

Diplomarbeit

**Transthorakaler Lungensonographie als nicht invasive Screeningmethode
zur Erhebung der Lungenbeteiligung bei Patient*innen mit
Spondyloarthritis(SpA)**

eingereicht von

Simon Berghammer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Innere Medizin am Landeskrankenhaus Graz

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. Florentine Moazed-Fürst

Dr. Andreas Haidmayer

Graz, am 17.1.2022

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 17.1.2022

Berghammer Simon eh

Danksagungen

Zuallererst möchte Ich mich bei meiner Betreuerin, Frau Priv. Doz. Dr. Florentine Moazed Furst und meinem Betreuer Dr. Andreas Haidmayer für die ausgezeichnete Betreuung, uneingeschränkte Unterstützung in jeglichen Lagen und den wertschätzenden Umgang danken.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Familie, nicht nur für die finanzielle Unterstützung, sondern auch für den seelischen Beistand in schwierigen Zeiten.

Des Weiteren möchte ich mich hiermit bei allen meinen Freunden bedanken, die immer hinter mir gestanden sind und mich auf meinem Weg unterstützt haben.

Nicht zuletzt gebührt der Dank meiner Freundin, die mich immer unterstützt und in schlechten Phasen motiviert hat

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Glossar und Abkürzungen	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	vi
Zusammenfassung	vii
Abstract.....	viii
1 Einleitung	1
1.1 Lungenbeteiligung	3
1.2 Lungensultraschall.....	4
1.2.1 B-Linien.....	6
1.2.2 Pleuraverdickung.....	7
1.3 Ankylosierende Spondylitis.....	7
1.3.1 Epidemiologie.....	7
1.3.2 Pathogenese	8
1.3.3 Klinische Präsentation	11
1.3.4 Bildgebung	17
1.3.5 Klassifikationen.....	18
1.3.6 Therapie.....	20
2 Material und Methoden	23
2.1 Haupthypothese	23
2.2 Studiendesign.....	23
2.3 Datenerhebung.....	24
2.3.1 MEDOCS	24
2.3.2 Sonographie.....	25
2.3.3 Statistik.....	25
3 Ergebnisse.....	26
3.1 B-Linien und Rauchen.....	27
3.2 Lokalisation	29
3.3 B-Linien	32
3.4 TNF- Blocker und B-Linien	34
3.5 B-Linien und Krankheitsaktivität	35
3.6 Pleura Linie.....	36
4 Diskussion	38
4.1 Limitationen.....	38
4.2 Conclusio	39
Literaturverzeichnis.....	40

Glossar und Abkürzungen

AIP	Akute interstitielle Pneumonie
AS	Ankylosierende Spondyloarthritis
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD	Cluster of Differentiation
CRP	C- reaktives Protein
CTD	Connectiv- tissue Disease
DMARD	Disease- modifying antirheumatic drugs
ERAP	Endoplasmatisches Retikulum Aminopeptidase
EULAR	European League against Rheumatism
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HRCT	High-resolution computed tomography
HWS	Halswirbelsäule
IBD	Inflammatory bowel disease
IIP	Idiopathische interstitielle Pneumonie
ILD	Interstitial lung disease
MHC	Major histocompatibility complex
MRT	Magnetresonanztomographie
NISP	Non-specific lung disease
NSAR	Nicht- steroidale Antirheumatika
SNPs	Single nucleotide polymorphism
SpA	Spondyloarthritis
TNF	Tumornekrose Faktor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1- Lungenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen.....	4
Abbildung 2: Physikalische Entstehung von B-Linien.....	5
Abbildung 3- B-Linien	6
Abbildung 4: Komorbiditäten bei axSPA;.....	16
Abbildung 5 - Therapieschema axiale Spondyloarthritis –	20
Abbildung 6 - Definierte Areale zur Durchführung des Lungenscans	25
Abbildung 7: B-Linien Lokalisation I der gesamten Lunge im PatientInnen Kollektiv	29
Abbildung 8: B-Linien Lokalisation II der gesamten Lunge im PatientInnen Kollektiv	29
Abbildung 9: Lokalisation I Lunge links.....	30
Abbildung 10: Lokalisation II Lunge links	30
Abbildung 11: Lokalisation I Lunge rechts.....	30
Abbildung 12: Lokalisation II Lunge rechts	30
Abbildung 13: B-Linien gesamte Lunge im gesunden Kollektiv.....	31
Abbildung 14: B-Linien gesamte Lunge im gesunden Kollektiv.....	31
Abbildung 15: B- Linien Verteilung des PatientInnen Kollektivs mit Median.....	33
Abbildung 16: B-Linien Verteilung Kontroll- Kollektiv mit Median.....	33
Abbildung 17 Patienten Lokalisation I.....	37
Abbildung 18 Patienten Lokalisation II	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - B-Linien bei RaucherInnen und NichtraucherInnen	27
Tabelle 2 - Korrelation Rauchen und B-Linien	28
Tabelle 3 - Statistische Auswertung B-Linien.....	32
Tabelle 4 - Korrelation B-Linien und TNF Blocker.....	34
Tabelle 5 - Korrelation B-Linien und Krankheitsaktivität	35
Tabelle 6 - Mittelwert Pleuralinie.....	36

Zusammenfassung

Einleitung

Die axiale Spondyloarthritis ist eine chronische autoinflammatorische Erkrankung, die in erster Linie die Wirbelsäule und die Sakroiliakgelenke betrifft. Die Ursache zur Entstehung der Krankheit ist noch weitgehend ungeklärt. Es konnte eine starke Korrelation zu HLA B-27 positiven Personen und eine Entstehung der Krankheit nachgewiesen werden. Eine Beteiligung der Lunge als Komorbidität wird meist nur als apikale Fibrose in Folge eingeschränkter Thorax-Beweglichkeit gewertet. Neueste Studien zeigen, dass es in anderen rheumatologischen Erkrankungen (Sklerodermie, Rheumatoide Arthritis) zu einer deutlich vermehrten Beteiligung der Lunge in Form einer interstitiellen Lungenerkrankungen kommt, als bisher angenommen. Mit Hilfe des Lungenscans und den damit detektierten B-Linien lässt sich ein Eindruck von interstitiellen Veränderungen gewinnen.

Material und Methoden

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden 28 Personen (24 Männer- 85,7%, 4 Frauen- 14,3%) mit axialer Spondyloarthritis untersucht. In der Kontrollgruppe befanden sich 30 Personen, davon 20 Frauen (66,6%) und 10 Männer (33,3%). Durch die Lungensonographie wurde die Anzahl der B-Linien mit einem Abdomen Schallkopf in einem im Vorfeld definierten Bereichen detektiert und die Breite der Pleuralinie mit Hilfe eines linearen Schallkopfes vermessen. Zusätzlich wurde die Krankheitsaktivität mittels Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI-) Score, die Einnahme sowie Dauer von TNF- α Blocker und der Raucherstatus im Bezug zu den B-Linien untersucht.

Ergebnisse

Als pathologische Anzahl von B-Linien wurde ein Cut-off von 10 B-Linien pro Lunge angenommen. In der PatientInnen-Gruppe wurde ein Mittelwert von 14,46 B-Linien ($p=0,055$) und in der Kontroll-Gruppe ein Mittelwert von 9,67 B-Linien ($p=0,733$). Die meisten B-Linien wurden, anders als erwartet nicht im apikalen Bereich der Lunge, sondern in den medialen und basalen Bereichen detektiert.

Des Weiteren konnte eine milde, lineare Abhängigkeit ($r=0,24$) zwischen der Krankheitsaktivität (BASDAI- Score) und dem Auftreten von B-Linien beobachtet werden. Eine Verbreiterung der Pleuralinie konnte hingegen nicht bewiesen werden. Ebenfalls wurde keine lineare Abhängigkeit zwischen der Einnahme von TNF- α Blocker und dem Auftreten von B-Linien beobachtet ($r=-0,018$)

Abstract

Introduction

Axial spondyloarthritis is a rheumatic disease, effecting especially the spine and the sacroiliac joints. The underlying pathomechanism of the disease is mostly unknown, but there is a strong association between affected persons and a positive, genetic HLA B-27 status. Lung involvement, especially apical fibrosis, is one comorbidity of axial spondyloarthritis described in many publications. Recent literature show that in other rheumatic diseases (Scleroderma, Rheumatoid arthritis), interstitial lung disease is more present than previously assumed. The lung ultrasound is helpful to detect B-Lines, which are common in interstitial lung diseases.

Material and Methods

This prospective study examined 28 persons (4 females 14,3%, 24 males 85,7%) with diagnosed axial spondyloarthritis. The control group was consisted of 30 persons (20 female 66,6%, 10 man 33,3%). Both groups were examined with lung ultrasound to detect the number of B-lines and the thickness of the pleura in previously defined areas. For the B-lines an abdominal transducer and for the pleura a linear transducer was used.

The association between the disease activity (BASDAI Score), the use of TNF- α blocker, the smoking status and the number of detected B-lines was additional examined.

Results

The cut-off for the B-lines was defined with 10 B-lines per lung. The group with axial spondyloarthritis had an average of 14,46 B-lines per lung ($p=0,055$) and the control group had an average of 9,67 B-lines per lung ($p=0,733$). Furthermore, a mild relationship ($r=0,24$) between disease activity (BASDAI) and the appearance of B-lines could be observed. A Thickening of the pleura could not be displayed. No linear dependency between the use of TNF- α blocker and the occurrence of B-lines was observed (-0.018).

1 Einleitung

Die Spondyloarthritis (SpA) ist definiert als eine Gruppe von chronischen autoinflammatorischen Erkrankungen, die als klinisches Symptom hauptsächlich eine Entzündung der Wirbelsäule und den Iliosakral Gelenken vorzuweisen haben. Diese werden in periphere oder axiale (axSpA) Spondyloarthritis differenziert, abhängig davon, welcher Part vom menschlichen Skelett betroffen ist. Die Spondyloarthritiden werden in spezifische Krankheiten eingeteilt, welche da sind ankylosierende Spondylitis (AS), nicht-röntgenologische Spondyloarthritis (nr-SpA), reaktive Arthritis, enteropathische assoziierte Arthritis und juvenile Spondyloarthritis.(1,2). Eine wichtige Rolle zur Definition und Diagnose von SpAs spielt das Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex- MHC) HLA B-27. HLA steht für Humane Leukozyten Antigene und sind in der Zellmembran verankerte Glykoproteine. Ein Großteil des betroffenen Kollektivs ist positiv für das betroffene Antigen. (3)

Das Ziel dieser Arbeit ist, zu untersuchen, ob die Lungensonographie als diagnostisches Tool bei Spondyloarthritiden verwendet werden kann. Dieser sollte nicht die Festlegung der Diagnose durch eine hochauflösende Computertomographie ersetzen, jedoch könnte diese im Gegensatz zu den radiologischen Untersuchungen, die Strahlenbelastung stark verringern und möglicherweise als Screening Instrument für prädisponierte Personen verwendet werden.

Als Tools zur Diagnose einer SpA werden zurzeit die modifizierten New York Kriterien von 1984 und die ASAS Kriterien verwendet. Es stellt sich die Frage, wie sehr ein frühes Erkennen der Krankheit die Therapie und die Progression beeinflussen kann. Einige Studien zeigen, dass sich die nicht radiologisch sichtbare Spondyloarthritis über Jahre hinweg zu einer radiologisch sichtbaren, also einer axialen ankylosierenden Spondylitis entwickeln kann. Die Prävalenz liegt bei 10% Progression von einer nicht radiologischen ankylosierenden Spondylitis innerhalb von 2 Jahren (4) und bei 24.3% innerhalb von 5 -10 Jahren. (5) Vergleichbare Studien über einen Zeitraum von 2 Jahren ergaben allesamt einen Wert von zirka 10% Progression. Betrachtet man das C-reaktive Protein (CRP) als Risikofaktor für die Progression, so stellt sich ein Wert von 24% ein, welche bei einer nicht radiologischen Spondyloarthritis innerhalb von 2 Jahren eine ankylosierende Spondylitis entwickeln. (6) Eine Studie aus China zeigt, dass innerhalb von 5 – 10 Jahren 87% der Patienten und Patientinnen mit pathologischen Auffälligkeiten im MRT eine

röntgenologisch nachweisbare Sakroiliitis entwickeln, wobei nur 30% mit negativen MRT Befunden eine solche Progression vorweisen. Die Entwicklung von einer nicht radiologischen Spondyloarthritis zu einer röntgenologisch detektierbaren liegt bei positiven MRT Befunden bei 20% über 2 Jahre. (7). Zusammenfassend lässt sich erklären, dass eine Progression von einer nicht röntgenologisch erfassbaren Spondyloarthritis zu einer axialen ankylosierenden Spondylitis innerhalb von 2 Jahren in 10% der Fälle von statten geht, beziehungsweise in 20% der Fälle wenn ein erhöhtes CRP oder eine Auffälligkeit im MRT festgestellt wurde.

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass sich eine Therapie mit TNF- α Blocker bei einer nicht radiologischen axialen Spondyloarthritis und in einer Ankylosierenden Spondylitis in beiden Fällen nicht signifikant unterscheidet. (8) Ein Ziel in der Therapie von Spondyloarthritiden sollte sein, dass die Progression der Krankheit gestoppt und eine Remission erzielt wird. Durch ein Screening- Verfahren könnte eine Verdachtsdiagnose viel früher im Krankheitsverlauf diagnostiziert werden und dadurch das Outcome signifikant verbessern. Eine der schwersten Komplikationen der Ankylosierenden Spondylitis ist die Ankylose der Wirbelsäule und der Sakroiliakalgelenke. Diese Prozesse können verhindert oder verlangsamt werden, indem die entzündlichen Vorgänge gestoppt oder vermindert werden. Studien zeigen, dass Nicht- steroidale Anti- Rheumatika (NSAR) zwar die Symptome wie Schmerz und Morgensteifigkeit lindern, jedoch nicht die Ankylose verhindern können.(9). Eine Studie über die Wirkung von TNF- α Blocker legt nahe, dass diese über einen Zeitraum von 2 – 4 Jahren die Entwicklung von knöchernen Veränderungen nicht verhindern können.

Es besteht jedoch die Evidenz, dass bei einer frühen Gabe von TNF- α Blockern, über einen Zeitraum von mehr als 4 Jahren, dies zu einer signifikanten Verbesserung der knöchernen Veränderungen der Krankheit kommt. (10).

1.1 Lungenbeteiligung

In einem Paper von Atzeni et al. werden interstitielle Lungenerkrankungen im Zusammenhang mit systemischen rheumatischen Erkrankungen beleuchtet. Bei 15% der Patienten und Patientinnen, die mit einer nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie (NISIP) diagnostiziert werden, findet sich bei genauerer Diagnostik eine verdeckte rheumatologische Erkrankung. Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) sind eine heterogene Gruppe, wobei eine Entzündung den ausschlaggebende Grund für eine parenchymatöse Veränderung darstellt. Diese sind eingeteilt in idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP) und diffuse Lungenparenchym-Störungen mit unklarer Genese. Die idiopathischen interstitiellen Pneumonien werden weiters unterteilt in chronisch fibrosierende akut/subakute IIP und akute interstitielle Pneumonie (AIP). Die Lungenbeteiligungen bei rheumatischen Erkrankungen würden unter die diffusen Lungenparenchym-Störungen mit unklaren Genese zählen. (11)

Bei der Ankylosierenden Spondylitis ist bis jetzt noch sehr wenig über die Lungenbeteiligung bekannt. Speziell von interstitiellen Lungenerkrankungen als Begleiterkrankung gibt es nahezu keine Daten. Einzig zeigt sich die apikale Fibrose als am häufigsten beschriebene Lungenveränderungen. Die apikale Fibrose wird in der Literatur mit einer Prävalenz von 1-2% als einzige näher beschrieben. (12) In anderen rheumatologischen Erkrankungen ist die Beteiligung der Lunge besser beschrieben. Beispielsweise ist bei der Rheumatoiden Arthritis die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) eine der häufigsten Organmanifestationen. In verschiedenen Studien wird der Anteil an Patienten mit einer Lungenbeteiligung auf bis zu 60% betitelt, wobei von diesen 6% sich klinisch manifestierten (13). Vergleichsweise sind bei der Systemischen Sklerose ebenfalls sehr gute Daten zur Lungenbeteiligung vorhanden. Eine Arbeit von Khanna et al beschreibt das Vorkommen einer ILD bei Patienten mit Systemischer Sklerose bis zu 80%, wovon 25-30% einen progressiven Verlauf entwickeln(14). Eine Studie von Perelas et. al beschreibt bei dieser Erkrankung eine Prävalenz von bis zu 30% eine interstitielle Lungenerkrankung zu entwickeln, mit einer 10-Jahres Sterblichkeit von 40%. (15)

	SSC-ILD	RA-ILD	SLE-ILD	IIM-ILD	MCTD-ILD	SS-ILD
ManifesteILD	45-70%	7-15%	11%	15-78%	54%	11-15%
HRCT Veränderungen	70-90%	19-30%	<30%	23-61%	52-85%	75% asymptoma tisch
ILD Typ	NSIP UIP	UIP NSIP	DAH NSIP,OP, UIP,AIP, DIP	NSIP OP,UIP, DAD,LIP	NSIP	NSIP OP,LIP,UIP,DIP
MortalitätILD	46%/5 yrs	10-20%	50%	60-80%	Keine Daten	5-yrs Survival 84%

Abbildung 1- Lungenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen, Quelle: So My Koo and Soo Taek Uh Korean J Intern Med 2017, 32 S.600-610, Mahai et al BMJ, 2016

1.2 Lungensonographie

In der Medizin wird der Ultraschall schon lange als bildgebendes Verfahren verwendet. Bei dieser Untersuchungsmethode werden Schallwellen, typischerweise zwischen 1 MHz und 15 MHz, von einer Sonde ausgesendet und durch die verschiedenen Gewebe unterschiedlich reflektiert. Daraus ergibt sich die sogenannte Echogenität. (16) Das Einsatzgebiet der Sonographie ist in der Medizin sehr breit und gewinnt immer mehr an Bedeutung. Hauptsächlich kommt der Ultraschall für die Diagnostik von weichem Gewebe bzw. inneren Organen, wie beispielsweise Leber, Nieren, Herz, Harnblase oder Schilddrüse zum Einsatz. Weiters hat der Ultraschall in der Notfallmedizin, zum Detektieren von freier Flüssigkeit in den Hohlräumen einen hohen Stellenwert. (17) Rein von der Zusammensetzung ist die Lunge keine optimale Struktur, um von einer Sonographie beurteilt werden zu können. Durch die, mehrheitlich mit Luft gefüllte Lunge, lassen sich die ausgesendeten Ultraschallwellen nicht reflektieren. Lange Zeit wurde daher bei der Lungensonographie einzig und allein der Pleura, bzw. dem Pleuraraum zwischen Lungen- und Rippenfell Aufmerksamkeit geschenkt. (18) In der Notfallmedizin wird der Lungensonographie auch zur Detektion eines Pneumothorax verwendet. Dieser entsteht, wenn durch ein Trauma Luft in den Pleuraspalt gelangt und sich dadurch die Lunge nicht mehr entfalten kann. (19)

Die Lungensonographie ist in einigen Arbeiten zum Thema Rheumatologische bzw. Erkrankungen autoimmunologischen Ursprungs behandelt worden. In einer Studie von Buda et al. beschreibt diese den transthorakalen Lungenultraschall bei Patienten mit Kollagenosen als wirkvolles Instrument zur Diagnose von pulmonaler Fibrose. Sie entwickelte ein eigenes Kriterium, welches bei dieser Arbeit auch zum Einsatz kam. Dieses Kriterium für die Diagnose einer pulmonalen Fibrose beinhaltet die Dicke der Pleura, die Fragmentierung der Pleura, die Anzahl der B-Linien, die Anzahl der AM- Linien und die Anzahl der subpleuralen Konsolidierungen. (20)

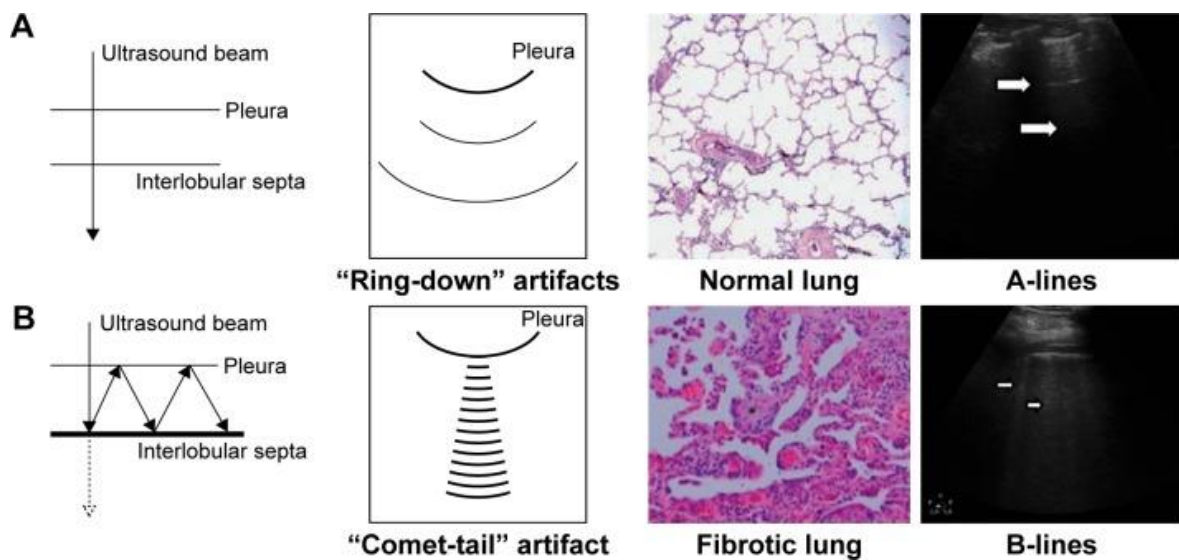


Abbildung 2: Physikalische Entstehung von B-Linien, Quelle: *Am J Cardiol*, 93(10), Jambrik Z, Monti S, Coppola V, et al, Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water, 1265–1270

Die HRCT ist nach wie vor der Goldstandard bei der Diagnose von interstitiellen Lungenerkrankungen. Der Schweregrad einer interstitiellen Lungenerkrankung wird durch den Warrick-Score angegeben. Durch zwei unabhängige Begutachter werden in der HRCT verschiedene Lungenveränderungen wie Milchglas-Veränderungen, Pleura Irregularitäten, septale/subpleurale Linien, Honeycombing und subpleurale Zysten mit Punkten belegt. Zusätzlich werden die betroffenen Lungensegmente ebenfalls mit Punkten beziffert. Am Ende entsteht ein Score von 0-30, welcher den Schweregrad der Lungenerkrankung beschreibt. Ab einen Wert größer oder gleich 7 kann von einer signifikanten, interstitiellen Lungenerkrankung ausgegangen werden. (21)

Eine Studie von Tardella et al. mit zeigt, dass ein vorhanden sein von 10 oder mehr B-Linien in beiden Lungen im Lungenultraschall, mit einer Sensitivität von 96.3% und einer Spezifität von 92.3% auf einen Warrick Score größer oder gleich 7 schließen lässt.(22) Im Vergleich

von Lungenultraschall und HRCT zeigt sich, dass sich die Sonographie sehr gut als Diagnostiktool bei der Detektion von interstitiellen Lungenerkrankungen eignet. (23)

Bei rheumatologischen Erkrankungen wie der Rheumatoiden Arthritis oder der Systemischen Sklerose wurde der Lungenultraschall schon in einigen Studien untersucht. Beispielsweise zeigt eine Arbeit zur Rheumatoiden Arthritis, dass 28% der untersuchten Patienten eine Veränderung im Lungenultraschall, wie B-Linien oder Pleura Knötchen, aufweisen. Diese Lungenveränderungen konnten mit einer HRCT bestätigt werden. Im Gegensatz sind bei dem gesunden Kollektiv nur in 7% Veränderungen im Ultraschall aufgetreten. (24) In einer Studie zur Systemischen Sklerose wiesen 44% der Patienten Lungenveränderungen in Form von B-Linien im Lungenultraschall auf. All diese Veränderungen konnten mit einer HRCT nachgewiesen werden. In der gesunden Kohorte konnten in 7% B-Linien nachgewiesen werden, wobei sich bei keinem Probanden Veränderungen im HRCT zeigten. (25)

1.2.1 B-Linien

B- Linien sind hyperechogene kometenschweifartige Artefakte, die sich von der Pleura bis zum unteren Rand des Bildschirms ausbreiten. Diese entstehen durch subpleurale Ödeme im Interstitium der Lunge. (26)

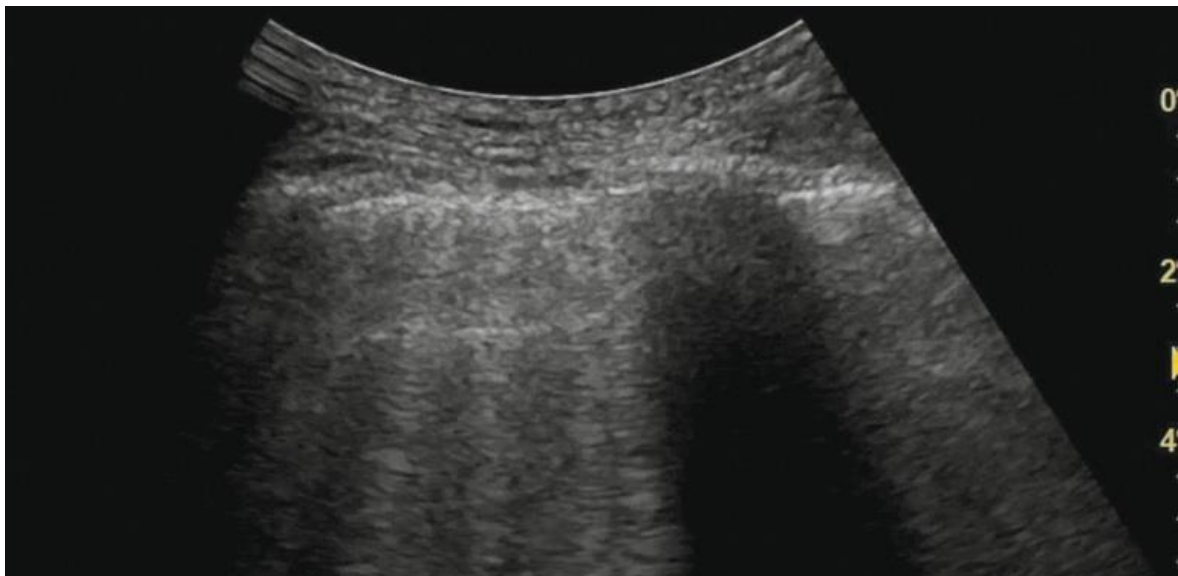


Abbildung 3- B-Linien

B- Linien haben bei einem Stauungsgeschehen in der Lunge eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 93%, um dieses als solches zu erkennen. Eine normale Lunge weist 0-2

B-Linien pro untersuchtes Segment auf. Bei einer pathologischen Lunge übersteigt dieser Wert >3 B-Linien. (27)

Tardella et. al führte eigene Untersuchungen bei verschiedenen Kollagenosen (CTDs) in Form eines Lungenultraschalles und der dabei entstehenden Anzahl von B-Linien durch. Sie entwickelte einen eigenen Score zur Abschätzung der Beteiligung der Lunge anhand der B-Linien. Weniger als 10 B-Linien über der gesamten Lunge lassen demnach auf eine normale Lunge schließen. 11-20 B-Linien sind eine milde Beteiligung, 21-50 moderat und >50 B-Linien beschreiben eine schwere Lungenbeteiligung. (28)

1.2.2 Pleuraverdickung

Die Pleura ist eine seröse, dünne Haut, welche die Lunge überzieht. Bei interstitiellen Lungenerkrankungen kann es zu einer Verdickung der Pleura kommen. Durch die Sonographie kann diese dargestellt werden. Die Pleura an sich kann durch die geringe Dicke nicht durch den Ultraschall sichtbar gemacht werden, jedoch wird allgemein die Verdickung der darstellbaren Pleuralinie mit der Pleura gleichgesetzt. Hierbei gilt eine Dicke von > 3mm als pathologisch. (29)

1.3 Ankylosierende Spondylitis

Die ankylosierende Spondylitis (AS) ist eine autoinflammatorische Erkrankung, die vor allem das Achsen-Skelett, Sehnen und Bänder befällt. (2,3,30). Die durch die autoinflammatorisch hervorgerufene Entzündung in der Wirbelsäule und den Sakroiliakalgelenken, führt unter Fortdauer der Krankheit zur Entstehung von Granulationsgewebe und daraus resultierender Kalzifikationen. Die Wirbelkörper verwachsen und werden zunehmend in ihrer Bewegung eingeschränkt. Dieses Phänomen trägt den Namen „Bambus“- Wirbelsäule. (31,32).

1.3.1 Epidemiologie

Weltweit gesehen sind 0.1% der Bevölkerung von der Ankylosierenden Spondylitis (Synonym: Morbus Bechterew) betroffen. Jedoch sind je nach demographischen, geographischen und ethnischen Faktoren Unterschiede in der Prävalenz zu erkennen. Die Größenordnung der Variabilität in der Prävalenz lassen sich anhand der Beispiele

dunkelhäutiger Bevölkerung mit einer Prävalenz von 2:1000 und dem Volk der Canadian Bella Bella Indians mit 63:1000 veranschaulichen. (33).

Die Wahrscheinlichkeit an Ankylosierender Spondylitis zu erkranken, steigt um 10%, wenn ein Verwandter ersten Grades bereits an Morbus Bechterew erkrankt ist. (33).

Wie bereits oben erwähnt, hat die AS eine klare Korrelation mit dem Humanen- Leukozyten-Antigen B-27 (HLA B-27) positiven Status. Studien haben ergeben, dass 70,4% mit diagnostizierter ankylosierender Spondylitis positiv auf das HLA B-27 Antigen getestet worden sind. Die Prävalenz für die HLA B-27 positive Population beträgt 7,5% (non-hispanic white, United States) und aus diesem Kollektiv erkranken 5%-6% an Morbus Bechterew. (3).

1.3.2 Pathogenese

1.3.2.1 HLA Gen

Das HLA B-27 Gen, welches zu den MHC-I Oberflächenproteinen gehört, ist eines der essenziellen Gene in Assoziation mit der Entstehung und Verlauf der ankylosierenden Spondylitis. (34). Es sind mehr als 150 Subtypen des HLA Gens bekannt, wobei nur einige mit der Entstehung von AS in Verbindung gebracht werden. (35). Das MHC-I Oberflächenprotein ist Bestandteil aller Zelloberflächen, ausgenommen Erythrozyten und Thrombozyten. Die Aufgabe der MHC-I Komplexe ist, dem Immunsystem eine Differenzierung von körpereigenen und körperfremden Zellen zu ermöglichen. Ist eine Zelle von Viren oder Mutationen betroffen, erkennen Immunzellen, im speziellen CD 8+ (zytotoxische T-Lymphozyten), anhand der veränderten Proteinstruktur an der Zellmembran diese und leiten die Apoptose, den Zelltod, ein. (36)

Bei der HLA B-27 assoziierten Entstehung von Morbus Bechterew werden drei Haupthypothesen diskutiert.

Eine Theorie geht davon aus, dass Proteinkomplexe sich direkt an das HLA Molekül binden können und somit eine Immunreaktion hervorrufen. Diese Annahme konnte jedoch bis jetzt nicht durch Studien bestätigt werden. (3,32,37).

Die zweite Theorie geht davon aus, dass es bei der Entstehung der HLA Moleküle im endoplasmatischen Retikulum zu einer fehlerhaften Faltung der Proteine kommt. Durch dieses sogenannte „misfolding“ verbleiben die Proteine in der Zelle und können nicht an die

Membran angebracht werden. Dadurch entsteht eine endoplasmatische Stressreaktion, welche zu einem pro-inflammatorischen Prozess führen kann. (3,32).

Eine weitere Theorie handelt von der Homodimerisation der „schweren“ Ketten des HLA B27 Proteins. Laut einigen Studien neigen die Protein Ketten des HLA Moleküls besonders zur Dimerisation der Polymerisation von zwei funktionellen Ketten eines Moleküls. Diese Veränderung der Struktur wird von Zellen des Immunsystems erkannt, und ein Entzündungsprozess in Gang gesetzt.

1.3.2.2 ERAP1

Die “Endoplasmic reticulum amino peptidase” (ERAP1) ist eine im Endoplasmatischen Retikulum lokalisierte Peptidase. Ihre zwei Hauptaufgaben sind das Spalten von Zytokin Rezeptoren an der Zelloberfläche und das zuschneiden von Proteinen für das MHC-I Molekül. Durch die Spaltung von Zytokin-Rezeptoren wird die Kommunikation in der Zelle eingeschränkt. Dieser Vorgang zieht eine proinflammatorische Immunantwort nach sich, die weiters zu einer überschießenden Entzündungsreaktion im Körper führt. Die von ERAP1 zugeschnittenen Proteine werden auf die Oberfläche des MHC-I Moleküls transportiert und dort vom Immunsystem registriert. (38) ERAP 1 ist nach HLA B27 der am zweitstärksten bekannter Risikofaktor. Die Risiko-Assoziation von ERAP 1 und AS beträgt 26%. Wobei der Zusammenhang zwischen dem genetischen Risiko von AS und HLA B-27 nahezu 50% beträgt. Zusammen machen ERAP1 und HLA B-27 circa 70% des genetischen Risikos aus. Jedoch wurde die strenge Assoziation von ERAP1 und ankylosierender Spondylitis nur bei HLA B-27 positiven Patienten beobachtet.(35). Wie genau die ERAP1 die Pathogenese von AS beeinflusst, zeigt eine Studie, welche so genannte „single nucleotide polymorphism“ (SNPs), also einzeln, mutierte Nukleotide, identifiziert hat(32). Der Effekt dieser SNPs ist ein Funktionsverlust, eine sogenannte „loss of function“. Dadurch ist die ursprüngliche Wirkung der Peptidase eingeschränkt.(39).

1.3.2.3 IL-17/IL-23 Pathway

Der IL-17/IL-23 Pathway wird als einer der Hauptfaktoren in der Pathogenese von AS sowie von anderen rheumatologischen Erkrankungen wie Psoriasisarthritis, Entzündliche Darmerkrankungen (IBD), Rheumatoide Arthritis und Spondyloarthritis im Allgemeinen gesehen.(3,40–42). Eine Studie an Mäusen hat gezeigt, dass eine hohe Expression von IL-

IL-17 in gesunden Kniegelenken zu rheumatoide Arthritis ähnlichen Entzündungen, begleitet von Deformationen, Knochenerosionen und Knorpelschäden führt(43). Das Zusammenspiel aus HLA B-27 und dem IL 17/IL 23 Pathway ist noch nicht vollständig geklärt. Eine Hypothese beschreibt die Antigenpräsentation an den HLA B-27 Molekülen, welche wiederum von Th-17 Zellen erkannt werden und diese IL-17 als proinflammatorisches Zytokin ausschütten. (44). Sogenannte SNPs beeinflussen den Pathway indirekt oder direkt. Studien haben bewiesen, dass ein erhöhtes Level an IL-23 und IL-17 im peripheren Blut mit der Entstehung von ankylosierender Spondylitis vergesellschaftet sind. (45).

1.3.2.3.1 Interleukin 17

Das Interleukin 17 ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches vor allem von Th 17 Zellen, eine Untergruppe der T-Helferzellen des Immunsystems produziert wird. Das Interleukin 17 reagiert mit dem Interleukin 17 Rezeptor, welcher eine Signalkaskade durch die Produktion von Chemokinen auslöst. Diese Signalkaskade aktiviert Zellen des Immunsystems, vor allem Monozyten und neutrophile Granulozyten.

1.3.2.3.2 Interleukin 23

Das Interleukin 23 (IL-23) wird von aktivierten Makrophagen, dendritischen Zellen oder Monozyten sezerniert. Es ist ein Schlüsselenzym für die Produktion und Aufrechterhaltung von Th17 Zellen und aktiviert zusätzlich die Freisetzung von IL17 aus diesen. Weiters exprimieren auch Natürliche Killer Zellen (NK cells) einen IL-23 Rezeptor und regen dadurch die Interferon Gamma Produktion an. Interleukin 23 induziert weiters auch die Bildung von CD4 Gedächtniszellen. Eine Erhöhung des Interleukin Spiegels ist vergesellschaftet mit der Entstehung von Autoimmunerkrankungen und wird auch mit der Entstehung von Krebs in Verbindung gebracht.

Forschungen haben gezeigt, dass eine IL-17 Ausschüttung die Osteoklasten Proliferation begünstigt und damit zu einer verminderten Regeneration der Knochen führt. Weiters stimuliert IL-22, welches ebenso von den Th-17 Zellen sezerniert wird, die Osteoproliferation. Dieses Zusammenspiel kann zu den beobachteten Knochenabbauten und Neuformungen führen. (46).

1.3.2.4 Infektionen

Bei der ankylosierenden Spondylitis weisen 70% eine subklinische Inflammation auf. Der Grund für diese Entzündung wird in den meisten Studien dem Gastrointestinaltrakt zugeschrieben. Durch eine erhöhte Permeabilität, dem sogenannten „leaky gut“, werden Lipopolysaccharide (LPS), die Bestandteile der Endotoxine von Bakterien sind, in die Blutbahn ausgeschwemmt. Studien zeigen auf, dass in HLA B-27 positiven Ratten die Permeabilität des Darms, im Vergleich zu HLA B27 negativen Ratten, um circa das fünffache erhöht ist. Diese Lipopolysaccharide sind verantwortlich für eine generalisierte Entzündungsreaktion. (42). Speziell wurde in diesem Fall die Wirkung von *Klebsiella pneumoniae* Bakterien auf Patienten mit HLA B-27 positiven Status getestet. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen dem HLA Status und der Präsentation von *Klebsiella* Antigenen. (47,48). Bei einer Studie von Schwimmbeck et al. zeigt sich, dass in einer Population von 24 Patienten mit dem HLA B27 positiven Status und einer AS Erkrankung, 7 Patienten Antikörper gegen das Bakterium ausbildeten (29%). Wohin entgegen bei einer gesunden Population von 22 Patienten mit einem HLA B27 positiven Status nur 1 Patient von 22 Antikörper ausbildete (5%). (48) Es sind nicht nur die *Klebsiella pneumoniae* Bakterien, die unter Verdacht stehen eine Immunreaktion auszulösen, es werden auch noch andere Bakterienstämme diskutiert. Eine klinische Studie zeigt, dass HLA B-27 positive Ratten unter einer keimfreien Umgebung keine Ankylosierende Spondylitis entwickeln, werden jedoch Keime in die Umgebung eingebracht, flammt die Krankheit auf. (49).

1.3.3 Klinische Präsentation

Die ankylosierende Spondylitis, auch Morbus Bechterew genannt, ist eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Spondyloarthritiden die hauptsächlich die Zwischenwirbelgelenke, die Sacroiliacalgelenke, Bänder und deren Ansätze (Enthesen) befällt. (2,3,44,50). Typisch für die ankylosierende Spondylitis ist der nächtliche Rückenschmerz und die Morgensteifigkeit, die sich nach Bewegung innerhalb der ersten 30 Minuten verbessert, sowie das gute Ansprechen auf nichtsteroidalen-Antirheumatika (NSAR). (9) Die Veränderungen in der Wirbelsäule und an den Gelenken kann mit einer röntgenologischen Untersuchung dargestellt werden. Typischerweise präsentieren sich diese mit einer Sacroiliitis oder einer Spondylitis. Die Symptome können sich im Fortschreiten der Krankheit und durch die damit verbundene Ankylosierung,

verbessern. Diese knöchernen Veränderungen sind in der Anfangsphase kaum zu sehen, es kann bis zu Jahre dauern, um diese sichtbar darzustellen. Entzündlicher Rückenschmerz ist eines der Hauptsymptome von Spondyloarthritis, jedoch ist bei Personen mit chronischen Rückenschmerzen in 10% - 15% eine Entzündung im Rückenbereich zu finden. Von dieser Gruppe wird bei 5% tatsächlich eine SpA diagnostiziert. Bei den ASAS Kriterien wird keine positive röntgenologische Diagnostik einer Sakroilitis, im Gegensatz zu den New York Kriterium, vorausgesetzt. (51). Da die Entstehung von sichtbaren Veränderungen eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt, ist es möglich, eine bereits bestehende Krankheit zu übersehen. Im ASAS Kriterium ist keine radiologische Untersuchung notwendig und kann dadurch auch die Frühstadien miteinschließen.(52)

Als weiteres Symptom präsentiert sich die Ankylosierung von Gelenken, Sehnen und Bänder. Hauptsächlich betrifft diese die Sakroiliakal-, Costovertebral- und Sternocostalgelenke. Als Ankylose beschreibt man einen fibrösen oder verknöcherten Vorgang, welcher den Gelenkspalt verengt, das Gelenk in seiner Bewegungsfreiheit weitgehend einschränkt und bis zur Versteifung des Gelenks führen kann. Klinisch kann sich diese Ankylose anfangs als Verlust der Lordose lumbal und einer Hyperkyphose thorakal auswirken. Die Halswirbelsäule kann ebenfalls betroffen sein. Ist eine Ankylose zu erkennen, so ist zu empfehlen, so bald als möglich mit einer Physiotherapie zu beginnen, um die Symptome zu lindern und die Beweglichkeit länger aufrecht zu erhalten.

Durch die mit der Ankylosierung und chronischen Entzündung einhergehenden Verknöcherung und Neuf ormation von Knochen, steigert sich das Risiko von Frakturen erheblich. Die Prävalenz von Frakturen im Bereich der Wirbelsäule ist bei Patienten und Patientinnen mit SpAs erheblich höher als bei Patienten ohne. Am häufigsten ist die zervikale Wirbelsäule betroffen, gefolgt von der thorakalen Wirbelsäule. Die Frakturebene ist meistens horizontal und verläuft häufig durch den ossifizierten Discus im Zwischenwirbelbereich. Neben den Frakturen spielt auch die Osteoporose eine Rolle. Auf Grund der mangelnden Bewegung der Patienten mit SpA und der ständigen Entzündung, wird der Verlauf von Osteoporose begünstigt. Die Frakturen im Wirbelsäulenbereich haben auch Einfluss auf die im Wirbelkanal verlaufenden Nerven. Als ein Resultat von Frakturen und Schäden durch die Osteoporose, kann sich ein neurogenes Defizit in Form von Paresen manifestieren.

Die periphere Arthritis ist eine weitere Manifestation einer Spondyloarthritis. Im Gegensatz zu einer rheumatoiden Arthritis präsentiert sich die ankylosierende Spondylitis typischerweise asymmetrisch, und ist eher in der unteren Extremität lokalisiert. Dadurch lässt

sie sich von einer Psoriasisarthritis unterscheiden, welche hauptsächlich in der oberen Extremität lokalisiert ist.

15% der Patienten SpA berichten über sternale Schmerzen. Bei der axialen SpA sind es 45%. Dieser ist das Resultat der Entzündung und Verknöcherung der sternoclavicular-, manubriosternal- oder Costochondralgelenken. Durch die Deformation kommt es zu einer geringeren Ausdehnung des Brustkorbes.

Die Entzündung der Sehnenansätze, der sogenannten Entesen, ist das typische Symptom der Spondyloarthritis. Die häufige Lokalisation dieser Entzündungen ist die Achillessehne. Weiters können auch noch die lateralen Kondylen und die vordere Tuberositas Tibia betroffen sein. Das MRT oder der Ultraschall sind in diesem Fall ein Diagnostik Tool der Wahl. Im Röntgen ist die Entzündung erst nach einer Ossifikation zu sehen und kann leicht mit einem Fersensporn, der häufig vorkommt, verwechselt werden.

1.3.3.1 Extraartikuläre Manifestationen

Neben den Veränderungen im Achsenskelett und den daraus resultierenden Pathologien, sind auch einige extraartikuläre Manifestationen zu betrachten.

1.3.3.1.1 Uveitis anterior

Die Uveitis anterior ist die häufigste extraartikuläre Manifestation bei Spondyloarthritis. Die Prävalenz liegt bei 20% - 30% wobei die Inzidenzrate bei HLA B-27 positiven Patienten höher ist als bei negativen. Die Uveitis ist unverzüglich zu behandeln, da eine Progression dieser Entzündung einen irreversiblen Sehverlust, bis hin zur Erblindung nach sich ziehen kann. Klassische Symptome sind unilateraler Augenschmerz, gerötetes Auge, erhöhte Lichtempfindlichkeit und ein erhöhter Tränenfluss.(53)

1.3.3.1.2 Pulmonale Manifestation

Den pulmonalen Manifestationen werden in dieser Arbeit besondere Beachtung geschenkt. Diese lassen sich in Schmerzen in der vorderen Brustwand und die dadurch vergesellschafteten restriktiven Erkrankungen, die pleuroparenchymalen Erkrankungen wie die apikale Fibrose, spontaner Pneumothorax und asymptomatische Zeichen im HRCT, sowie Erkrankungen der Atemwege zusammenfassen. (54).

Frühe Studien zeigen, dass es bei Patienten und Patientinnen mit ankylosierender Spondylitis zu einem reduzierten Lungenvolumen kommt. Laut einem Review leiden 20% - 57% der an Spondyloarthritis erkrankten Patienten und Patientinnen an einer restriktiven Lungenerkrankung.(54). Diese pathologischen Veränderungen entstehen entweder durch die Versteifung, also Ankylosierung der Gelenke und Knorpel im Brustbereich, wodurch die Bewegungsfreiheit des Thorax eingeschränkt wird, oder durch interstitielle Veränderungen in der Lunge. (55).

Speziell kann die AS den Trachealbaum befallen und ist mit anderen pulmonalen Komorbiditäten vergesellschaftet. Die apikale Fibrose wird in Studien mit einer Prävalenz von 1,3% - 30% beschrieben. (56). Radiologische Untersuchungen mit einem HRCT haben ergeben, dass die Prävalenz bei lang andauernder Rheumatologischer Erkrankung bei 61% liegt. (57). Ein Review beschreibt eine Diskrepanz bei der Verteilung von Männern und Frauen mit einer Ratio von 50:1. Zu Beginn ist die apikale Fibrose meistens unilateral ausgebildet, bei Fortschreiten der Erkrankung ist diese Ausprägung meist bilateral vorhanden. Der Grund für die Entstehung einer apikalen Fibrose ist bis jetzt noch nicht ausreichend geklärt. Vermutet wird eine reduzierte Ventilation der Oberlappen auf Grund der Versteifung der Brustwand, mechanischer Stress oder pulmonale Infektionen. (33). In einem Drittel der Fälle wird eine pulmonale Superinfektion beobachtet. Die Lokalisation der Superinfektion sind meist Zysten im Oberlappen. *Aspergillus fumigatus* und Tuberkulose sind die häufigsten Erreger, die in diesem Zusammenhang beobachtet werden. (58). In diesem Zusammenhang sind auch Myzetome zu beobachten. (57).

Die Pathogenese von ILD ist noch nicht geklärt, aber der Vorgang führt von einer behandelbaren entzündlichen Alveolitis bis hin zu einer irreversiblen Fibrose. Die Radiologische Untersuchung von AS Patienten und Patientinnen mit Interstitiellen Lungenerkrankungen ist in 10% unauffällig, geht aber von Milchglas Phänomenen über Pleura Verdickung bis hin zum Honeycombing. (11)

Anti tumor- Nekrose Faktor Alpha Blocker (Anti-TNF- α) werden als Medikation zur Behandlung von Patienten und Patientinnen mit ankylosierender Spondylitis verwendet, jedoch zeigen einige Untersuchungen, dass eine Korrelation zwischen TNF- α Blocker und der Entstehung von Lungenerkrankungen erkennbar ist.(59). Ein systemischer Review von Atzeni et al. untersuchte anhand 670 Papers den Zusammenhang zwischen interstitiellen Lungenerkrankungen und TNF- α Blocker. Bei diesem Review wurden keine signifikanten Ergebnisse erzielt, jedoch könnten die Wirkmechanismen der TNF- α Blocker zu pro fibrotischen Veränderungen führen.(57).

Nachgewiesen wurde die Assoziation zwischen TNF- α Blocker und die Reaktivierung von latenter Tuberkulose. Auf Grund dieser Tatsache muss vor jeder beginnender Therapie ein Test auf Tuberkulose durchgeführt werden. (60). Es stellt sich eine Vielzahl an Lungenbeteiligungen oder Veränderungen im Parenchym dar.

Vieles ist dabei noch nicht ausreichend erforscht. In dieser Arbeit wird der Zusammenhang, von im Ultraschall darstellbaren Veränderungen, unter Berücksichtigung diverser Parameter wie Raucherstatus, Medikation, Krankheitsaktivität und einigen mehr dargestellt.

1.3.3.1.3 Kardiale Manifestation

Kardiale Manifestationen im Verlauf einer Ankylosierten Spondylitis betreffen 2% -10% der Patienten und Patientinnen. Bereits 1930 ist die Aortitis mit einer Spondylitis assoziiert worden.(61). Am relevantesten sind in dieser Hinsicht die Klappenerkrankungen. Bulkley und Roberts stellten bei Autopsien in 8 Patienten Veränderungen an der Aortenklappe mit Aortenwurzeldilation und fibröse Veränderungen entlang der Intima fest. (62). Die Untersuchungen von Roldan et al. ergaben, dass bei einer transthorakalen Echokardiographie Untersuchung 82% der AS Patienten und Patientinnen, im Gegensatz zu 27% der Kontrollgruppe, eine Veränderung an der Aortenklappe aufwiesen. (63). Als weitere, relativ häufige Manifestation wird ein AV- Block I beschrieben. (64)

1.3.3.1.4 Gastrointestinale Manifestation

Inflammatorische Vorgänge im Gastrointestinaltrakt sind in zwei Drittel der Patienten und Patientinnen mit diagnostizierter SpA zu finden.(65). Die beiden häufigsten Vertreter der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) sind Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa. (66) In der ankylosierenden spondylitis wird die Prävalenz von CED zwischen 5% und 10% beschrieben. (65).

1.3.3.1.5 Komorbiditäten

Neben den, oben beschriebenen extraartikulären Manifestationen, kommen Komorbiditäten in Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis gehäuft vor. Eine Arbeit von Nikiphorou et. al beschreibt das Vorkommen in Patientinnen und Patienten mit der rheumatologischen Erkrankung mit über 80%, während im Kontrollkollektiv die Rate der Personen mit Komorbiditäten bei 51% liegt. (67) In einer weiteren Studie wurde die Anzahl der Komorbiditäten mit der Auswirkung auf die Krankheitsaktivität verglichen. Daraus resultierte, dass eine erhöhte Nummer an Komorbiditäten sich signifikant auf die Krankheitsaktivitätsscores BASFI und BASDAI auswirkt. (68)

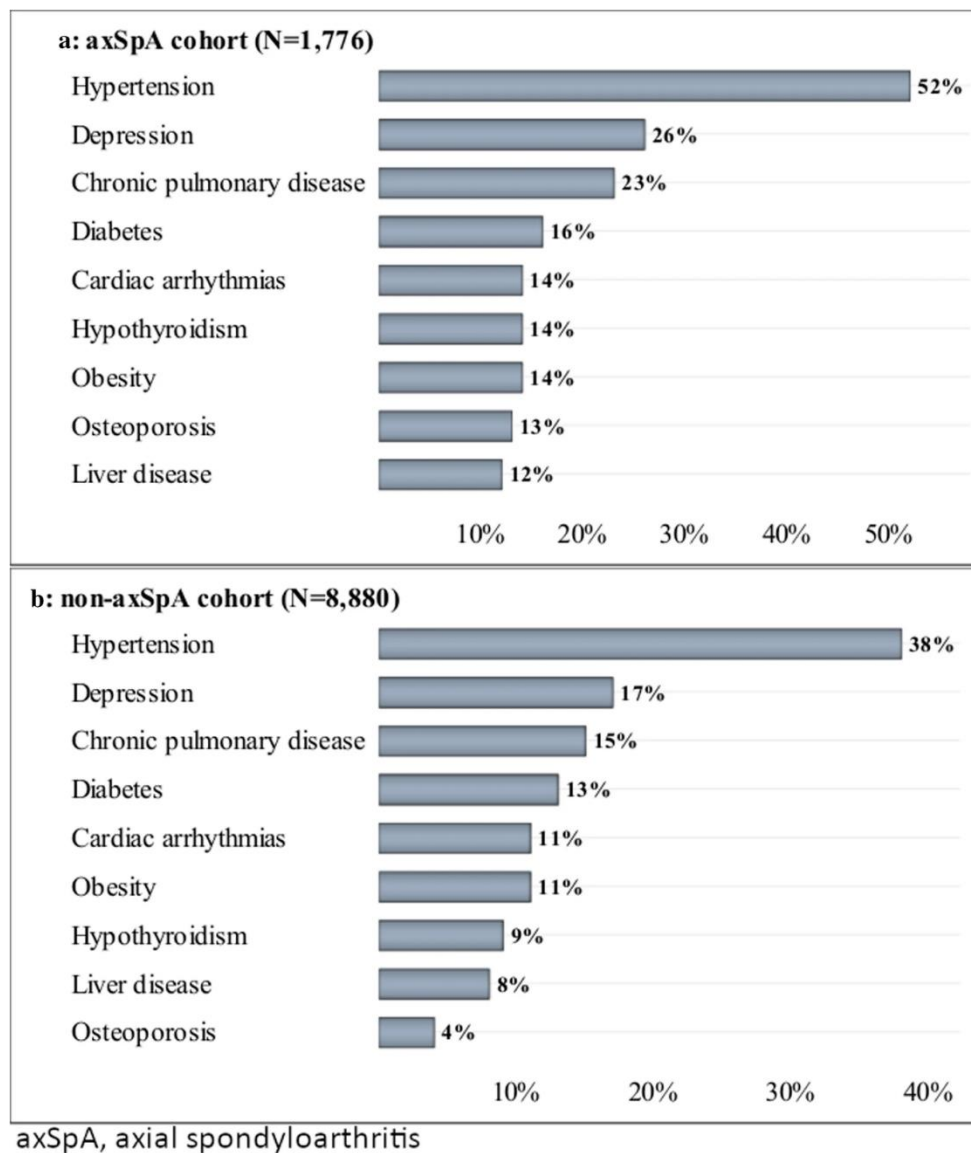


Abbildung 4: Komorbiditäten bei axSpA;

Quelle: Redeker, I., Callhoff, J., Hoffmann, F. et al. The prevalence and impact of comorbidities on patients with axial spondyloarthritis: results from a nationwide population-based study. *Arthritis Res Ther* 22, 210 (2020)

1.3.4 Bildgebung

Die Bildgebung gehört in der Diagnostik der Ankylosierenden Spondylitis zu den wichtigsten Instrumenten.(69). Das konventionelle Röntgen und speziell die Magnetresonanztomographie sind vor allem die Mittel der Wahl. Die Ultraschall Untersuchung wird zur Untersuchung von peripheren Entzündungen in den Gelenken oder für die Diagnose von Entzündungen in den Entesen verwendet.

1.3.4.1 Röntgen

Die Entzündung der Sacroiliacal Gelenke ist das Kennzeichen für eine ankylosierende Spondylitis. Die knöchernen Veränderungen entstehen durch chronische Entzündung, es kann Monate bis Jahre dauern, um diese bei einer konventionellen Röntgenaufnahme zu erkennen. Eine Studie zeigt, dass bei Patienten und Patientinnen mit einer frühen Diagnose (bis zu 3 Jahren) eine Sacroilitis in 30-50% radiologisch darstellbar ist.(70). Die Aufnahme findet im Stehen, im anterior- posterioren Strahlengang statt. Bei dieser Aufnahme wird das gesamte Becken, zuzüglich beider Hüftgelenke, welche bei der AS des Öfteren mitbefallen sind, dargestellt. Bei der Röntgenaufnahme nach Ferguson werden die SI-Gelenke ohne die Hüftgelenke dargestellt und gilt weitgehend als Aufnahme der Wahl. (71)Die ersten sichtbaren Zeichen sind die Unschärfe der kortikalen Ränder, Erosionen und Sklerosen.

1.3.4.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie erkennt entzündliche Vorgänge lange bevor diese im Röntgen sichtbar werden. In den ASAS Kriterien, die für eine Diagnose der ankylosierenden Spondylitis notwendig sind, ist die Diagnose entzündlicher Sacroiliacal Gelenke ein Hauptkriterium. Durch die T2 Aufnahmen mit Fett Suppression werden die Entzündungen sichtbar gemacht. Mit der T1 Gewichtung werden Veränderungen nach der Entzündung, wie Erosionen, Sklerose, Ankylose erfasst. (69).

1.3.5 Klassifikationen

1.3.5.1 ASAS

Die Spondyloarthritis können nicht durch einen „Gold Standard“ Marker diagnostiziert werden. Anders als bei anderen Krankheiten gibt es kein signifikantes Symptom, welches zur Diagnose ausreicht. Aus diesem Grund wurden Klassifikationen entwickelt, um aus einer Fülle von Symptomen eine valide Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein der Erkrankung darzustellen. Am häufigsten verwendet wird hierbei die ASAS Klassifikation. Die Hauptkriterien sind der frühe Beginn (< 45 Jahre) und der chronische Rückenschmerz (>3 Monate). Die Diagnose kann weiters durch den Bildgebenden-Arm, eine Sacroiliitis plus ein weiteres Symptom einer SpA; oder dem klinischen Arm mit einem HLA B-27 positiven Befund, plus zwei weiteren spezifischen Symptomen gestellt werden. Die ASAS Klassifikation hat eine Sensitivität von 82.9% und eine Spezifität von 84.4%. (52). Diese Kriterien sollten jedoch nicht als Anleitung zur Diagnose verwendet werden. Es muss abgeklärt werden, ob die Symptome eine Korrelation zu einer anderen Grunderkrankung haben. Für die Diagnose einer SpA ist eine große Expertise von Nöten, um die Symptome und radiologischen Veränderungen sinnvoll zuordnen zu können und um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen. Die ankylosierende Spondylitis gehört zu den axialen SpAs (axSpA), weshalb die oben beschriebenen Kriterien dafür angewendet werden können. Bei peripheren SpAs sind eigene ASAS Kriterien zu verwenden.

1.3.5.2 ASDAS

Der “Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score” (ASDAS) ist kein Klassifikationsscore, sondern ein Marker, der die aktuelle Krankheitsaktivität angibt. Die Skala beginnt bei null und ist nach oben hin offen. Bis zu einem Wert von <1.3 gilt die Erkrankung als inaktiv. Zwischen 1.3 und 2.1 wird eine niedrige Krankheitsaktivität beschrieben. Ab 2.1 bis 3.5 gilt die Krankheitsaktivität als hoch und ab 3.5 als sehr hoch. Bewertet wird dieser Wert aus der Selbsteinschätzung der Patientin bzw. des Patienten über den chronischen Rückenschmerz, der Dauer der Morgensteifigkeit, geschwellenen oder schmerzhaften Gelenken in der Peripherie und das subjektive Einschätzen des Wohlbefindens. Weiters fließen serologische Marker wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder das C-reaktive Protein (CRP) in die Bewertung mit ein. Es werden fünf Werte kombiniert, um einen aussagekräftigen Wert zu erhalten. Der ASDAS ist ein exzellenter

Wert, um die Krankheitsaktivität darzustellen, dieser wird weiters in vier Stufen, inaktiv, moderat, hoch und sehr hoch angegeben. (72)

1.3.5.3 BASDAI

Der „Bath ankylosing spondylitis disease activity score index“ wird ebenfalls für die Messung der Krankheitsaktivität genutzt. (73). Er besteht aus 6 Komponenten, diese wären Rückenschmerz, Fatigue, periphere Gelenkschmerzen beziehungsweise periphere Gelenkschwellungen, berührungs- oder druckempfindliche Stellen, Dauer der Morgensteifigkeit und Schmerzstärke der Morgensteifigkeit. Diese Scores werden vom Patienten selbst evaluiert und auf eine numerische Skala aufgetragen. Der Wertebereich des BASDAI- Scores liegt zwischen 0 – 10. Wobei 10 die höchst mögliche Krankheitsaktivität angibt. In der klinischen Praxis wird der BASDAI- Score für die Evaluierung der Krankheitsaktivität verwendet und kann bei einer Therapie mit TNF- α Blocker das Ansprechen dieser darstellen.(72).

1.3.5.4 BASFI

Im „Bath ankylosing spondylitis functional index“ wird die funktionale Einschränkung der Patientinnen und Patienten subjektiv bewertet. In verschiedenen Übungen, wie Stiegen steigen, Beugen, Strecken, Hinsetzen und Aufstehen, von einer liegenden Position aufstehen, rotieren der HWS, einen Stift aufheben und Socken anziehen, wird die Funktionalität des Patienten/ der Patientin überprüft. (74).

1.3.6 Therapie

Die Therapie der Patienten und Patientinnen mit axialer Spondyloarthritis ist in der EULAR Rekommandation von 2016 geregelt. (75). Das primäre Ziel ist die Maximierung der Lebenszeit mit guter Lebensqualität. Bei der ankylosierenden Spondylitis handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung, daher sollte die Priorität auf der Minderung der Entzündung, Linderung der Symptome und Verringerung der Strukturveränderungen (Ossifikationen) liegen. Eine adäquate Therapie lässt sich durch den Verlauf der Krankheitsaktivität sichtbar darstellen. Weiters zeigt eine Studie, dass eine Verringerung der Krankheitsaktivität mit einer Verminderung der Syndesmophyten, die für die Verknöcherung der Wirbelsäule verantwortlich gemacht werden, korreliert.(76). Zu den primären Eckpfeiler der Therapie gehört speziell bei der ankylosierenden Spondylitis, körperliches Training(77) beziehungsweise Physiotherapie. Bei einer positiven Raucheranamnese ist eine Nikotinkarenz dringend anzuraten. Es besteht eine klare Korrelation zwischen Rauchen und der Krankheitsaktivität, Entzündung und Syndesmophyten Bildung. (78).

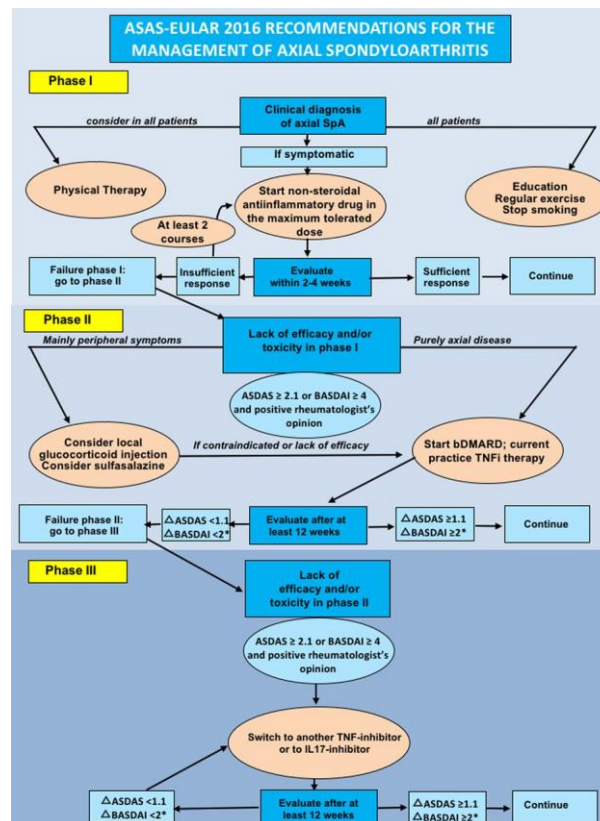


Abbildung 5 - Therapieschema axiale Spondyloarthritis –
 Quelle: van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al
 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis
 Annals of the Rheumatic Diseases 2017;76:978-991

1.3.6.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR sind die First-Line Therapieoptionen bei AS. Gemessen mit dem ASAS Response Kriterium verbessert die Gabe von NSAR die Symptome um 20% bei mehr als 70% der Patienten und Patientinnen (ASAS20) und um 40% bei mehr als 50%. Die ASAS20 und ASAS40 werden anhand des BASFI, BASDAI und einigen anderen Kriterien bestimmt. (79). Die Therapie mit NSAR wird in der maximal tolerierten Dosis gestartet. Kommt es zu einer Verbesserung der Symptomatik im Verlauf von 2 - 4 Wochen, wird diese Therapie weitergeführt. Ist eine Erhöhung der Krankheitsaktivität (ASDAS \geq 2.1; BADAI \geq 4) festzustellen, wird die Situation nach Beurteilung einer oder einer erfahrenen Rheumatologin oder Rheumatologen neu eingeschätzt. Die Möglichkeit einer weiterführenden Behandlung besteht, wenn die Symptome nur peripher angesiedelt sind, in einer Glucocorticoid Injektion in die betroffene Region, oder bei überwiegend systemischen Symptomen in einer Therapie mit bDMARDs (vorwiegend TNF- α Blocker). (75). Die nicht steroidalen Antirheumatika sind aus dem Therapie Schema der AS nicht weg zu denken. In der Literatur wird beschrieben, dass eine verminderte, oder keine Gabe von NSAR mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. (80). Nicht außer Acht zu lassen, sind die mit der Langzeitgabe verbundenen Nebenwirkungen der NSARs. (81). Diese sollten stets von der behandelnden Ärztin bzw. Arzt im Auge behalten und notwendige Parameter kontrolliert werden.

1.3.6.2 Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDs)

Bei den DMARDs wird zwischen biologischen (bDMARDs) und synthetischen (sDMARDs) unterschieden. (82). In der Behandlung für Ankylosierende Spondylitis kommen vorwiegend die bDMARDs zum Einsatz. Für die Therapie werden hauptsächlich TNF- α Blocker verwendet (Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab). Als eine weitere Klasse der bDMARDs werden IL-17 Pathway Inhibitoren eingesetzt (Secukinumab). (3). Laut den EULAR Rekommandationen wird eine Therapie mit bDMARDs empfohlen, wenn trotz eingeleiteter Therapie mit NSAR eine erhöhte Krankheitsaktivität besteht und die Therapie mit bDMARDs aus Sicht der Rheumatologin oder Rheumatologen, sowie in Zusammenarbeit mit dem Patienten/ der Patientin Sinn ergibt. Die Wirksamkeit der bDMARDs Therapie wird anhand von klinischen Parametern gemessen. Das C-reaktive Protein ist laut einer Studie von Rudwaleit et al. der beste Messwert für eine funktionierende Therapie. Als zweite Methode kann das MRT, zur

Überprüfung der Entzündung in den Sakroiliakal Gelenken, hinzugezogen werden. (83). Die Entscheidung, ob eine Therapie mit bDMARDs angebracht ist, setzt sich aus Parametern wie dem spezifischen Nebenwirkungsspektrum der einzelnen Medikamente, der Compliance des Patienten/ der Patientin und die Erfüllung der Einschlusskriterien laut EULAR zusammen. (75).

1.3.6.3 Steroide

Eine weitere Therapiemaßnahme für Ankylosierende Spondylitis war die systemische Gabe von Glucocorticoiden hochdosiert. Diese wird von der EULAR nicht mehr empfohlen, da die gewünschte Wirkung ausbleibt und die Nebenwirkungen bei einer Langzeitgabe von Cortison sehr eklatant sind. Gänzlich sind die Steroide jedoch nicht verschwunden. Bei peripheren Beschwerden, wie z.B. periphere Arthritis, kommen gezielte Glucocorticoid Injektionen zum Einsatz. (75)

2 Material und Methoden

2.1 Haupthypothese

Ziel dieser Arbeit ist es zu überprüfen, ob die Lungensonographie neben der Computertomographie als Untersuchungsinstrument bei axialer Spondyloarthritis Patientinnen und Patienten, speziell Morbus Bechterew Patientinnen und Patienten geeignet ist. Als Nebenhypothese wird weiters die Häufigkeit von Lungenveränderungen, die Lokalisation dieser und die Korrelation zum Raucherstatus und zur Einnahme von Medikamenten untersucht. Als Nullhypothese wird bei der Berechnung der Signifikanz des Auftretens von B-Linien im betroffenen Kollektiv die Annahme getroffen, dass es zu keinem vermehrten Auftreten von B-Linien bei Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis kommt. Im Besten Fall kann durch die durchgeführte Studie die Nullhypothese verworfen werden, was wiederum so viel Bedeutet, dass es durch die Erkrankung zu einem signifikanten, gehäuften Auftreten von B-Linien in der Lunge kommt.

2.2 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine prospektive, Fall-kontrollierte Studie, die aus einem heterogenen Kollektiv von 4 Patientinnen und 24 Patienten besteht. Der Durchführungszeitraum beträgt 24 Monate. Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmerinnen und Teilnehmer, im Bereich des Patientinnen und Patienten Kollektiv sind mit einer axialen Spondyloarthritis diagnostiziert worden. Im Kontroll- Kollektiv finden sich Patientinnen und Patienten, die nicht an einer axialen Spondyloarthritis erkrankt sind. Die Namen der Patientinnen und Patienten wurden wegen Datenschutz rechtlichen Gründen durch Zahlencodes ersetzt.

2.3 Datenerhebung

2.3.1 MEDOCS

Die Daten der Patientinnen und Patienten werden aus dem Dokumentation- und Kommunikationssystem des LKH Graz, dem MEDOCS, entnommen. Weiters wurden fehlende Informationen aus dem Archiv der Inneren Medizin, Abteilung Rheumatologie, ergänzt.

Die Einnahme von Medikamenten, speziell TNF- α Hemmer, wird in dieser Studie mitberücksichtigt. Eine Arbeit von Atzeni et al. beschreibt, dass der Verdacht besteht, dass TNF- α Hemmer zu Veränderungen in der Lunge führen können. (57) Neben der verschiedenen bDMARDs, ist auch die Dauer der Einnahme von entscheidender Rolle und wird bei der systematischen Datenerhebung berücksichtigt. Weiters wird der Raucherstatus der Patientinnen und Patienten ermittelt. Rauchen schädigt nachweislich die Lunge und wird in der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt. (84)

Die Marker für die Krankheitsaktivität (ASDAS, BASFI, BASDAI) werden aus den vorliegenden Befunden verwendet und werden bei der Auswertung berücksichtigt. Beobachtet wird hierbei die Korrelation zwischen Krankheitsaktivität und sichtbare Beteiligung der Lungen in der Sonographie.

2.3.2 Sonographie

Die Ultraschalluntersuchung wird mit einem Linearschallkopf durchgeführt, um die Pleuradicke zu messen und mit einem Abdomenschallkopf, um die B-Linien zu erfassen. Pro Lunge sind 9 Felder zur Messung vorgesehen. Posterior die Abschnitte apikal, medial und basal. Lateral und Anterior ebenfalls jeweils die Abschnitte apikal, medial und basal. Mit dem zweiten Lungenflügel ergeben sich 18 Messungen. Diese 18 Messungen werden jeweils mit dem Linear- und Abdomenschallkopf durchgeführt. Mit dem Abdomenschallkopf werden die B-Linien erfasst und mit dem Linearschallkopf die Pleuradicke. Dies ergibt insgesamt eine Anzahl von 32 Messungen pro Patientin oder Patient.

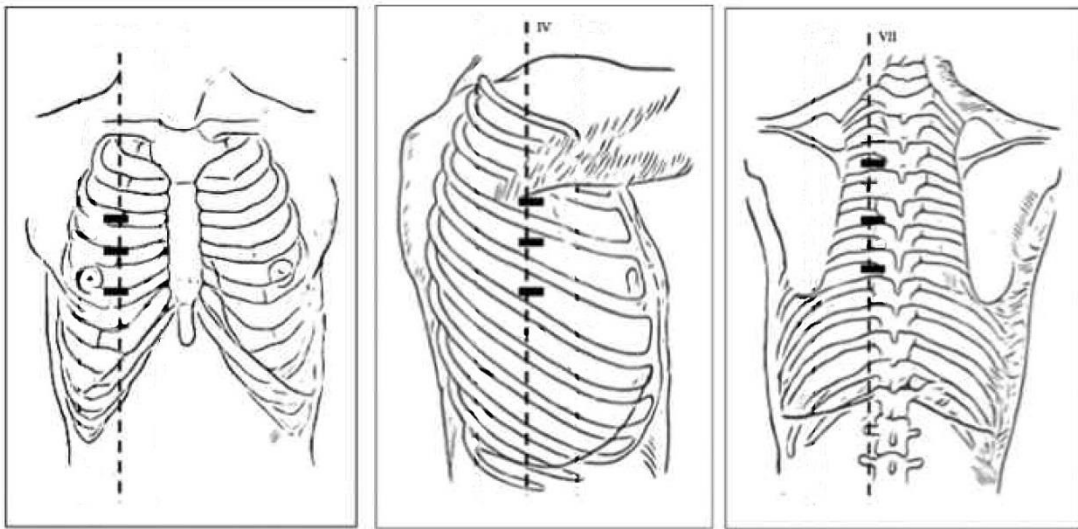


Abbildung 6 - Definierte Areale zur Durchführung des Lungenultraschalls

2.3.3 Statistik

Die Statistische Auswertungen erfolgten Großteiles über die Software Microsoft Office 365 EXCEL. Die linearen Zusammenhänge wurden mittels der Pearson Korrelation ermittelt. Die Berechnungen des p-Werts, der Aufschluss über die Signifikanz der ermittelten Ergebnisse gibt, wurde mittels t-Test Verfahren ermittelt.

3 Ergebnisse

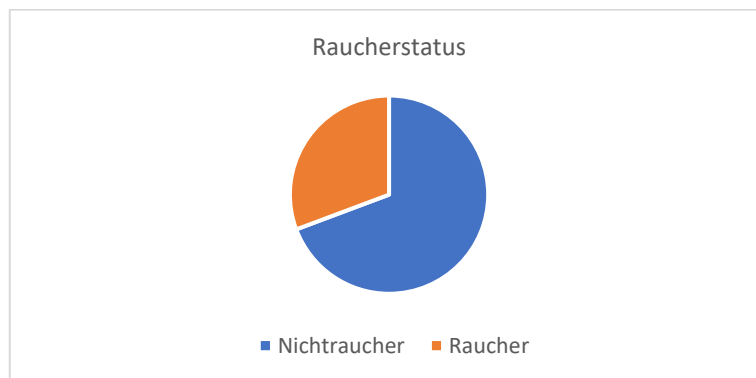
In die Studie wurden Anfangs 28 Patientinnen und Patienten ausgewählt. Einschlusskriterium war eine diagnostizierte Erkrankung an der axialen Spondyloarthritis. Untersucht wurde bei dieser Studie das Vorhandensein von B-Linien und die Dicke der Pleuralinie anhand einer Lungensonographie. Die Messpunkte wurden, wie in Kapitel 2 „Lungensonographie“ beschrieben abgenommen. Das Patientenkollektiv wurde in der Rheumatologischen Ambulanz des Landeskrankenhauses Graz ausgewählt. Alle Teilnehmer wurden über den Ablauf informiert und hatten die Einwilligung zur Verwendung der Daten unterschrieben. Das Patientinnen und Patienten Kollektiv setzte sich aus 24 Männern (85,7%) und 4 Frauen (14,3%) zusammen, wobei der Altersdurchschnitt 51,71 Jahre (niedrigste 27 Jahre; höchste 79 Jahre) beträgt. Von den ausgewählten Patientinnen und Patienten waren 8 Raucher (30,7%).

In der Kontrollgruppe wurden 30 Personen anhand der Lungensonographie untersucht. Einschlusskriterium für die Kontrollgruppe war, dass sie definitiv nicht an einer axialen Spondylarthritis erkrankt waren. Die 30 Personen setzen sich aus 20 Frauen (66,6%) und 10 Männern (33,3%) zusammen. Der Altersdurchschnitt in der Kontrollgruppe beträgt 51,87 Jahre (niedrigste 20 Jahre, älteste 79 Jahre).

3.1 B-Linien und Rauchen

Das Einatmen von inhalativen Noxen, speziell das Tabakrauchen, kann zu einer Erhöhung der B-Linien führen.

Laut Statistik Austria (Stand 2019) ist der Anteil in Österreich an Raucher und Raucherinnen zwischen 15 und 60 Jahren 24,6%. Hinsichtlich des Raucherstatus kann die Stichprobe als repräsentativ für die Gesamtpopulation angesehen werden.



Mit dieser Studie mituntersucht wurde der lineare Zusammenhang zwischen dem Raucherstatus (0= Nichtraucher/Raucherin, 1= Raucher/Raucherin). Wird der Mittelwert der B-Linien, hinsichtlich des Raucherstatus betrachtet, ist eine deutlich vermehrte Anzahl der B-Linien in Personen mit positiven Raucherstatus sichtbar (RaucherInnen im Durchschnitt 22,86 B-Linien; NichtraucherInnen im Durchschnitt 12,15 B-Linien)

Mittelwert B- Linien	
RaucherInnen (n=8)	22,86
NichtraucherInnen (n=20)	12,15

Tabelle 1 - B-Linien bei RaucherInnen und NichtraucherInnen

n (=28)	B-Linien	Raucherstatus
1	16	0
2	11	0
3	8	0
4	25	1
5	2	0
6	24	0
7	4	1
8	32	0
9	19	1
10	26	1
11	0	0
12	26	0
13	6	0
14	11	1
15	6	0
16	2	0
17	31	1
18	4	0
19	1	0
20	19	0
21	13	0
22	10	0
23	18	1
24	3	0
25	44	1
26	31	1
27	7	0
28	6	0
Korrelation		r=0,53

Tabelle 2 - Korrelation Rauchen und B-Linien

Der Korrelationstest nach Pearson ergab einen r -Wert von 0,53. Dies besagt, dass ein starker Zusammenhang zwischen dem Auftreten von B-Linien und dem positiven Raucherstatus bestehe.

3.2 Lokalisation

Auf Grund der bisherigen wissenschaftlichen Daten zur Lungenbeteiligung von axialen Spondyloarthritis, wurde angenommen, dass die häufigste Lokalisation von B-Linien im apikalen Bereich (Apikale Fibrose) der Lunge zu erwarten ist. Die Untersuchungen zeigten jedoch, dass es zu einem vermehrten Auftreten von B-Linien im basalen und medialen Bereich der Lunge kam. In den apikalen Abschnitten der Lunge wurden hingegen, verglichen mit den medialen und basalen Abschnitten, deutlich weniger B-Linien sichtbar. Bei 810, sonographisch untersuchten, Arealen wurden 127 B-Linien (15,68%) im anterioren Bereich sichtbar. 148 B-Linien lateral (18,27%) und 130 B-Linien (16,05%) posterior. Im apikalen Bereich der Lunge wurden 89 B-Linien (10,99%) und im medialen, so wie im basalen Bereich jeweils 158 B-Linien (19,51%), sichtbar.

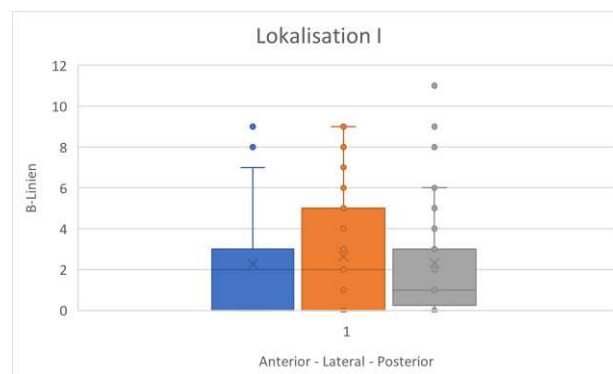


Abbildung 7: B-Linien Lokalisation I der gesamten Lunge im PatientInnen Kollektiv

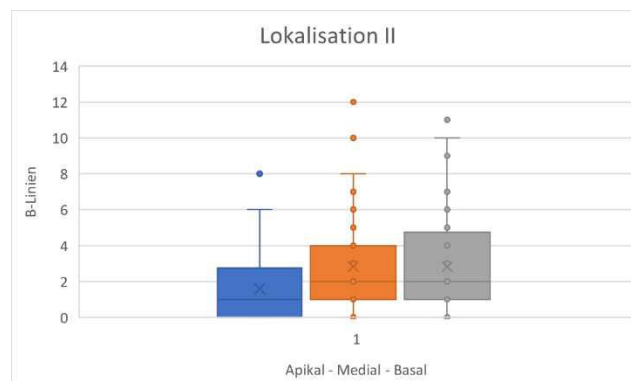


Abbildung 8: B-Linien Lokalisation II der gesamten Lunge im PatientInnen Kollektiv

Ebenfalls konnte kein signifikanter Unterschied der Verteilung zwischen linker und rechter Lunge festgestellt werden.

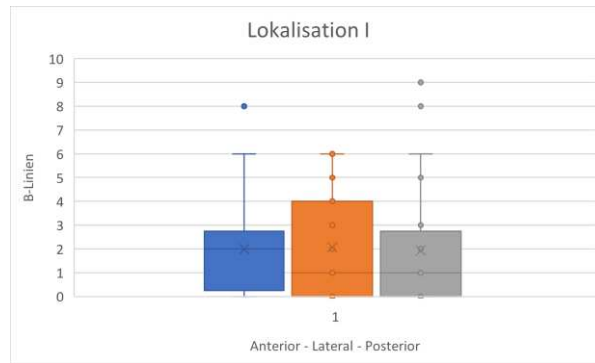


Abbildung 9: Lokalisation I Lunge links

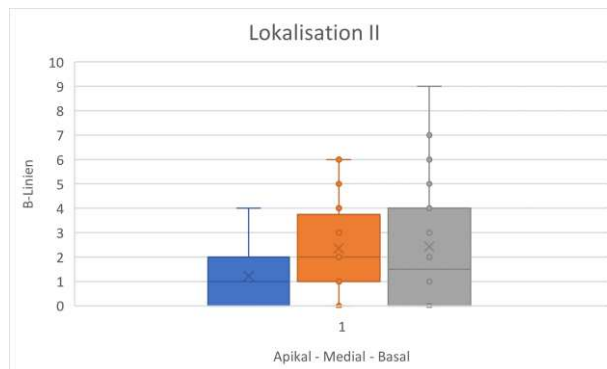


Abbildung 10: Lokalisation II Lunge links

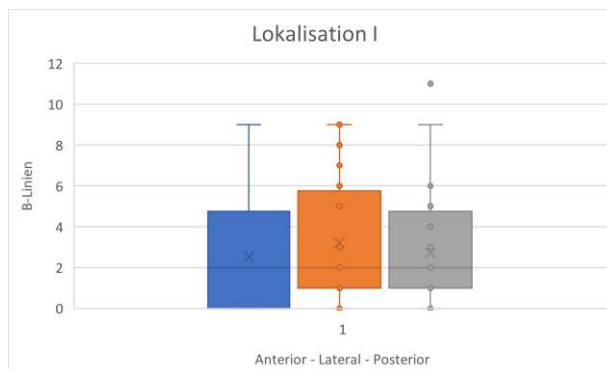


Abbildung 11: Lokalisation I Lunge rechts

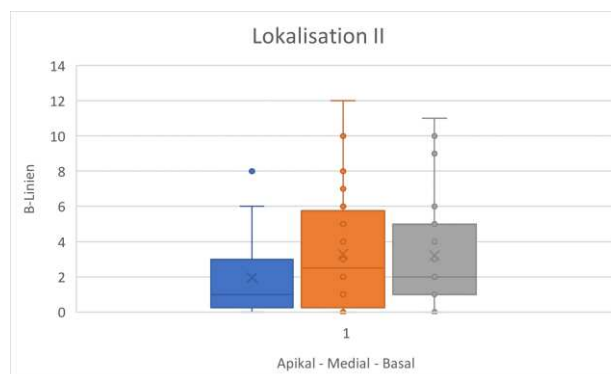


Abbildung 12: Lokalisation II Lunge rechts

Im Kontrollkollektiv hingegen wurde eine einheitliche Verteilung der B-Linien über die gesamte Lunge ersichtlich.

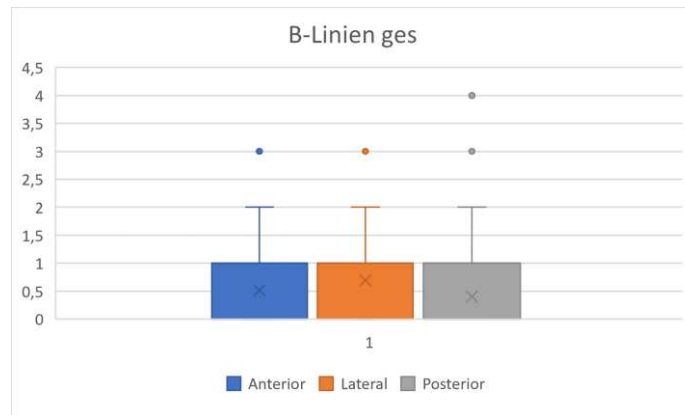


Abbildung 13: B-Linien gesamte Lunge im gesunden Kollektiv

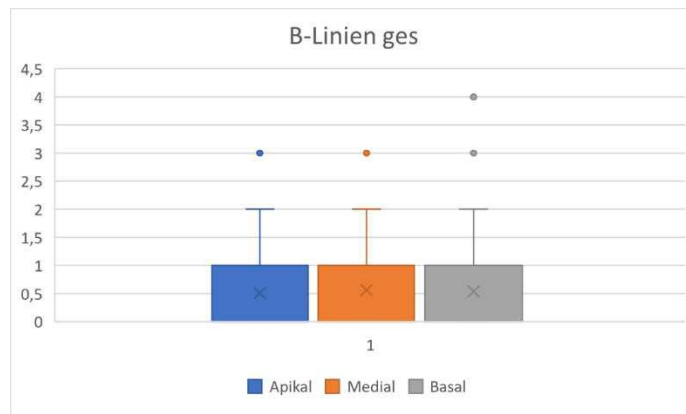


Abbildung 14: B-Linien gesamte Lunge im gesunden Kollektiv

3.3 B-Linien

Wie weiter oben bereits beschrieben wird der Cut-off Wert von B-Linien, bei der eine interstitielle Veränderung der Lunge, gleich einem Warrick- Score von ≥ 7 , mit 10 B-Linien pro Lunge angenommen. In den Patientinnen und Patienten Kollektiv ergibt sich eine Stichprobengröße von 28 Personen ($n=28$). In dieser Stichprobe liegt der Mittelwert an B-Linien bei 14,46 pro untersuchter Lunge und der Median bei 11,00 B-Linien pro untersuchter Lunge. In 57,10 % der Fälle war die Anzahl der B-Linien größer, als der im Vorfeld definierte Cut-off von 10 B-Linien. Im Kontroll Kollektiv bestand die Stichprobe aus 30 Personen ($n=30$). Der Mittelwert wurde bei 9,67 und der Median bei 9,00 B-Linien ermittelt. Hingegen zum Patientinnen und Patienten Kollektiv, lagen bei der Kontroll Gruppe nur 46,6 % über dem Cut-off von 10 B-Linien. Zur Berechnung des p-Wert wird die Nullhypothese angenommen, dass die Erkrankung keine Auswirkung auf die Anzahl der B-Linien hat. Bei den errechneten Daten ergibt sich ein p-Wert von 0,055 bei einem Cut-Off Wert von 10 B-Linien pro Lunge. Von einer starken Signifikanz wird ab einem p-Wert von $< 0,05$ ausgegangen. Somit kann durch die explorierten Daten die Nullhypothese nicht gänzlich verworfen werden.

Im gesunden Kollektiv ergab sich durch den t-Test ein p-Wert von 0,733.

	PatientInnen	Kontroll- Kollektiv
Stichprobengröße (=n)	28,00	30,00
>Cut-Off (10 B-Linien) in %	57,10	46,60
Mittelwert	14,46	9,67
Median	11,00	9,00
Alpha	0,1	0,1
Konfidenzintervall	3,62	1,59
p-Wert	0,055	0,733

Tabelle 3 - Statistische Auswertung B-Linien

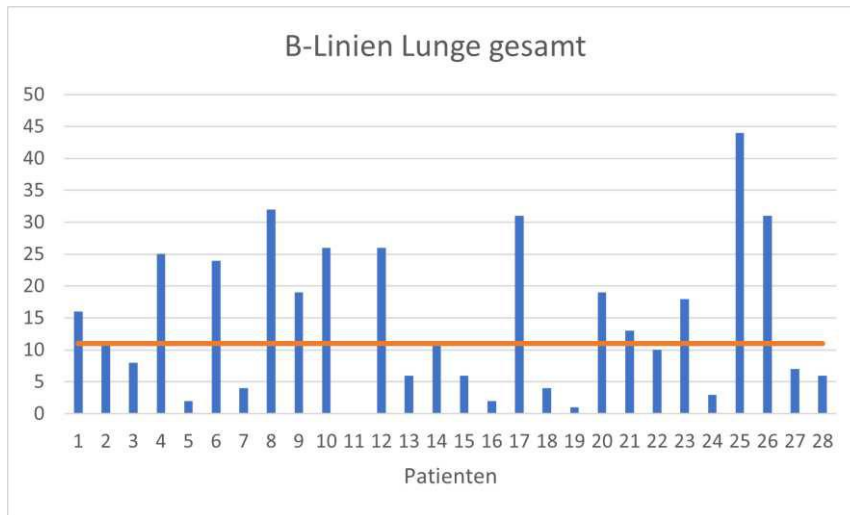


Abbildung 15: B-Linien Verteilung des PatientInnen Kollektivs mit Median

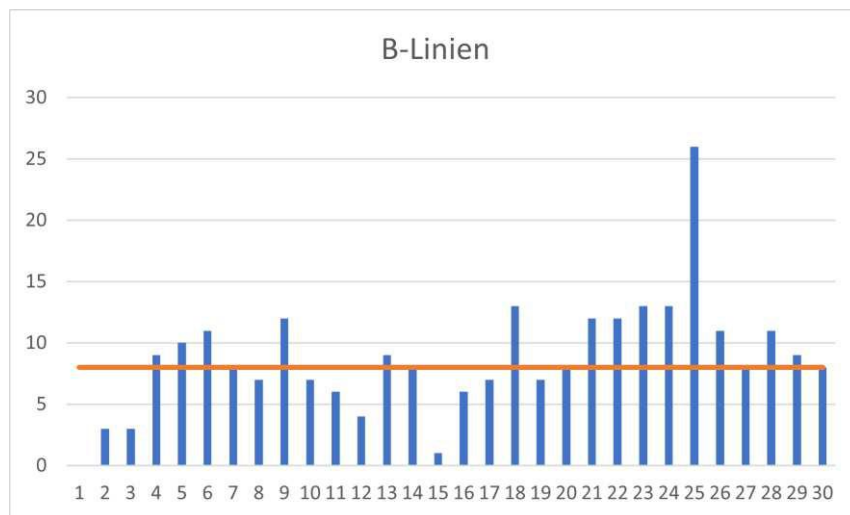


Abbildung 16: B-Linien Verteilung Kontroll- Kollektiv mit Median

3.4 TNF- Blocker und B-Linien

Bei der folgenden Tabelle wurde er Zusammenhang zwischen der Einnahme von TNF- α Blocker und dem Auftreten von B-Linien im Lungensultraschall untersucht. Die Dauer der TNF- α Therapie wurde in Monaten angegeben und die B-Linien beziehen sich auf die gesamte Lunge.

n(=28)	B-Linien gesamt	TNF Blocker (Monate)
1	16	175
2	11	64
3	8	189
4	25	95
5	2	0
6	24	54
7	4	0
8	32	4
9	19	54
10	26	52
11	0	0
12	26	53
13	6	120
14	11	204
15	6	180
16	2	0
17	31	68
18	4	63
19	1	2
20	19	132
21	13	24
22	10	60
23	18	48
24	3	0
25	44	13
26	31	0
27	7	36
28	6	0
	r=	-0,018

Tabelle 4 - Korrelation B-Linien und TNF Blocker

Wichtig dabei ist, ob ein linearer Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern besteht. Durch die Pearson Korrelation konnte ein r-Wert von -0,018 nachgewiesen werden. Dieser bedeutet, dass kein linearer Zusammenhang zwischen der Einnahme von TNF- α Blocker und des Vorhandenseins von B-Linien besteht.

3.5 B-Linien und Krankheitsaktivität

In der folgenden Untersuchung wurde der Zusammenhang zwischen dem BASDAI Score, einen Marker für die Krankheitsaktivität bei axialer Spondyloarthritis und der Summe der B-Linien beleuchtet. Bei 5 Patientinnen und Patienten wurde waren keine Daten für den BASDAI Score verfügbar.

n(=23)	Summe B-Linien	BASDAI
1	16	4,15
2	11	5,43
3	8	1,43
4	25	2,25
5	2	---
6	24	3,28
7	4	3,05
8	32	---
9	19	6
10	26	4,65
11	0	---
12	26	4,25
13	6	2,05
14	11	3,05
15	6	1
16	2	---
17	31	4,3
18	4	3,73
19	1	---
20	19	2,68
21	13	3,95
22	10	1,75
23	18	1,75
24	3	0,4
25	44	2,43
26	31	2,25
27	7	3,73
28	6	2,43
		r=0,24

Tabelle 5 - Korrelation B-Linien und Krankheitsaktivität

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ergab einen r-Wert von 0,24. Dieser Wert beschreibt eine milde lineare Abhängigkeit zwischen der Krankheitsaktivität und der Summer der B-Linien über der gesamten Lunge

3.6 Pleura Linie

Die Pleura wird eingeteilt in eine Pleura visceralis (Lungenfell), welche die Lunge umgibt und die Pleura parietalis (Rippenfell), welche die Thoraxwand auskleidet. Inmitten dieser zwei Schichten befindet sich der Pleuraspalt. Verschiedene Erkrankungen, wie mykobakterielle Infektionen, Lungenkrebs oder Interstitielle Pneumonien können in weitere

n (=28)	Mittelwert (mm)
1	1,05
2	1,03
3	0,94
4	1,26
5	1,54
6	1,20
7	0,95
8	1,05
9	10,78
10	0,40
11	0,89
12	1,41
13	0,87
14	1,05
15	1,31
16	15,17
17	1,08
18	1,47
19	0,91
20	1,36
21	0,84
22	1,05
23	1,28
24	0,88
25	0,81
26	0,91
27	1,03
28	1,04

Folge zu einer Verdickung der Pleura führen. Diese lässt sich radiographisch darstellen. (29) Durch die Ultraschalluntersuchung lässt sich die Pleuradicke nicht direkt, sondern nur anhand der, sonographisch sichtbaren, Pleuralinie messen. Diese entsteht durch die unterschiedliche Dichte der luftgefüllten Alveolen und der viszeralen Pleura und erscheint als echoreiche, horizontale Linie am Bildschirm. Definitionsgemäß beträgt die Pleuradicke (inklusive Pleuralspalt) 0,2 – 0,44mm. Von einer pathologisch verdickten Pleura wird ab einer Verbreiterung von 5mm gesprochen. (85)

Tabelle 6 - Mittelwert Pleuralinie

Von den erfassten 28 Patientinnen und Patienten ergaben sich bei 26 Personen (92,8%) eine Pleuradicke unter 5mm. Bei 2 Personen (7,2%) wurde eine Verbreiterung über die 5mm hinaus festgestellt. Die Verteilung tritt gleichmäßig über die gesamte Lunge auf.

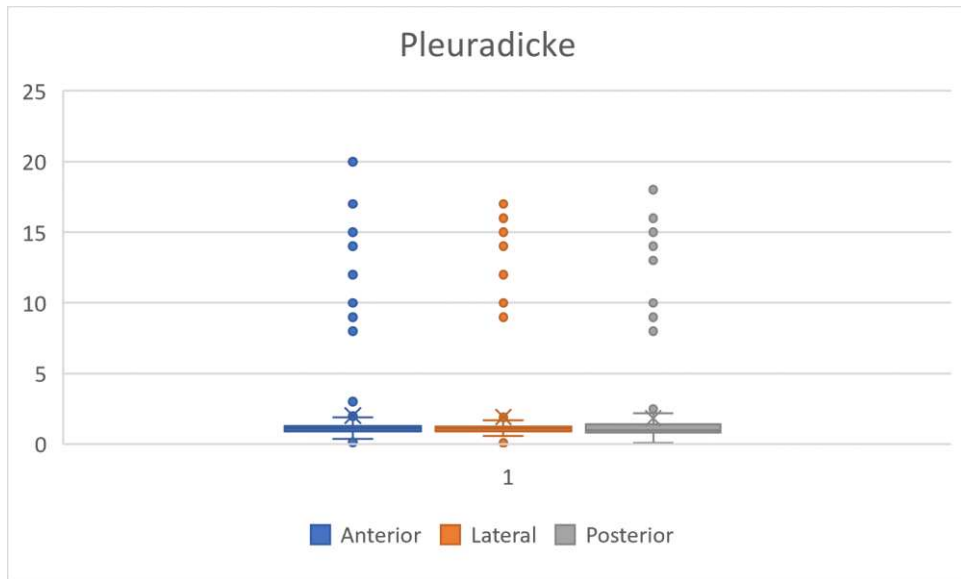


Abbildung 17 Patienten Lokalisation I

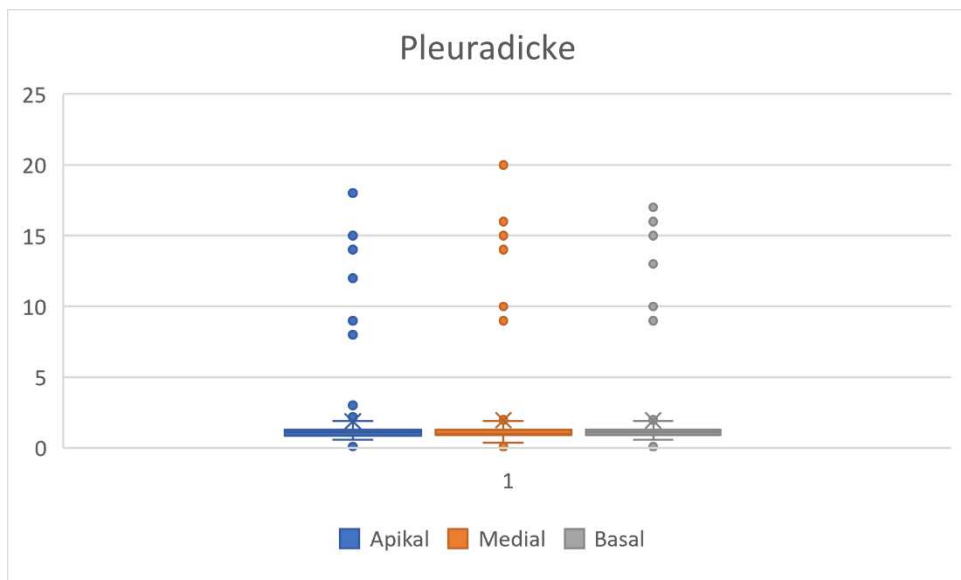


Abbildung 18 Patienten Lokalisation II

4 Diskussion

Bei der axialen Spondyloarthritis kommt es, laut neuesten Studien, zu vermehrter Beteiligung der Lunge als bis zuvor angenommen. Zumeist werden die apikale Fibrose als, einzig beachtenswerte Lungenbeteiligung, bei der als Ursprung die verminderte Thoraxbeweglichkeit angenommen wird, erwähnt. In dieser durchgeführten Studie lässt sich die, primär in der Literatur beschriebene, apikale Fibrose nicht deutlich erkennen. Die B-Linien treten, vergleichsweise häufiger in den basalen und medialen Abschnitten der Lunge auf. Bei der Anzahl der B-Linien liegt in der untersuchten Gruppe, welche an einer axialen Spondyloarthritis erkrankt ist, ein deutlich höherer Wert (Mittelwert= 14,46 B-Linien) als im Vergleich zum gesunden Kollektiv (Mittelwert = 9,67 B-Linien) vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Erhöhung der B-Linien in einem Zusammenhang mit der Erkrankung und weiter mit einer Beteiligung der Lunge liegen ($p=0,055$). Ein weiterer Diskussionspunkt ist die Korrelation zwischen Krankheitsaktivität (BASDAI) und dem Auftreten von B-Linien. Es zeigt sich, zumindest eine milde, lineare Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und dem Auftreten von B-Linien ($r=0,24$).

Bei der Untersuchung der Pleuradicke konnte keine signifikante Verbreiterung der Pleura nachgewiesen werden. 98% der untersuchten Personen wiesen eine Pleuralinie unter 5mm auf, welche als Grenzwert für eine mögliche, pathologische Betrachtung dient.

Rauchen schädigt nachweislich der Lunge. Somit ist es wenig überraschend, dass sich im Kollektiv der Raucherinnen und Raucher vergleichsweise mehr B-Linien (Mittelwert= 22,86 B-Linien) als bei den Nichtraucherinnen und Nichtrauchern (Mittelwert= 12,15 B-Linien) finden.

4.1 Limitationen

Diese Arbeit stellt eine Voruntersuchung zu einer darauffolgenden Studie dar. In dieser Arbeit wurde alleinig die Lungenultraschalluntersuchung im Vergleich zum gesunden Kollektiv untersucht. Dies allein reicht zu einer adäquaten Beurteilung der Resultate nur bedingt aus. Im Fortführen dieser Arbeit werden ein HRCT und einen Lungenfunktionstestung durchgeführt, um die Beteiligungen in der Lunge durch die Voruntersuchung bestätigen zu können. In dieser Arbeit wird die Lungenbeteiligung alleinig anhand des Cut-offs von 10 B-Linien pro Patienten getroffen. (59) Ebenfalls erfordert die

Untersuchung eine oder einen erfahrene Untersucherin oder Untersucher, die oder der die Ergebnisse sinnvoll zu interpretieren und verwenden weiß.

4.2 Conclusio

Durch neue Erkenntnisse wird angenommen, dass sich bei der axialen Spondyloarthritis, ebenso wie bei Systemischer Sklerose oder Rheumatoider Arthritis im Verlauf interstitielle Lungenerkrankungen ausbilden. Der Verlauf dieserILDs wird im klinischen Bereich mit bildgebenden Verfahren, einem HRCT und einer Lungenfunktionsüberprüfung mit Messung der forcierten Vitalkapazität (FVC) und der Diffusionskapazität (DLCO) überprüft. Zur Darstellung des Verlaufs der Lungenbeteiligung sind diese Untersuchungen in regelmäßigen Abständen notwendig, welche wiederum zu einer erhöhten Strahlenbelastung der Patientinnen und Patienten führt. An diesen Punkt könnte die Diagnostik mittels Lungensultraschall einsetzen. Diese Methode könnte den Verlauf der interstitiellen Lungenerkrankungen einfach und ohne Strahlenbelastung erfassen.

Auf jeden Fall sollte diese Methode in Zukunft weiterverfolgt werden. Möglicherweise stellt sie auch bei Patienten mit Risikofaktoren ein sinnvolles diagnostisches Tool in der täglichen Praxis dar. Die schnelle Handhabung und keine Strahlbelastung sind Aspekte, die eine Anwendung auf jeden Fall rechtfertigen würden. Zusätzlich soll auch noch gesagt werden, dass die Lungensultraschall Untersuchung bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis zurzeit noch wenig mit prospektiven Studien belegt ist. Dies sollte sich in naher Zukunft ändern, da ich der Meinung bin, dass der Ultraschall in jeglichen Spaten der Medizin viel mehr Aufmerksamkeit erhalten wird und die Ausbildung und Handhabung, beziehungsweise Interpretation von Untersuchungsergebnissen unerlässlich werden wird.

Literaturverzeichnis

1. Garg N, van den Bosch F, Deodhar A. The concept of spondyloarthritis: Where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Oktober 2014;28(5):663–72.
2. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet*. Juli 2017;390(10089):73–84.
3. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, u. a. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res*. Dezember 2019;7(1):22.
4. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MHS, Marques-Neto JF, Samara AM. Undifferentiated Spondyloarthropathies: A 2-Year Follow-up Study. *Clin Rheumatol*. Mai 2001;20(3):201–6.
5. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LTL, Samara AM, Bértolo MB. Undifferentiated Spondyloarthritis: A Longterm Followup. *J Rheumatol*. Juni 2010;37(6):1195–9.
6. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, u. a. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1. August 2011;70(8):1369–74.
7. Gong Y, Zheng N, Chen S-B, Xiao Z-Y, Wu M-Y, Liu Y, u. a. Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis. *Arthritis Rheum*. Mai 2012;64(5):1399–406.
8. Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients – baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. Dezember 2015;17(1):378.
9. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, u. a. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: ACR/SAA/Spartan Treatment Recommendations in as. *Arthritis Rheumatol*. Februar 2016;68(2):282–98.
10. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RG. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis*. Januar 2013;72(1):23–8.
11. Atzeni F, Gerardi MC, Barilaro G, Masala IF, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2. Januar 2018;14(1):69–82.
12. Kelly C, Iqbal K, Iman-Gutierrez L, Evans P, Manchegowda K. Lung involvement in inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Oktober 2016;30(5):870–88.

13. Krause A, Rubbert-Roth A. Lungenbeteiligung bei rheumatoider Arthritis. *Z Für Rheumatol.* April 2019;78(3):228–35.
14. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. März 2020;201(6):650–60.
15. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* März 2020;8(3):304–20.
16. Shriki J. Ultrasound physics. *Crit Care Clin.* Januar 2014;30(1):1–24, v.
17. Fornell Pérez R. Focused assessment with sonography for trauma (FAST) versus multidetector computed tomography in hemodynamically unstable emergency patients. *Radiologia.* Dezember 2017;59(6):531–4.
18. Volpicelli G. Lung sonography. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* Januar 2013;32(1):165–71.
19. Hwang TS, Yoon YM, Jung DI, Yeon SC, Lee HC. Usefulness of transthoracic lung ultrasound for the diagnosis of mild pneumothorax. *J Vet Sci.* 30. September 2018;19(5):660–6.
20. Buda N, Piskunowicz M, Porzezińska M, Kosiak W, Zdrojewski Z. Lung Ultrasonography in the Evaluation of Interstitial Lung Disease in Systemic Connective Tissue Diseases: Criteria and Severity of Pulmonary Fibrosis – Analysis of 52 Patients. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound.* 29. Dezember 2015;37(04):379–85.
21. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol.* Oktober 1991;18(10):1520–8.
22. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Filippucci E, Grassi W, Salaffi F. Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: Cut-off point definition for the presence of significant pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore).* Mai 2018;97(18):e0566.
23. Man MA, Dantes E, Domokos Hancu B, Bondor CI, Ruscovan A, Parau A, u. a. Correlation between Transthoracic Lung Ultrasound Score and HRCT Features in Patients with Interstitial Lung Diseases. *J Clin Med.* 11. August 2019;8(8):1199.
24. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Scheidl S, Tripolt NJ, Lutfi A, Yazdani-Biuki B, u. a. Ultrasound screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* April 2014;32(2):199–203.
25. Moazedi-Fuerst FC, Zechner PM, Tripolt NJ, Kielhauser SM, Brickmann K, Scheidl S, u. a. Pulmonary echography in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* November 2012;31(11):1621–5.
26. Lichtenstein DA, Mezière GA, Lagoueyte J-F, Biderman P, Goldstein I, Gepner A. A-Lines and B-Lines. *Chest.* Oktober 2009;136(4):1014–20.

27. Breitzkreutz R, Haunhorst S, Sinnathurai S. Lunge: Stauung/B-Liniendiagnostik und Pneumothorax als Alternative oder Ergänzung zum konventionellen Röntgen? *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr.* 22. April 2014;186(S 01):s-0034-1373251.
28. Tardella M, Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Ariani A, Bertolazzi C, u. a. Ultrasound in the Assessment of Pulmonary Fibrosis in Connective Tissue Disorders: Correlation with High-Resolution Computed Tomography. *J Rheumatol.* August 2012;39(8):1641–7.
29. Saito A, Hakamata Y, Yamada Y, Sunohara M, Tarui M, Murano Y, u. a. Pleural thickening on screening chest X-rays: a single institutional study. *Respir Res.* Dezember 2019;20(1):138.
30. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* Januar 2015;74(1):65–73.
31. Yasin Y, Perumpillichira J, Dyer RB. Classics in abdominal imaging: the bamboo spine. *Abdom Radiol.* Oktober 2016;41(10):2078–9.
32. Smith JA. Update on Ankylosing Spondylitis: Current Concepts in Pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep.* Januar 2015;15(1):489.
33. Kanathur N, Lee-Chiong T. Pulmonary Manifestations of Ankylosing Spondylitis. *Clin Chest Med.* September 2010;31(3):547–54.
34. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 Subtypes Currently Known. *Curr Rheumatol Rep.* Oktober 2013;15(10):362.
35. Dashti N, Mahmoudi M, Aslani S, Jamshidi A. HLA-B*27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Gene.* September 2018;670:15–21.
36. Grimholt U, Tsukamoto K, Hashimoto K, Dijkstra JM. Discovery of a Novel MHC Class I Lineage in Teleost Fish which Shows Unprecedented Levels of Ectodomain Deterioration while Possessing an Impressive Cytoplasmic Tail Motif. *Cells.* 9. September 2019;8(9):1056.
37. Chen B, Li J, He C, Li D, Tong W, Zou Y, u. a. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Mol Med Rep.* März 2017;15(4):1943–51.
38. Akram A, Lin A, Gracey E, Streutker CJ, Inman RD. HLA-B27, but Not HLA-B7, Immunodominance to Influenza Is ERAP Dependent. *J Immunol.* 15. Juni 2014;192(12):5520–8.
39. Jiang Y, Ren Y, Zhou D, Xu Y. Associations between ERAP1 polymorphisms and susceptibility to ankylosing spondylitis: A meta-analysis of East Asian Population. *Medicine (Baltimore).* November 2018;97(47):e13263.

40. Bianchi E, Rogge L. The IL-23/IL-17 pathway in human chronic inflammatory diseases—new insight from genetics and targeted therapies. *Genes Immun.* Mai 2019;20(5):415–25.
41. Lubberts E. The IL-23–IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* Juli 2015;11(7):415–29.
42. Yang L, Wang L, Wang X, Xian C, Lu H. A Possible Role of Intestinal Microbiota in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Int J Mol Sci.* 17. Dezember 2016;17(12):2126.
43. Lubberts E, Joosten LAB, van de Loo FAJ, Schwarzenberger P, Kolls J, van den Berg WB. Overexpression of IL-17 in the knee joint of collagen type II immunized mice promotes collagen arthritis and aggravates joint destruction. *Inflamm Res.* Februar 2002;51(2):102–4.
44. Watad A, Bridgwood C, Russell T, Marzo-Ortega H, Cuthbert R, McGonagle D. The Early Phases of Ankylosing Spondylitis: Emerging Insights From Clinical and Basic Science. *Front Immunol.* 16. November 2018;9:2668.
45. Smith JA, Colbert RA. Review: The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis in Spondyloarthritis Pathogenesis: Th17 and Beyond: IL-23/IL-17 Axis in SpA. *Arthritis Rheumatol.* Februar 2014;66(2):231–41.
46. Babaie F, Hasankhani M, Mohammadi H, Safarzadeh E, Rezaieanesh A, Salimi R, u. a. The role of gut microbiota and IL-23/IL-17 pathway in ankylosing spondylitis immunopathogenesis: New insights and updates. *Immunol Lett.* April 2018;196:52–62.
47. Fielder M, Pirt SJ, Tarpey I, Wilson C, Cunningham P, Ettelaie C, u. a. Molecular mimicry and ankylosing spondylitis: possible role of a novel sequence in pullulanase of *Klebsiella pneumoniae*. *FEBS Lett.* 7. August 1995;369(2–3):243–8.
48. Schwimmbeck PL, Yu DT, Oldstone MB. Autoantibodies to HLA B27 in the sera of HLA B27 patients with ankylosing spondylitis and Reiter’s syndrome. Molecular mimicry with *Klebsiella pneumoniae* as potential mechanism of autoimmune disease. *J Exp Med.* 1. Juli 1987;166(1):173–81.
49. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, u. a. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med.* 1. Dezember 1994;180(6):2359–64.
50. Deodhar A, Reveille JD, van den Bosch F, Braun J, Burgos-Vargas R, Caplan L, u. a. The Concept of Axial Spondyloarthritis: Joint Statement of the Spondyloarthritis Research and Treatment Network and the Assessment of SpondyloArthritis international Society in Response to the US Food and Drug Administration’s Comments and Concerns: Spartan and ASAS Consensus Statement on Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* Oktober 2014;66(10):2649–56.
51. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, u. a. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 1. Juni 2009;68(6):784–8.

52. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, u. a. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 1. Juni 2009;68(6):770–6.
53. Barnett R, Ingram T, Sengupta R. Axial spondyloarthritis 10 years on: still looking for the lost tribe. *Rheumatology.* 1. Oktober 2020;59(Supplement_4):iv25–37.
54. Danve A. Thoracic Manifestations of Ankylosing Spondylitis, Inflammatory Bowel Disease, and Relapsing Polychondritis. *Clin Chest Med.* September 2019;40(3):599–608.
55. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Bozkanat E, Kilac H, Dursun H. The Pulmonary Involvement in Rheumatic Diseases: Pulmonary Effects of Ankylosing Spondylitis and Its Impact on Functionality and Quality of Life. *Tohoku J Exp Med.* 2007;212(4):423–30.
56. Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis.* März 1979;119(3):471–503.
57. Atzeni F, Grillo E, Masala IF, Sarzi-Puttini P, Jones GT. Do Anti-TNF Blockers Increase the Risk of Lung Involvement in Patients with Ankylosing Spondylitis or Psoriatic Arthritis? A Systematic Review. *Isr Med Assoc J IMAJ.* April 2016;18(3–4):154–5.
58. Rumancik WM, Firooznia H, Davis MS, Leitman BS, Golimbu C, Rafii M, u. a. Fibrobullous disease of the upper lobes: an extraskeletal manifestation of ankylosing spondylitis. *J Comput Tomogr.* Juli 1984;8(3):225–9.
59. Atzeni F, Boiardi L, Salli S, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Lung involvement and drug-induced lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* Juli 2013;9(7):649–57.
60. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol.* 1. Juli 2010;161(1):1–9.
61. Momeni M, Taylor N, Tehrani M. Cardiopulmonary Manifestations of Ankylosing Spondylitis. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:1–6.
62. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing Spondylitis and Aortic Regurgitation: Description of the Characteristic Cardiovascular Lesion From Study of Eight Necropsy Patients. *Circulation.* November 1973;48(5):1014–27.
63. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol.* November 1998;32(5):1397–404.
64. Dik V, Peters M, Dijkmans P, Van der Weijden M, De Vries M, Dijkmans B, u. a. The relationship between disease-related characteristics and conduction disturbances in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* Januar 2010;39(1):38–41.

65. Orlando A, Renna S, Perricone G, Cottone M. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol.* 28. Mai 2009;15(20):2443–8.
66. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet Lond Engl.* 12. Mai 2007;369(9573):1627–40.
67. Nikiphorou E, Ramiro S, van der Heijde D, Norton S, Moltó A, Dougados M, u. a. Association of Comorbidities in Spondyloarthritis With Poor Function, Work Disability, and Quality of Life: Results From the Assessment of SpondyloArthritis International Society Comorbidities in Spondyloarthritis Study. *Arthritis Care Res.* August 2018;70(8):1257–62.
68. Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, Marschall U, Haibel H, Sieper J, u. a. The prevalence and impact of comorbidities on patients with axial spondyloarthritis: results from a nationwide population-based study. *Arthritis Res Ther.* Dezember 2020;22(1):210.
69. Krohn M, Braum LS, Sieper J, Song I-H, Weiß A, Callhoff J, u. a. Erosions and Fatty Lesions of Sacroiliac Joints in Patients with Axial Spondyloarthritis: Evaluation of Different MRI Techniques and Two Scoring Methods. *J Rheumatol.* März 2014;41(3):473–80.
70. Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, Spiller I, Song I-H, Rudwaleit M, u. a. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis.* Dezember 2012;71(12):1998–2001.
71. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song I-H, Avouac J, Collantes E, Hamuryudan V, u. a. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology.* März 2008;47(3):355–61.
72. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Sp. *Arthritis Care Res.* November 2011;63(S11):S47–58.
73. Sellas i Fernandez A, Juanola Roura X, Alonso Ruiz A, Rosas J, Medina Luezas J, Collantes Estevez E, u. a. Clinical utility of the ASDAS index in comparison with BASDAI in patients with ankylosing spondylitis (Axis Study). *Rheumatol Int.* November 2017;37(11):1817–23.
74. Swinnen TW, Milosevic M, Van Huffel S, Dankaerts W, Westhovens R, de Vlam K. Instrumented BASFI (iBASFI) Shows Promising Reliability and Validity in the Assessment of Activity Limitations in Axial Spondyloarthritis. *J Rheumatol.* August 2016;43(8):1532–40.
75. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, u. a. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* Juni 2017;76(6):978–91.

76. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, u. a. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* August 2014;73(8):1455–61.
77. Sudre A, Figueredo IT, Lukas C, Combe B, Morel J. On the impact of a dedicated educational program for ankylosing spondylitis: Effect on patient satisfaction, disease knowledge and spinal mobility, a pilot study. *Joint Bone Spine.* Januar 2012;79(1):99–100.
78. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, u. a. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* Mai 2012;64(5):1388–98.
79. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, u. a. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* Januar 2014;73(1):101–7.
80. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. *Ann Intern Med.* 15. September 2015;163(6):409.
81. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci.* 27. Januar 2014;16(5):821.
82. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs: Table 1. *Ann Rheum Dis.* Januar 2014;73(1):3–5.
83. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 30. November 2007;67(9):1276–81.
84. Vij N, Chandramani-Shivalingappa P, Van Westphal C, Hole R, Bodas M. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis. *Am J Physiol-Cell Physiol.* 1. Januar 2018;314(1):C73–87.
85. Sureka B, Thukral BB, Mittal MK, Mittal A, Sinha M. Radiological review of pleural tumors. *Indian J Radiol Imaging.* Oktober 2013;23(04):313–20.

