹. Sie ist die häufigste chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankung bei Kindern^{205, 226} und mit erheblichen Behinderungen und psychosozialen Problemen für Patienten^{24, 62, 70, 108, 141, 153, 175, 273} und Angehörige^{31, 39, 60, 110} bis ins Erwachsenenalter hinein^{69, 172} sowie Kosten für das Gesundheitssystem^{20, 154, 157, 255} verbunden.

1.1.1 Klassifikation

Es gibt mehrere Klassifikationen zur Einteilung des kindlichen Rheumas (Tabelle 1). Heute hat sich international weitgehend die 1995 formulierte und schon mehrmals überarbeitete Klassifikation der *International League Against Rheumatism* (ILAR) durchgesetzt¹⁷⁹, die auch in dieser Studie benutzt wurde.

Tabelle 1: Unterschiedliche Klassifikationen des kindlichen Rheumas^{53, 156, 179}

Klassifikation	American College of Rheumatism (ACR)	European League against Rheumatism (EULAR)	International League against Rheumatism (ILAR)	
Name	Juvenile rheumatoide Arthritis (JRA)	Juvenile chronische Arthritis (JCA)	Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)	
Beginn der Erkrankung	<16 Jahre	<16 Jahre	<16 Jahre	
Dauer der Entzündung	mind. 6 Wochen	mind.3 Monate	mind. 6 Wochen	Aus- schluss
Enthaltene Untergruppen	1. Systemische Form 2. Pauciarthritits • Frühkindlich • Vorwiegend grosse Gelenke 3. Arthritis + Enthesiopathie 4. Polyarthritits • seronegativ (RF-) • seropositiv (RF+)	1. Systemische Form 2. Oligoarthritits • Frühkindliche Form • Spätform 3. Polyarthritits • seronegativ (RF-) • seropositiv (RF+)	1. Systemische Form (sJIA)	a,b,c,d
			2. Oligoarthritits (OA) • Persistierende (OAp) • Erweitert (OAe)	a,b,c,d,e
			3. Polyarthritits (PA) • seronegativ (RF-) • seropositiv (RF+)	a,b,c,d,ea,b,c,e
			4. Psoriasisarthritits (PsA)	b,c,d,e
			5. Enthesitits-assoziitierte Arthritits (EAA)	a,d,e
			6. Andere Arthritits (AA)	

- Psoriasis bei Patient oder Verwandten 1. Grades
- Arthritits bei HLA-B27-positiven Jungen nach dem 6. Geburtstag
- Ankylosierende Spondylitits, EAA, Sakroilitits bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitits bei Verwandten 1. Grades
- IgM-Rheumafaktor-Nachweis bei 2 Untersuchungen im Abstand von mindestens 3 Monaten
- Zeichen der systemischen Arthritits

1.1.2 Epidemiologie

Die weltweiten Angaben zu Inzidenz und Prävalenz kindlichen Rheumas variieren von jährlich 3 bis 23 Neuerkrankungen pro 100.000 und 15 bis 401 Erkrankten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 2). Dies liegt zum einen an den unterschiedlichen Populationen, zum anderen aber auch an den unterschiedlichen Arten der Diagnostik¹⁴⁰. Generell lässt sich feststellen, dass die JIA gehäuft bei Menschen kaukasischen Ursprungs²²⁶, gehäuft in nordischen Ländern⁶ und gehäuft bei Mädchen^{93,226} aufzutreten scheint (Tabelle 3).

Tabelle 2: Studienergebnisse zur Häufigkeit chronischer Arthritis im Kindesalter

<i>Land</i>	<i>Jahr</i>	<i>Inzidenz/100.000/a</i>	<i>Prävalenz/100.000</i>	<i>Klassifikation*</i>
Norwegen	1998 ¹⁵⁹	22,6	148,1	EULAR
	2003 ²¹	19-23		ILAR
	2008 ²¹¹	14		ILAR
Finnland	2003 ²¹	21		ILAR
Dänemark		9-16		ILAR
Island		7		ILAR
Schweden		15		ILAR
Estland	1992 ⁷³	10,9	86,3	EULAR
	2007 ¹⁹³	21,7		ILAR
Grossbritannien	2007 ¹⁹⁴		83,7	ILAR
	2000 ²⁵³	10	65	ILAR
Frankreich	2006 ⁴¹	3,2	19,8	ILAR
	2010 ²⁴²		15,7	ILAR
Spanien	2010 ¹⁵⁸	6,9	39,7	ILAR
Süddeutschland	2001 ²⁶⁷	6,6	14,8	EULAR
Österreich	2001 ¹⁰⁷	4,3		ACR
Ostberlin	1998 ¹¹⁹	3,5	20	EULAR
Tschechien	2006 ⁹⁰	13	140	ILAR
Australien	1996 ¹³⁹		370	EULAR
Kanada	1996 ¹³⁵	4,1		ACR
USA	2013 ⁹³	11,9	44,7	ILAR
Brasilien	2014 ²⁸⁸		34	ILAR

*vergleiche Tabelle 1

Auch die einzelnen Subgruppen der JIA unterscheiden sich in der Häufigkeit ihres Auftretens zwischen den Populationen. Bevölkerungen europäischer Herkunft haben ein größeres Risiko an jedem Subtyp der JIA (mit Ausnahme der RF+ Polyarthritits) zu erkranken. Der häufigste Subtyp ist die Oligoarthritis (Tabelle 3). Bei Bevölkerungen asiatischer Herkunft ist das Risiko, an jedem Subtyp der JIA zu erkranken - mit Ausnahme der Enthesitis-assoziierten Arthritis - geringer^{127, 212, 226}. Das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn variiert ebenfalls zwischen den einzelnen Subtypen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung, Alter und Geschlechtsverteilung bei Erkrankungsbeginn der JIA-Subgruppen in Deutschland¹⁵⁶

	% insgesamt	% Mädchen	Durchschnittliches Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre)
sJIA	6	48	4 - 6
OA gesamt	52	75	2 - 4
OAp	45	71	N/A
OAe	7	79	N/A
PA RF-	13	76	5 - 7
PA RF+	2	79	11 – 15
PsA	8	67	5 – 7
EAA	15	37	10 - 12
AA	3	62	N/A
Insgesamt	100	63,4	7,3

sJIA = systemische juvenile idiopathische Arthritis
 OA = Oligoarthritis
 OAp = persistierende Oligoarthritis
 OAe = erweiterte Oligoarthritis
 PA RF+ = Polyarthritis Rheumafaktor positiv
 PA RF- = Polyarthritis Rheumafaktor negativ
 PsA = Psoriasisarthritis
 EAA = Enthesitis-assoziierte Arthritis
 AA = andere Arthritis

1.1.3 Krankheitsbild Oligoarthritis

Da die Oligoarthritis (OA) eine relativ homogene Gruppe innerhalb der JIA darstellt, hat sich diese Studie auf dieses Krankheitsbild beschränkt.

Die OA ist definiert als eine mindestens 6 Wochen anhaltende Gelenkentzündung von ≤ 4 Gelenken bei Kindern unter 16 Jahren¹⁷⁹. Sie befällt vorwiegend die großen Gelenke und tritt meist schon in jungen Jahren auf²⁰⁵ (Tabelle 3).

An Symptomen beobachtet man Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, gelegentlich Müdigkeit, allgemeine Abgeschlagenheit und neben der meist asymmetrischen Gelenkentzündung auch häufig Sehnenscheidenentzündungen, Schleimbeutelentzündungen und Zysten⁴⁷ um die betroffenen Gelenke. Häufige Begleitsymptome sind Fehlstellungen des Bewegungsapparates, Muskelhypotrophien und Kontrakturen durch eingenommene Schonhaltung²²², Wachstumsstörungen (typischerweise lokal)^{133, 243} und Osteoporose²²¹.

Als häufige (6-25 %¹⁵⁵) extraartikuläre Komplikation tritt bei der OA eine anteriore Uveitis auf²⁰⁵. Diese verursacht häufig keine Symptome, wird zu spät erkannt, und kann so zu bleibenden Augenschäden und Sehbehinderung führen⁸². Extrem selten auftretende Komplikationen bei der OA sind das Makrophagenaktivierungssyndrom²⁰³ (lebensbedrohliche Abwehrreaktion des Körpers gegen die eigenen Blutzellen) und die Amyloidose¹⁵³ (Ablagerung bestimmter Proteine in Organen oder Gefäßen).

Nach 6 Monaten wird die OA in zwei Verläufe eingeteilt. Je nach Anzahl der dann entzündeten Gelenke wird sie als persistierend (≤ 4 Gelenke) oder erweitert (> 4 Gelenke) bezeichnet¹⁷⁹. Die persistierende OA ist die prognostisch günstigere Form der OA. So entwickeln 43-73% dieser Patienten eine Remission^{170, 204}.

Bei 10-50 % der Patienten mit OA geht die Erkrankung in die so genannte erweiterte Form mit mehr als 4 entzündeten Gelenken nach 6 Monaten über^{1, 179}. Sie ist mit einer Remissionsrate von 12-35% prognostisch deutlich ungünstiger²⁰⁴.

1.1.4 Pathophysiologie

Das menschliche Immunsystem besteht aus der angeborenen und der erworbenen Immunität. Das angeborene System ist entwicklungsgeschichtlich der ältere Teil, reagiert relativ schnell und unspezifisch und erkennt mittels so genannter Toll like Rezeptoren abgespeicherte Oberflächenmerkmale bestimmter Bakterien und Viren. Das erworbene System ist dagegen sehr spezifisch. Es kann mittels so genannter Antigen präsentierender Zellen anderen Zellen des menschlichen Immunsystems Antigene aufzeigen, T-Zellen können als zytotoxische Zellen selbst eingreifen oder als T-Helferzellen (TH) andere Zellen zur Abwehr anregen und B-Zellen können erregerspezifische Antikörper produzieren. Beide Systeme sind eng miteinander verknüpft und kommunizieren über ein kompliziertes Netz an Botenstoffen und Oberflächenproteinen³².

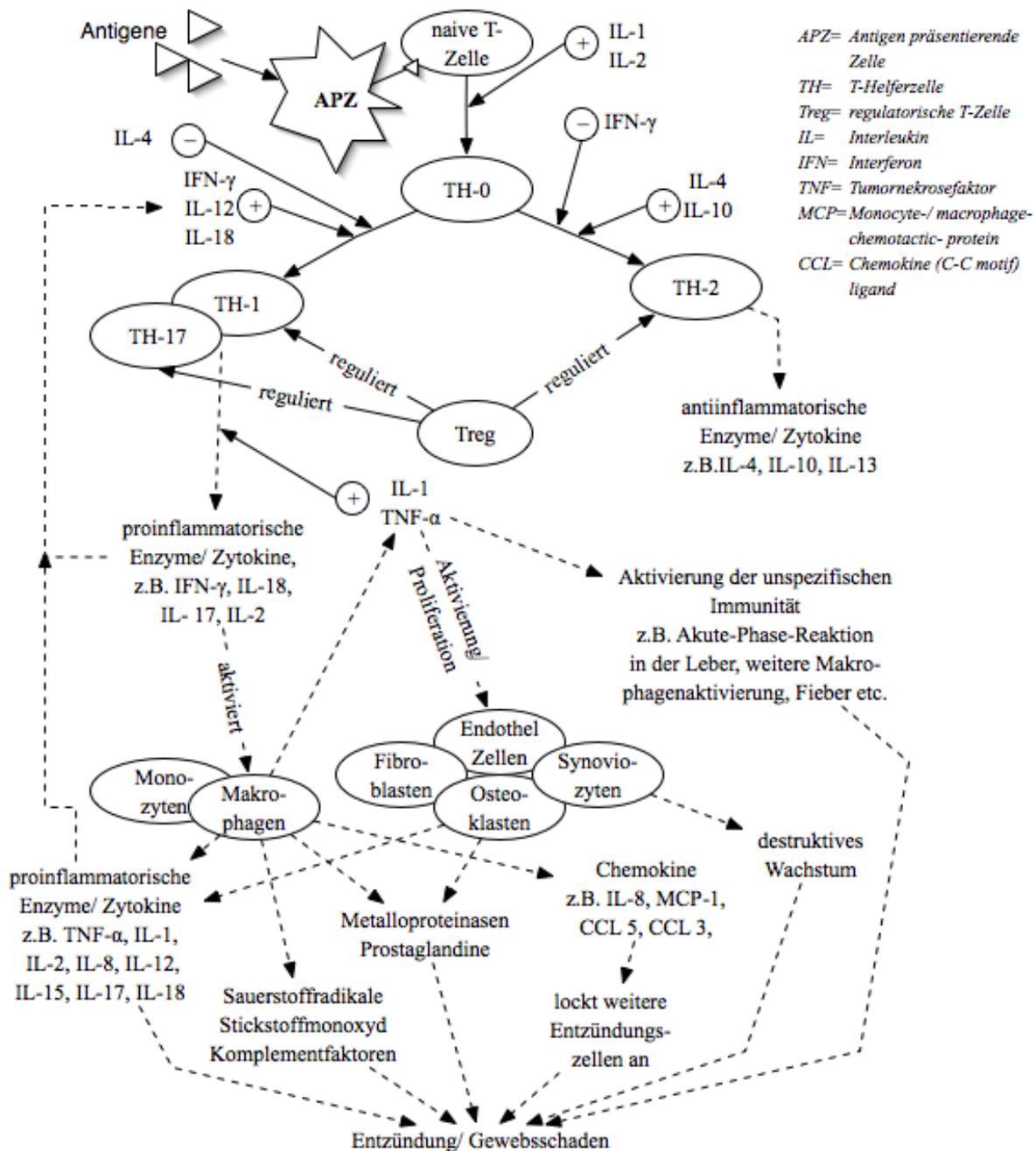
Autoimmunerkrankungen zeichnen sich dadurch aus, dass das Immunsystem den eigenen Körper angreift. Bei der JIA wird insbesondere den T-Zellen eine entscheidende Rolle zugeschrieben^{86, 191, 274}. Je nachdem, welche Zytokine bei der T-Zellaktivierung durch Antigen präsentierende Zellen präsent sind, entwickeln sich 2 unterschiedliche Zelltypen: die häufig bei Autoimmunerkrankungen dominierenden T-Helferzellen Typ 1 (TH-1), wesentlich bei der Bekämpfung intrazellulärer Pathogene, und die unter anderem bei Allergien dominierenden T-Helferzellen Typ 2 (TH-2), die insbesondere bei der Abwehr extrazellulärer Pathogene eine Rolle spielen (Abbildung 1). Welche Antigene für die Zellaktivierung verantwortlich sind, ist bis heute noch nicht abschliessend geklärt. Es zeigten sich jedoch Hinweise, dass Autoantigene aus Knorpel und anderem gelenkspezifischem Gewebe eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von T-Zellen spielen^{63, 116, 274}.

Die OA gehört zur Gruppe der jugendlichen Autoimmunerkrankungen, die überwiegend durch eine Immunantwort der TH-1 mit ihren typischen Zytokinen und Chemokinen dominiert werden^{163, 231, 274, 275}. Es kommen jedoch insbesondere bei persistierendem OA-Verlauf auch Zytokine der TH-2 vor¹⁶³, was eventuell auch mit dem mildereren Verlauf in Zusammenhang stehen könnte. Zusätzlich muss man anhand der häufig in OA Patienten gefundenen Antikörper (z.B. Antinukleäre Antikörper/ ANA bei bis zu 80% der OA Patienten) auch von einer Beteiligung der B-Zellen an der Krankheitsentstehung ausgehen^{23, 167}.

Nach Aktivierung verschiedener Entzündungszellen kommt es entlang eines Gradienten von Chemokinen zur Infiltration des Gelenkspaltes durch Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen und dendritische Zellen, die dann zum Teil in die Gelenkhaut einwandern^{138, 180, 237, 275, 287}. Hier lösen diese Zellen wiederum mittels proinflammatorischer Zytokine^{43, 54, 85, 91, 163} und Chemokine eine Entzündungsreaktion aus, locken weitere Zellen an und regen zahl-

reiche Zellen zu Aktivität und Proliferation an^{92, 262}. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es dann zur Pannusbildung: stark proliferierendes, destruktiv wachsendes Synovialgewebe sezerniert wiederum zahlreiche proinflammatorische und zytotoxische Stoffe^{28, 75, 76, 131, 238} und führt zu weiteren Schäden an Gelenk und Knochen^{83, 265, 287} (Abbildung 1).

Abbildung 1: Pathophysiologische Vorgänge bei der OA^{23, 28, 32, 43, 54, 75, 76, 83, 85, 91, 92, 131, 138, 163, 167, 180, 220, 238, 262, 265, 275, 287}



Beim gesunden Menschen hat der Körper viele Wege, autoaggressive Zellen aufzuhalten: Er lässt solche Zellen, die den eigenen Körper angreifen, gar nicht erst mit körpereigenen Zellen kommunizieren (was zur Aktivierung der Entzündungszellen nötig ist), verhindert ihre Proliferation

feration, zerstört sie mittels programmiertem Zelltod oder reguliert ihre Aktivität mittels so genannter T-regulatorischer Zellen (Tregs)^{167, 276}.

Ursächlich für die unkontrollierte Immunreaktion bei der JIA sind wahrscheinlich mehrere Komponenten¹⁹¹. So hat die medikamentöse Blockade der T-Zell-Kontaktaktivierung einen positiven Effekt bei der adulten rheumatoiden Arthritis¹²⁵, proinflammatorische Lymphozyten aus der Gelenkflüssigkeit von JIA Patienten werden am programmierten Zelltod gehindert^{241, 246, 289}, bzw. in ihrer Proliferation angeregt^{92, 262} und JIA Patienten weisen insgesamt erniedrigte Mengen an Tregs auf. Unter den einzelnen Subtypen der JIA zeigt der prognostisch günstigste Subtyp, die OAp, die relativ größten Mengen an Tregs.^{46, 277}

1.1.5 Ätiologie

Die Ätiologie der einzelnen Subtypen der JIA und somit auch der OA ist nach wie vor weitgehend unbekannt. Die meisten Studien beschäftigen sich mit dem Krankheitskomplex JIA im Allgemeinen. Zahlreiche Studien belegen eine multifaktorielle Genese mit genetischen^{68, 80, 254} und äußeren Einflüssen^{81, 111, 168}. Zwillingsstudien zu TH-1 dominierten Autoimmunerkrankungen ergaben allerdings eine große Diskordanz unter den Zwillingen, und lassen so einen starken Einfluss von Umweltfaktoren vermuten^{55, 236, 272}.

1.1.5.1 Genetik

Die JIA tritt gehäuft unter Verwandten (hier insbesondere unter Zwillingen) auf und weist unter Verwandten auch die gleichen Muster bezüglich Erkrankungsbeginn und Krankheitsverlauf auf^{19, 37, 162, 186, 189, 218}. Weitere Hinweise auf einen genetischen Hintergrund der Erkrankung geben das erhöhte Erkrankungsrisiko von JIA-Patienten und Verwandten für andere Autoimmunerkrankungen^{182, 187, 293} und die schon angesprochenen geschlechtlichen und epidemiologischen Unterschiede im Auftreten der JIA. Trotzdem ist das Risiko für einen Verwandten eines JIA-Patienten, ebenfalls an einer JIA zu erkranken im Vergleich zu anderen Autoimmunerkrankungen relativ gering ($\lambda_s=15$; Prävalenz in Geschwistern von JRA-Patienten/ JRA Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung)⁸⁰.

Bei der JIA handelt es sich um ein polygenes Krankheitsbild. Einen klaren Zusammenhang zur JIA ließ sich mit dem auf dem Chromosom 6 lokalisierten MHC Komplex, der unter anderem die bei der Antigenpräsentation wichtigen MHC-Moleküle codiert, zeigen. Die OA ist mit bestimmten HLA-Allelen assoziiert^{164, 185, 190, 225, 240, 294}. Insgesamt ist die HLA-Assoziation bei der JIA aber schwächer ausgeprägt als bei anderen Autoimmunerkrankungen¹⁶⁷.

Neben den HLA-Genen ist auch eine Reihe von Nicht-HLA-Genen, die z.B. die Cytokinexpression, die Antigenpräsentation oder die T-Zell-Rezeptorexpression steuern, an der Krankheitsentstehung beteiligt^{100, 101, 181, 188, 217, 290, 295, 296}.

1.1.5.2 Risikofaktoren in der Umwelt

Wie schon im Kapitel Epidemiologie erwähnt, zeigen die Angaben zu Inzidenz und Prävalenz der JIA ein Nord-Süd-Gefälle^{6, 159} (Tabelle 2). Ob diese Unterschiede aus unterschiedlichen Umwelteinflüssen, unterschiedlicher Genetik, verschiedenen angewandten Klassifikationen zur Diagnosestellung kindlichen Rheumas oder unterschiedlichen Studiendesigns resultieren, ist unklar^{140, 227}.

Auch die ethnische Herkunft nimmt Einfluss auf das Risiko an einer JIA zu erkranken. Menschen kaukasischer Herkunft haben relativ gesehen das größte Risiko^{127, 226}.

Als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer JIA konnte eine dänische Studie sozio-ökonomische Faktoren feststellen. So haben Kinder, deren Eltern ein hohes Einkommen aufweisen und Kinder mit städtischem Wohnort ein erhöhtes Risiko für JIA¹⁶⁸.

Eine finnische Studie hat das Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft als Risikofaktor für die Erkrankung an JIA bestätigt¹¹¹, während die Ergebnisse einer Studie aus den USA keinen Zusammenhang zeigten²³⁵.

Als potenziell protektiv wirkender Faktor auf die JIA wurde das Stillen in zwei Studien untersucht. Während eine Studie dem Stillen einen protektiven Effekt insbesondere für die OA zuschreibt¹⁴³, konnte dieser Effekt in der anderen Studie nicht bestätigt werden²¹⁹.

Des Weiteren wurde vermutet, dass Infektionen mit speziellen Erregern die Entstehung einer JIA beeinflussen. Studien zu einigen Viren, wie u.a. Rubellaviren³⁵, Influenza-A Viren¹⁹², Parvovirus B19^{81, 278}, Epstein-Barr-Virus¹⁴⁴ und einigen Bakterien wie u.a. Streptokokken¹⁶, C. Jejuni¹¹, M. Pneumoniae¹¹ und Borrelia Burgdorferi¹⁵ ergaben teilweise erhöhte Antikörperzahlen unter JIA Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten. Andere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen Infektionen und JIA herstellen^{5, 11, 278}.

Zusätzlich wird Infektionen auch ein protektiver Effekt für Autoimmunerkrankungen zugesprochen^{12, 36}. So könnte auch das erhöhte Risiko für Einzelkinder¹⁶⁸, eine JIA zu entwickeln, auf fehlenden Querinfektionen unter Geschwistern zurückzuführen sein.

Letztendlich konnte bisher aber noch kein Zusammenhang eines bestimmten Erregers mit der Ätiologie der JIA ausreichend belegt werden¹⁶⁷.

1.1.6 Therapie

Da die Ätiologie der OA noch nicht vollständig geklärt ist, steht bislang noch keine ursächliche Therapie zur Verfügung. Die Behandlung beschränkt sich somit in erster Linie auf die Linderung der Symptome, das Vorbeugen weiterer Entzündungsschübe und das Verhindern von Folgeschäden wie Fehlstellungen, Kontrakturen oder Wachstumsstörungen. Die JIA erfordert eine Zusammenarbeit von Ärzten, Physio- und Ergotherapeuten, Sozialpädagogen, Angehörigen und nicht zuletzt dem Patienten selbst.

1.1.6.1 Medikamentöse Therapie

Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR werden am Anfang jeder OA-Behandlung eingesetzt (Abbildung 2) und reichen bei einem Drittel der OA Patienten als einzige Medikamente aus⁷⁹. Sie haben einen schmerzlindernden, entzündungshemmenden und zum Teil auch fiebersenkenden Effekt. In der Regel werden die NSAR oral nach den Mahlzeiten eingenommen und sind gut verträglich^{206, 223}.

Glukocorticoide

Glukocorticoide werden lokal ins Gelenk eingespritzt oder in Ausnahmefällen systemisch verabreicht. Lokal eingesetzt sind sie relativ nebenwirkungsarm und effektiv^{27, 174}. Systemisch werden sie hauptsächlich zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt der Basistherapeutika bei schlechterem Verlauf eingesetzt (Abbildung 2) und sind mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden²⁷⁹.

Basistherapeutika

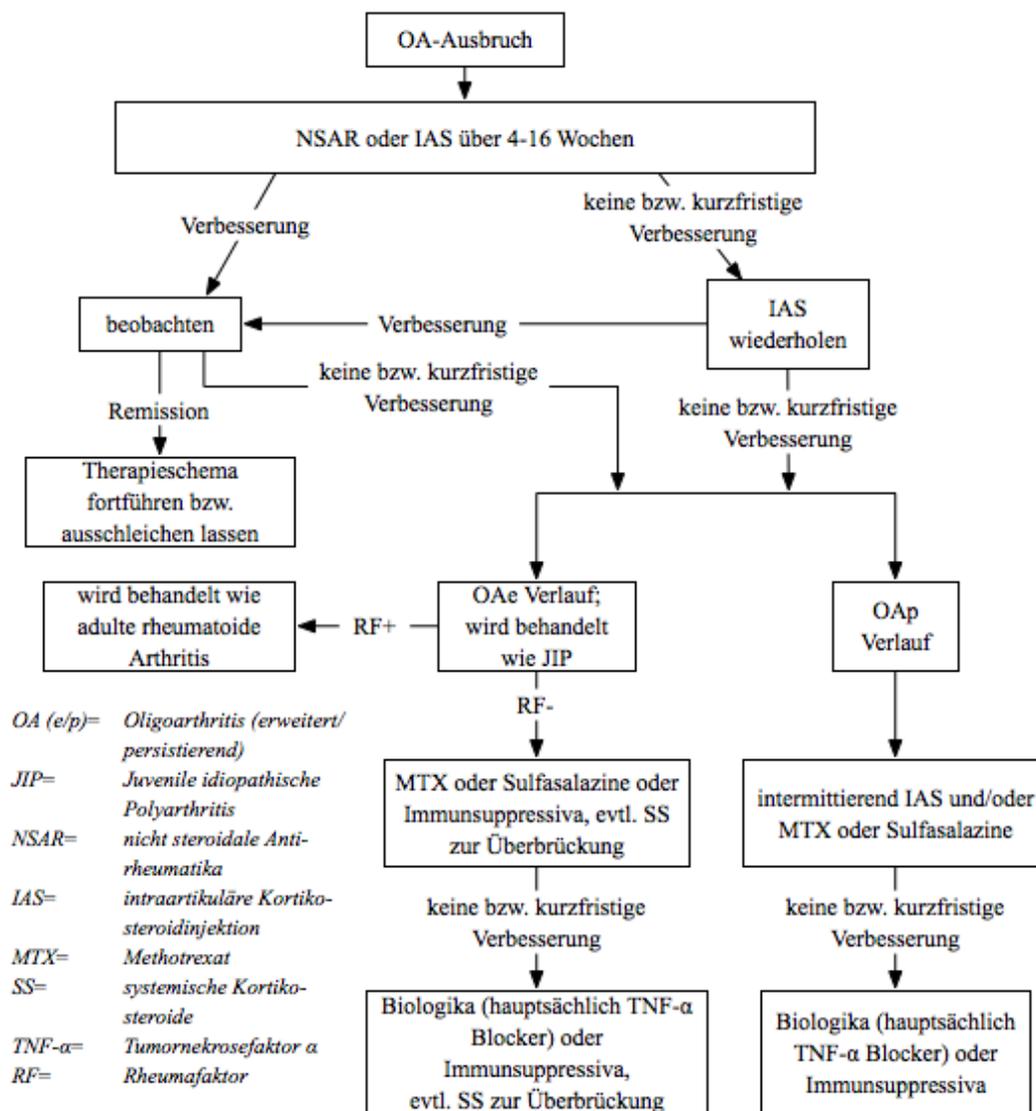
Aufgrund der starken Nebenwirkungen werden langwirksame Antirheumatika erst bei bleibender Krankheitsaktivität oder auftretenden Komplikationen (z.B. Uveitis) eingesetzt (Abbildung 2). Methotrexat ist hierbei aufgrund der Studienlage das Mittel der Wahl und wird auch am häufigsten eingesetzt^{121, 165, 166}. Ferner kommen Leflunomid^{66, 121}, bei geringerer Krankheitsaktivität das Aminosalicylat Sulfasalazin^{30, 260} und Antimalariamedikamente⁸⁷ und bei stärkerer, therapieresistenter Aktivität bzw. als Reservemedikamente Immunsuppressiva wie Ciclosporin A²²⁴ oder Azathioprin²⁷⁹ zum Einsatz¹²¹.

Biologika

Die Biologika, eine relativ neue Medikamentengruppe, werden insbesondere bei schwereren und therapieresistenten Verläufen oder Komplikationen (z.B. Uveitis) eingesetzt (Abbildung 2). Zu den sogenannten TNF-Antagonisten zählen Infliximab (Monoklonaler Antikörper), Adalimumab und Etanercept (lösliche Fusionsproteine), und wirken über eine Hemmung des proinflammatorischen Zytokin TNF- α ^{65, 77, 121}. Abatacept (ebenfalls ein lösliches Fusionspro-

tein) wirkt über eine Blockade der Co-Stimulation von T-Zellen¹⁰⁵. Auch die Blockade weiterer proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin 1 und Interleukin 6 werden in Studien belegt^{105, 121}. Momentan sind in Deutschland Etanercept, Adalimumab und Abatacept zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis zugelassen^{105, 137}. Erste Studien zeigten positive Ergebnisse, aber es bedarf weiterer Studien zu Langzeiteffekten und -nutzen von Biologika^{7, 74, 95, 104}.

Abbildung 2: Algorithmus zur medikamentösen Behandlung der OA^{94, 271}



1.1.6.2 Nicht-medikamentöse Therapie

Physiotherapie, Ergotherapie und physikalische Maßnahmen

Ziel dieser Behandlungsmaßnahmen ist die Linderung der Symptome wie Schmerzen und Schonhaltungen, die Wiederherstellung der normalen Gelenkfunktion und eine normale moto-

rische und soziale Entwicklung. Von Krankengymnastik über Massagen und Kryotherapie bis zu entlastenden Gelenkschienen sollte die Therapie individuell auf jeden Patienten abgestimmt werden^{88, 244, 245}.

Psychosoziale Betreuung

Bei JIA Patienten treten häufig Probleme bei der Alltagsbewältigung in Schule, Beruf und Familie auf. Sozialpädagogische Maßnahmen, Psychotherapie und Kognitives Training wie Biofeedback und Entspannungstechniken helfen, die Probleme zu bewältigen und Symptome wie Schmerzen oder Abgeschlagenheit zu lindern. Auch sollten die Familie und das Umfeld durch geschultes Fachpersonal im Umgang mit der Krankheit geschult werden^{18, 132, 173, 228, 233, 250, 270}.

Operativ

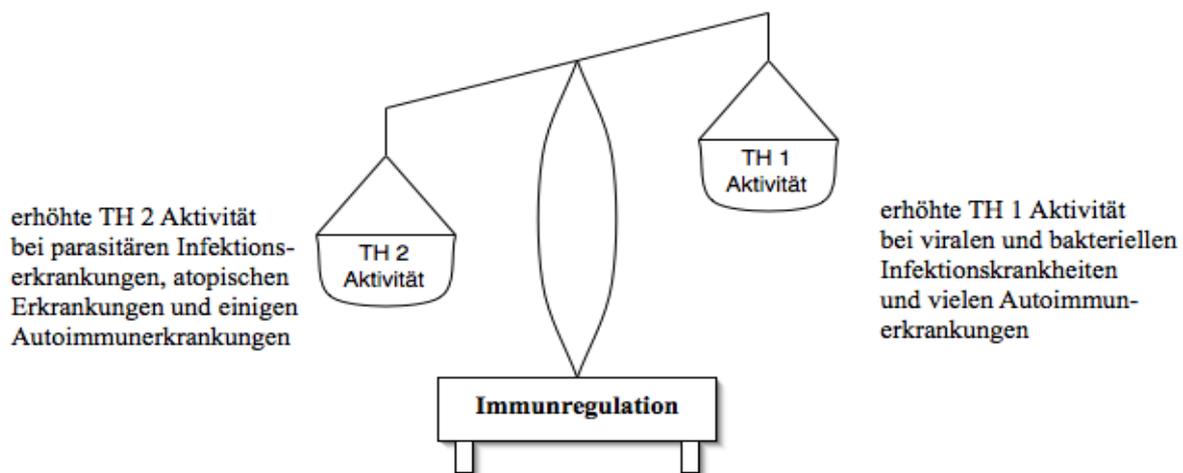
Die arthroskopische Synovektomie (Entfernung der Gelenkhautwucherung) ist eine relativ sichere, aber nur teilweise effektive Maßnahme. Sie wird bei therapierefraktärer Entzündung einzelner Gelenke oder funktionellen Beschwerden empfohlen. Die besten Remissionsergebnisse lassen sich bei fehlender systemischer Beteiligung und bei früh im Krankheitsverlauf durchgeführten Eingriffen erzielen^{112, 256}.

Als ultima ratio, fast ausschließlich bei systemischer JIA, kommt bei therapierefraktärer JIA die autologe Stammzelltransplantation als Therapie in Frage. Da sie mit erheblichem Infektionsrisiko und erhöhter Mortalität verbunden ist, sollte die Indikation trotz guter Remissionsergebnisse (bis zu 50% Remission ohne weitere Medikation⁴⁵) wohl überlegt gestellt werden^{29, 45, 279}.

1.2 Hygienehypothese, Allergien und Autoimmunerkrankungen

1989 postulierte Strachan die so genannte „Hygienehypothese“. Er hatte beobachtet, dass Kinder mit vielen, speziell älteren Geschwistern weniger häufig an atopischen Erkrankungen wie Heuschnupfen und atopischem Ekzem litten. Als Ursache vermutete Strachan Kreuzinfektionen, die von (älteren) Geschwistern auf das Kind selbst, oder pränatal auf die Mutter übertragen würden. Darauf führte er auch den Anstieg atopischer Erkrankungen in Industrieländern mit ihrer gesteigerten Hygiene und sinkenden Familiengrößen zurück²⁴⁷. Als immunologische Erklärung wurde daraus in den folgenden Jahren das TH-1/TH-2 Paradigma entwickelt: ein Gleichgewicht zwischen TH-1, und TH-2 Zellen, die sich ähnlich zweier Waagschalen gegenüber stehen und gegenseitig regulieren^{103, 216, 248}(Abbildung 3).

Abbildung 3: TH 1/ TH 2 Paradigma



Eine verminderte TH-1 Zell Stimulation aufgrund fehlender Infektionen und somit verminderte TH-2 Zell-Regulierung würde so mit einer erhöhten Atopieneigung einhergehen. Umgekehrt müsste eine Stimulation der TH-1 Zellen die TH-2 Zellen und somit auch atopische Erkrankungen hemmen.

Tatsächlich zeigte sich ein gehäuftes Auftreten verschiedener TH-1 dominierter Autoimmunerkrankungen unter JIA Patienten¹⁸². Weiterhin gestützt wurde die Hypothese von Studien zu TH-1 dominierten Autoimmunerkrankungen wie der adulten rheumatoiden Arthritis oder Diabetes mellitus Typ 1, die invers mit Atopieneigung assoziiert waren^{50, 99, 263}. In den folgenden Jahren bestätigten zahlreiche Studien zu atopischen Erkrankungen einen inversen Zusammenhang zwischen Umständen, die mit einer erhöhten mikrobiellen Belastung einhergehen und der Neigung zur Atopie. Der bereits angesprochene Einfluss von Familiengröße und älteren

Geschwistern auf allergische Erkrankungen wurde in nachfolgenden Studien bestätigt^{14, 67, 122, 280}, und Kinder, die Kontakt mit anderen Kindern in Kindertagesstätten während des ersten Lebensjahres hatten, wiesen später ebenfalls eine geringere Allergieprävalenz auf^{14, 33, 124}. Kinder aus Familien mit einem höheren sozioökonomischen Status (und somit eventuell höheren Hygienestandards) wiesen höhere Atopieprävalenzen auf^{67, 97, 248} und Kinder aus Familien mit einem anthroposophischen Lebensstil (z.B. geringerer Gebrauch von Antibiotika, Ernährung mit Bioprodukten und fermentierten, mit Bakterien angereicherten Nahrungsmitteln) zeigten niedrigere Atopieprävalenzen^{2, 4}. Des Weiteren war die Allergieprävalenz bei Kindern, die Infektionen wie Hepatitis A^{145, 147}, *Helicobacter pylori*¹⁴⁵ und *Toxoplasma gondii*^{145, 147} durchgemacht hatten, erniedrigt. Als einer der wichtigsten protektiven Faktoren für Allergien erwies sich in zahlreichen Studien der Kontakt zu einem Bauernhof. Der Effekt war umso größer, je intensiver und früher der Kontakt stattgefunden hatte^{2, 26, 61, 120, 128, 196, 197, 208, 209, 266, 268}, und hier noch einmal verstärkt, wenn bereits die Mutter während der Schwangerschaft Kontakt zu Stall und Scheune hatte^{52, 57}. Dies lässt vermuten, dass das menschliche Immunsystem bereits im Mutterleib moduliert wird. Dieser Effekt scheint auch bis ins Erwachsenenalter anzudauern^{51, 123, 199, 230}. Für diesen „Bauernhofeffekt“ sind vermutlich mehrere bauernhofspezifische Expositionen verantwortlich. Der Konsum von Frischmilch²⁰⁹ oder unpasteurisierter Milch²⁸¹ scheint vor der Entwicklung von Allergien zu schützen, wobei eine finnische Studie diesbezüglich keinen Zusammenhang finden konnte²⁰⁷. Der Kontakt zu Nutztieren scheint ebenfalls vor der Entwicklung von Allergien zu schützen^{199, 207, 208, 266}. Allerdings scheint der Faktor Tierkontakt nur bei Erstkontakt in der frühen Kindheit protektiv zu wirken. Späterer Erstkontakt mit Stalltieren wurde sogar als allergie- bzw. asthmaauslösend diskutiert^{199, 269}. Übersichtsarbeiten zu Haustierkontakt und Allergien ergaben eine kontroverse Studienlage, und noch ist unklar, inwiefern die Tierart und der Zeitpunkt des Tierkontaktes die Atopie beeinflussen und welche Störfaktoren die Ergebnisse der einzelnen Studien beeinflusst haben könnten^{8, 142}. Als mögliche ursächliche Faktoren für den „Bauernhofeffekt“ wurden Endotoxine, bakterielle DNA, die bereits oben erwähnten Erreger, Muraminsäure sowie weitere Schimmelbestandteile diskutiert^{26, 56, 113, 146, 229, 261, 268}.

Allerdings gibt es auch Erkenntnisse, die gegen das relativ simple TH-1/ TH-2-Paradigma sprechen. So haben parasitäre Infektionen, die TH-2 Zellen stimulieren, einen protektiven Effekt auf atopische Erkrankungen^{114, 291}. Einige Studien ergaben gar keinen^{171, 177, 249} oder sogar einen positiven^{118, 234, 239} Zusammenhang zwischen TH-1 dominierten Autoimmunerkrankungen und Atopie.

Gegen das einfache TH-1/ TH-2 Model spricht auch die noch nicht ganz geklärte Rolle der proinflammatorisch wirkenden TH-17 Zellen. Sie nehmen sowohl bei den TH-1 dominierten Autoimmunerkrankungen als auch bei den TH-2 dominierten Erkrankungen eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung ein. So steuern sie bei TH-1 dominierten Autoimmunerkrankungen die Einwanderung proinflammatorischer Zellen über einen Chemogradienten in den Entzündungsherd⁴⁹. Bei Patienten mit OA fanden sich erhöhte Zahlen an TH-17 Zellen in Gelenkflüssigkeit - hier wiederum erhöht bei der ungünstigeren Verlaufsform OAe im Gegensatz zur günstigeren OAp - und zusätzlich zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen TH-17 Zellen und Treg Zellen¹⁶⁹. Andererseits finden sich bei Asthmatikern erhöhte Mengen an dem von TH-17 sezernierten IL-25 in der Bronchialschleimhaut. Außerdem induzierte IL-25 in Mausmodellen die Produktion verschiedener „TH-2-Zytokine“ und unterdrückte sogar die Entzündung in Autoimmunerkrankungen^{17, 160}.

Ebenfalls gegen das einfache TH-1/ TH-2 Modell spricht die Tatsache dass sich bei der OA neben TH-1 Zytokinen auch Zytokine von TH-2 Zellen nachweisen lassen¹⁶³. Bei JIA Patienten wie bei Asthmapatienten fanden sich in bestimmten, für Membranrezeptoren von Immunglobulinen codierenden Genen, die gleichen Polymorphismen. nicht jedoch bei systemischen Lupus erythematoses (einer TH-2 dominierten Autoimmunerkrankung)²⁰¹. Zusätzlich steigt in Ländern mit westlichem Lebensstil, im Gegensatz zu Entwicklungsländern, sowohl die Inzidenz von TH-2 dominierten Allergien als auch von TH-1 dominierten Autoimmunerkrankungen^{71, 292}. Und einige der wahrscheinlich für die Entwicklung von JIA relevanten Umweltfaktoren wurden auch als Risikofaktoren für atopische Krankheiten beschrieben (Tabelle 4). All diese Faktoren lassen eher vermuten, dass die veränderten Umweltverhältnisse sowohl die TH-1, als auch die TH-2 Immunantwort so beeinflussen, dass sie normalerweise benigne Antigene wie Autoantigene oder Allergene angreifen^{234, 239}.

Eine mögliche Erklärung für den Einfluss von Umweltfaktoren auf Autoimmunerkrankungen bieten die Treg Zellen. Treg Zellen nehmen eine regulative Rolle in der Immunreaktion von TH-1 und TH-2 Zellen, und somit auch in der Entstehung von Autoimmunerkrankungen und atopischen Erkrankungen, ein^{40, 117, 210, 276}. Durch Infektionen mit Bakterien oder Parasiten und mikrobielle Bestandteile werden sie in ihrer Aktivität und Proliferation angeregt und sammeln und vermehren sich an Entzündungsorten. Durch direkten Zellkontakt und Ausschüttung der antiinflammatorischen Zytokine TGF- β und IL 10 hemmen sie neben anderen T-Zellen auch B-Zellen und Zellen des unspezifischen Immunsystems^{46, 48, 117}. In Tierversuchen kam es nach dem Ausschalten von Treg Zellen zur Induktion/ Verschlechterung verschiedener Autoimmunerkrankungen bei gesunden Mäusen, und nach Übertragung von Treg

Zellen auf erkrankte Tiere zur Besserung der Symptome^{10, 109, 148, 161, 183, 252}. Bei Menschen mit JIA und anderen Autoimmunerkrankungen fand man eine verminderte Aktivität der Treg Zellen^{13, 96, 98, 129, 136, 251, 264}. Und in JIA Patienten mit einem günstigeren Verlauf der Erkrankung fanden sich in Proben von peripherem Blut und Gelenkflüssigkeit erhöhte Zahlen und eine höhere Aktivität der Treg Zellen^{44, 46, 115}. Dies lässt vermuten dass die Regulation des Immunsystems nicht auf ein relativ simples dichotomes Schema zu reduzieren ist.

Aufgrund der ähnlichen Einflussfaktoren und Regulationsmechanismen kann man jedoch annehmen, dass der starke protektive Effekt von Kontakt zu einem Bauernhof für Allergien auch für TH-1 dominierte Autoimmunerkrankungen und damit auch für die JIA gelten könnte (Tabelle 4). Dieses sollte unsere in Süddeutschland durchgeführte Fall-Kontrollstudie untersuchen.

Tabelle 4: Bekannte Einflussfaktoren, die mit JIA und atopischen Erkrankungen assoziiert sind

	JIA	Atopische Erkrankung
Geographie	Nord-Süd-Gefälle ^{6, 159, 226}	Nord-Süd-Gefälle ¹¹³
Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft	Risikofaktor ¹¹¹	Risikofaktor ^{9, 22}
Hoher sozioökonomischer Status	Risikofaktor ¹⁶⁸	Risikofaktor ^{67, 97, 248}
Erstgeborenes und Einzelkind	Risikofaktor ¹⁶⁸	Risikofaktor ^{14, 67, 122, 202, 247, 280}
Städtischer Wohnort	Risikofaktor ¹⁶⁸	Risikofaktor ^{128, 134}
Stillen	eventuell protektiv ^{143, 219}	protektiv ^{89, 126, 152}
Bauernhofeffekt/ Kontakt zu Tieren	Bisher nicht untersucht*	protektiv ^{25, 52, 57, 61, 113, 178, 197, 199, 207-209, 266}

* Studien zu anderen TH-1 dominierten Autoimmunerkrankungen: Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen als protektiv bestätigt²⁰⁰; Kein Einfluss auf Diabetes Mellitus Typ 1¹⁹⁸

1.3 Strabismus

Das Kontrollkollektiv dieser Studie bestand aus Patienten, die im süddeutschen Raum wegen Strabismus (Schielen) operiert wurden und bereits in einer im Jahre 2006 durchgeführten Studie zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Kontakt zu Tieren als Kontrollen herangezogen worden waren.

Normalerweise sind die Sehachsen beider Augen parallel, und das Gehirn fusioniert die beiden abgebildeten Bilder zu einem Gesamtbild. Bei Strabismus befinden sich die beiden Sehachsen jedoch nicht in der Parallelstellung. Dadurch werden auf der Netzhaut zwei unterschiedliche Bilder abgebildet, was zu Doppelbildern, verändertem Tiefensehen sowie Kopfschmerzen führen kann²⁸⁶.

Das Abweichen der Sehachse eines Auges kann unterschiedliche Ursachen haben. So unterscheidet man zwischen dem latenten Schielen (Heterophorie), dem Lähmungsschielen (Strabismus incomitans) und dem Begleitschielen (Strabismus concomitans).

Beim **latenten Schielen** kann das leichte Abweichen einer Sehachse in der Regel noch vom Gehirn bzw. den Augenmuskeln kompensiert werden (Phoria). Diese Form des Schielens ist sehr häufig. Beschwerden treten meist erst bei Stress bzw. Belastung, wie z.B. Müdigkeit, zunehmender visueller Belastung am Computerbildschirm oder „Vergiftungen“ wie z.B. durch Medikamente oder Alkohol auf. Meist ist keine Behandlung vonnöten. Bestehen dauerhafte Beschwerden kann in Form von Brillen, Prismenbrillen oder operativen Maßnahmen therapiert werden²⁸⁵.

Das **Lähmungsschielen** gründet in einer Funktionsminderung einer oder mehrerer Augenmuskeln und daraus folgender Bewegungsminderung. Charakteristischerweise verändert sich der Winkel zwischen den beiden Sehachsen bei Augenbewegungen. Er ist vergrößert beim Blick in Richtung des funktionsgeminderten Winkels und verkleinert beim Blick in die entgegengesetzte Richtung. Die Ursachen können sehr vielfältig sein und reichen von Geburtsverletzungen, Muskelerkrankungen, Nervenerkrankungen bis zu entzündlichen Erkrankungen und Durchblutungsstörungen. Dementsprechend gestaltet sich auch die Therapie sehr unterschiedlich²⁸⁴.

Als **Begleitschielen** bezeichnet man das dauerhafte Abweichen der beiden Sehachsen voneinander, ohne dass das Gehirn dies kompensieren könnte. Charakteristisch ist der stets gleich bleibende, feste Winkel zwischen den beiden Sehachsen. Man unterteilt das manifeste Schielen weiter nach der Richtung des Abweichens der Sehachse in Esotropia (nach innen gerichtete Sehachse), Exotropia (nach aussen gerichtete Sehachse), Hypotropie (vertikal verschobene Sehachse) und Inzyklotropie (rotatorisch verdrehte Sehachse). Typischerweise tritt das

manifeste Schielen in den ersten Lebensjahren auf. Die Kinder blenden konsekutiv eines der beiden auf der Netzhaut abgebildeten Bilder aus (Suppression), wodurch auf einem Auge eine irreversible „erlernte“ Schwachsichtigkeit (Amblyopie) entstehen kann²⁸⁴.

Unklar bleiben bis heute die Ursachen für die Entwicklung eines manifesten Schielens. Allerdings haben sich in verschiedenen Studien mehrere Risikofaktoren gezeigt. So waren Frühgeburtlichkeit, ein niedriges Geburtsgewicht, angeborene Missbildungen^{130, 214, 258}, Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft²⁵⁷, Refraktionsfehler²¹⁴ sowie eine positive Familienanamnese⁵⁹ mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Strabismus assoziiert.

Die Behandlung richtet sich nach der Ursache. Liegt die Ursache in einem Refraktionsfehler, so kann das Schielen häufig bereits durch das Tragen einer Brille ausreichend behandelt werden. Um die einseitige erlernte Schwachsichtigkeit zu verhindern, deckt man abwechselnd (Stunden- oder Tageweise) ein Auge des Kindes ab (Okkludieren). So ist das Kind gezwungen, abwechselnd beide Augen zu benutzen, so dass die Sehschärfe beidseitig erhalten bleibt²⁸³.

Lässt sich der Schielwinkel nicht durch das Tragen einer Brille korrigieren, wird in der Regel operiert. Dabei werden die entsprechenden Muskeln abgesetzt, und an anderer Stelle des Augapfels wieder angenäht. Die „Aufhängung“ des Auges ist nun so verändert, dass die beiden Sehachsen parallel zueinander stehen²⁸².

2 Zielsetzung

Das Ziel der hier vorgelegten Untersuchung war es, Hinweise auf Ursachen für die regionalen Unterschiede in der Prävalenz von juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) in Industrienationen zu finden. Im Fall-Kontroll-Ansatz sollte überprüft werden, ob ähnliche Mechanismen, die einen protektiven Effekt auf atopische Erkrankungen haben, auch einen Einfluss auf die Häufigkeit von JIA haben. Im Mittelpunkt stand dabei der frühkindliche Kontakt zu Stall- und Haustieren und die damit verbundene mikrobielle Stimulation des menschlichen Immunsystems. Sollte sich ein Zusammenhang bestätigen, könnten daraus langfristig Präventionsmaßnahmen abgeleitet werden.

3 Methoden und Material

3.1 Untersuchungskollektiv

Das Gesamtkollektiv bestand aus 1070 Patienten (238 Fälle, 832 Kontrollen). Insgesamt wurden dafür an 2344 Patienten Fragebögen (FB) ausgeteilt bzw. verschickt (Tabelle 5).

In die Studie wurden Kinder einbezogen, die am 31.12.2006 zwischen 6 und 18 Jahren alt und in Deutschland geboren waren. Durch die untere Altersbegrenzung hatte die zu untersuchende Exposition (frühkindlich) auf jeden Fall schon stattgefunden. Durch die obere Altersbegrenzung wurde der Erinnerungsbias minimiert. Die Beschränkung auf in Süd-West-Deutschland (Bayern, Baden-Württemberg, Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland) lebende Kinder sollte eventuelle Unterschiede in Lebensgewohnheit, Exposition und Genetik vermeiden (Abbildung 4). Aus dem gleichen Grund wurden Kinder mit schweren Behinderungen und Fehlbildungen aus der Studie ausgeschlossen (Tabelle 6).

Abbildung 4: Regionale Verteilung der Studienpopulation und der beteiligten Kliniken¹⁸⁴



DZKJR= Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie

Tabelle 5: Studienpopulation und Teilnahmebereitschaft

	OA-Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
Fragebögen ausgeteilt/ verschickt	885	100,0	1459	100,0
Ausfälle	598	67,6	353	24,2
Hiervon:				
• Keine Adressen verfügbar	1	0,2	246	69,7
• Andere Diagnose als OA	345	57,7	0	0,0
• Schwere Fehlbildung/ Behinderung	3	0,5	36	10,2
• Gestorben	0	0,0	1	0,3
• Nicht in Deutschland geboren	24	4,0	34	9,6
• Nicht zwischen dem 01.01.1988 und dem 01.01.2000 geboren	225	37,6	0	0,0
• Sonstige	0	0,0	34	9,6
Nach Abzug der Ausfälle	287	100,0	1106	100,0
Erhaltene Fragebögen	254	88,5	950	85,9
In die Studie einbezogen	238	82,9	832	75,2

Tabelle 6: Einschlusskriterien

Fälle	<ul style="list-style-type: none"> • Geburtsdatum zwischen dem 01.01.1988 und dem 01.01.2000 • In Deutschland geboren • Momentaner Wohnort in Bayern, Baden-Württemberg, Hessen, Rheinland-Pfalz oder Saarland • An einer OA erkrankt • Keine schweren Fehlbildungen/ Behinderungen • Wohnort
Kontrollen	<ul style="list-style-type: none"> • Geburtsdatum zwischen dem 01.01.1988 und dem 01.01.2000 • In Deutschland geboren • Momentaner Wohnort in Bayern, Baden-Württemberg, Hessen, Rheinland-Pfalz oder Saarland • Strabismusoperation • Keine schweren Fehlbildungen/ Behinderungen • Wohnort

3.1.1 Fälle

Das Fallkollektiv bestand aus 885 Kindern, die zwischen dem 01.12.2006 und dem 23.05.2007 aufgrund einer juvenilen idiopathischen Arthritis am Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR) in Garmisch-Partenkirchen behandelt wurden. Das Einzugsgebiet der Klinik umfasst deutschlandweit sowohl ländliche als auch städtische Gebiete primär aus dem süddeutschen Raum. Alle Patienten erhielten vom Autor dieser Arbeit bei Aufnahme in die Klinik einen Fragebogen (siehe Anhang Nr. 6). Aus logistischen Gründen war es nicht möglich, die Fragebögen nur an Patienten mit einer OA Diagnose zu verteilen. Von diesen 885 JIA Patienten mussten 598 Patienten – primär aufgrund anderer Diagnosen bzw. anderen Alters - ausgeschlossen werden (Tabelle 5). Nach Abzug der Ausfälle kamen 287 Patienten für die Studie in Frage, von welchen wir 254 ausgefüllte Fragebögen erhielten (88,5 %). Hiervon wurden auf Grund unvollständiger Angaben abermals 16 Patienten ausgeschlossen, womit 238 Patienten in die Studie einbezogen wurden.

3.1.2 Kontrollen

Das Kontrollkollektiv bestand aus 1459 Kindern, die im süddeutschen Raum in insgesamt 6 Augenkliniken (Tabelle 7) wegen Strabismus (Schielen) operiert wurden und bereits in einer im Jahre 2006 durchgeführten Studie zu CED und Kontakt zu Tieren als Kontrollen herangezogen worden waren. Entsprechend den Einschlusskriterien (Tabelle 6) erfolgte eine Auswahl aus den Patientenlisten der Augenkliniken. Den Eltern der Patienten wurde per Post ein Fragebogen zugeschickt. Von diesen 1459 Patienten mussten 353 Patienten aufgrund der Einschlusskriterien ausgeschlossen werden. Nach Abzug der Ausfälle blieben 1106 Kontrollen, von welchen 950 ausgefüllte Fragebögen zurückgesandt wurden (entspricht einer Teilnahmebereitschaft von 85,9 %). Hiervon wurden 832 Patienten nach Nähe zum Wohnsitz (PLZ) der 238 OA-Kinder ausgewählt und in die Studie einbezogen.

Tabelle 7: Beteiligte Augenkliniken

Gebiet	Stadt	Kinderklinik
Bayern	München	Augenklinik der Universität München
	Regensburg	Klinikum der Universität Regensburg
	Erlangen	Universitätsaugenklinik Erlangen
Baden-Württemberg, Hessen	Tübingen	Universitätsklinik Tübingen
	Heidelberg	Universitätsklinikum Heidelberg
	Wiesbaden	Wilhelm - Fresenius - Klinik Wiesbaden

3.2 Untersuchungsablauf

3.2.1 Untersuchungsablauf für das Fallkollektiv

Die Eltern der Fälle wurden bei Aufnahme im Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie gebeten, den ausgehändigten Fragebogen (siehe Anhang Nr. 1) mit beiliegender Einverständniserklärung (siehe Anhang Nr. 2) auszufüllen und im zuständigen Stationszimmer abzugeben. Ablauf und Zweck der Studie wurden in Anschreiben an die Eltern (siehe Anhang Nr. 3), und in kindgerechter Form auch an Kinder über 12 Jahren (siehe Anhang Nr. 4) kurz erklärt. Außerdem wurde auf den Datenschutz und die Möglichkeit zur Teilnahmeverweigerung hingewiesen. In den Stationszimmern wurden Informationsblätter für das beteiligte Stationspersonal hinterlegt (siehe Anhang Nr. 5). Zusätzlich wurden auf den Stationen Informationsplakate aufgehängt (siehe Anhang Nr. 6/ 7). Als Aufwandsentschädigung erhielt jeder Patient bei Abgabe eines ausgefüllten Fragebogens eine Fingerpuppe (siehe Anhang Nr. 8).

Einmal in der Woche wurden die Fragebögen vom Autor dieser Arbeit in der Klinik abgeholt. Gleichzeitig wurden die Patienten, bzw. die Eltern der Patienten, die den FB noch nicht abgegeben hatten (Non-Responder), mündlich erinnert.

Zwei bis vier Wochen nach Ausgabe des Fragebogens wurden bis zu zwei Erinnerungsschreiben (siehe Anhang Nr. 9/ 10) an die Heimatadresse der Non-Responder verschickt. Diesen waren ein neuer Fragebogen, eine neue Einverständniserklärung und ein Rückkuvert beigelegt.

Am Ende der Feldarbeit wurden diejenigen, die bis dahin den Fragebogen noch nicht zurückgeschickt hatten, telefonisch kontaktiert und gegebenenfalls telefonisch befragt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Untersuchungsablauf für die Fälle

Tag 1	Aushändigung des Fragebogens
Tag 2-7	Mündliche Erinnerung auf Station durch den Autor der Arbeit
Tag 14-28	Schriftliches Erinnerungsschreiben mit neuem Fragebogen an alle Non-Responder
Ende der Datenerhebung	Telefonischer Kontakt und Befragung der Non-Responder

3.2.2 Untersuchungsablauf für das Kontrollkollektiv

Die Eltern der Kontrollen erhielten postalisch den Fragebogen, eine Einverständniserklärung und einen Rückumschlag (Porto wurde durch den Empfänger übernommen). Außerdem war ein Informationsschreiben beigelegt, in welchem kurz Ablauf und Zweck der Studie erklärt waren, sowie auf den Datenschutz und die Möglichkeit zur Teilnahmeverweigerung hingewiesen wurden.

Nach bis zu zwei Wochen wurde an die Non-Responder eine Erinnerungspostkarte verschickt. Nach bis zu vier Wochen nach dem ersten Anschreiben wurde an die Non-Responder ein zweites Erinnerungsschreiben, dem ein neuer Fragebogen, eine neue Einverständniserklärung und ein weiteres Rückkuvert beigelegt waren, verschickt. Nach bis zu sechs Wochen nach dem ersten Anschreiben wurde der Fragebogen bei den Non-Respondern, sofern sie einverstanden waren, telefonisch erhoben. Hierfür wurde postalisch ebenfalls ein schriftliches Einverständnis der Probanden eingeholt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Untersuchungsablauf für die Kontrollen

Tag 1	Erstanschreiben mit Fragebogen und Einverständniserklärung
Tag 15	Erinnerungspostkarte an Non-Responder
Tag 29	Fragebogenzweitversand an Non-Responder
Tag 43	Telefonischer Kontakt der Non-Responder

3.3 Fragebogen

Der Elternfragebogen (siehe Anhang Nr. 1) enthielt 28 Fragen aus bereits validierten Fragebogeninstrumenten der ISAAC-Studie (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)⁵⁸, der Parsifal-Studie³, der BABY DIAB-Studie²¹⁵ und der Kiggs/Capi-Studie des Robert-Koch-Instituts²³².

Es wurde nach dem Bestehen chronischer Erkrankungen und Fehlbildungen gefragt. Außerdem wurde die Exposition gegenüber Tieren (Haus- und Stalltieren) in den ersten Lebensjahren und zum Zeitpunkt der Studie abgefragt. Weitere Fragen untersuchten potenzielle Störgrößen und Risikofaktoren im zu untersuchenden Zusammenhang zwischen Tierkontakt und JIA (z.B. Anzahl der Geschwister, Rauchen und sozialer Status der Eltern). Die letzte Frage diente der genauen Diagnosesicherung bei den Fällen und wurde von den

behandelnden Ärzten ausgefüllt. Im Falle einer Beantwortung des Fragebogens zu Hause oder am Telefon entnahm der Autor dieser Arbeit die Diagnosen aus dem Klinikregister.

Der Fragebogen wurde in folgende Abschnitte geteilt:

- Allgemeines (Geburtstag, Staatsangehörigkeit, Geburtsland, Geschlecht, Größe und Gewicht, Geburtsgewicht, termingerechte Geburt)
- Gesundheit (Bestehende JIA, chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED), Diabetes oder allergische Rhinitis des Probanden und Zeitpunkt der Diagnose, chronische Erkrankungen, Fehlbildungen, Anzahl der Geschwister, familiäre Belastung mit JIA und/oder allergischer Rhinitis)
- Umfeld (derzeitige Wohnlage (Stadt, Kleinstadt, Land), Bauernhof als Wohnort im ersten Lebensjahr oder als jetziger Wohnort, regelmäßiger Kontakt und Zeitperiode des Kontaktes zu Nutz- und/oder Haustieren, Kinderkrippenaufenthalt)
- Ernährung (Stilldauer, Kuhmilchkonsum im ersten Lebensjahr, Konsum von Rohmilch und Lebensmitteln aus dem eigenen Garten, Rauchen in der Umgebung des Probanden, höchster Schul- bzw. Hochschulabschluss der Eltern)
- Diagnose (Genaue JIA-Untertiagnose, andere Diagnose/ nur bei den Fällen erhoben)

Nach Überprüfung der Studie durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München bestanden keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

3.4 Statistische Datenanalyse

Die Analyse beschränkte sich auf Fall- und Kontrollpatienten mit vollständigen Datensätzen. Zur Darstellung der bivariaten Verteilungen kategorierlicher Einflussfaktoren und Zielgrößen wurden Kreuztabellen verwendet und mittels Chi-Quadrat-Tests auf Unabhängigkeit überprüft.

Zur Erfassung eines Zusammenhangs zwischen Tierkontakt und OA wurden multiple logistische Regressionsmodelle benutzt. Da mehr als die Hälfte der Fälle vor dem Erreichen des sechsten Lebensjahres diagnostiziert (mittleres Alter zu Diagnosezeitpunkt: 5 Jahre, Interquartilspanne: 2 – 9 Jahre), wurden nur Tierkontakte im ersten Lebensjahr in die Modelle einbezogen.

Für die folgenden Variablen wurde als potenzielle Störgrößen adjustiert: Alter am 01.01.2006, Geschlecht (weiblich/männlich), Wohnort (Großstadt bzw. Kleinstadt/Dorf), Le-

ben auf einem Bauernhof während des ersten Lebensjahres (Ja/Nein), höchster Schul- bzw. Hochschulabschluss der Eltern (≥ 12 Jahre Schulbildung bzw. < 12 Jahre Schulbildung), Stilldauer (< 6 Monate/ ≥ 6 Monate), mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft (ja/nein), Geburtsgewicht (> 2500 g bzw. ≤ 2500 g) und allergische Rhinitis (Ja/ Nein).

Die adjustierten Odds Ratios (OR) wurden mit den nur für Alter und Geschlecht adjustierten OR verglichen.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Daten

4.1.1 Geographische Verteilung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 238 Fälle und 832 Kontrollen mit vollständigen Datensätzen in die Analyse einbezogen. Aufgrund des Einzugsgebietes des „Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie“ ergibt sich die in Tabelle 10 dargestellte geographische Verteilung der Studienpopulation. Das Bundesland Bayern machte prozentual den größten Anteil an der Gesamtstudienpopulation aus.

Tabelle 10: Geographische Verteilung der Studienpopulation

Gebiet	Fälle	Kontrollen	Gesamt
	N (%)		
Bayern	139 (58,4)	462 (55,5)	601 (56,2)
Baden Württemberg, Hessen	99 (41,6)	370 (44,5)	469 (43,8)
Gesamt	238 (100)	832 (100)	1070 (100)

4.1.2 Allgemeine Angaben zur Studienpopulation

Im Durchschnitt waren die Fälle um 2,5 Jahre jünger als die Kontrollen. Der Großteil der Fälle hatte die Diagnose einer persistierenden Oligoarthritis als Unterform einer JIA. Mit 71,4 Prozent waren signifikant mehr Fälle weiblich. OA Kinder wiesen eine statistisch signifikant geringere Prävalenz an Symptomen einer allergischen Rhinitis auf (Tabelle 11).

Tabelle 11: Allgemeine Angaben zur Studienpopulation

	Fälle (N=238)	Kontrollen (N=832)
	Mittelwert (SD)	
Alter (Jahre)*	10,9 (3,1)	13,4 (3,1)
Alter bei Diagnosestellung	5,7 (3,7)	N/A
	N (%)	
Persistierende OA	196 (82,4)	N/A
Weiblich*	170 (71,4)	430 (51,7)
Allergische Rhinitis**	22 (9,2)	141 (16,9)

* $p^2 \leq 0,001$ ** $p_{\text{chi}^2} \leq 0,01$

4.1.3 Vermutete Einfluss- und Risikofaktoren für OA

4.1.3.1 Familienanamnese

Da das Kontrollkollektiv in einer im Jahre 2006 durchgeführten Studie über chronische Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren erhoben wurde, lagen zur Familienanamnese der Kontrollen bezüglich JIA keine Daten vor. Der Anteil der Fälle mit positiver Familienanamnese war in der Grosselterngeneration mit 6,3 % am höchsten (Tabelle 12).

Tabelle 12: Familienanamnese

	Fälle
	N (%)
≥ 1 Geschwisterteil an JIA erkrankt (N=218)	4 (1,8)
≥ 1 Elternteil an JIA erkrankt (N=230)	5 (2,2)
≥ 1 Grosselternteil an JIA erkrankt (N=224)	14 (6,3)

4.1.3.2 Geburtsgewicht, Kontakt zu anderen Kindern und Bildungsgrad der Eltern

Die Kontrollen wiesen im Vergleich zu den Fällen statistisch signifikant häufiger ein Geburtsgewicht unter 2500g auf (Tabelle 13). Der Kontakt zu anderen Kindern wurde durch Fragen nach älteren Geschwistern oder dem Besuch einer Kindertagesstätte, der potentiell mit einer erhöhten frühkindlichen Exposition gegenüber Pathogenen assoziiert sein kann, evaluiert. Hier ergaben sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen.

Bei den Angaben zum Grad der Schulbildung der Eltern wurde der jeweils höhere Abschluss eines Elternteils gewertet. Hier war der Grad der Schulbildung unter den Eltern der Fälle statistisch signifikant höher.

Tabelle 13: Geburtsgewicht, Kontakt zu anderen Kindern und Bildungsgrad der Eltern

	Fälle (N=238)	Kontrollen (N=832)
	N (%)	
Geburtsgewicht ≤ 2500 g *	34 (14,3)	188 (22,6)
Familiengeschichte:		
• Mindestens 2 ältere Geschwister ⁺	36 (15.5)	137 (16.5)
• Mindestens 2 jüngere Geschwister ⁺	26 (11.0)	112 (13.5)
Besuch einer Kindertagesstätte/-garten		
• Im Alter von 0 – 1 Jahre	15 (6.5)	64 (7.7)
• Im Alter von 2 – 5 Jahre	187 (81.3)	647 (78.0)
• Niemals	28 (12.2)	118 (14.2)
Grad der Schulbildung der Eltern:		
≥ 12 Jahre Schulausbildung ^{***}	99 (41,6)	285 (34,3)

* $p_{\text{chi}^2} < 0,01$ ** $p_{\text{chi}^2} < 0,05$

⁺N weicht aufgrund fehlender Daten ab

4.1.3.3 Stilldauer und Rohmilchkonsum

Die Anzahl der Kontrollkinder mit einer Stilldauer über 6 Monate war statistisch signifikant niedriger als unter den Fällen. Umgekehrt fanden sich unter den Kontrollen relativ häufiger Kinder, die in den ersten fünf Monaten mit Zufütterung gestillt wurden (Tabelle 14).

Tabelle 14: Stilldauer und Rohmilchkonsum im ersten Lebensjahr

	Fälle (N=238)	Kontrollen (N=832)
	N (%)	
Stilldauer ≥ 6 Monate*	116 (48,7)	250 (30,0)
	(N=232)	(N=820)
Stillen mit Zufütterung in den ersten 5 Monaten**,#	138 (59,5)	624 (76,1)
Rohmilchkonsum im ersten Lebensjahr	3 (1,3)	23 (2,8)

* $p_{\text{chi}^2} < 0,001$

#: jegliche Zufütterung neben dem Stillen inklusive Saft

4.1.3.4 Passivrauchexposition

Passivrauchexposition durch Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft fand sich statistisch signifikant häufiger unter den Kontrollen im Vergleich zu den Fällen (Tabelle 15).

Tabelle 15: Passivrauchexposition

	Fälle (n=238)	Kontrollen (n=832)
	N (%)	
Passivrauchexposition durch Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft*	10 (4,2)	67 (8,1)

* $p_{\text{chi}^2} < 0,05$

4.1.4 Wohnort

Bei der Verteilung der aktuellen Wohnorte der Probanden fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen. Auch im Bezug auf das Leben auf einem Bauernhof fanden sich sowohl für den Studienzeitpunkt wie für das erste Lebensjahr gleiche Verteilungen unter den Fällen und unter den Kontrollen (Tabelle 16).

Tabelle 16: Wohnortverteilung der Probanden

	Fälle (n=238)	Kontrollen (n=832)
	N (%)	
Aktueller Wohnort:		
• Grossstadt	23 (9,7)	88 (10,6)
• Kleinstadt	75 (31,5)	255 (30,6)
• Land	140 (58,8)	489 (58,8)
Leben auf einem Bauernhof:		
• Zum Zeitpunkt der Studie	13 (5,5)	37 (4,4)
• Im ersten Lebensjahr	14 (5,9)	51 (6,1)

4.1.5 Tierkontakt

Bei den bivariaten Angaben zu Kontakt zu Haustieren waren nur der Kontakt zu Hunden (39% der Fälle versus 47% der Kontrollen; $p < 0,05$) und der Kontakt zu Hasen/ Kaninchen während des ersten Lebensjahres (4% der Fälle gegen 8% der Kontrollen; $p < 0,10$) schwach invers mit JIA assoziiert (Tabelle 17).

Tabelle 17: Regelmäßiger Kontakt zu Haustieren

	Fälle (N=238)	Kontrollen (N=832)
	N (%)	
Jemals:	157 (66,0)	565 (67,9)
• Hunde*	93 (39,1)	392 (47,1)
• Katzen	126 (52,9)	422 (50,7)
• Hasen/ Kaninchen	96 (40,3)	327 (39,3)
• Hunde oder Katzen	157 (66,0)	565 (67,9)
• Sonstige	51 (21,4)	238 (28,6)
Während des ersten Lebensjahres:	67 (28,2)	279 (33,5)
• Hunde	38 (16,0)	166 (20,0)
• Katzen	45 (18,9)	198 (23,8)
• Hasen/ Kaninchen[#]	10 (4,2)	65 (7,8)
• Hunde oder Katzen	67 (28,2)	279 (33,5)
• Hunde, Katzen oder Hasen	72 (30,3)	295 (39,3)

* $p_{\text{chi}^2} \leq 0,05$, # $p_{\text{chi}^2} \leq 0,10$;

⁺mindestens einmal in der Woche

Bei den Nutztieren zeigte sich tendenziell eine inverse Assoziation zur JIA für Kontakt zu Schweinen (5% der Fälle versus 8% der Kontrollen; $p \leq 0,1$). Dieser Unterschied war bei Kontakt zu Schweinen während des ersten Lebensjahres noch stärker ausgeprägt (2% der Fälle versus 4% der Kontrollen; $p \leq 0,05$) (Tabelle 18).

Tabelle 18: Kontakt zu Nutztieren

	Fälle (N=238)	Kontrollen (N=832)
	N (%)	
Regelmäßiger⁺ Kontakt zu Nutztieren:		
jemals:	74 (31,1)	250 (30,0)
• Rinder	27 (11,3)	96 (11,5)
• Schweine*	11 (4,6)	65 (7,8)
• Schafe/ Ziegen	10 (4,2)	54 (6,5)
• Geflügel	34 (14,3)	111 (13,3)
• Pferde	44 (18,5)	154 (18,5)
Während des ersten Lebensjahres:	25 (10,5)	104 (12,5)
• Rinder	15 (6,3)	58 (7,0)
• Schweine[#]	4 (1,7)	37 (4,4)
• Schafe/ Ziegen	3 (1,3)	20 (2,4)
• Geflügel	11 (4,6)	64 (7,7)
• Pferde	7 (2,9)	31 (3,7)
• Rinder, Schweine, Ziegen oder Schafe	17 (7,1)	75 (9,0)

* $p_{\text{chi}^2} < 0,10$; # $p_{\text{chi}^2} < 0,05$

⁺mindestens einmal in der Woche

Bei der Anzahl der Tiere, zu denen im ersten Lebensjahr Kontakt bestand, zeigten sich bivariat keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 19).

Tabelle 19: Anzahl der Tierarten, zu denen im ersten Lebensjahr Kontakt bestand

	Fälle (N=238)	Kontrollen (N=832)
	N (%)	
Haustiere		
• Kein Kontakt	171 (71,8)	553 (66,5)
• 1 Tierart	51 (21,4)	194 (23,3)
• ≥2 Tierarten	16 (6,7)	85 (10,2)
Nutztiere		
• Kein Kontakt	213 (84,5)	728 (87,5)
• 1 Tierart	16 (6,7)	44 (5,3)
• ≥2 Tierarten	9 (3,8)	60 (7,2)
Haus- und Nutztiere		
• Kein Kontakt	162 (68,1)	536 (64,4)
• 1 Tierart	48 (20,2)	167 (20,1)
• ≥2 Tierarten	28 (11,8)	129 (15,5)

4.2 Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsmodelle

Durch Adjustierung für mögliche Störfaktoren wurde mit Hilfe multipler logistischer Regressionsmodelle die Beziehung sowohl zwischen den in Tabelle 20 aufgeführten Faktoren und OA, als auch zwischen Tierkontakt und OA untersucht. Als Vergleichsgruppe diente jeweils das Kontrollkollektiv (Odds Ratio (OR) = 1). Im ersten Modell zeigte sich nach Adjustierung potentieller Störfaktoren unverändert eine höhere Schulbildung der Eltern sowie eine Stilldauer von mindestens sechs Monaten als Risikofaktor für OA. Die Jungen waren auch im multiplen Modell seltener von OA betroffen. Auch „Rauchen während der Schwangerschaft“ sowie ein „Geburtsgewicht von gleich oder mehr als 2500 g“ waren invers mit OA assoziiert. Die Allergische Rhinitis bestätigte sich ebenfalls als protektiv. Um herauszufinden, ob dieser Zusammenhang auf einer Effektmodifikation durch das Alter beruhte, wurden stratifizierte Analysen für 3 Altersgruppen durchgeführt (Tabelle 21). Obwohl nicht mehr statistisch signifikant, blieb die Tendenz in den einzelnen Untergruppen gleich. Der aktuelle Wohnort und der Wohnort während des ersten Lebensjahres waren nicht mit OA assoziiert.

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen ausgewählten potentiellen Störfaktoren und OA. Ergebnisse der multiplen logistischen Regression.

N=1070	OR (95% CI)	
< 12 Jahre Schulausbildung der Eltern	1,37 (1,0-1,89)*	1,24 (0,89-1,73) [#]
Stilldauer ≥ 6 Monate	1,87 (1,36-2,56)*	1,63 (1,18-2,26) [#]
Geschlecht: männlich	0,45 (0,32-0,62)*	0,47 (0,34-0,66) [#]
Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft	0,52 (0,26-1,06)*	0,63 (0,31-1,30) [#]
Geburtsgewicht ≤ 2500 g	0,47 (0,31-0,73)*	0,50 (0,33-0,78) [#]
Allergische Rhinitis	0,57 (0,34-0,94)*	0,57 (0,34-0,95) [#]
Leben auf einem Bauernhof während des 1. LJ	0,98 (0,51-1,88)*	0,88 (0,45-1,70) [#]
Leben auf dem Land	0,94 (0,56-1,58)*	0,93 (0,55-1,60) [#]

[#] Adjustiert für Alter, Geschlecht, Herkunftsregion und jeweils alle weiteren Variablen der Tabelle

* Adjustiert für Alter und Geschlecht

Tabelle 21: Zusammenhang zwischen Allergischer Rhinitis und OA nach Stratifizierung in Altersgruppen. Ergebnisse der multiplen logistischen Regression

	OR (95% CI)
Allergische Rhinitis - Alter der Patienten	
• <12 Jahre alt	0,70 (0,36-1,38)*
• <15 Jahre alt	0,51 (0,20-1,28)*
• 15-18 Jahre alt	0,29 (0,07-1,23)*

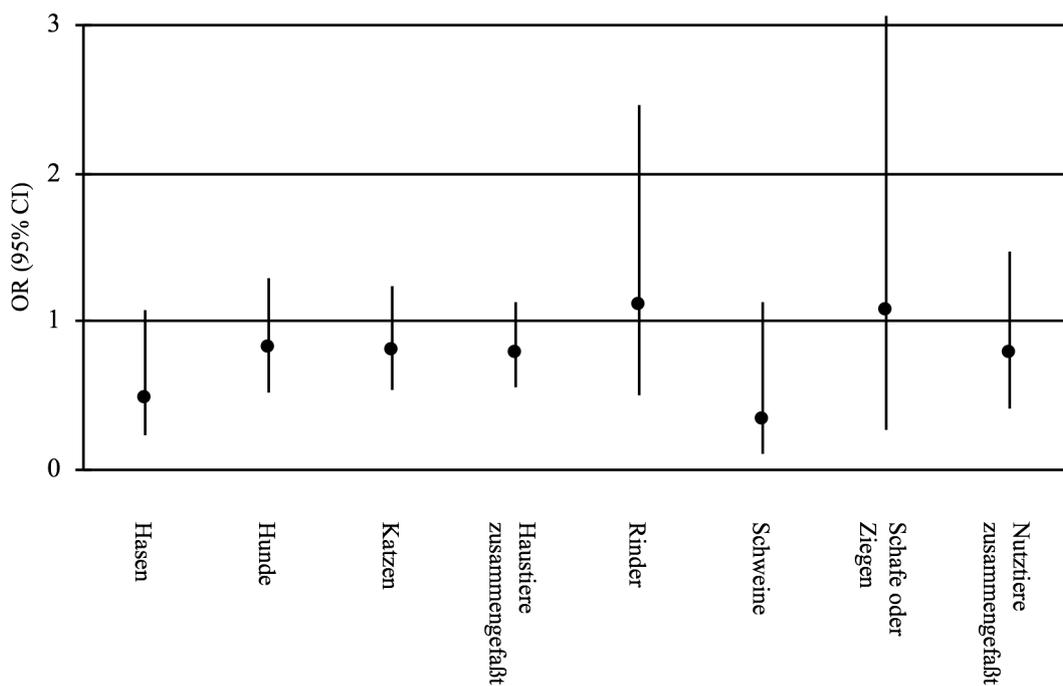
*Adjustiert für Geschlecht

4.2.1 Tierkontakt während des ersten Lebensjahres

Die Adjustierung potentieller Störfaktoren erbrachte weder statistisch signifikante Assoziationen für regelmäßigen Kontakt zu jeweils Hasen, Hunden oder Katzen noch für Haustiere generell und OA (OR 0,79; 95% CI 0,55-1,14), noch für regelmäßigen Kontakt zu jeweils Rindern, Schweinen oder Schafen/ Ziegen sowie Nutztieren generell und OA (OR 0,79; 95% CI 0,42-1,47) (Abbildung 5).

Die Analyse ergab tendenziell einen inversen Zusammenhang sowohl zwischen Kontakt zu Hasen während des ersten Lebensjahres und OA, als auch zwischen Kontakt zu Schweinen während des ersten Lebensjahres und OA.

Abbildung 5: Zusammenhang zwischen Tierkontakten während des 1. Lebensjahres und OA. Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsmodelle



*Adjustiert für Alter, Geschlecht, Schulbildung der Eltern, Geburtsgewicht, Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft, Stilldauer und Allergische Rhinitis

5 Diskussion

Das Ziel der hier vorgelegten Untersuchung war es, Hinweise auf Ursachen für die regionalen Unterschiede in der Prävalenz von OA in Industrienationen zu finden. Es sollte überprüft werden, ob ähnliche Mechanismen, die einen protektiven Effekt auf atopische Erkrankungen haben, auch einen Einfluss auf die Häufigkeit von OA haben. Im Mittelpunkt stand dabei der so genannte „Bauernhofeffekt“. Dieser beschreibt die Tatsache, dass das Aufwachsen auf einem Bauernhof und der damit verbundene frühkindliche Kontakt zu Stall- und Haustieren protektiv auf die Entwicklung atopischer Erkrankungen wirken kann.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen darauf schließen, dass sowohl ein ländlicher Wohnort wie auch frühkindlicher Tierkontakt nicht oder nur sehr schwach protektiv mit OA assoziiert sind. Hingegen zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen allergischer Rhinitis und OA.

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde im Fall-Kontroll-Ansatz durchgeführt. Fall-Kontroll-Studien sind gut geeignet zur Abschätzung der Expositionshäufigkeit einer seltenen Erkrankung. Weisen die Fälle eine erhöhte bzw. verminderte Exposition gegenüber dem untersuchten Faktor auf, so lässt dies auf eine positive bzw. protektive Assoziation rückschließen. Wichtig hierbei ist, dass die Kontrollen prinzipiell das gleiche Risiko wie die Fälle haben sollten, die untersuchte Erkrankung zu entwickeln. Sind die Kontrollen nicht repräsentativ für die Fälle, schleichen sich systematische Fehler ein. Dies ist bei der Auswahl des Kontrollkollektivs zu beachten⁸⁴. Es wurde in dieser Studie kein individuelles „matching“ der Kontrollen zu den Fällen durchgeführt, um einen potentiellen Verlust von Fällen und die damit verbundene geringere statistische Power zu verhindern.

5.1.2 Studienpopulation

Der Vorteil der vorgelegten Studie war die relativ große Anzahl an Fällen und Kontrollen, die in die Studie einbezogen werden konnten. Des Weiteren war die Anzahl an Teilnehmern, die auf dem Land wohnen, sowie die Anzahl von Teilnehmern mit regelmäßigem frühkindlichem Tierkontakt groß genug, um ausreichende statistische Power zu erzielen.

Aufgrund der relativ geringen Anzahl an neu diagnostizierter OA konnten wir unsere Studie nicht auf inzidente Fälle beschränken.

Das Fallkollektiv wurde über ein spezialisiertes Rheumazentrum erhoben. Dies könnte das Kollektiv auf schwere Krankheitsverläufe, die eine stationäre Behandlung benötigen, beschränkt haben. Somit sind unsere Ergebnisse nur auf schwere Krankheitsverläufe verallgemeinbar.

Aufgrund des großen Einzugsgebietes der Rheumaklinik war es weiterhin nicht durchführbar, populationsbasierte Kontrollen aus den jeweiligen Registern der Einwohnermeldeämter, in dem die Fälle registriert waren, zu ziehen. Stattdessen wurden Kontrollen gewählt, die sich einer Strabismusbehandlung in Krankenhäusern mit einem entsprechenden Einzugsgebiet unterzogen hatten. Zur Maximierung der statistischen Power wurde ein Fall-/Kontrollverhältnis von circa 1:3,5 gewählt. Wegen limitierter Mittel wurden die Daten der Kontrollen aus einer ein Jahr zuvor durchgeführten Studie über chronische entzündliche Darmerkrankungen und Kontakt zu Tieren als Kontrollen entnommen²⁰⁰. Da Ausführung und Ablauf aber letztendlich bei Fällen und Kontrollen die gleichen waren und derselbe Fragebogen benutzt wurde, ist nicht von systematischen Fehlern hierdurch auszugehen.

Die Datenerhebung geschah mit Hilfe eines Fragebogens mit größtenteils validierten und bereits in anderen Studien erfolgreich eingesetzten Fragen^{3, 58, 215, 232}.

Das höhere Alter der Kontrollen im Vergleich zu den Fällen und die Tatsache, dass Strabismusoperationen im Mittel im sechsten Lebensjahr durchgeführt werden, könnten zu einem Erinnerungsbias geführt haben.

Des Weiteren haben Strabismus und JIA teilweise ähnliche Risikofaktoren aufzuweisen (Tabelle 4). So ist eine Passivrauchexposition durch Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft sowohl Risikofaktor für die Entwicklung eines Strabismus^{214, 258}, als auch für die Entwicklung von JIA. Frühgeburtlichkeit bzw. ein niedriges Geburtsgewicht als Risikofaktor für Strabismus^{130, 213} weist Ähnlichkeiten mit Risikofaktoren für JIA auf (z.B. niedriger sozioökonomischer Status als Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit¹⁵⁰, Frühgeborene werden seltener gestillt¹⁴⁹). Dies hat möglicherweise Auswirkungen auf die Ergebnisse der Studie und könnte erklären, warum einige für JIA beschriebene Risikofaktoren in dieser Studie nicht bestätigt werden konnten. Allerdings ist nicht von einer Verzerrung der Datenanalyse potentieller Assoziationen zwischen Tierkontakt, Bauernhofkontakt und JIA auszugehen.

Prinzipiell kann angenommen werden, dass die Eltern der Fälle und der Kontrollen sich keiner möglichen Assoziation zwischen dem Kontakt zu einem Bauernhof/ Tieren und JIA bewusst waren. So kann man davon ausgehen, dass die Studie keinem größeren systematischen Fehler unterliegt.

5.1.3 Teilnahmebereitschaft

Insgesamt war die Teilnahmebereitschaft mit 89 Prozent unter den in die Studie einbezogenen Fällen und 86 Prozent unter den in die Studie einbezogenen Kontrollen sehr hoch. Dies macht es unwahrscheinlich, dass unter den Respondern der Fälle oder Kontrollen eine Selektion aufgetreten ist (z.B. nur Personen im Besitz eines Haustieres und damit persönlicher Beziehung zu Tieren).

Als mögliche Fehlerquelle kommt allerdings die hohe Anzahl an Kontrollen in Betracht, die seit ihrer Strabismusoperation umgezogen waren (17%), und deswegen nicht kontaktiert werden konnten. Dass dies Einfluss auf die Exposition der Kontrollen hatte, ist allerdings nicht anzunehmen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Bekannte Risikofaktoren für OA

71 Prozent der Fälle waren weiblich. Dies bestätigte die Verteilungszahlen vorhergegangener Studien^{156, 226, 242}.

Ein hoher sozioökonomischer Status wurde in einer früheren Studie als Risikofaktor für die Entwicklung einer JIA festgestellt¹⁶⁸. In dieser hatten Kinder, deren Eltern ein hohes Einkommen haben, ein erhöhtes Risiko für OA. Auch in der vorgelegten Studie hatten, verglichen mit den Eltern der Kontrollen, statistisch signifikant mehr Eltern der Fälle eine Schulbildung von mindestens 12 Jahren (41,6 % gegenüber 34,3 %) und somit wahrscheinlich ein höheres Einkommen/sozioökonomischen Status aufzuweisen. Zu erklären wäre dies mit höheren Hygienestandards mit geringerer mikrobieller Belastung und somit fehlender Anregung des Immunsystems im Sinne der Hygienehypothese (Kapitel 1.2). Als weitere Ursache kommt die Auswahl der Fälle aus dem Patientenregister einer einzigen hochspezialisierten Klinik in Frage. Die Behandlung in einer solchen Klinik ist für Familien aus entfernteren Gebieten (42 % der Fälle kamen nicht aus Bayern), bedingt durch Anreise und Unterbringung, mit erheblichen Mehrkosten im Vergleich zur Behandlung in einer regionalen Augenklinik verbunden, und würde so bei diesen Fällen gegebenenfalls einen entsprechend höheren sozioökonomischen Status voraussetzen.

Eine finnische Studie hat das Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft als Risikofaktor für die Erkrankung an JIA bestätigt¹¹¹. Die vorgelegte Studie kam jedoch zu einem inversen Zusammenhang zwischen Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft und OA. Außerdem waren in der vorgelegten Studie mehr Kontrollkinder von einem Geburtsgewicht bis maximal 2500 Gramm betroffen. Dies könnte an der Auswahl der Kontrollen gele-

gen haben. Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft und ein niedriges Geburtsgewicht hat sich in Studien als Risikofaktor für die Entwicklung von Strabismus dargestellt^{130, 213, 257}, womit die Kontrollen für diese beiden Risikofaktoren eventuell nicht mehr repräsentativ sind.

Als potenziell protektiv wirkender Faktor auf die JIA wurde das Stillen in zwei Studien untersucht. Während eine Studie dem Stillen einen protektiven Effekt, insbesondere für die OA, zuschrieb¹⁴³, konnte dieser Effekt in einer anderen Studie nicht bestätigt werden²¹⁹. In der vorgelegten Studie gaben 48,7 Prozent der Fallkinder eine Stilldauer von über 6 Monaten an. Unter den Kontrollkindern waren es 30,0 Prozent. Dies könnte darauf hinweisen, dass Stillen ein Risikofaktor für JIA ist. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass dieses Ergebnis den Risikofaktor „Frühgeburtlichkeit“ für Strabismus^{130, 214, 258} bestätigt und den damit verbundenen geringeren Anteil gestillter Kinder unter den Kontrollen (Frühgeborene werden seltener gestillt¹⁴⁹) widerspiegelt.

Einzelkinder hatten in einer dänischen Studie ein erhöhtes Risiko, eine JIA zu entwickeln¹⁶⁸. Gleichzeitig ist bekannt, dass in großen Haushalten vermehrt Infektionen übertragen werden^{72, 106, 248}. Somit könnte das erhöhte Risiko für Einzelkinder, eine JIA zu entwickeln, auf fehlende Querinfektionen unter Geschwistern in kleinen Familien und somit fehlende Anregung des Immunsystems zurückzuführen sein. Unter demselben Aspekt erscheint der Besuch einer Kindertagesstätte interessant. Allerdings ist die Studienlage zu Infektionen mit speziellen Erregern und JIA kontrovers. So ergaben einige Studien eine positive Assoziation^{11, 15, 16, 35, 81, 144, 192, 278}, während andere Studien keinen Zusammenhang^{5, 11, 278} oder sogar einen protektiven Effekt von Infektionen auf verschiedene Autoimmunerkrankungen zeigten^{12, 36}. Der Zusammenhang von Familiengröße und JIA konnte in dieser Studie jedenfalls nicht bestätigt werden. Auch die Angaben bezüglich des Besuches einer Kindertagesstätte zeigten keine wesentlichen Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe.

Da keine Daten zu JIA Erkrankungen unter Familienmitgliedern der Kontrollen vorlagen, konnten die Angaben zu JIA Erkrankungen unter Familienmitgliedern der Fälle nicht mit den Daten der Kontrollen verglichen werden. Unter den Kontrollen ist von einer der Allgemeinbevölkerung entsprechenden Erkrankungshäufigkeit auszugehen (vgl. Kap. 1.1.2). Angesichts der niedrigen Erkrankungshäufigkeit Familienangehöriger unter den JIA Patienten ist es unwahrscheinlich, dass die Familienanamnese die Ergebnisse der vorgelegten Studie verzerrt.

5.2.2 Allergische Rhinitis und OA

Die Ergebnisse zeigten, dass die OA Fälle seltener an einer allergischen Rhinitis litten als die Kontrollen. Dies wurde so bisher nicht in Studien untersucht. Die OA zählt zu den TH-1 do-

minierten Autoimmunerkrankungen, während die allergische Rhinitis zu den atopischen Erkrankungen und somit zu den TH-2 dominierten Erkrankungen zählt. Das erniedrigte Auftreten einer allergischen Rhinitis unter den OA Fällen ließe sich gut mit dem unter Kapitel 1.2. erörterten TH-1/ TH-2 Paradigma erklären.

Allerdings widerspricht dies den Studienergebnissen zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, ebenfalls TH-1 dominierte Erkrankungen, bei denen der Fallstatus positiv mit allergischer Rhinitis assoziiert war^{34, 200, 259}.

Auch die adulte rheumatoide Arthritis (RA), ebenfalls eine TH-1 dominierte Autoimmunerkrankung, zeigte sich invers mit atopischen Erkrankungen assoziiert¹⁹⁵. Zusätzlich sind die Verläufe der RA bei Patienten, die bereits vorher an einer atopischen Erkrankung litten, milder ausgeprägt als die Verläufe vorher gesunder RA Patienten¹⁹⁵. Auch bei zwei weiteren TH-1 dominierten Autoimmunerkrankungen, dem Diabetes Mellitus 1 und der Multiplen Sklerose, bestätigte sich der inverse Zusammenhang zu atopischen Erkrankungen¹⁹⁵.

Diese kontroversen Ergebnisse legen nahe, dass die simple Einteilung in TH-1 und TH-2 dominierte Erkrankungen nur einen Baustein in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen darstellt. Viel mehr ist von einer multifaktoriellen Genese auszugehen, die neben der Immunregulation und Umwelteinflüssen auch genetische Faktoren mit einschließt und weiterer Forschung bedarf.

5.2.3 Wohnort, Leben auf einem Bauernhof und OA

Im Rahmen der Hygienehypothese wurde einem ländlichen Wohnort und frühkindlichem Kontakt zu einem Bauernhof ein protektiver Effekt in Bezug auf eine spätere Dysregulation des Immunsystems in Form einer allergischen Erkrankung zugeschrieben (vgl. Kap. 1.2).

Atopische Erkrankungen und JIA weisen ähnliche Risikofaktoren auf (Tabelle 4). Somit wäre anzunehmen, dass Faktoren, die einen protektiven Effekt auf atopische Erkrankungen haben, auch protektiv auf eine JIA wirken würden. Damit ließen sich auch die Ergebnisse einer vorhergegangenen Studie erklären, nach denen JIA Patienten vermehrt einen städtischen Wohnort angegeben hatten¹⁶⁸.

Über die Gründe hierfür kann bisher nur spekuliert werden. So könnte ein ländlicher Wohnort einen protektiven Effekt auf JIA haben oder aber das Stadtleben wirkt als Risikofaktor für die Entwicklung einer JIA. Relevante Unterschiede im Land- zum Stadtleben könnten zum Beispiel in der unterschiedlichen Umwelt, dem unterschiedlichen Aufenthalt im Freien, der Ernährung oder den hygienischen Umständen im Haushalt liegen.

Die vorgelegte Studie konnte allerdings weder im Bezug auf den Wohnort noch auf das Leben auf einem Bauernhof während des ersten Lebensjahres relevante Unterschiede zwischen

Fällen und Kontrollen feststellen. In Anbetracht der guten statistischen Power der vorliegenden Studie ist davon auszugehen, dass zwischen dem Leben auf einem Bauernhof bzw. auf dem Lande und der Entwicklung einer OA kein oder nur ein sehr geringer Zusammenhang besteht.

5.2.4 Tierkontakt

Bei den Angaben zu Tierkontakt im ersten Lebensjahr zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Fällen und den Kontrollen. Warum frühkindlicher Tierkontakt das Risiko für atopische Erkrankungen¹⁹⁹, chronisch entzündliche Darmerkrankungen²⁰⁰ und systemischen Lupus erythematodes¹⁷⁶ reduziert, aber weder mit DM 1¹⁹⁸ noch mit OA assoziiert war, bleibt unklar. Ein Grund könnte im NOD 2/Card 15 Polymorphismus liegen. Dieser wurde signifikant häufiger bei Patienten mit atopischen Erkrankungen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen^{38, 210} und systemischen Lupus erythematodes gefunden⁴². Bei DM 1⁷⁸, multipler Sklerose⁴² oder rheumatischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis⁶⁴, der Psoriasisarthritis¹⁰² oder den Spondylarthropathien¹⁵¹ konnte hingegen kein statistisch signifikanter Zusammenhang hergestellt werden.

5.3 Ausblick

In den letzten Jahren wurden insbesondere durch neue Medikamente und die Einführung einer einheitlichen Klassifikation große Fortschritte in der Behandlung der JIA erzielt. Letztendlich wird aber nur ein tieferes Verständnis der genauen Krankheitsmechanismen, insbesondere der Immunregulation, und davon eventuell ableitbare ursächliche Therapieansätze eine nachhaltige Therapie der JIA etablieren.

Die Tatsache, dass OA Patienten weniger häufig an einer allergischen Rhinitis leiden legt hierbei einen Zusammenhang zwischen atopischen Erkrankungen und dem kindlichen Rheuma nahe.

Weitere Forschung über die Zusammenhänge zwischen atopischen Erkrankungen und der JIA könnten wichtige Erkenntnisse für das grundlegende Verständnis der Immundysregulation, und somit der Krankheitsentstehung der JIA liefern.

6 Zusammenfassung

Die schützende Wirkung mikrobieller Belastung in der Kindheit auf atopische Erkrankungen ist klar erwiesen. Insbesondere dem frühkindlichen Tierkontakt, dem so genannten Bauernhofeffekt, wird dabei eine protektive Wirkung zugeschrieben. Auch in Bezug auf einige Autoimmunerkrankungen, wie den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, zeigte sich frühkindlicher Tierkontakt als protektiv.

Aufgrund der ähnlichen Einflussfaktoren und Regulationsmechanismen kann man annehmen, dass der protektive Effekt von Kontakt zu einem Bauernhof auf Allergien auch für TH-1 dominierte Autoimmunerkrankungen und damit auch für die JIA gelten könnte. Dies sollte unsere in Süddeutschland durchgeführte Fall-Kontroll-Studie untersuchen. Die Ergebnisse könnten ein weiterer Baustein im Verständnis der bisher noch recht unklaren Vorgänge bei der Krankheitsentstehung der JIA sein.

In Zusammenarbeit mit dem Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie wurden 238 an OA erkrankte Kinder aus dem süddeutschen Raum entsprechend der Einschlusskriterien als Fälle in die Studie einbezogen. Als Kontrollen (N=832) dienten Kinder, die im süddeutschen Raum wegen Strabismus (Schielen) operiert wurden und bereits in einer im Jahr zuvor durchgeführten Studie über CED und Kontakt zu Tieren als Kontrollen herangezogen worden waren. Sie wurden gemäß den Einschlusskriterien aus den Patientenregistern der jeweiligen Augenklinik ausgewählt und erhielten postalisch den gleichen Fragebogen zugesandt. Die Teilnahmebereitschaft war mit 89 Prozent unter den Fällen und 86 Prozent unter den Kontrollen überdurchschnittlich hoch.

Die statistische Datenanalyse ergab nach der Adjustierung für potentielle Störfaktoren keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen Tierkontakt während des ersten Lebensjahres und Ort (Haustiere: OR 0,79; CI 0,55-1,14; Nutztiere: OR 0,79; CI 0,42-1,47). Auch der Wohnort (Stadt/ Land/ Bauernhof) war nicht statistisch signifikant mit OA assoziiert. Allerdings zeigte sich unter den Fällen eine niedrigere Prävalenz an allergischer Rhinitis erkrankter Patienten im Vergleich zu den Kontrollen (OR 0,57; 95% CI 0,34-0,95).

Zusammengefasst gibt die vorgelegte Studie keine Hinweise darauf, dass frühkindlicher Tierkontakt einen schützenden Effekt auf OA hat. Das steht im Einklang mit den Ergebnissen zu Tierkontakt und Diabetes Mellitus Typ 1.

7 Literatur

1. Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, Malleson PN, Schroeder ML, Cabral DA. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(10):2708-15.
2. Alfven T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle--the PARSIFAL study. *Allergy* 2006;61(4):414-21.
3. Alfven T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle--the PARSIFAL study. *Allergy* 2006;61(4):414-21.
4. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999;353(9163):1485-8.
5. Altun S, Kasapcopur O, Aslan M, et al. Is there any relationship between Chlamydo-phila pneumoniae infection and juvenile idiopathic arthritis? *J Med Microbiol* 2004;53(Pt 8):787-90.
6. Andersson Gare B. Juvenile arthritis--who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17(3):367-74.
7. Anink J, Otten MH, Prince FH, et al. Tumour necrosis factor-blocking agents in persistent oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(4):712-7.
8. Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJ. Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(3):455-60.
9. Arruda LK, Sole D, Baena-Cagnani CE, Naspitz CK. Risk factors for asthma and atopy. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2005;5(2):153-9.
10. Asano M, Toda M, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation. *J Exp Med* 1996;184(2):387-96.
11. Aslan M, Kasapcopur O, Yasar H, et al. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatol Int* 2009.
12. Bach JF. Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2005;25 Suppl:74-80.
13. Balandina A, Saoudi A, Dartevelle P, Berrih-Aknin S. Analysis of CD4+CD25+ cell population in the thymus from myasthenia gravis patients. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:275-7.

14. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343(8):538-43.
15. Banerjee S, Banerjee M, Cimolai N, Malleson P, Proctor E. Seroprevalence survey of borreliosis in children with chronic arthritis in British Columbia, Canada. *The Journal of rheumatology* 1992;19(10):1620-4.
16. Barash J, Goldzweig O. Possible role of streptococcal infection in flares of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2007;57(5):877-80.
17. Barczyk A, Pierzchala W, Sozanska E. Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine. *Respir Med* 2003;97(6):726-33.
18. Barlow JH, Ellard DR. Psycho-educational interventions for children with chronic disease, parents and siblings: an overview of the research evidence base. *Child Care Health Dev* 2004;30(6):637-45.
19. Baum J, Fink C. Juvenile rheumatoid arthritis in monozygotic twins: a case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1968;11(1):33-6.
20. Bernatsky S, Duffy C, Malleson P, Feldman DE, St Pierre Y, Clarke AE. Economic impact of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2007;57(1):44-8.
21. Berntson L, Andersson Gare B, Fasth A, et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *The Journal of rheumatology* 2003;30(10):2275-82.
22. Biagini JM, LeMasters GK, Ryan PH, et al. Environmental risk factors of rhinitis in early infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(4):278-84.
23. Borchers AT, Selmi C, Cheema G, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2006;5(4):279-98.
24. Bouaddi I, Rostom S, El Badri D, et al. Impact of juvenile idiopathic arthritis on schooling. *BMC Pediatr* 2013;13:2.
25. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347(12):869-77.
26. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(5):325-9.
27. Breit W, Frosch M, Meyer U, Heinecke A, Ganser G. A subgroup-specific evaluation of the efficacy of intraarticular triamcinolone hexacetonide in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 2000;27(11):2696-702.

28. Brik R, Livnat G, Pollack S, Catz R, Nagler R. Salivary gland involvement and oxidative stress in juvenile idiopathic arthritis: novel observation in oligoarticular-type patients. *J Rheumatol* 2006;33(12):2532-7.
29. Brinkman DM, de Kleer IM, ten Cate R, et al. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: long-term follow-up of a prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2007;56(7):2410-21.
30. Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(4):845-53.
31. Bruns A, Hilario MO, Jennings F, Silva CA, Natour J. Quality of life and impact of the disease on primary caregivers of juvenile idiopathic arthritis patients. *Joint Bone Spine* 2007.
32. Cassidy J, Petty R. The immune system and the Inflammatory Response. In: *Textbook of pediatric rheumatology*. 5 ed: Elsevier; 2005:19 - 59.
33. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(9):1239-43.
34. Ceyhan BB, Karakurt S, Cevik H, Sungur M. Bronchial hyperreactivity and allergic status in inflammatory bowel disease. *Respiration* 2003;70(1):60-6.
35. Chantler JK, Tingle AJ, Petty RE. Persistent rubella virus infection associated with chronic arthritis in children. *N Engl J Med* 1985;313(18):1117-23.
36. Christen U, von Herrath MG. Infections and autoimmunity--good or bad? *J Immunol* 2005;174(12):7481-6.
37. Clemens LE, Albert E, Ansell BM. Sibling pairs affected by chronic arthritis of childhood: evidence for a genetic predisposition. *J Rheumatol* 1985;12(1):108-13.
38. Cooney R, Jewell D. The genetic basis of inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2009;27(4):428-42.
39. Cousino MK, Hazen RA. Parenting stress among caregivers of children with chronic illness: a systematic review. *J Pediatr Psychol* 2013;38(8):809-28.
40. Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. CD4(+) regulatory T cells in autoimmunity and allergy. *Curr Opin Immunol* 2002;14(6):771-8.
41. Danner S, Sordet C, Terzic J, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *The Journal of rheumatology* 2006;33(7):1377-81.

42. De Jager PL, Graham R, Farwell L, et al. The role of inflammatory bowel disease susceptibility loci in multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2006;7(4):327-34.
43. de Jager W, Hoppenreijns EP, Wulffraat NM, Wedderburn LR, Kuis W, Prakken BJ. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2007;66(5):589-98.
44. de Kleer I, Vercoulen Y, Klein M, et al. CD30 discriminates heat shock protein 60-induced FOXP3+ CD4+ T cells with a regulatory phenotype. *J Immunol* 2010;185(4):2071-9.
45. De Kleer IM, Brinkman DM, Ferster A, et al. Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality, and transplant related morbidity. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1318-26.
46. de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, et al. CD4+CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol* 2004;172(10):6435-43.
47. Dell'era L, Vercellesi P, Forzenigo LV, Carnelli V, Corona F. Synovial cyst in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2008.
48. Demengeot J, Zelenay S, Moraes-Fontes MF, Caramalho I, Coutinho A. Regulatory T cells in microbial infection. *Springer Semin Immunopathol* 2006;28(1):41-50.
49. Dong C. Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells. *Nat Rev Immunol* 2006;6(4):329-33.
50. Douek IF, Leech NJ, Gillmor HA, Bingley PJ, Gale EA. Children with type-1 diabetes and their unaffected siblings have fewer symptoms of asthma. *Lancet* 1999;353(9167):1850.
51. Douwes J, Travier N, Huang K, et al. Lifelong farm exposure may strongly reduce the risk of asthma in adults. *Allergy* 2007;62(10):1158-65.
52. Douwes J, Cheng S, Travier N, et al. Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur Respir J* 2008.
53. Duffy CM, Colbert RA, Laxer RM, Schanberg LE, Bowyer SL. Nomenclature and classification in chronic childhood arthritis: time for a change? *Arthritis and rheumatism* 2005;52(2):382-5.
54. Eberhard BA, Laxer RM, Andersson U, Silverman ED. Local synthesis of both macrophage and T cell cytokines by synovial fluid cells from children with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1994;96(2):260-6.
55. Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 1986;315(26):1638-42.

56. Eder W, von Mutius E. Hygiene hypothesis and endotoxin: what is the evidence? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(2):113-7.
57. Ege MJ, Bieli C, Frei R, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):817-23.
58. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(1):10-6.
59. Engle EC. Genetic basis of congenital strabismus. *Arch Ophthalmol* 2007;125(2):189-95.
60. Ens A, Lang B, Ramsey S, Stringer E, Huber AM. The financial burden of juvenile idiopathic arthritis: a Nova Scotia experience. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013;11(1):24.
61. Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161(5):1563-6.
62. Eyckmans L, Hilderson D, Westhovens R, Wouters C, Moons P. What does it mean to grow up with juvenile idiopathic arthritis? A qualitative study on the perspectives of patients. *Clin Rheumatol* 2010.
63. Feller L, Gilliam B, Cleland E, Syed RH, Pepmueller PH, Moore TL. A117: demonstration of antibodies to multiple citrullinated epitopes in the sera of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66 Suppl 11:S154.
64. Ferreiros-Vidal I, Barros F, Pablos JL, Carracedo A, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A. CARD15/NOD2 analysis in rheumatoid arthritis susceptibility. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(11):1380-2.
65. Foeldvari I, Nielsen S, Kummerle-Deschner J, et al. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. *J Rheumatol* 2007;34(5):1146-50.
66. Foeldvari I, Wierk A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *J Rheumatol* 2010;37(8):1763-7.
67. Forastiere F, Agabiti N, Corbo GM, et al. Socioeconomic status, number of siblings, and respiratory infections in early life as determinants of atopy in children. *Epidemiology* 1997;8(5):566-70.
68. Forre O, Smerdel A. Genetic epidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002;31(3):123-8.

69. Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis and rheumatism* 2003;48(3):767-75.
70. Fuchs CE, Van Geelen SM, Hermans HJ, et al. Psychological intervention for adolescents with juvenile idiopathic arthritis: for whom and when? *J Rheumatol* 2013;40(4):528-34.
71. Gale EA. A missing link in the hygiene hypothesis? *Diabetologia* 2002;45(4):588-94.
72. Gao L, Weck MN, Raum E, Stegmaier C, Rothenbacher D, Brenner H. Sibship size, *Helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis: a population-based study among 9444 older adults from Germany. *Int J Epidemiol* 2010;39(1):129-34.
73. Gare BA, Fasth A. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in southwestern Sweden: a 5-year prospective population study. *Pediatrics* 1992;90(6):950-8.
74. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol* 2008;27(1):67-76.
75. Gattorno M, Gerloni V, Morando A, et al. Synovial membrane expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor 1 in juvenile idiopathic arthritides. *J Rheumatol* 2002;29(8):1774-9.
76. Gattorno M, Vignola S, Falcini F, et al. Serum and synovial fluid concentrations of matrix metalloproteinases 3 and its tissue inhibitor 1 in juvenile idiopathic arthritides. *J Rheumatol* 2002;29(4):826-31.
77. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: results of an open-label prospective study. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):548-53.
78. Ghandil P, Chelala C, Dubois-Laforgue D, et al. Crohn's disease associated CARD15 (NOD2) variants are not involved in the susceptibility to type 1 diabetes. *Mol Genet Metab* 2005;86(3):379-83.
79. Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23(1):34-46.
80. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2261-8.
81. Gonzalez B, Larranaga C, Leon O, et al. Parvovirus B19 may have a role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology* 2007;34(6):1336-40.

82. Grassi A, Corona F, Casellato A, Carnelli V, Bardare M. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. *J Rheumatol* 2007;34(5):1139-45.
83. Gravallesse EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 1998;152(4):943-51.
84. Grimes DA, Schulz KF. Compared to what? Finding controls for case-control studies. *Lancet* 2005;365(9468):1429-33.
85. Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1996;39(10):1703-10.
86. Grom AA, Hirsch R. T-cell and T-cell receptor abnormalities in the immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology* 2000;12(5):420-4.
87. Grondin C, Malleson P, Petty RE. Slow-acting antirheumatic drugs in chronic arthritis of childhood. *Semin Arthritis Rheum* 1988;18(1):38-47.
88. Gualano B, Sa Pinto AL, Perondi B, et al. Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2010;9(8):569-73.
89. Halcken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15 Suppl 16:4-5, 9-32.
90. Hanova P, Pavelka K, Dostal C, Holcatova I, Pikhart H. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002-2003. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(5):499-507.
91. Harjacek M, Diaz-Cano S, Alman BA, et al. Prominent expression of mRNA for proinflammatory cytokines in synovium in patients with juvenile rheumatoid arthritis or chronic Lyme arthritis. *J Rheumatol* 2000;27(2):497-503.
92. Harjacek M, Diaz-Cano S, De Miguel M, Wolfe H, Maldonado CA, Rabinovich GA. Expression of galectins-1 and -3 correlates with defective mononuclear cell apoptosis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(8):1914-22.
93. Harrold LR, Salman C, Shoor S, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996-2009. *J Rheumatol* 2013;40(7):1218-25.
94. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Jama* 2005;294(13):1671-84.

95. Hashkes PJ, Uziel Y, Laxer RM. The safety profile of biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(10):561-71.
96. Haufe S, Haug M, Schepp C, et al. Impaired suppression of synovial fluid CD4+CD25- T cells from patients with juvenile idiopathic arthritis by CD4+CD25+ Treg cells. *Arthritis Rheum* 2011;63(10):3153-62.
97. Heinrich J, Popescu MA, Wjst M, Goldstein IF, Wichmann HE. Atopy in children and parental social class. *Am J Public Health* 1998;88(9):1319-24.
98. Henderson LA, Volpi S, Frugoni F, et al. A119: deep sequencing analysis of the T regulatory and T effector repertoire in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66 Suppl 11:S156.
99. Hermansson B, Holmgren G, Samuelson G. Juvenile diabetes mellitus and atopy. *Hum Hered* 1971;21(5):504-8.
100. Hinks A, Eyre S, Ke X, et al. Association of the AFF3 gene and IL2/IL21 gene region with juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun* 2010;11(2):194-8.
101. Hinks A, Martin P, Flynn E, et al. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun* 2010;11(7):584-9.
102. Ho P, Bruce IN, Silman A, et al. Evidence for common genetic control in pathways of inflammation for Crohn's disease and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3596-602.
103. Holt PG. A potential vaccine strategy for asthma and allied atopic diseases during early childhood. *Lancet* 1994;344(8920):456-8.
104. Horneff G. [Malignancy and tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis]. *Z Rheumatol* 2010;69(6):516-26.
105. Horneff G. [Juvenile arthritides]. *Z Rheumatol* 2010;69(8):719-35; quiz 36-7.
106. House T, Keeling MJ. Household structure and infectious disease transmission. *Epidemiol Infect* 2009;137(5):654-61.
107. Huemer C, Huemer M, Dorner T, et al. Incidence of pediatric rheumatic diseases in a regional population in Austria. *The Journal of rheumatology* 2001;28(9):2116-9.
108. Hyrich KL, Lal SD, Foster HE, et al. 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;49(1):116-22.

109. Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N, et al. Thymus and autoimmunity: production of CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance. *J Immunol* 1999;162(9):5317-26.
110. Iwamoto V, Dos Santos SH, Skare TL, Spelling PF. Evaluation of psychological stress in primary caregivers of patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84(1):91-4.
111. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol* 2005;34(3):664-71.
112. Jolles BM, Grosso P, Bogoch ER. Shoulder arthroplasty for patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Arthroplasty* 2007;22(6):876-83.
113. Kabesch M, Lauener RP. Why Old McDonald had a farm but no allergies: genes, environments, and the hygiene hypothesis. *J Leukoc Biol* 2004;75(3):383-7.
114. Kamal SM, El Sayed Khalifa K. Immune modulation by helminthic infections: worms and viral infections. *Parasite Immunol* 2006;28(10):483-96.
115. Kamphuis S, Kuis W, de Jager W, et al. Tolerogenic immune responses to novel T-cell epitopes from heat-shock protein 60 in juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2005;366(9479):50-6.
116. Kamphuis S, Hrafnkelsdottir K, Klein MR, et al. Novel self-epitopes derived from aggrecan, fibrillin, and matrix metalloproteinase-3 drive distinct autoreactive T-cell responses in juvenile idiopathic arthritis and in health. *Arthritis Res Ther* 2006;8(6):R178.
117. Kamradt T, Goggel R, Erb KJ. Induction, exacerbation and inhibition of allergic and autoimmune diseases by infection. *Trends Immunol* 2005;26(5):260-7.
118. Karsh J, Chen Y, Lin M, Dales R. The association between allergy and rheumatoid arthritis in the Canadian population. *Eur J Epidemiol* 2005;20(9):783-7.
119. Kiessling U, Doring E, Listing J, et al. Incidence and prevalence of juvenile chronic arthritis in East Berlin 1980-88. *The Journal of rheumatology* 1998;25(9):1837-43.
120. Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 2000;30(2):201-8.
121. Klein A, Horneff G. Treatment strategies for juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(18):3049-60.
122. Koppelman GH, Jansen DF, Schouten JP, et al. Sibling effect on atopy in children of patients with asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33(2):170-5.

123. Koskela HO, Happonen KK, Remes ST, Pekkanen J. Effect of farming environment on sensitisation to allergens continues after childhood. *Occup Environ Med* 2005;62(9):607-11.
124. Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999;353(9151):450-4.
125. Kremer JM, Dougados M, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2263-71.
126. Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. *Archives of disease in childhood* 2002;87(6):478-81.
127. Kurahara D, Tokuda A, Grandinetti A, et al. Ethnic differences in risk for pediatric rheumatic illness in a culturally diverse population. *The Journal of rheumatology* 2002;29(2):379-83.
128. Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D, Chinn S, Burney P, Neukirch F. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 1):1829-34.
129. Lindley S, Dayan CM, Bishop A, Roep BO, Peakman M, Tree TI. Defective suppressor function in CD4(+)CD25(+) T-cells from patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54(1):92-9.
130. Lindqvist S, Vik T, Indredavik MS, Skranes J, Brubakk AM. Eye movements and binocular function in low birthweight teenagers. *Acta Ophthalmol* 2008;86(3):265-74.
131. Lotito AP, Muscara MN, Kiss MH, et al. Nitric oxide-derived species in synovial fluid from patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(5):992-7.
132. Lovell DJ, Walco GA. Pain associated with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Clin North Am* 1989;36(4):1015-27.
133. MacRae VE, Farquharson C, Ahmed SF. The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(1):11-9.
134. Majkowska-Wojciechowska B, Pelka J, Korzon L, et al. Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children. *Allergy* 2007;62(9):1044-50.
135. Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *The Journal of rheumatology* 1996;23(11):1981-7.

136. Maloy KJ, Salaun L, Cahill R, Dougan G, Saunders NJ, Powrie F. CD4+CD25+ T(R) cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms. *J Exp Med* 2003;197(1):111-9.
137. Manger B, Michels H, Nusslein HG, Schneider M, Sieper J. [Revision of the recommendations of the Commission on Pharmacotherapy of the German society for Rheumatology. Therapy with tumour necrosis factor blockers for inflammatory rheumatic illnesses]. *Z Rheumatol* 2007;66(1):72-5.
138. Mangge H, Vojinovic J, Schauenstein K. Do chemokines spark autoimmunity in juvenile and adult rheumatic disease? *Immunobiology* 2002;206(4):459-71.
139. Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. *Pediatrics* 1996;98(1):84-90.
140. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *The Journal of rheumatology* 2002;29(7):1520-30.
141. Margetic B, Aukst-Margetic B, Bilic E, Jelusic M, Tambic Bukovac L. Depression, anxiety and pain in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur Psychiatry* 2005;20(3):274-6.
142. Marks GB. What should we tell allergic families about pets? *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4):500-2.
143. Mason T, Rabinovich CE, Fredrickson DD, et al. Breast feeding and the development of juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 1995;22(6):1166-70.
144. Massa M, Mazzoli F, Pignatti P, et al. Proinflammatory responses to self HLA epitopes are triggered by molecular mimicry to Epstein-Barr virus proteins in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2002;46(10):2721-9.
145. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *Bmj* 2000;320(7232):412-7.
146. Matricardi PM, Ronchetti R. Are infections protecting from atopy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1(5):413-9.
147. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(3):381-7.
148. McKeever U, Mordes JP, Greiner DL, et al. Adoptive transfer of autoimmune diabetes and thyroiditis to athymic rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(19):7618-22.

149. Merewood A, Brooks D, Bauchner H, MacAuley L, Mehta SD. Maternal birthplace and breastfeeding initiation among term and preterm infants: a statewide assessment for Massachusetts. *Pediatrics* 2006;118(4):e1048-54.
150. Messer LC, Vinikoor LC, Laraia BA, et al. Socioeconomic domains and associations with preterm birth. *Soc Sci Med* 2008;67(8):1247-57.
151. Miceli-Richard C, Zouali H, Lesage S, et al. CARD15/NOD2 analyses in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(5):1405-6.
152. Mimouni Bloch A, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatr* 2002;91(3):275-9.
153. Minden K, Niewerth M, Listing J, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2002;46(9):2392-401.
154. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Schontube M, Zink A. Burden and cost of illness in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(7):836-42.
155. Minden K, Mingels A, Niewerth M, Heiligenhaus A, Ganser G. [Juvenile idiopathic arthritis and uveitis: epidemiology including data from a national database]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2007;224(6):469-72.
156. Minden K, Niewerth M. [Juvenile idiopathic arthritis - clinical subgroups and classification.]. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2008.
157. Minden K, Niewerth M, Listing J, et al. The economic burden of juvenile idiopathic arthritis-results from the German paediatric rheumatologic database. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(5):863-9.
158. Modesto C, Anton J, Rodriguez B, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol* 2010.
159. Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: a ten-year retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16(1):99-101.
160. Molet S, Hamid Q, Davoine F, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(3):430-8.
161. Morgan ME, Suttmüller RP, Witteveen HJ, et al. CD25+ cell depletion hastens the onset of severe disease in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(5):1452-60.

162. Moroldo MB, Chaudhari M, Shear E, Thompson SD, Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis affected sibpairs: extent of clinical phenotype concordance. *Arthritis Rheum* 2004;50(6):1928-34.
163. Murray KJ, Grom AA, Thompson SD, Lieuwen D, Passo MH, Glass DN. Contrasting cytokine profiles in the synovium of different forms of juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy: prominence of interleukin 4 in restricted disease. *J Rheumatol* 1998;25(7):1388-98.
164. Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1843-53.
165. Niehues T, Horneff G, Michels H, Hock MS, Schuchmann L. Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic diseases: a consensus statement of the Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR) and Pediatric Rheumatology Austria. *Rheumatol Int* 2005;25(3):169-78.
166. Niehues T, Lankisch P. Recommendations for the use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs* 2006;8(6):347-56.
167. Niehues T, Feyen O, Telieps T. [Concepts on the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis.]. *Z Rheumatol* 2008;67(2):111-20.
168. Nielsen HE, Dorup J, Herlin T, Larsen K, Nielsen S, Pedersen FK. Epidemiology of juvenile chronic arthritis: risk dependent on sibship, parental income, and housing. *The Journal of rheumatology* 1999;26(7):1600-5.
169. Nistala K, Moncrieffe H, Newton KR, Varsani H, Hunter P, Wedderburn LR. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis Rheum* 2008;58(3):875-87.
170. Nordal E, Zak M, Aalto K, et al. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63(9):2809-18.
171. O'Driscoll BR, Milburn HJ, Kemeny DM, Cochrane GM, Panayi GS. Atopy and rheumatoid arthritis. *Clin Allergy* 1985;15(6):547-53.
172. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002;29(9):1989-99.
173. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: social function, relationships and sexual activity. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(12):1440-3.
174. Padeh S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(7):1210-4.

175. Padeh S, Pinhas-Hamiel O, Zimmermann-Sloutskis D, Berkun Y. Children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis are at considerable risk for growth retardation. *J Pediatr* 2011;159(5):832-7 e1-2.
176. Parks CG, Cooper GS, Dooley MA, Park MM, Treadwell EL, Gilkeson GS. Childhood agricultural and adult occupational exposures to organic dusts in a population-based case-control study of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17(8):711-9.
177. Peskett SA, Platts-Mills TA, Ansell BM, Stearnes GN. Incidence of atopy in rheumatic disease. *J Rheumatol* 1981;8(2):321-4.
178. Peters M, Kauth M, Schwarze J, et al. Inhalation of stable dust extract prevents allergen induced airway inflammation and hyperresponsiveness. *Thorax* 2006;61(2):134-9.
179. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31(2):390-2.
180. Pharoah DS, Varsani H, Tatham RW, et al. Expression of the inflammatory chemokines CCL5, CCL3 and CXCL10 in juvenile idiopathic arthritis, and demonstration of CCL5 production by an atypical subset of CD8+ T cells. *Arthritis Res Ther* 2006;8(2):R50.
181. Phelan JD, Thompson SD, Glass DN. Susceptibility to JRA/JIA: complementing general autoimmune and arthritis traits. *Genes Immun* 2006;7(1):1-10.
182. Pohjankoski H, Kautiainen H, Kotaniemi K, Korppi M, Savolainen A. Autoimmune diseases in children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2010;39(5):435-6.
183. Poitrasson-Riviere M, Bienvenu B, Le Campion A, Becourt C, Martin B, Lucas B. Regulatory CD4+ T cells are crucial for preventing CD8+ T cell-mediated autoimmunity. *J Immunol* 2008;180(11):7294-304.
184. Deutschlandkarte. 2009. (Accessed at <http://www.stepmap.de/karte/deutschland-cat-studie-14056>.)
185. Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, Thompson SD, Giannini EH, Glass DN. Juvenile rheumatoid arthritis: linkage to HLA demonstrated by allele sharing in affected sibpairs. *Arthritis Rheum* 2000;43(10):2335-8.
186. Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, Thompson SD, Glass DN, Giannini EH. Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2611-2.
187. Prahalad S, Shear ES, Thompson SD, Giannini EH, Glass DN. Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(7):1851-6.

188. Prahalad S, Bohnsack JF, Jorde LB, et al. Association of two functional polymorphisms in the CCR5 gene with juvenile rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 2006;7(6):468-75.
189. Prahalad S, Zeft AS, Pimentel R, et al. Quantification of the familial contribution to juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62(8):2525-9.
190. Prahalad S, Marion MC, Cobb J, et al. A159: the autoimmune genetic architecture of childhood onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66 Suppl 11:S205-6.
191. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011;377(9783):2138-49.
192. Pritchard MH, Matthews N, Munro J. Antibodies to influenza A in a cluster of children with juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27(3):176-80.
193. Pruunsild C, Uibo K, Liivamagi H, Tarraste S, Talvik T, Pelkonen P. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in children in Estonia: a prospective population-based study. *Scand J Rheumatol* 2007;36(1):7-13.
194. Pruunsild C, Uibo K, Liivamagi H, Tarraste S, Talvik T, Pelkonen P. Prevalence and short-term outcome of juvenile idiopathic arthritis: a population-based study in Estonia. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4):649-53.
195. Rabin RL, Levinson AI. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin Exp Immunol* 2008;153(1):19-30.
196. Radon K, Ehrenstein V, Praml G, Nowak D. Childhood visits to animal buildings and atopic diseases in adulthood: an age-dependent relationship. *Am J Ind Med* 2004;46(4):349-56.
197. Radon K, Windstetter D, Eckart J, et al. Farming exposure in childhood, exposure to markers of infections and the development of atopy in rural subjects. *Clin Exp Allergy* 2004;34(8):1178-83.
198. Radon K, Windstetter D, Solfrank S, von Mutius E, Nowak D, Schwarz HP. Exposure to farming environments in early life and type 1 diabetes: a case-control study. *Diabetes* 2005;54(11):3212-6.
199. Radon K, Schulze A, Nowak D. Inverse association between farm animal contact and respiratory allergies in adulthood: protection, underreporting or selection? *Allergy* 2006;61(4):443-6.
200. Radon K, Windstetter D, Poluda AL, Mueller B, von Mutius E, Koletzko S. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study. *Pediatrics* 2007;120(2):354-61.

201. Ramirez-Bello J, Jimenez-Morales S, Espinosa-Rosales F, et al. Juvenile rheumatoid arthritis and asthma, but not childhood-onset systemic lupus erythematosus are associated with FCRL3 polymorphisms in Mexicans. *Mol Immunol* 2013;53(4):374-8.
202. Rasanen M, Laitinen T, Kaprio J, Koskenvuo M, Laitinen LA. Hay fever, asthma and number of older siblings--a twin study. *Clin Exp Allergy* 1997;27(5):515-8.
203. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(5):548-52.
204. Ravelli A, Martini A. Remission in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(6 Suppl 43):S105-10.
205. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369(9563):767-78.
206. Reiff A, Lovell DJ, Adelsberg JV, et al. Evaluation of the comparative efficacy and tolerability of rofecoxib and naproxen in children and adolescents with juvenile rheumatoid arthritis: a 12-week randomized controlled clinical trial with a 52-week open-label extension. *J Rheumatol* 2006;33(5):985-95.
207. Remes ST, Iivanainen K, Koskela H, Pekkanen J. Which factors explain the lower prevalence of atopy amongst farmers' children? *Clin Exp Allergy* 2003;33(4):427-34.
208. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000;30(2):194-200.
209. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358(9288):1129-33.
210. Rigoli L, Romano C, Caruso RA, et al. Clinical significance of NOD2/CARD15 and Toll-like receptor 4 gene single nucleotide polymorphisms in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(28):4454-61.
211. Riise OR, Handeland KS, Cvancarova M, et al. Incidence and characteristics of arthritis in Norwegian children: a population-based study. *Pediatrics* 2008;121(2):e299-306.
212. Ringold S, Beukelman T, Nigrovic PA, Kimura Y. Race, ethnicity, and disease outcomes in juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol* 2013;40(6):936-42.
213. Robaei D, Kifley A, Mitchell P. Factors associated with a previous diagnosis of strabismus in a population-based sample of 12-year-old Australian children. *Am J Ophthalmol* 2006;142(6):1085-8.

214. Robaei D, Rose KA, Kifley A, Cosstick M, Ip JM, Mitchell P. Factors associated with childhood strabismus: findings from a population-based study. *Ophthalmology* 2006;113(7):1146-53.
215. Roll U, Christie MR, Fuchtenbusch M, Payton MA, Hawkes CJ, Ziegler AG. Perinatal autoimmunity in offspring of diabetic parents. The German Multicenter BABY-DIAB study: detection of humoral immune responses to islet antigens in early childhood. *Diabetes* 1996;45(7):967-73.
216. Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;98(4):279-85.
217. Rosen P, Hopkin RJ, Glass DN, Graham TB. Another patient with chromosome 18 deletion syndrome and juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(5):998-1000.
218. Rosenberg AM, Petty RE. Similar patterns of juvenile rheumatoid arthritis within families. *Arthritis Rheum* 1980;23(8):951-3.
219. Rosenberg AM. Evaluation of associations between breast feeding and subsequent development of juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 1996;23(6):1080-2.
220. Rosenkranz ME, Wilson DC, Marinov AD, et al. Synovial fluid proteins differentiate between the subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62(6):1813-23.
221. Roth J, Bechtold S, Borte G, Dressler F, Girschick HJ, Borte M. Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis--a practical approach to diagnosis and therapy. *Eur J Pediatr* 2007;166(8):775-84.
222. Roth J, Linge M, Tzaribachev N, Schweizer R, Kuemmerle-Deschner J. Musculoskeletal abnormalities in juvenile idiopathic arthritis--a 4-year longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(7):1180-4.
223. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):563-72.
224. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, et al. Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(5):599-605.
225. Saila H, Pitkaniemi J, Tuomilehto J, et al. HLA and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis: a study of affected sibpairs in an isolated Finnish population. *J Rheumatol* 2004;31(11):2281-5.
226. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis and rheumatism* 2007;56(6):1974-84.

227. Sawhney S, Magalhaes CS. Paediatric rheumatology--a global perspective. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(2):201-21.
228. Schanberg LE, Sandstrom MJ, Starr K, et al. The relationship of daily mood and stressful events to symptoms in juvenile rheumatic disease. *Arthritis Care Res* 2000;13(1):33-41.
229. Schram-Bijkerk D, Doekes G, Douwes J, et al. Bacterial and fungal agents in house dust and wheeze in children: the PARSIFAL study. *Clin Exp Allergy* 2005;35(10):1272-8.
230. Schulze A, van Strien RT, Praml G, Nowak D, Radon K. Characterisation of asthma among adults with and without childhood farm contact. *Eur Respir J* 2007;29(6):1169-73.
231. Scola MP, Thompson SD, Brunner HI, et al. Interferon-gamma:interleukin 4 ratios and associated type 1 cytokine expression in juvenile rheumatoid arthritis synovial tissue. *J Rheumatol* 2002;29(2):369-78.
232. Scriba PC. [The results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS) - a unique data collection concerning the health of the rising generation]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2007;50(5-6):531-2.
233. Shaw KL, Southwood TR, McDonagh JE. User perspectives of transitional care for adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(6):770-8.
234. Sheikh A, Smeeth L, Hubbard R. There is no evidence of an inverse relationship between TH2-mediated atopy and TH1-mediated autoimmune disorders: Lack of support for the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):131-5.
235. Sheno S, Bell S, Wallace C, Mueller B. A43: juvenile idiopathic arthritis in relation to maternal prenatal smoking. *Arthritis Rheumatol* 2014;66 Suppl 11:S64.
236. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993;32(10):903-7.
237. Silverman ED, Isacovics B, Petsche D, Laxer RM. Synovial fluid cells in juvenile arthritis: evidence of selective T cell migration to inflamed tissue. *Clin Exp Immunol* 1993;91(1):90-5.
238. Simonini G, Matucci Cerinic M, Cimaz R, et al. Evidence for immune activation against oxidized lipoproteins in inactive phases of juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(1):198-203.
239. Simpson CR, Anderson WJ, Helms PJ, et al. Coincidence of immune-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common aetiology. A population-based study using computerized general practice data. *Clin Exp Allergy* 2002;32(1):37-42.

240. Smerdel A, Ploski R, Flato B, Musiej-Nowakowska E, Thorsby E, Forre O. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is primarily associated with HLA-DR8 but not DQ4 on the DR8-DQ4 haplotype. *Ann Rheum Dis* 2002;61(4):354-7.
241. Smolewska E, Stanczyk J, Robak T, Smolewski P. Inhibited apoptosis of synovial fluid lymphocytes in children with juvenile idiopathic arthritis is associated with increased expression of myeloid cell leukemia 1 and XIAP proteins. *J Rheumatol* 2006;33(8):1684-90.
242. Solau-Gervais E, Robin C, Gambert C, et al. Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France. *Joint Bone Spine* 2010;77(1):47-9.
243. Souza LS, Machado SH, Brenol CV, Brenol JC, Xavier RM. Growth velocity and interleukin 6 concentrations in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2008;35(11):2265-71.
244. Spamer M, Häfner R, Truckenbrodt H. In: *Physiotherapie in der Kinderreumatologie, Das Garmischer Behandlungskonzept*: Pflaum; 2001.
245. Spamer M, Georgi M, Hafner R, Handel H, König M, Haas JP. [Physiotherapy for juvenile idiopathic arthritis]. *Z Rheumatol* 2012;71(5):387-95.
246. Srivastava S, Macaubas C, Deshpande C, et al. Monocytes are resistant to apoptosis in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol* 2010.
247. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj* 1989;299(6710):1259-60.
248. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55 Suppl 1:S2-10.
249. Stromberg LG, Ludvigsson GJ, Björkstén B. Atopic allergy and delayed hypersensitivity in children with diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(2):188-92.
250. Sturge C, Garralda ME, Boissin M, Dore CJ, Woo P. School attendance and juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36(11):1218-23.
251. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005;174(1):164-73.
252. Suri-Payer E, Amar AZ, Thornton AM, Shevach EM. CD4⁺CD25⁺ T cells inhibit both the induction and effector function of autoreactive T cells and represent a unique lineage of immunoregulatory cells. *J Immunol* 1998;160(3):1212-8.
253. Thomas E, Barrett JH, Donn RP, Thomson W, Southwood TR. Subtyping of juvenile idiopathic arthritis using latent class analysis. *British Paediatric Rheumatology Group. Arthritis and rheumatism* 2000;43(7):1496-503.

254. Thomson W, Donn R. Juvenile idiopathic arthritis genetics - what's new? What's next? *Arthritis Res* 2002;4(5):302-6.
255. Thornton J, Lunt M, Ashcroft DM, et al. Costing juvenile idiopathic arthritis: examining patient-based costs during the first year after diagnosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(7):985-90.
256. Toledo MM, Martini G, Gigante C, Da Dalt L, Tregnaghi A, Zulian F. Is there a role for arthroscopic synovectomy in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 2006;33(9):1868-72.
257. Torp-Pedersen T, Boyd HA, Poulsen G, et al. In-utero exposure to smoking, alcohol, coffee, and tea and risk of strabismus. *Am J Epidemiol* 2010;171(8):868-75.
258. Torp-Pedersen T, Boyd HA, Poulsen G, et al. Perinatal risk factors for strabismus. *Int J Epidemiol* 2010.
259. Tzanakis NE, Tsiligianni IG, Siafakas NM. Pulmonary involvement and allergic disorders in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010;16(3):299-305.
260. van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis* 2007;66(11):1518-24.
261. van Strien RT, Engel R, Holst O, et al. Microbial exposure of rural school children, as assessed by levels of N-acetyl-muramic acid in mattress dust, and its association with respiratory health. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):860-7.
262. Varsani H, Patel A, van Kooyk Y, Woo P, Wedderburn LR. Synovial dendritic cells in juvenile idiopathic arthritis (JIA) express receptor activator of NF-kappaB (RANK). *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(4):583-90.
263. Verhoef CM, van Roon JA, Vianen ME, Bruijnzeel-Koomen CA, Lafeber FP, Bijlsma JW. Mutual antagonism of rheumatoid arthritis and hay fever; a role for type 1/type 2 T cell balance. *Ann Rheum Dis* 1998;57(5):275-80.
264. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004;199(7):971-9.
265. Vignola S, Picco P, Falcini F, Sabatini F, Buoncompagni A, Gattorno M. Serum and synovial fluid concentration of vascular endothelial growth factor in juvenile idiopathic arthritides. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(6):691-6.
266. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30(2):187-93.

267. von Koskull S, Truckenbrodt H, Holle R, Hormann A. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. *Annals of the rheumatic diseases* 2001;60(10):940-5.
268. von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000;30(9):1230-4.
269. von Mutius E, Radon K. Living on a farm: impact on asthma induction and clinical course. *Immunology and allergy clinics of North America* 2008;28(3):631-47, ix-x.
270. Walco GA, Varni JW, Ilowite NT. Cognitive-behavioral pain management in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1992;89(6 Pt 1):1075-9.
271. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(2):279-300.
272. Wandstrat A, Wakeland E. The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes. *Nat Immunol* 2001;2(9):802-9.
273. Ward TM, Archbold K, Lentz M, Ringold S, Wallace CA, Landis CA. Sleep disturbance, daytime sleepiness, and neurocognitive performance in children with juvenile idiopathic arthritis. *Sleep* 2010;33(2):252-9.
274. Wedderburn LR, Woo P. Type 1 and type 2 immune responses in children: their relevance in juvenile arthritis. *Springer Semin Immunopathol* 1999;21(3):361-74.
275. Wedderburn LR, Robinson N, Patel A, Varsani H, Woo P. Selective recruitment of polarized T cells expressing CCR5 and CXCR3 to the inflamed joints of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(4):765-74.
276. Wehrens EJ, van Wijk F, Roord ST, Albani S, Prakken BJ. Treating arthritis by immunomodulation: is there a role for regulatory T cells? *Rheumatology (Oxford)* 2010.
277. Wei CM, Lee JH, Wang LC, Yang YH, Chang LY, Chiang BL. Frequency and phenotypic analysis of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41(1):78-87.
278. Weissbrich B, Suss-Frohlich Y, Girschick HJ. Seroprevalence of parvovirus B19 IgG in children affected by juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007;9(4):R82.
279. Weller F, Huppertz HI. [The treatment of juvenile rheumatism: pharmacotherapy]. *Z Rheumatol* 2005;64(5):308-16.
280. Wickens K, Crane J, Pearce N, Beasley R. The magnitude of the effect of smaller family sizes on the increase in the prevalence of asthma and hay fever in the United Kingdom and New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(3 Pt 1):554-8.

281. Wickens K, Lane JM, Fitzharris P, et al. Farm residence and exposures and the risk of allergic diseases in New Zealand children. *Allergy* 2002;57(12):1171-9.
282. Wright K, Spiegel P. Strabismus Surgery. In: *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2nd ed: Springer Verlag; 2003:278 - 96.
283. Wright K, Spiegel P. Visual Development and Amblyopia. In: *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2nd ed: Springer Verlag; 2003:169 - 70.
284. Wright K, Spiegel P. Strabismus and Amblyopia. In: *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2nd ed: Springer Verlag; 2003:155 - 296.
285. Wright K, Spiegel P. Binocular Vision and introduction to Strabismus. In: *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2nd ed: Springer Verlag; 2003:149 - 51.
286. Wright K, Spiegel P. Binocular Vision and introduction to Strabismus. In: *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2nd ed: Springer Verlag; 2003:144 - 51.
287. Wynne-Roberts CR, Anderson CH, Turano AM, Baron M. Light- and electron-microscopic findings of juvenile rheumatoid arthritis synovium: comparison with normal juvenile synovium. *Semin Arthritis Rheum* 1978;7(4):287-302.
288. Yamashita E, Terreri MT, Hilario MO, Len CA. Prevalence of juvenile idiopathic arthritis in children aged 6 to 12 years in Embu das Artes, state of Sao Paulo, Brazil. *Rev Bras Reumatol* 2013;53(6):542-5.
289. Yang L, Thornton S, Grom AA. Interleukin-15 inhibits sodium nitroprusside-induced apoptosis of synovial fibroblasts and vascular endothelial cells. *Arthritis Rheum* 2002;46(11):3010-4.
290. Yao TC, Tsai YC, Huang JL. Association of RANTES promoter polymorphism with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(4):1173-8.
291. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296(5567):490-4.
292. Zaccane P, Fehervari Z, Phillips JM, Dunne DW, Cooke A. Parasitic worms and inflammatory diseases. *Parasite Immunol* 2006;28(10):515-23.
293. Zeff A, Shear ES, Thompson SD, Glass DN, Prahalad S. Familial autoimmunity: maternal parent-of-origin effect in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27(2):241-4.
294. Zeggini E, Donn RP, Ollier WE, Thomson W. Evidence for linkage of HLA loci in juvenile idiopathic oligoarthritis: independent effects of HLA-A and HLA-DRB1. *Arthritis Rheum* 2002;46(10):2716-20.

295. Zeggini E, Thomson W, Alansari A, Ollier W, Donn R. Tumour necrosis factor receptor II polymorphism and juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2002;41(4):462-5.
296. Zeng HS, Chen XY, Luo XP. The association with the -159C/T polymorphism in the promoter region of the CD14 gene and juvenile idiopathic arthritis in a Chinese Han population. *J Rheumatol* 2009;36(9):2025-8.

8 Anhang

1. Fragebogen
2. Einverständniserklärung
3. Elternanschreiben
4. Anschreiben an Kinder über 12 Jahren
5. Informationsschreiben zur Studie für das beteiligte Stationspersonal
6. Informationsaushang zur Studie auf den Stationen
7. Informationsposter auf den Stationen
8. Fingerpuppen
9. 1.+ 2. Erinnerungsschreiben
10. Danksagung
11. Eidesstattliche Versicherung

Anhang 1: Fragebogen

Elternfragebogen

«Probnr»



**Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie,
Garmisch-Partenkirchen**

**Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin,
Klinikum der Universität München**

Studienleitung:

Dr. med Hartmut Michels
PD Dr. Katja Radon MSc

Studienanschrift: Postfach 15 20 25 / 80051 München
Telefon: 089-5160-2372 Fax: 089-5160-4954

Liebe Eltern,

das Ausfüllen des Fragebogens beansprucht etwa 10 Minuten.

Den ausgefüllten Fragebogen geben Sie bitte auf ihrer Station im Stationszimmer ab.

Hier noch einige **Informationen zum Ausfüllen** des Fragebogens:

Zur Beantwortung der Fragen markieren Sie Ihre Antwort durch ein Kreuz in dem Antwortkästchen.

Wenn eine Zahlenangabe verlangt wird, schreiben Sie bitte die Zahl in die vorgegebenen Felder.

BEISPIEL: 1 | 6 | Jahre

Lassen Sie sich von unbekanntem medizinischen Ausdrücken (z.B. Diabetes) nicht verunsichern. Falls Sie diese Krankheiten nicht kennen, kreuzen Sie bei den jeweiligen Fragen einfach „Nein“ an.

Sollten Sie noch Fragen haben, so stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Herzlichen Dank!

 **Ihr CAT-Team**

ALLGEMEINES

1 Wann wurde Ihr Kind geboren?

| | 19
Tag Monat Jahr

2 Welche Staatsangehörigkeit hat Ihr Kind?

deutsch..... ₁
andere..... ₂ → Welche ? _____

3 Ist Ihr Kind in Deutschland geboren?

ja..... ₁ nein..... ₂

4 Ist es ein Junge oder ein Mädchen?

Junge ₁
Mädchen ₂

5 Wie groß und wie schwer ist Ihr Kind heute ?

(sollten Sie nicht sicher sein, schreiben Sie bitte „ungefähr“ dazu)

Größe.....cm Gewicht kg

6 Wie schwer war Ihr Kind bei der Geburt?

Weniger als 1000 g ₁
1000-1999 g..... ₂
2000-2500 g..... ₃
Über 2500 g..... ₄

7 Ist Ihr Kind mindestens drei Wochen vor dem errechneten Termin geboren?

- ja..... 1
nein..... 2
nicht bekannt 3

GESUNDHEIT

8 Besteht heute bei Ihrem Kind (falls Sie die Ausdrücke nicht kennen, kreuzen Sie bitte „nein“ an.)

<i>Bitte ein Kreuz in jeder Zeile</i>	ja	nein	Falls ja, seit wann
Juvenile idiopathische Arthritis (JIA).....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
Morbus Crohn.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
Colitis ulcerosa	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
Nicht klassifizierbare chronische Colitis	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
Diabetes.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____

9 Ist von einem Arzt bei Ihrem Kind schon einmal allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen) festgestellt worden?

- ja 1 nein ... 2

10 Sind bei Ihrem Kind jemals weitere (chronische, d.h. dauerhaft bestehende) Krankheiten von einem Arzt festgestellt worden, die bisher nicht genannt wurden?

ja..... 1

nein..... 2

wenn ja,

→ Um welche Krankheit handelt es sich (bitte eintragen)?

→ Erstmals festgestellt im Alter von?

Jahre: _____ Monate: _____

11 Wurde bei Ihrem Kind eine angeborene Fehlbildung festgestellt?

ja..... 1

nein..... 2

wenn ja,

→ Welche? (bitte eintragen)

12 Wie viele ältere Geschwister hat Ihr Kind?

(Wenn es keine älteren Geschwister hat, bitte 0 eintragen).....|_|

13 Wie viele jüngere Geschwister hat Ihr Kind?

(Wenn es keine jüngeren Geschwister hat, bitte 0 eintragen)|_|

14 Hat oder hatte eines der Geschwister (nicht Halbgeschwister) jemals eine der folgenden Krankheiten?

Bitte ein Kreuz in jeder Zeile

ja

nein

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)..... 1 2

Allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen)..... 1 2

15 Hat oder hatte ein Elternteil jemals eine der folgenden Krankheiten?

Bitte ein Kreuz in jeder Zeile

ja

nein

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)..... 1 2

Allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen)..... 1 2

16 Hat oder hatte einer der Großeltern jemals eine der folgenden Krankheiten?

Bitte ein Kreuz in jeder Zeile

ja

nein

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)..... 1 2

Allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen)..... 1 2

UMFELD

17 Wo sind Sie derzeit wohnhaft?

Ländliche Umgebung..... 1 Kleinstadt 2 Großstadt .. 3

18 Lebt Ihr Kind derzeit auf einem Bauernhof?

ja..... 1

nein 2

19 Hat Ihr Kind im ersten Lebensjahr auf einem Bauernhof gelebt?

ja..... 1

nein..... 2

20 Hat oder hatte Ihr Kind regelmäßig Kontakt (mindestens 1 mal pro Woche) zu folgenden Tieren?

Bitte ein Kreuz in jede Zeile

	ja	nein
Kühe, Rinder, Kälber.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Schweine.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Schafe.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Geflügel.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Pferde.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Ziegen.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Hasen, Kaninchen.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Hunde.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Katzen.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
andere Tiere.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

welche? _____

Wenn Ihr Kind **NIE** regelmäßigen Tierkontakt hatte gehen Sie bitte zu → **Frage 22**

21 In welcher Zeitperiode im Leben Ihres Kindes hatte es regelmäßig (mindestens 1 mal pro Woche) Kontakt zu folgenden Tieren?

Mehrere Antworten pro Zeile möglich

	im 1. Lebensjahr	im 2. bis 6. Lebensjahr	zur Zeit
Kühe,Rinder,Kälber.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Schweine.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Schafe.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Geflügel.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Pferde.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Ziegen.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Hasen,Kaninchen.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Hunde.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Katzen.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Andere Tiere.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃

welche? _____

24 Welche Kuhmilch hat Ihr Kind im ersten Lebensjahr überwiegend getrunken?

-Milch, Milchgetränke aus dem Laden
-Milch direkt vom Hof:
 ┌───▶ abgekocht.....
 └───▶ nicht abgekocht
-gar keine Kuhmilch

25 Wie häufig konsumiert Ihr Kind derzeit?

<i>Bitte ein Kreuz in jede Zeile</i>	Nie	weniger als 1	1-6 Mal	Mindestens 1
		Mal pro Woche	pro Woche	Mal am Tag
Milch direkt vom Hof, abgekocht	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Milch direkt vom Hof, nicht abgekocht	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Kartoffeln (aus dem eigenen Garten) .	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Gemüse (aus dem eigenen Garten).....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Obst (aus dem eigenen Garten)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Salat (aus dem eigenen Garten).....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄

26 Wird/wurde in der Wohnung, in der Ihr Kind lebt/lebte, geraucht?

Nein..... ₂

Ja ₁ Falls „JA“ → Wer raucht/rauchte in dieser Wohnung?

	zur Zeit	im ersten Le- bensjahr	während der Schwangerschaft
Mutter.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vater.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige Personen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Die folgenden Fragen zur Ausbildung sind sehr wichtig, weil in verschiedenen Bevölkerungsgruppen Krankheiten mit unterschiedlicher Häufigkeit auftreten können. Bitte machen Sie deshalb auch hier Angaben.

27 Welches ist der höchste Schul- bzw. Hochschulabschluss der Erziehungsberechtigten?

	Mutter	Vater
Hauptschule/Volksschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mittlere Reife / Realschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abitur/Fachabitur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hochschule/Fachhochschule/Universität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstiger Abschluss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kein Abschluss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

So, das war`s ! Eine kleine Belohnung gibt es im Stationszimmer! Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Ihr  Team !

Ps.: Ist die Einverständniserklärung unterschrieben? Ohne Unterschrift dürfen wir den Fragebogen nicht auswerten!

Diese Seite dient der genauen Diagnosesicherung und wird von den Ärzten ausgefüllt.

28 Bei dem Kind besteht zum jetzigen Zeitpunkt eine

- Systemische Arthritis.....
- Oligoarthritis → persistierende
 - extended
- Polyarthritis → Rf-positiv.....
 - Rf-negativ.....
- Psoriasisarthritis
- Enthesitis-assoziierte Arthritis
- Andere Arthritis.....
- Andere Diagnose

→ wenn ja, welche ? _____

Ist die Einverständniserklärung unterschrieben?

Ist der Name darauf leserlich?

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Ihr  Team

Anhang 2: Einverständniserklärung

Klinikum der Universität München

Dr. von Haunersches Kinderspital
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
Postfach 15 20 25 / 80051 München

PD Dr. Sibylle Koletzko / PD Dr. Katja Radon
Tel.: 089-5160-2400 Fax: 089-5160-4954



Einverständniserklärung

Bitte senden Sie diese Einverständniserklärung unterschrieben zusammen mit dem ausgefüllten Fragebogen an uns zurück.

Herzlichen Dank!

Ich bin damit einverstanden, mit meinem/n Kind/ern an der Studie „CAT“ (Chronische Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren) teilzunehmen. Das Ziel dieser Studie, mögliche Zusammenhänge zwischen Umweltfaktoren und Autoimmunerkrankungen herauszufinden, wurde mir erklärt.

Mir wurde erklärt, dass die von mir erhobenen Daten nur anonymisiert und nur für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden. Diese Erklärung kann ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen unter der oben angegebenen Adresse widerrufen.

<hr/>	
Datum / Unterschrift eines Sorgeberechtigten	Unterschrift des Kindes (ab dem 12. Lebensjahr)

Für weitere Informationen würden wir unter Umständen gerne noch einmal auf Sie zukommen. Dazu benötigen wir Ihren Namen, Ihre Adresse und wenn möglich Ihre Telefonnummer, um Sie gegebenenfalls erreichen zu können.

Für weitere Informationen stehe ich zur Verfügung	JA	<input type="checkbox"/>
	NEIN	<input type="checkbox"/>
Name:		
Adresse:		
Telefon / Handy:	<hr/>	

Anhang 3: Elternanschriften

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie
Chefarzt: Dr. med. Hartmut Michels
Gehfeldstraße 24
82467 Garmisch-Partenkirchen
Studienanschrift: Postfach 15 20 25 , 80051 München (CAT-Studie)



Klinikum der Universität München
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
AG Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net Teaching
PD Dr. Katja Radon MSc
Tel.: 089-5160-2372 Fax: 089-5160-4954

Garmisch-Partenkirchen, den...

Sehr geehrte Eltern,

Ihr Kind leidet an kindlichem Rheuma oder an einer chronischen Gelenkentzündung und wird in unserer Klinik behandelt.

Wir wenden uns deshalb heute mit einer Bitte an Sie:

Zusammen mit dem Institut für Arbeits- und Umweltmedizin der Universität München möchten wir herausfinden, ob bestimmte Umweltfaktoren, ähnlich wie beim Asthma bronchiale, auch in der Entstehung des kindlichen Rheuma eine Rolle spielen.

Der Fragebogen soll uns erste Anhaltspunkte geben, ob wir in dieser Richtung weiter forschen sollten. Deshalb möchten wir Sie ganz herzlich bitten, uns zu helfen und den beiliegenden Fragebogen ausgefüllt an uns zurückzugeben.

Wir versichern Ihnen, dass Ihre Antworten absolut vertraulich behandelt werden und nur für Forschungszwecke verwendet werden. Sie werden auf keinen Fall an Dritte weitergegeben. Der Fragebogen hat eine Identifikationsnummer, die uns ermöglicht, die Auswertung der Fragebögen anonym durchzuführen. Sobald Ihr Fragebogen bei uns angekommen ist, wird Ihr Name und der Name Ihres Kindes gelöscht und nur noch mit der anonymen Nummer weiterverwendet, so dass der Einzelne nicht mehr erkennbar ist.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und kann natürlich ohne Angabe von Gründen jederzeit widerrufen werden. Wenn Sie nicht an dieser Fragebogenaktion teilnehmen wollen entstehen Ihnen bzw. Ihrem Kind dadurch keinerlei Nachteile.

Falls Sie noch Fragen haben, sprechen Sie uns bitte an, wir stehen Ihnen gerne zur Verfügung .

Jeden Dienstag Nachmittag wird zusätzlich auch einer der Studienbetreuer, Dr. Doris Windstetter oder David Poluda, auf den Stationen für Sie da sein.

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen

Dr med. Hartmut Michels
Chefarzt

Dr. med. Renate Häfner
Oberärztin

PD Dr. Katja Radon
Studienleitung

Anhang 4: Anschreiben an Kinder über 12 Jahren

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie
Chefarzt: Dr. med. Hartmut Michels
Gehfeldstraße 24
82467 Garmisch-Partenkirchen
Studienanschrift: Postfach 15 20 25 , 80051 München (CAT-Studie)



Klinikum der Universität München
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
AG Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net Teaching
PD Dr. Katja Radon MSc
Tel.: 089-5160-2372 Fax: 089-5160-4954

Garmisch-Partenkirchen, den...

Liebe Kinder,

wir betreuen seit vielen Jahren Kinder mit Rheuma oder einer chronischen Gelenkentzündung in unserer Klinik. Wir wenden uns deshalb heute mit einer Bitte an Dich und Deine Eltern:

Zusammen mit dem Institut für Umweltmedizin der Universität München möchten wir herausfinden, ob aufgrund bestimmter Umwelteinflüsse manche Kinder von chronisch rheumatischen Erkrankungen häufiger betroffen sind. Bei anderen Krankheiten (zum Beispiel bei der Lungenkrankheit Asthma) wurden solche Umwelteinflüsse entdeckt.

Der Deinen Eltern gegebene Fragebogen soll uns erste Anhaltspunkte geben, ob wir in dieser Richtung weiter forschen sollten. Leider kannst Du selbst durch die Ergebnisse dieser Fragebogenaktion nicht mehr vor der Krankheit geschützt werden. Vielleicht kann Deine Mithilfe aber andere Kinder vor dieser Krankheit bewahren.

Deshalb möchten wir Dich ganz herzlich bitten, uns zu helfen und den beiliegenden Fragebogen von Deinen Eltern auszufüllen zu lassen und an uns zurückzugeben.

Die Antworten werden absolut vertraulich behandelt werden und nur für Forschungszwecke verwendet werden. Sie werden auf keinen Fall an Dritte weitergegeben. Dein Fragebogen hat eine Nummer auf der ersten Seite. Sobald Dein Fragebogen bei uns angekommen ist, wird Dein Name gelöscht und der Fragebogen nur noch mit der anonymen Nummer weiterverwendet, so dass nicht mehr erkennbar ist, wer ihn ausgefüllt hat. Deshalb wird auch die Einverständniserklärung, die Du bitte zusammen mit Deinen Eltern unterschreibst, sofort nachdem wir den Fragebogen bekommen haben gesondert in einem verschlossenen Stahlschrank aufbewahrt.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und Du kannst jederzeit sagen, dass Du nicht oder nicht mehr mitmachen möchtest. Es entstehen Dir deswegen keinerlei Nachteile!

Falls Du noch Fragen hast, sprich uns bitte an, wir stehen Dir gerne zur Verfügung.

Jeden Dienstag Nachmittag wird zusätzlich auch einer der Studienbetreuer, Dr. Doris Windstetter oder David Poluda, auf den Stationen für Dich da sein.

Herzlichen Dank für Deine Unterstützung!

Dr med. Hartmut Michels
Chefarzt

Dr. med. Renate Häfner
Oberärztin

PD Dr. Katja Radon
Studienleitung

Anhang 5: Informationsschreiben zur Studie für das beteiligte Stationspersonal

Kurzinformation zur CAT-Studie

Ziel unserer Studie ist es, Hinweise auf Ursachen für die regionalen Unterschiede in der Häufigkeit von juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) in Industrienationen zu erhalten und zu untersuchen, ob frühkindlicher Nutztierkontakt (sog. „Bauernhofeffekt“) einen Einfluss auf die Entwicklung dieser Autoimmunerkrankung hat.

Erfahrungen aus internationalen Studien in der Asthma- und Allergieforschung zeigen einen solchen Einfluss. Bei Autoimmunerkrankungen ist dieser Effekt uneinheitlich. So war zwischen Diabetes Mellitus Typ 1 und Kontakt zu Tieren kein Zusammenhang zu finden (CAT I-Studie), während bei Kindern, die an M. Crohn oder Colitis ulcerosa leiden, ein schützender Effekt gezeigt werden konnte (CAT II-Studie). Des Weiteren gibt es Studien an Erwachsenen, die auf ein erhöhtes Risiko Rheumatoider Arthritiden bei erwachsenen Landwirten hinweisen.

Mit unserer CAT III-Studie bei Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis wollen wir nun untersuchen, ob es auch hier einen „Bauernhofeffekt“ gibt und in welcher Richtung er sich zeigt.

Sie müssten sich auf folgenden **Arbeitsaufwand** einstellen:

1. Ausgabe eines Fragebogens an jeden Patienten
2. Auflistung aller Patienten, die einen Fragebogen erhalten haben mit **Name und Adresse bzw. Patientenaufkleber, Identifikationsnummer des ausgegebenen Fragebogens und Aufnahme datum** in die vorgesehene Liste!

Wir möchten den Arbeitsaufwand für Sie möglichst gering halten. Jeden Dienstag wird einer der Studienbetreuer, Dr. Doris Windstetter oder David Poluda, auf den Stationen sein. Bitte wenden Sie sich an uns, wenn wir Ihnen Arbeit abnehmen können.

Bei Rückfragen, fehlenden Fragebögen oder fehlenden Patientenbelohnungen:

Tel.: 089/ 5160 2372 (falls niemand abnimmt, bitte auf den Anrufbeantworter sprechen, wir rufen schnellst möglich zurück)

E-mail: doris.windstetter@med.uni-muenchen.de

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit

Ihr  Team !

Anhang 6: Informationsaushang zur Studie auf den Stationen

Die Häufigkeit von Asthma und Allergien im Kindesalter hat in Industrieländern stark zugenommen. Internationale Studienergebnisse zeigen, dass frühkindlicher Kontakt zu Nutztieren vor allergischen Erkrankungen schützt (sog. "Bauernhofeffekt"). Nach derzeitigem Kenntnisstand ist die auf einem Bauernhof erhöhte mikrobielle Belastung für diesen bedeutenden Schutzfaktor verantwortlich. Passend dazu ist das Auftreten allergischer Erkrankungen auf dem Land niedriger als in der Stadt. Interessanterweise gibt es diesen Stadt-Land Unterschied auch bei den juvenilen idiopathischen Arthritiden.

Darüberhinaus zeigen internationale Studien, dass ähnliche vererbte Faktoren und ähnliche Umwelteinflüsse sowohl mit JIA als auch mit allergischen Erkrankungen im Zusammenhang stehen.

In der Asthma- und Allergieforschung wird bereits über eine mögliche vorbeugende Impfung geforscht. Umso wichtiger ist es, heraus zu finden, ob auch andere Erkrankungen, die mit einer Fehl- oder Überreaktion des Immunsystems einhergehen, dadurch beeinflusst werden könnten. Zu diesen Erkrankungen, die man Autoimmunerkrankungen nennt, weil sich dabei das Immunsystem fälschlicherweise gegen den eigenen Körper richtet, gehört die JIA.

Aus diesem Grund wollen wir mit dieser Fragebogenaktion den "Bauernhofeffekt" nun in einer Fall-Kontroll Studie auch für JIA wissenschaftlich untersuchen.

Dabei werden insgesamt 700 Kinder gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Wir erwarten dabei ca. 300 Kinder mit der Diagnose "Oligoarthritis", die eine relativ homogene Gruppe innerhalb der vielen Untergruppen der JIA darstellen. Diese Kinder werden dann mit 600 gesunden Kontrollkindern verglichen. Es handelt sich hierbei um eine wissenschaftliche Fall-Kontroll-Studie, wobei jedem "Fall" (=Kind mit Oligoarthritis) zwei gesunde Kontrollkinder zugeordnet werden. Bestätigt sich der Zusammenhang zwischen frühkindlichem (Nutz-)Tierkontakt und JIA, sollen hieraus langfristig Vorsorgemaßnahmen abgeleitet werden.

Ist Ihr Fragebogen abhanden gekommen?

⇒ Im Stationszimmer gibt's Neue

Anhang 7: Informationsposter auf den Stationen

Momentan leiden in Deutschland etwa
4000 Kinder an kindlichem Rheuma....
Ihr Fragebogen kann helfen

Chronische Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren



WIR TAUSCHEN AUSGEFÜLLTE FRAGEBÖGEN GEGEN ÜBERRASCHUNG

Ist Ihr Fragebogen abhanden gekommen? ⇒ Im Stationszimmer gibt's Neue

Anhang 8: Fingerpuppen



€1 kann viel!

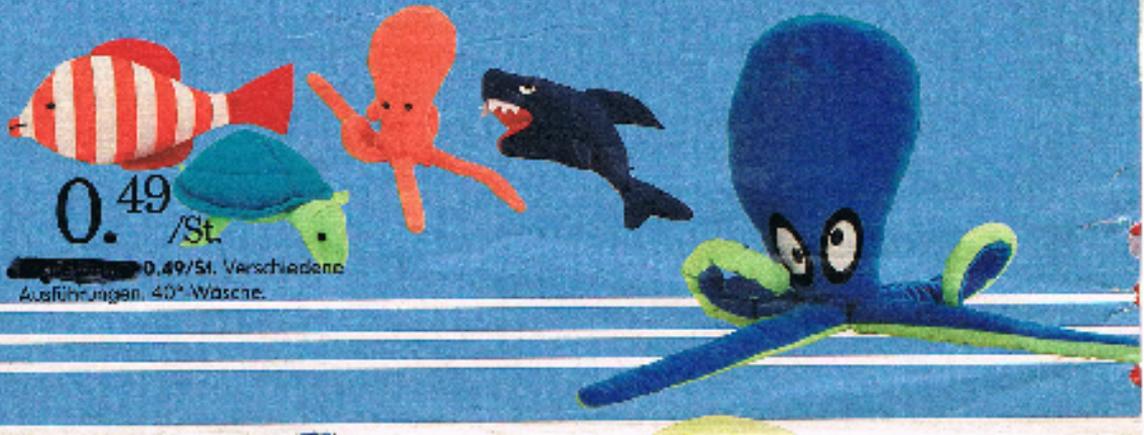
Ein Euro ermöglicht es zwei Kindern mittags eine kleine Mahlzeit zu kaufen.

Für jedes Stofftier, das du zwischen dem 18. November und dem 23. Dezember kaufst, egal, wie viel sie kosten oder wie viele du erwirbst, geht €1 an Save the Children zum Wohl der Kinder dieser Welt. Weltweit werden 216 Millionen Nahrungshäuser bei dieser Aktion mitmachen. Vielen Dank!

Weitere Informationen findest du unter [www.stc.de](#)



Save the Children



0,49 /St.

0,49/St. Verschiedene Ausführungen. 40° Wasche.

Anhang 9: Erstes und zweites Erinnerungsschreiben

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie
Chefarzt: Dr. med. Hartmut Michels
Gehfeldstraße 24
D-82467 Garmisch-Partenkirchen
Studienanschrift: Postfach 15 20 25 , 80051 München (CAT-Studie)

An Familie

**Mustermann
Musterstr. 10
10000 Musterstadt**



Klinikum der Universität München
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
AG Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net Teaching
PD Dr. Katja Radon MSc
Tel.: 089-5160-2372 Fax: 089-5160-4954
Email: Katia.Radon@med.uni-muenchen.de

Garmisch-Partenkirchen, den...

Sehr geehrte Eltern,

vor ca. zwei Wochen haben wir Ihnen in unserer Klinik einen Fragebogen zum Thema „chronische rheumatische Erkrankungen und Kontakt zu Tieren“ gegeben, mit der Bitte, diesen für Ihr Kind ausgefüllt an uns zurückzugeben.

Falls Sie noch nicht dazu gekommen sind, bitten wir Sie, den Fragebogen **heute auszufüllen** und in dem Rückkuvert, das Sie bei der Entlassung bekommen haben, an uns zurückzuschicken. Das Porto übernehmen selbstverständlich wir! Bitte denken Sie auch daran, die Einverständniserklärung zu unterschreiben, denn ohne Unterschrift dürfen wir Ihren Fragebogen aus rechtlichen Gründen nicht verwenden.

Ihre Antwort ist wichtig. Nur so können wir die Ursachen für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen, zu denen auch die chronischen rheumatischen Erkrankungen gehören, genauer untersuchen und mögliche Schutzfaktoren erkennen.

Sollten Sie den Fragebogen oder das Rückkuvert nicht erhalten oder ihn verlegt haben, rufen Sie uns bitte sofort an (Tel.: 089 / 5160-2372, Dr. Doris Windstetter, Kinderärztin, Cat-Studie) und wir schicken Ihnen noch heute einen neuen Fragebogen oder ein neues Rückkuvert zu.

Vielen Dank!

Mit besten Grüßen



Studienleitung

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie
Chefarzt: Dr. med. Hartmut Michels
Gehfeldstraße 24
D-82467 Garmisch-Partenkirchen
Studienanschrift: Postfach 15 20 25 , 80051 München (CAT-Studie)

An Familie

**Mustermann
Musterstr. 10
10000 Musterstadt**



Klinikum der Universität München
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
AG Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net Teaching
PD Dr. Katja Radon MSc
Tel.: 089-5160-2372 Fax: 089-5160-4954
Email: Katia.Radon@med.uni-muenchen.de

Garmisch-Partenkirchen, den...

Sehr geehrte Eltern,

wir haben sie vor ca. zwei Wochen mit der Bitte angeschrieben, einen Fragebogen für ihr Kind zum Thema „chronische rheumatische Erkrankungen und Kontakt zu Tieren“ auszufüllen. Leider haben wir noch keine Antwort von Ihnen erhalten.

Wir führen diese Studie durch, um den Ursachen für Autoimmunerkrankungen, zu denen auch die chronischen rheumatischen Erkrankungen gehören, nachzugehen. Damit soll ein wichtiger Beitrag zum Verständnis der Entstehung dieser Erkrankung geleistet und eventuelle Schutzfaktoren erkannt werden.

Wir schreiben Ihnen erneut, weil jeder Fragebogen von großer Bedeutung für unsere Untersuchung ist.

Für den Fall, dass Sie den Fragebogen verlegt haben, senden wir Ihnen beiliegend einen Ersatzfragebogen.

Hiermit möchten wir Sie nochmals bitten, den ausgefüllten Fragebogen in dem beigelegten, frankierten Rückumschlag an uns zurück zu senden.

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit !

Mit freundlichen Grüßen

 Studienleitung

Anhang 10: Danksagung

Die Liste der Menschen, die mich im Rahmen meiner Dissertation unterstützt und angeleitet haben, würde den Rahmen einer Seite sprengen. Den folgenden Personen möchte ich jedoch noch einmal meinen ganz besonderen Dank für ihre Anleitung, ihr Engagement und ihre Mitarbeit aussprechen:

Meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Katja Radon, MSc

Ihre Geduld und ständige Bereitschaft, mir bei Fragen und Problemen zur Seite zu stehen, waren die tragenden Säulen dieser Arbeit.

Meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Doris Windstetter

Mit ihrer Motivation, ihrer Herzlichkeit und ihren innovativen Ideen hat sie mich immer wieder in die richtige Richtung geleitet.

Den Mitarbeitern des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität München

Sie haben mich freundlich aufgenommen und die Zusammenarbeit/ Hilfe war stets lehrreich und mit Spaß und positiven Ergebnissen gepaart.

Den Ärzten und Mitarbeitern des deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie in Garmisch-Partenkirchen sowie den betreuenden Augenkliniken

Diese Arbeit war erst durch ihre Mitarbeit und ihr Engagement durchführbar.

Den vielen Patienten und ihren Angehörigen

Sie haben in für sie schwierigen Momenten ihre Zeit und Unterstützung gegeben

Ihnen und vielen anderen danke ich von ganzem Herzen!

Anhang 11: Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Poluda, David Konstantin

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Tierkontakt und juvenile idiopathische Arthritis“ selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Poluda, David Konstantin