

Bedeutung des Ankylosing Spondylitis Disease Activity

Score (ASDAS) für die Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Morbus Bechterew

Eine Validierung des ASDAS anhand eines lokalen Patientenkollektivs

Andreas Haidmayer

0311108

DIPLOMARBEIT

eingereicht an der

Medizinischen Universität Graz

An der Klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie
der Universitätsklinik für Innere Medizin

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Humanmedizin (Dr.med.)

Februar 2012

Betreuung durch Univ.-Prof. Dr. Winfried Graninger und Priv.-Doz. Dr. Josef Hermann

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer Priv.-Doz. Dr. Josef Hermann bedanken, der mich in die Welt der wissenschaftlichen Arbeit eingeführt und jederzeit ein offenes Ohr für meine Fragen hat. Für diese fachliche und menschliche Wegbegleitung gebührt ihm mein herzlichster Dank.

Auch bei Univ.-Prof. Dr. Winfried Graninger möchte ich mich für die Anmerkungen und Hilfeleistungen, sowohl was die Diplomarbeit als auch die Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie anbelangt, bedanken.

Die Radiologen OA DR. Felix Thimary und OA Dr. Christopher Spreizer haben sich durch ihren aufopferungsvollen Einsatz, in ihrer Freizeit die Nativröntgenbilder für meine Studie auszuwerten, meinen größten Dank und Respekt erworben.

Beim Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation möchte ich mich ebenfalls für die statistischen Hilfestellungen bei der Bewältigung meiner Diplomarbeit bedanken.

Ein riesengroßes Dankeschön geht auch an meine Eltern, die mir nicht nur finanziell mein Studium erst ermöglicht, sondern mich auch in vielen Situationen unterstützt haben und stets interessiert an meiner Diplomarbeit waren. Ich möchte mich auch bei meiner Tante und Cousine bedanken, die mir mit der Korrektur des englischen Abstracts behilflich waren.

Der letzte und dennoch wichtigste Dank geht an meine Frau Amiene, die mir in jeder Lage zur Seite stand und steht und die mir unglaublich viel Kraft während dieser Arbeit gab und ebenfalls mit Lob, Kritik und Anmerkungen nicht sparte. Auch dass sie sich tapfer durch die Arbeit gekämpft hat und den einen oder anderen Fehler behalten durfte.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	2
Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung	4
Abstract	6
1 Einleitung	8
1.1 Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew, Spondylitis ankylosans)	8
1.1.1 Definiton.....	8
1.1.2 Epidemiologie	9
1.1.3 Immunologie/Pathogenese	10
1.1.4 Veränderungen am Achsenskeletts	12
1.1.5 Enthesitis	14
1.1.6 Periphere Gelenkbeteiligung	15
1.1.7 Viszerale Manifestationen.....	17
1.1.8 Klinische Untersuchung und Diagnostik.....	21
1.1.9 Therapie.....	29
1.2 Messung der Krankheitsaktivität	33
1.2.1 Der Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI).....	33
1.2.2 Der Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS).....	35
1.2.3 Bedeutung der Krankheitsaktivitätsmessung	36
1.2.4 Der modifizierte Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS).....	37
2 Studie zur Evaluation der Wertigkeit der vier Formen des ASDAS für die Beurteilung der Krankheitsaktivität der AS	40
2.1 Ziel der Studie	40
2.1.1 Hypothesen.....	41
2.2 Methode	42
2.2.1 Stichprobe und Versuchsablauf.....	42
2.2.2 Einschlusskriterien	43
2.2.3 Ausschlusskriterien	43
2.3 Versuchsparameter	44
3 Ergebnisse	45
3.1.1 Korrelation von ASDAS und Einzelparametern mit den mSASSS	48
3.1.2 Zusammenhang zwischen den Aktivitätsscores ASDAS und BASDAI und weiteren Einzelparameter der Entzündungsaktivität.....	55
4 Diskussion	57
5 Literaturverzeichnis.....	62

Zusammenfassung

Die ankylosierende Spondylitis ist eine schmerzhafte, entzündliche Wirbelsäulenerkrankung. Nachdem zur Schmerzbehandlung mit den sogenannten Biologika effektive, aber teure Medikamente existieren, ist eine exakte Erfassung der Krankheitsaktivität zur Therapiesteuerung notwendig. Daher wurde im Jahr 2008 der Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) von einer Gruppe internationaler Experten auf dem Gebiet der Ankylosierenden Spondylitis entwickelt. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) verwendet, der die Krankheitsaktivität nach den subjektiven Angaben des Patienten bestimmt.

Der Vorteil des neuen Scores zur Messung der Krankheitsaktivität im Gegensatz zum bisher gebräuchlichen BASDAI ist, dass sowohl patientenorientierte, als auch klinische und Laborparameter enthalten sind. Die Relevanz der klinischen und Laborparameter wurde in einem dreistufigen Delphi-Verfahren auf Basis der Daten zweier internationalen Kohorten beschlossen. Dabei wurden schrittweise die Anzahl der verwendeten Krankheitsaktivitätsparameter reduziert. Am Ende des Verfahrens blieben die Parameter Rückenschmerz, Dauer der Morgensteifigkeit, globale Beurteilung durch den Arzt, Anzahl der geschwollenen/druckschmerzhaften Gelenke, Müdigkeit, C-reaktives Protein und Blutsenkung übrig, die in verschiedener Zusammensetzung und mit unterschiedlichen Gewichtungsfaktoren versehen, in vier Formeln wiedergegeben werden. Abgesehen von der Entwicklung dieses Scores gibt es allerdings in der Literatur keine weiteren Studien, die sich der Überprüfung des ASDAS und seiner Vorteile gegenüber dem BASDAI widmen.

Es stellt sich nun die Frage, ob tatsächlich der ASDAS den BASDAI in der Praxis ersetzen sollte. Ich habe in der vorliegenden Diplomarbeit versucht, die Validität des ASDAS anhand eines steirischen Patientenkollektivs mittels verschiedener Krankheitsaktivitätsparameter

sowie radiologischer Befunde zu überprüfen. Für diese Diplomarbeit setzte ich mir zwei Hauptziele: Zum einen soll der Zusammenhang des ASDAS mit dem bisherigen Krankheitsaktivitätsindex BASDAI und verschiedener Einzelparametern überprüft werden. Der zweite Ansatz, der bisher in der Literatur noch überhaupt nicht untersucht wurde, ist die Wertigkeit des ASDAS zur Vorhersage der Auswirkung der Krankheitsaktivität auf die morphologische Progression, gemessen durch Nativröntgenbefunde der Wirbelsäule. Darüber hinaus soll in dieser Arbeit ermittelt werden, welche der vier Formeln am stärksten den Zusammenhang zwischen den einzelnen klinischen Parametern und der radiologischen Progression darstellt.

Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen ASDAS und BASDAI im Zusammenhang mit den morphologischen Veränderungen. Es gibt auch zwischen den vier verschiedenen Formeln des ASDAS Unterschiede in der Signifikanz, da bei ASDAS-Variante D nur eine Tendenz zu bemerken war.

USEFULNESS OF THE ASDAS-SCORE FOR THE JUDGEMENT OF DISEASE ACTIVITY IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

Abstract

Ankylosing spondylitis is a painful, inflammatory disease of the spine. Repeated and accurate determination of disease activity is very important to guide the application of expensive pharmaceuticals like the so-called biologicals. Thus, in 2008 a group of international experts in the field of ankylosing spondylitis constructed the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS). Up to this point, the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) was used to determine the disease activity according to the subjective symptom intensity as indicated by the patient.

The advantage of the new score for measuring disease activity is that it is both patient-oriented, as well as including clinical and laboratory parameters. The relevance of clinical and laboratory parameters was judged in a three-stage Delphi process based on data from two international cohorts. In this process, the number of parameters was progressively reduced. At the end of the procedure the parameters of back pain, duration of morning stiffness, physicians global assessment, swollen/ tender joint count, fatigue, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate remained. These parameters were included in different configurations and with different weighting factors and listed in four formulas. Apart from the development of this score there are no other studies in literature dedicated to the clinical validity of ASDAS and its possible advantages over the BASDAI.

Therefore, the question to whether the BASDAI should be replaced by the ASDAS in practice has been raised. In this thesis I have tried to verify the validity of the ASDAS by using various disease activity parameters and radiological findings from a Styrian patient

population. For this thesis I set two main goals: firstly, the context of ASDAS with the patient's disease activity index BASDAI and various individual parameters should be examined. The second approach, which has not been reported in the literature until now, is the value of ASDAS to predict the impact of disease activity on morphological progression, as measured by conventional radiograph findings of the spine. Additionally, I investigated which of the four formulas most successfully represents the relationship between clinical parameters and radiological progression.

The results show a significant difference between ASDAS and BASDAI in relation to the morphological changes. There are also notable dissimilarities in the level of significance between the four varying formulas of ASDAS, as only one tendency in the ASDAS-D version was noted.

1 Einleitung

1.1 Ankylosierende Spondylitis (*Morbus Bechterew, Spondylitis ankylosans*)

1.1.1 Definiton

Die ankylosierende Spondylitis (engl.: *ankylosing spondylitis*; AS) ist eine chronisch entzündliche rheumatische Erkrankung, die neben der mit Psoriasis assoziierten Arthritis psoriatica (PsA), der reaktiven Spondyloarthritis (ReSpA), der Spondyloarthritis bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und der undifferenzierten Spondyloarthritis (uSpA) zu der Gruppe der Spondyloarthritiden (SpA) gezählt wird.

Bei dieser Erkrankung ist vorwiegend das Achsenskelett betroffen, seltener kommt es zu einer Affektion der Gelenke der unteren Extremitäten sowie der Schultern mit Befall der Schulter-Acromioclavicular- und Sternoclaviculargelenke. Das Leitsymptom ist der entzündliche Rückenschmerz [1]. Im Laufe des Krankheitsprozesses kommt es zu typischen Haltungsveränderungen der AS und zu klinisch und radiologisch sichtbaren Veränderungen der Wirbelsäule mit Kippung des Beckens, Aufhebung der Lendenwirbelsäulen (LWS)-Lordose, Verstärkung der Brustwirbelsäulen(BWS)-Kyphose und Hyperlordose der Halswirbelsäule (HWS) [2]. Bei Fortschreiten der Erkrankung kann die Wirbelsäule in dieser Fehlhaltung vollständig knöchern ankylosieren.

Neben diesen obligaten Veränderungen am Bewegungsapparat gibt es auch einige extraartikuläre Manifestationen, wobei häufig eine einseitige Uveitis anterior und selten ein Befall der Lunge vorkommt. Sehr selten findet man bei jahrzehntelanger Krankheitsdauer eine Beteiligung der Aortenwand, eine IgA-Nephritis oder eine Amyloidose.

Die AS ist genetisch determiniert und weist eine Tendenz zur familiären Häufung auf. Es besteht eine starke statistische Assoziation mit dem HLA-B27, einem Klasse I-Merkmal des

humanen Leukozytenantigen-Systems. Dieses ist bei der AS in bis zu 95% der Fälle nachweisbar. [3]

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz einer Erkrankung ist von den verwendeten Klassifikationskriterien abhängig. Für epidemiologische Untersuchungen der AS wurden zumeist die European Spondyloarthritis Study Group (ESSG)-Kriterien heran gezogen. Die AS ist die häufigste SpA mit einer Prävalenz von 0,2-0,8% bei der kaukasischen Bevölkerung Westeuropas und der USA. (Bei den Haida-Indianern haben 4% der Bevölkerung eine AS). Bezogen auf die 8% der HLA-B27 positiven Bevölkerung steigt die Prävalenz der AS auf mehr als 2% und beträgt bei HLA-B27 positiven Kindern von HLA-B27 positiven AS-Patienten zwischen 10 und 30%. Bei eineiigen Zwillingen liegt die Konkordanz der AS bei über 65% und bei zweieiigen Zwillingen immer noch bei mehr als 20%. Über 95% der Patienten mit einer AS tragen das HLA-B27-Gen. Umgekehrt betrachtet, ist HLA-B27 in der Normalbevölkerung jedoch nur bei etwa 5-10% der Menschen nachweisbar [4].

Männer scheinen etwas häufiger an AS zu erkranken als Frauen, wobei die Häufigkeit der Erkrankung bei Männern und Frauen davon abhängt, welche Kriterien für die Diagnostik heran gezogen werden. Bei gering ausgeprägten radiologischen Veränderungen beträgt das Verhältnis von Männer zu Frauen etwa 2:1. Frühere Angaben, dass die AS mit einem Verhältnis von 10:1 vorwiegend bei Männern auftritt, sind sicherlich nicht mehr gültig.

Bei 90% der Patienten manifestiert sich die Erkrankung zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr, nur bei etwa 4% beginnt sie bereits vor dem 15. und bei 6% nach dem 40. Lebensjahr [5]. Der mittlere Krankheitsbeginn liegt um das 26. Lebensjahr. Neben dem HLA-B27 Gen scheinen auch das HLA-B60-, das Endoplasmatic Reticulum Aminopeptidase (ERAP)-1- und das Interleukin-23 Rezeptor Gen sowie andere Genen mit der Erkrankung

assoziiert zu sein, da bei Vorliegen bestimmter Genotypen die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer AS weiter ansteigt. [6]

1.1.3 Immunologie/Pathogenese

Bei der AS dürfte die Interaktion zwischen Bakterien und dem HLA-B27 Protein eine wichtige Rolle spielen. Bisher ist es allerdings nicht gelungen, Bakterien oder deren Bestandteile direkt an der Entzündungsstelle (Sacroiliakalgelenke, Wirbelkörper) zu isolieren, weswegen eine initiale bakterielle Auslösung (Trigger) zwar vermutet wird, der weitere Krankheitsprozess jedoch im Sinne einer Immunantwort gegen ein bisher unbekanntes Antigen ablaufen könnte [7].

Bei etwa 10% der Patienten geht der AS eine ReSpA, hervorgerufen durch eine Infektion im Gastrointestinaltrakt mit Enterobakterien oder des Urogenitaltraktes mit Chlamydia trachomatis, voraus oder es liegt gleichzeitig eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung bzw. eine Psoriasis vulgaris beziehungsweise eine Nagelpsoriasis vor. Es wird jedoch angenommen, dass bei einem weit höheren Prozentsatz der Patienten mit einer AS, wenn nicht sogar bei allen, eine der oben genannten Erkrankungen subklinisch vorliegt. [8]

Die wichtige Rolle des HLA-B27 ist nicht nur aus dem hohen Prozentsatz von 90-95% HLA-B27 positiver AS-Patienten ersichtlich, sondern auch an dem Umstand, dass 20-50% der HLA-B27 positiven Patienten mit ReSpA, einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) oder einer Psoriasis eine AS entwickeln, während weniger als 5% der Patienten dieser Erkrankungsgruppen, die HLA-B27 negativ sind, eine AS entwickeln. Seit der Entdeckung des Zusammenhangs zwischen dem Nachweis des HLA-B27 Antigens und der AS im Jahr 1973 wurde die Forschung auf diesem Bereich intensiviert, um diese Assoziation aufzuklären. Die einzige, bisher bekannte Funktion dieses Antigens besteht in der Präsentation von Peptiden gegenüber CD8-positiven T-Lymphozyten [7].

Derzeit gibt es mehr als 30 bekannte HLA-B27-Subtypen des auf dem Chromosom 6p21.3 kodierten Antigens, wobei der Subtyp B2705 als Vorläufer aller weiteren, durch Mutation entstandenen Subtypen gilt. B2705 ist auch der dominierende Subtyp, der mit der AS assoziiert ist. B2706 und B2709 stellen jedoch kein oder nur minimal erhöhtes Risiko für die Entwicklung dieser Erkrankung dar [9]. Weitere mit der AS assoziierte Gene sind das HLA-B60 und Gene auf den Chromosomen 9, 10, 16 und 19.

Es wurden mehrere Hypothesen zur Krankheitsentstehung der AS entwickelt, wobei alle Hypothesen einen Zusammenhang mit dem HLA-B27 Gen beinhalten [10]:

1.1.3.1 Arthritogene Peptid-Theorie

Diese Theorie geht davon aus, dass die durch HLA-B27 präsentierten Peptide direkt durch Induktion einer Immunantwort gegen bakterielle Antigene oder indirekt durch Auslösung einer Kreuzreaktion gegenüber Peptiden von Autoantigenen pathogenetisch eine entscheidende Rolle spielen. [11]

1.1.3.2 Theorie der molekularen Mimikry

Das Prinzip der molekularen Mimikry ist ebenfalls ein möglicher Pathomechanismus. Dabei wird angenommen, dass Antikörper, die während einer bakteriellen Infektion gegen Fremd-Antigene gerichtet sind, mit HLA-B27 kreuzreagieren. [12]

1.1.3.3 Hypothese der aberranten Faltung der schweren Ketten des HLA-B27

Unter normalen Umständen besteht das HLA-B27 aus einer schweren Kette, die an das β_2 -Mikroglobulin und ein Peptid gebunden ist. Dieser Komplex wird im endoplasmatischen Retikulum (ER) gebildet. Bei dem Schritt der Faltung der schweren Kette kann es zu einer Abweichung von der Norm kommen (misfolding), die normalerweise im ER korrigiert wird. Wenn die enzymatische Korrektur durch Chaperone nicht erfolgt oder β_2 -Mikroglobulin und Peptid nicht vorhanden sind, steigt die Anzahl der abnorm gefalteten schweren Ketten.

Fehlerhafte Formen des HLA-B27 könnten nun mit CD4⁺ T-Zellen oder NK-Zellen reagieren und diese aktivieren [13].

1.1.3.4 Autodisplay-Hypothese

Eine neue Hypothese ist die des Autodisplay. Man stellt sich vor, dass die schweren Ketten des HLA-B27 eine Konformationsänderung erfahren, wenn HLA-B27 nicht an β_2 -Mikroglobulin und/oder Peptid gebunden ist. Die Konformationsänderung von HLA-B27 führt zu einer Instabilität des Moleküls, sodass Peptidstrukturen des HLA-B27 Moleküls von HLA-B27 selber gebunden und als Antigen präsentiert werden kann. Dieses könnte eine Immunaktivierung und chronische Entzündungsreaktion in Gang setzen[14].

1.1.4 Veränderungen am Achsenskeletts

Das Leitsymptom der AS ist der entzündliche Rückenschmerz. Bei etwa 75% der Patienten ist der entzündliche Rückenschmerz das erste Symptom der Krankheit. Die Ursache der Rückenschmerzen ist meistens eine Sakroiliitis, kann aber auch durch eine Enthesitis, Spondylitis, Spondylodiszitis oder Spondyloarthritis verursacht werden.

Im Gegensatz zu Rückenschmerzen degenerativer Genese bessert sich die Symptomatik durch Bewegung und nimmt in Ruhe, also auch während der Nachtstunden und da besonders in der zweiten Hälfte und in den Morgenstunden, zu [20]. Durch diese Schmerzen erwachen die Patienten und versuchen durch Bewegung und teilweise auch durch das Aufstehen aus dem Bett ihren Schmerzzustand zu bessern. Zusätzlich zu den Schmerzen zeichnet sich die Symptomatik auch durch Steifigkeit und Bewegungseinschränkung der Wirbelsäule aus, die morgens betont über mehrere Stunden anhalten kann. Es kann zu Schmerzausstrahlung in die Oberschenkelrückseite bis zu den Kniekehlen kommen. Im Gegensatz zur Ischialgie sind andauernd oder wechselseitig beide Seiten betroffen und neurologische Symptome treten nicht auf. Zum entzündlichen Rückenschmerz gehört auch ein tiefsitzender einseitiger und wechselnder Gesäßschmerz, der im weiteren Verlauf jedoch persistieren und bilateral

auftreten kann. Patienten mit entzündlichen Rückenschmerzen sprechen in der Regel gut auf nichtseroidale Antirheumatika (NSAR) an.

Ein wichtiger Aspekt der Erkrankung ist die für AS typische Fehllhaltung der Wirbelsäule, die durch einen schleichenden Prozess entsteht, bei dem eine Ausweichbewegung oder –haltung vor dem Schmerz eine entscheidende Rolle spielen dürfte. Schmerzhafte Enthesitiden im Bereich der SIGs zwischen dem Os sakrum und dem Os ilium führen zu einer Steilstellung des Os sakrum, wodurch der Zug auf die entzündeten Bänder zwischen Os sacrum und Os ilium und damit auch der Entzündungsschmerz nachlässt. Diese Beckenrotation nach dorsal führt jedoch zu einer Aufhebung der LWS-Lordose. Dabei wird der Schwerpunkt der betroffenen Person nach dorsal verlagert, wodurch es ohne Verstärkung der BWS-Kyphose mit Ventralisierung der Schultern zu einem Sturz nach hinten kommen würde. Diese kyphotische Haltung führt außerdem während eines entzündlichen Schubes zu einer Besserung der Schmerzen im BWS-Bereich. Bei gleichzeitig unveränderter Haltung der HWS wäre der Blick auf den Boden gerichtet, würde nicht eine Hyperlordosierung der HWS ein horizontales Sichtfeld erlauben. Bei therapeutisch unbeeinflusster Progredienz der Erkrankung kommt es nach meist mehr als zehnjährigem Verlauf zu einer Ankylosierung der Wirbelsäule und selten der stammnahen Gelenke in der genannten Fehllstellung. Im Rahmen einer BWS-Kyphose kann es bei Fixierung zu einer eingeschränkten Dehnbarkeit des Thorax und somit zu einer verminderten Vitalkapazität kommen [19].

Das individuelle klinische Erscheinungsbild der AS ist jedoch äußerst variabel und kann von einer leichten Verlaufsform mit isolierter Sakroiliitis bis hin zu kompletter Ankylose der gesamten Wirbelsäule führen. Im Durchschnitt wird jedoch eine konstante radiologische Progression von circa 30% pro Dezennium angenommen [6]. Bei circa 5% der Patienten kann man einen rasch fortschreitenden Krankheitsverlauf beobachten, der innerhalb weniger Jahre zu einer vollständigen Ankylose führt [15]. Die ersten projektionsradiographischen

Auffälligkeiten zeigen sich bei der Mehrzahl der Patienten an den Sakroiliakalgelenken (SIG) und sind durch bilaterale und oft symmetrisch auftretende Erosionen, subchondrale Sklerosierungen, Brückenbildungen und Ankylosierungen gekennzeichnet. Die in projektionsradiographischen Aufnahmen oft nebeneinander vorhandenen Veränderungen in Form von Erosionen und Sklerosierungen bezeichnet man auch als „buntes Bild der Sakroiliitis“ [16]. An der Wirbelsäule treten die Veränderungen in Form einer Spondylitis anterior oder vertebralen Osteitis auf. Hierbei zeigen sich im Röntgen Sklerosierungen der ventralen Wirbelkörperflächen (Tonnen- oder Kastenwirbel), Erosionen (Romanus-Läsion) und Sklerosierungen (shiny corner) an den ventralen Wirbelkörperkanten sowie eine Verkalkung des vorderen und hinteren Längsbandes „Ligamentum longitudinale anterius und posterius“ (Syndesmophyten) [17].

In der Magnetresonanztomographie (MRT) sieht man indirekte Zeichen einer subchondralen Osteitis der SIGs als band- oder fleckförmiges Ödem, das in der Regel im Lauf der Erkrankung durch fettige Degeneration und Sklerosierung immer inhomogener wird. Bei foudroyant verlaufender Entzündung kann es an der Wirbelsäule manchmal zu erosiven Deckplattendestruktionen kommen, die sich in der MRT als subchondrales Spongiosaödem darstellen (Anderson-Läsion vom entzündlichen Typ) [18].

1.1.5 Enthesitis

Als Enthese bezeichnet man jene Stellen, an denen Sehnen, Bänder und Gelenkkapsel in den Knochen übergehen [21, 22]. Dabei werden zwei verschiedene Formen unterschieden. Es gibt den fibrösen Typ und den für die AS charakteristischen fibrocartilaginären Typ, der eine Übergangszone aus dichtem fibrösem Bindegewebe, Faserknorpel, kalzifiziertem Faserknorpel und Knochen bildet. Eine Entzündung an dieser charakteristischen Lokalisation stellt eine bedeutende pathophysiologische Grundlage der AS dar. Der Faserknorpel ist eine dynamische Struktur, die eine Neigung zu Knochenformation besitzt, die bei dieser

Erkrankung zu Ankylosierung führen kann. Diesen Faserknorpel findet man an den typischen, bei AS involvierten Zonen wie dem iliakalen Teil der SIGs, der Enthesen sowie der Aortenklappe und – wand. Bei der AS wird zudem eine subchondrale Osteitis als primäre Veränderung angenommen, die im weiteren Verlauf zu einer lokale Ossifikation führt. Die Ursache für diese Enthesitis liegt neben der Osteitis möglicherweise in einer Antigen-Antikörperreaktion, wobei das Typ II – Kollagen und die G1-Domäne des Proteoglykans Aggrecan als Antigen am ehesten in Frage kommen [23, 24, 25].

Histologisch findet man eine destruierende Entzündung mit lymphozytärem Infiltrat aus CD3- und CD8-positiven T-Lymphozyten [26], B-Lymphozyten sowie Makrophagen [27, 28]. Weiters findet man eine myxoide Degeneration des Knochenmarks mit Erosionen. Es wäre möglich, dass die Enthesitis durch Ablagerungen kleiner Partikel etwa aus Bakterienbestandteilen, entsteht, die dann Chondrozyten aktivieren und bislang nicht exponierte Antigene freisetzen und somit einen autoimmunologischen Prozess in Gang setzen können. Allerdings konnten bei der AS bislang noch keine Bakterien oder deren Bestandteile aus den betroffenen Organen isoliert werden.

1.1.6 Periphere Gelenksbeteiligung

Die Häufigkeit des peripheren Gelenksbefalles ist bei der AS geringer als beispielsweise bei der Arthritis psoriatica. In der Literatur finden sich sehr stark schwankende Angaben über die Häufigkeit des peripheren Gelenksbefalls, wobei die Häufigkeit von 19% [29] bis 78% [30] schwankt. Etwa 20-30% der AS-Patienten entwickeln eine periphere Arthritis als Erstsymptom noch vor den Rückenschmerzen. Im Vordergrund stehen entzündliche Gelenkschmerzen, Gelenkschwellung und Druckschmerz. Die Schmerzen treten typischerweise in Ruhe als Dauer- bzw. Nachtschmerz auf. Grundsätzlich kann jede Mono- oder Oligoarthritis eine Manifestation einer AS sein und sollte in Hinblick auf eine AS abgeklärt werden [31]. Charakteristisch für die periphere Arthritis bei AS ist ein bestimmtes

Befallsmuster. Meist zeigt sich die Arthritis als asymmetrische Oligoarthritis der unteren Extremitäten [32].

Von den peripheren Gelenken ist das Hüftgelenk mit 20-30% am häufigsten betroffen. Eine Coxitis bedingt fast immer bezüglich Funktionalität und Aktivität eine schlechtere Prognose. Die Coxitis hat für die Betroffenen oft schwerere Auswirkungen als der Befall des Achsenskeletts [33, 34]. Die Hüftgelenksbeteiligung kann sich als nicht-erosive Veränderung oder als erosive Arthritis manifestieren [35]. Beide Formen führen im Laufe der Zeit zur Ankylosierung, die jedoch bei der nicht-erosiven Form wesentlich ausgeprägter ist und im weiteren Krankheitsverlauf zumeist eine totalendoprothetische Versorgung des Hüftgelenks notwendig macht [2]. Auch der Befall des Schultergelenks hat großen Einfluss auf die Lebensqualität und verursacht oftmals eine beträchtliche Behinderung [36]. Es scheint einen Zusammenhang zwischen Befall der Schulter und einem frühen Beginn des AS zu geben [37]. Weiter sind Knie- und Sprunggelenke manchmal betroffen. Kleine, periphere Gelenke wie Zehen-, Finger-, Hand- und Ellenbogengelenke sind im Rahmen der AS nur selten und dann eher geringgradig betroffen. Üblicherweise geht der Befall der Fingergelenke mit einer Psoriasis einher. In einer Studie an HLA-B27-positiven Patienten wiesen 23% von ihnen eine Arthritis der Fingergelenke auf [37]. Entweder ist der Befall asymmetrisch oder alle Gelenke eines Fingers sind in Form eines Strahlenbefalls (Daktylitis) entzündet.

Die Manifestation eines peripheren Gelenkes ist für die Patienten von großer Bedeutung, da sie deren Lebensqualität deutlich beeinflusst. AS-Patienten mit peripherer Arthritis zeichnen sich durch längere Krankenstände und eine höhere Wahrscheinlichkeit für Arbeitsunfähigkeit aus, als Patienten mit ausschließlichem Befall der Wirbelsäule [33, 38, 39]. Außerdem haben Patienten mit peripherer Beteiligung eine signifikant höhere Krankheitsaktivität als Patienten mit alleinigem axialem Befall [40].

1.1.7 Viszerale Manifestationen

Etwa 40% der Patienten erleiden in ihrem Leben einmal oder mehrmals eine akute anteriore Uveitis [41]. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Im Laufe des Lebens erleiden die Patienten zwischen 1 und über 100 Attacken, 1,5 bis 3 im Mittel. Die an der Entzündung beteiligten Strukturen sind Vorderkammer, Iris, Ziliarkörper und vorderer Anteil des Glaskörpers. Die Patienten berichten meist über stark ausgeprägte Schmerzen, Nebelsehen, flottierende Punkte im Gesichtsfeld sowie generelle Visusverschlechterung. Die Uveitis verläuft meist akut und klingt innerhalb von etwa 6 Wochen ab. Es kann jedoch auch zu Komplikationen mit Verklebung von Iris und Linsenvorderfläche sowie Verlust des Pupillenspiels (Synechien), Sekundärglaukom bei vollständiger Verklebung der Kammerabflusskanälchen, Bildung einer Katarakt, Beteiligung des hinteren Pols mit Papillitis oder Makulaödem, Skleritis, Konjunktivitis und Keratopathien kommen. Die Iritis bei AS weist einige Charakteristika auf. Sie ist meist einseitig, rasch tritt eine Rötung auf und es kommt zu einem deutlichen Übertritt von Serum-Proteinen aus dem Blut in die sonst klare Flüssigkeit der Vorderkammer (Tyndall-Phänomen). Die Iris ist verwaschen und kann heller werden (Heterochromie). Selten kommt es zu Leukozytenansammlungen im unteren Bereich der Vorderkammer (Hypopyon) oder Blutungen in die Vorderkammer (Hyphäma). Die Iritis klingt meist innerhalb weniger Wochen ab, kann jedoch häufig rezidivieren und auch das zweite Auge betreffen. Ein gleichzeitiger Befall beider Augen kommt jedoch selten vor. [15]

Auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED; Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) weisen einen statistischen Zusammenhang mit der AS auf. Laut der ISBEN-Studie [42] tritt bei 2,6% der Colitis ulcerosa-Patienten und 6,0% der Patienten mit Morbus Crohn gleichzeitig eine AS auf. Andererseits entwickeln bis zu 70% der Patienten mit „primärer“ AS eine klinisch stumme Colitis, eine manifeste chronisch CED findet sich in bis zu 10% [43, 44]. Das Erscheinungsbild einer CED bei AS-Patienten unterscheidet sich nicht von der CED

eines Patienten ohne Spondyloarthritis. Beim Morbus Crohn kommt es zu chronisch-entzündlichen Schüben, die diskontinuierlich den gesamten Gastrointestinaltrakt vom Rektum bis zum Cavum oris befallen können. Alle Darmwandschichten können betroffen sein und histologisch zeigen sich epitheloidzellige Granulome und fissurale Ulzera [45]. Bei der Colitis ulcerosa beginnt die Entzündung regelhaft im Rektum und breitet sich kontinuierlich nach proximal in das Colon aus und reicht von Proktitis, über die sogenannte Linksseitencolitis bis zur linken Flexur bis zur Pancolitis unter Mitbeteiligung des Zökum. In etwa 10-20% aller Pancolitiden reicht der entzündliche Prozess in das terminale Ileum hinein (Backwash-Ileitis). Man unterscheidet leichte, mittelschwere und fulminant-toxische Verlaufsformen. Die Erkrankung ist in der Regel auf Mucosa und Submucosa beschränkt, es besteht jedoch auch hier die Gefahr der Perforation, vor allem bei fulminanten Verläufen mit Entwicklung eines toxischen Megacolon. Die CED bei AS führt zu Diarrhoe, krampfartigen Bauchschmerzen, eventuell während eines Schubes auch zu subfebrilen Temperaturen. Dazu kommen Rektalblutungen, Fistelbildungen, perianale und perirektale Abszesse sowie vor allem bei Colitis ulcerosa das gefürchtete toxische Megacolon. Darüber hinaus leiden viele Patienten an allgemeinem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen [46].

Eine kardiovaskuläre Beteiligung tritt mit einer Inzidenz von 14% auf [47], am häufigsten kommt es zu Aorteninsuffizienz und/oder Erregungsleitungsstörungen [48]. Beim sogenannten aorto-kardialen Syndrom (AKS) bei ankylosierender Spondylitis kommt es zu charakteristischen Veränderungen an Herz und Aorta. An der Aortenwand kommt es zu einer Verdickung in Höhe der Aortensegel, die sich durch Intimaproliferation und Adventitiafibrose auszeichnet. Nur in Einzelfällen breitet sich das Geschehen bis in den Aortenbogen aus. Die Adventitiafibrose kann sich kaudalwärts bis in den membranösen Teil des interventrikulären Septums ausbreiten und intramyokardial kann es zu diffuser Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes kommen, die das Reizleitungssystem durchdringen kann, was zu

Erregungsleitungsstörungen mit AV-Blöcken I° bis III° führt. An der Aortenklappe selbst kommt es im Rahmen der Aortitis zu einer fibrinösen Verdickung mit Schrumpfungstendenz, was im weiteren Verlauf zu Aorteninsuffizienz führt. Eine zusätzliche Dilatation der Aortenwurzel kann diesen Prozess noch verstärken [49, 50]. Bei kardiovaskulärer Beteiligung kann es zu Belastungsdyspnoe, dem Auftreten von Extrasystolen, Palpitationen, Schwindel, Abgeschlagenheit sowie Synkopen und auch Adam-Stokes-Anfällen kommen. Die häufigsten Veränderungen sind unabhängig von der Aktivität und Schwere der Erkrankung, sondern hängen von deren Dauer ab [51]. Sie bedingen eine leicht erhöhte Mortalität (OR 1,3 bis 2,8) der betroffenen Patienten [52, 53].

Beim Befall der Lunge kann man zwei Formen unterscheiden, die apikale fibro-bullöse Lungenmanifestation und die restriktive Ventilationsstörung durch Mitbeteiligung der Thoraxwand mit Einschränkung der Beweglichkeit. Beide führen in der Regel nicht zu Atembeschwerden. Darüber hinaus scheint es eine direkte Einbeziehung des Lungenparenchyms in die entzündlichen Prozesse zu geben, wobei es zu verschiedenen intrapulmonalen Veränderungen zu kommen scheint [54, 55]. Computertomographische Untersuchungen zeigen in bis zu 70% der Patienten Verdickungen der Interlobärsepten und Bronchialwände [56]. Im Rahmen der respiratorischen Manifestationen kann es zu entzündlicher Beteiligung des Lungenparenchyms oder zu Einschränkung der Beweglichkeit der Brustwand kommen. Durch Kyphoskoliose und chronisch-entzündlichen Befall der Costovertebralgelenke [57] kann es zu einer eingeschränkten Beweglichkeit des Thorax und somit zu einer Behinderung der Ventilation kommen, was zu einer Begrenzung der Leistungsfähigkeit führen kann. Bei den apikalen fibrösen Veränderungen, die weit seltener als die Brustwandbeteiligung sind, kommt es jedoch in der Regel zu keinen nennenswerten Einschränkungen von Lungenfunktion und somit auch Leistungsfähigkeit der betroffenen Patienten.

Mukokutane Manifestationen an Haut und Schleimhäuten finden sich meist noch nicht in frühen Krankheitsstadien. Mit dem Fortschreiten der AS kann es durch Amyloid-Ablagerungen, Bewegungseinschränkungen oder immunsuppressive Therapien zu erregerbedingten Infektionen der Haut kommen. Eine adäquate Körperpflege, insbesondere bei Dermatomykosen, ist als präventive Maßnahme als sinnvoll zu erachten. Die Psoriasis ist die häufigste kutane Koinzidenz des Morbus Bechterew, wobei 19% der AS gleichzeitig die Kriterien einer Arthritis psoriatica erfüllen [58].

Nierenerkrankungen sind keine typischen Manifestationen der AS, jedoch finden sich bei diesem Patientenkollektiv häufiger als in der Allgemeinbevölkerung IgA-Nephropathie [59, 60] und renale Amyloidose, die sich nach jahrelanger aktiver systemischer Entzündung entwickeln kann, über die jedoch nur noch selten berichtet wird [61]. Medikamenteninduzierte Nephropathien sind die häufigsten nephrologischen Erkrankungen bei AS-Patienten. Die Symptome umfassen, unabhängig von einer bestehenden AS, Flankenschmerzen, Makro- oder Mikrohämaturie und Proteinurie. Eine neu aufgetretene Hypertonie sowie Dys- oder Algurie müssen im Hinblick auf eine renale Beteiligung abgeklärt werden. Sind in der Niere Amyloidablagerungen nachweisbar, ist die Prognose als schlecht einzustufen. Der Verlauf bei der IgA-Nephritis reicht von einer spontanen Restitutio ad integrum bis hin zum terminalen Nierenversagen, das sich jedoch meist langsam entwickelt. Rund 50% der Patienten entwickeln eine terminale Niereninsuffizienz, deren mittlere Überlebenszeit bei nur etwa 2 Jahren liegt. Bei einer IgA-Nephropathie sind nach mehr als 20 Jahren circa 20-50% niereninsuffizient.

Der Osteoporose liegt ein Missverhältnis von Knochenabbau- und aufbau zu Grunde. Neben einer gewichtigen genetischen Komponente, nehmen auch Ernährung, Körpermasse und Lebensstil Einfluss auf die Knochendichte. Bei AS findet man bei bis zu 25% der Patienten eine Osteoporose begleitet in bis zu 18% der Patienten von Wirbelkörperfrakturen [62].

Ursächlich ist für die Osteoporose bei AS vor allem die entzündliche Aktivität verantwortlich; durch Schmerzen und Bewegungseinschränkung wird die Gefahr einer Osteoporose bei AS zusätzlich erhöht. Darüber hinaus beeinflussen Medikamente wie Glucocorticoide, die bei peripheren Manifestationen der Erkrankung zum Einsatz kommen, ebenfalls negativ den Knochenstoffwechsel.

1.1.8 Klinische Untersuchung und Diagnostik

1.1.8.1 Klinische Untersuchungen

Bei gesunden Patienten zeigt die Wirbelsäule in der Seitensicht eine doppelt s-förmige Krümmung. In der Ansicht von dorsal sollte die gesunde Wirbelsäule eine Gerade ohne seitliche Abweichungen im Sinne einer Skoliose bilden. Im Liegen testet man das *Menell'sche Zeichen*, das auf eine Sakroiliitis hinweist. Dabei fixiert man mit einer Hand das Os sakrum, während sich der Patient in Bauchlage befindet. Mit der anderen Hand überstreckt man das Bein, um das Becken gegenüber dem Sakrum zu bewegen. Das Zeichen ist positiv, wenn das Sakroiliakalgelenk schmerzhaft ist.

Die drei folgenden Untersuchungen werden alle im Stehen durchgeführt. Mittels *Finger-Boden-Abstand* testet man die Flexion der Brust- und Lendenwirbelsäule sowie die Dehnbarkeit der ischiocruralen Muskulatur. Der Patient versucht sich mit durchgestreckten Knien so weit wie möglich nach unten zu beugen und mit den Fingerspitzen den Boden zu berühren. Der Abstand zwischen Fingerspitzen und Boden wird gemessen. Beim *Schober-Zeichen* für die LWS-Flexionsfähigkeit und *Ott-Zeichen* für die sagittale BWS-Beweglichkeit werden die Abstände der Processi spinosi in Abhängigkeit zur Bewegung gemessen. Für den Schober-Test wird der Processus spinosus des LWK 5 genommen und im aufrechten Stand eine Strecke von 10 Zentimeter kranialwärts gemessen, für das Ott'sche Zeichen vom siebenten Halswirbel eine Strecke von 30 Zentimeter kaudalwärts (Ott) gemessen. Bei maximaler Flexion und Retroflexion werden die Hautmarken erneut überprüft und die

Distanz zwischen maximaler Flexion und Extension notiert. Eine erminderte Distanz weist auf einen Mobilitätsverlust der BWS hin.

Für Verlaufsuntersuchungen in klinischen Studien wird auf Grund der Beschreibung des Bewegungsumfanges mit nur einer Zahl der Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) verwendet, der fünf wichtige Untersuchungen beinhaltet und für jede einen Wert von 0 bis 10 vergibt.

Die Messungen des Tragus-Wand-Abstandes und der Wirbelsäulen-Seitenneigung werden im Seitenvergleich durchgeführt und der Mittelwert wird in die BASMI-Tabelle eingetragen, ebenso die Untersuchungen der LWS-Beugung, der HWS-Rotationsfähigkeit und des maximalen Intermalleolarabstandes. Aus den fünf gemessenen Werten wird der Mittelwert errechnet und dieser gibt nun den Grad der Funktionseinschränkung von 0 bis 10 an. Wie man der unten stehenden Grafik entnehmen kann, bedeutet ein niedriges Ergebnis (0) eine sehr eingeschränkte Funktionalität und ein sehr hohes Ergebnis (10) eine praktisch normale Beweglichkeit. [63, 64].

Beim *Hinterhaupt-Wand-Abstand* steht der Patient mit Rücken und den Fersen an der Wand. Der geringste mögliche Abstand zwischen Os occipitale und Wand wird gemessen und beträgt beim Gesunden 0 cm. Die *Atembreite* wird bei maximaler Inspiration und Expiration in Höhe des vierten Intercostalraums gemessen und sollte bei gesunden Männern bei mindestens 4 cm liegen, bei Frauen etwas darunter. Werte unter 3 cm gelten als pathologisch.

Abb. 1 Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) [63]

- 1 Wirbelsäulen-Seitneigung:** Der Patient berührt mit den Fersen und dem Gesäß die Wand, hält die Knie gerade und nimmt die Schultern zurück. Abstand zwischen der entlang des Oberschenkels so weit wie möglich nach unten gestreckten rechten Mittelfingerspitze und dem Fußboden messen (in cm), einmal in gerader Haltung und einmal in maximaler Seitneigung nach rechts ohne Anheben der linken Ferse oder Beugung des rechten Knies, ohne Rotation und ohne veränderte Schulterhaltung, und daraus die Differenz bilden. Messung auf der anderen Seite wiederholen und für den Mittelwert aus beiden Messungen die zugehörige Bewertung in der Tabelle ablesen und im Kasten rechts außen eintragen.

Messwert:	> 20	18–20	15,9–18,9	13,8–15,8	11,7–13,79	9,6–11,6	7,5–9,5	5,4–7,4	3,3–5,3	1,2–3,2	< 1,2
Bewertung:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

- 2 Tragus-Wand-Abstand:** Dieselbe Haltung wie oben beschrieben. Kopf mit Blick geradeaus (Kinn eingezogen!) so weit wie möglich zurückziehen. Abstand des Tragus (des Knorpels vor dem Gehörgang) von der Wand links und rechts messen (in cm). Für den Mittelwert aus den Messwerten rechts und links die zugehörige Bewertung in der Tabelle ablesen und im Kasten rechts außen eintragen.

Messwert:	< 10	10–12	13–15	16–18	19–21	22–24	25–27	28–30	31–33	34–36	> 36
Bewertung:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

- 3 Lendenwirbelsäulen-Beugung (modifiziertes Schobermaß):** In aufrechter Stellung des Patienten ausgehend vom Dornfortsatz des 5. Lendenwirbels (zwischen den rechts und links befindlichen Lumbalgrübchen) eine Marke 10 cm weiter oben und eine weitere 5 cm weiter unten anbringen¹, Verlängerung des Abstands dieser beiden Marken bei maximaler Beugung mit gestreckten Knien messen (in cm). Zugehörige Bewertung in der Tabelle ablesen und im Kasten rechts außen eintragen.
¹) Unter den veröffentlichten modifizierten Schobermaßen wird die von Macrae und Wright empfohlene Version verwendet.

Messwert:	> 7,0	6,4–7,0	5,7–6,3	5,0–5,6	4,3–4,9	3,6–4,2	2,9–3,5	2,2–2,8	1,5–2,1	0,8–1,4	< 0,8
Bewertung:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

- 4 Maximaler Intermalleolarabstand:** Den Patienten in Rückenlage auf dem Fußboden oder einer breiten Liege auffordern, die Beine mit gestreckten Knien und senkrecht nach oben gerichteten Fußspitzen entlang der Unterlage so weit wie möglich zu spreizen. Abstand zwischen den inneren Fußknöcheln rasch messen (in cm). Zugehörige Bewertung in der Tabelle ablesen und im Kasten rechts außen eintragen.

Messwert:	> 119	110–119	100–109	90–99	80–89	70–79	60–69	50–59	40–49	30–39	< 30
Bewertung:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

- 5 Halswirbelsäulendrehung:** Patient in Rückenlage, evtl. mit Kissen oder dgl. unter dem Kopf, damit das Gesicht gerade ausgerichtet ist (für Wiederholungsmessungen dokumentieren!). Schwerkraft-Goniometer zentral auf die Stirn setzen. Der Patient dreht den Kopf so weit wie möglich, ohne die Schultern zu bewegen und ohne Ausweichbewegung in Beugung oder Seitneigung. Rotationswinkel nach links und nach rechts (in °) am Goniometer ablesen. Für den Mittelwert zugehörige Bewertung der Tabelle entnehmen und im Kasten rechts außen eintragen.

> 85,0	76,6–85	68,1–76,5	59,6–68,0	51,1–59,5	42,6–51,0	34,1–42,5	25,6–34,0	17,1–25,5	8,6–17,0	< 8,6
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

BASMI-Fragebogen ins Deutsche übersetzt

Die Einschränkung der Atembreite ist meist schmerzlos, kann sich aber bei Befall der Costotransversal- und Costovertebralgelenke schmerzhaft manifestieren.

Der Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) ist ein valides, reliables und intern konsistentes Messinstrument zur Erfassung der physischen Funktionsfähigkeit [65, 66],

1.1.8.2 Laborparameter

Zurzeit sind spezifische Laborparameter für die AS nicht verfügbar, weswegen man sich mit der Bestimmung unspezifischer Entzündungsmarker wie Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP) und mit Ermittlung des HLA-B27-Status behelfen muss. Bei Verdacht auf Amyloidose (bei anderen Organmanifestationen zeigen sich keine laborchemischen Auffälligkeiten) oder Komplikationen werden zusätzlich noch die entsprechenden Parameter erhoben, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Eine mäßige bis mittelgradige BSG-Erhöhung kann als Hinweis auf das Vorhandensein einer AS gewertet werden, diese findet sich jedoch nur bei etwa 40 bis 60% der Patienten [67]. Aktive Krankheitsphasen ohne deutliche BSG-Erhöhung können somit sehr häufig beobachtet werden, gerade bei rein axialen Verlaufsformen. Laut Schilling [68] fehlen humorale Entzündungszeichen auch im Langzeitverlauf vollkommen bei 20% der Patienten mit AS. Die BSG ist daher für sich alleine klinisch nicht sehr aussagekräftig, da man bei erhöhtem BSG auch an andere Differentialdiagnosen denken muss. Das CRP ist bei entzündlichen Schüben schneller aber seltener erhöht als die BSG und kann auch bei Patienten mit normaler BSG erhöht sein. Es bietet darüber hinaus aber keinerlei Vorteile im Vergleich zur BSG

1.1.8.3 Diagnosestellung und Klassifikationssysteme

Die Diagnosestellung einer AS erfolgt nur durch den behandelnden Arzt und umfasst die Anamnese mit Schwerpunkt auf familiäres Vorliegen der Erkrankung, nächtliche Rückenschmerzen mit Morgensteifigkeit und Besserung bei Bewegung, die klinische Untersuchung im Hinblick auf die Beweglichkeit des Achsenskelettes, Laboruntersuchung mit Erhebung des HLA-B27-Status, dem C-reaktiven Protein (CRP) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und bildgebenden Verfahren, wobei die Einführung der

MRT in der Diagnostik radiologische Veränderungen viel früher zeigen kann als das konventionelle Röntgen.

Nach wie vor gültig für die Diagnosestellung sind die *modifizierten New York-Kriterien für die Diagnose einer AS* [69], die nativ-radiologische Zeichen mit beidseitiger Sakroiliitis Grad 2-4 oder einseitiger Sakroiliitis Grad 3-4, sowie die klinischen Zeichen entzündlicher Rückenschmerz, eingeschränkte sagittale und frontale Beweglichkeit der LWS und eingeschränkte Thoraxexkursion ($\leq 2,5\text{cm}$) beinhalten. *Die Kriterien für entzündlichen Rückenschmerz* [1] umfassen die fünf Kriterien 1.) Beginn vor dem 40. Lebensjahr, 2.) langsamer, allmählicher Beginn, 3.) Dauer über drei Monate, 4.) Morgensteifigkeit über 30 Minuten und 5.) Besserung bei Bewegung. Davon müssen vier Kriterien erfüllt werden, damit man von einem entzündlichen Rückenschmerz sprechen kann.

Von einer gesicherten AS spricht man bei vorhandenem Röntgenkriterium und mindestens einem klinischen Zeichen. Als mögliche AS gilt ein alleiniges Röntgenkriterium ohne Klinik oder alle drei klinischen Kriterien ohne radiologische Zeichen.

Dennoch dauert es im Mittel immer noch 7-8 Jahre, bis die endgültige Diagnose AS gestellt wird, was einerseits an den spät auftretenden radiologischen Zeichen im Nativröntgen, andererseits an häufig nicht pathologisch erhöhten Entzündungsparametern [67], aber auch am „nicht an eine Spondyloarthritis denken“ liegt. Man muss sich jedoch vor Augen halten, dass nur etwa 5% aller Patienten mit chronischen Rückenschmerzen an einer Spondyloarthritis leiden und dass bei etwa der Hälfte der Patienten die Laborparameter nicht erhöht sind. Eine frühzeitige Diagnostik ist jedoch für die Patienten sehr wichtig, um bereits im Anfangsstadium der Erkrankung adäquate therapeutische Maßnahmen ergreifen und strukturelle Schäden reduzieren zu können. Als Hilfestellung für die Beschreibung der frühen Form der AS werden die *ASAS-Kriterien für die axiale Spondyloarthritis* [70] heran gezogen. Bei Patienten unter 45 Jahren und mit mehr als drei Monaten bestehenden Rückenschmerzen

müssen entweder eine radiologisch diagnostizierte Sakroiliitis und mindestens ein klinischen SpA-Symptom oder ein erhobener HLA-B27-Status und mindestens zwei klinische SpA-Symptome vorliegen. Die SpA-Symptome umfassen entzündlichen Rückenschmerz, Arthritis, Enthesitis an der Ferse, Uveitis, Daktylitis, Psoriasis, entzündliche Darmerkrankung, gutes Ansprechen auf NSAR, positive Familienanamnese, erhöhtes CRP/BSG.

Die *Amor-Kriterien für eine Spondyloarthritis* [71] beinhalten 12 Merkmale mit unterschiedlichen Punkterängen. Ein gesicherte Spondyloarthritis liegt ab einem Gesamtwert von 6 Punkten vor, eine wahrscheinliche Spondyloarthritis bei 5 Punkten. Bei den Amor-Kriterien wird neben der positiven Familienanamnese auch eine HLA-B27-Positivität berücksichtigt, außerdem ein gutes Ansprechen auf die NSAR-Therapie

Die *ESSG-Kriterien für eine Spondyloarthritis* [72] besitzen zwei Haupt- und sieben Nebenkriterien. Um eine Diagnose zu stellen, muss mindestens eines der Hauptkriterien und eines der Nebenkriterien erfüllt sein. Mit den ESSG-Kriterien kann - ebenso wie mit den ASAS-Kriterien - eine Spondyloarthritis auch dann diagnostiziert werden, wenn sich noch keine radiologischen Hinweise auf eine Sakroiliitis finden lassen.

1.1.8.4 Bildgebende Verfahren

Radiologische Untersuchungen sollen unbedingt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durchgeführt werden. Im weiteren Verlauf sind radiologische Untersuchungen zur Beurteilung der Geschwindigkeit der osteoproliferativen Veränderungen bei klinisch auffälligen funktionellen Einschränkungen sowie akuten Schmerzexacerbationen unklarer Ursache angezeigt. Darüber hinaus können eventuelle Komplikationen radiologisch erfasst werden. Auch eine minimal-invasive interventionelle Lokalthherapie an Wirbelsäule und Sakroiliakalgelenken sollte mittels Bildgebung erfolgen. Dazu stehen den Radiologen neben der Sonographie die Computertomographie und die MRT zur Verfügung. [73].

Nativ-Röntgen: Aufnahmen der Wirbelsäule und Sakroiliakalgelenke sind seit vielen Jahrzehnten etabliert und können Erosionen sowie Sklerosierungen und Osteoproliferationen gut erfassen. Genaueres zur radiologischen Auswertung, die für den Langzeitverlauf von großer Bedeutung ist, finden Sie im Kapitel 1.2.4.

CT: Die Computertomographie weist zwar gegenüber dem Nativ-Röntgen eine höhere Sensitivität und Spezifität auf, geht aber mit einer deutlich höheren Strahlenbelastung einher. Durch die Einführung von Multidetektorspiral-CT-Systemen, die neben einer kürzeren Untersuchungszeit mit geringerer Strahlenbelastung auch eine höhere Auflösung aufweisen, ist heute auch eine Beurteilung der Sakroiliakalgelenke aus CT-Aufnahmen des Abdomen möglich, was gerade zur Abklärung bei enteropathischer Spondyloarthritis von großer Bedeutung ist. Bei Veränderungen der Wirbelsäule ist die CT vor allem beim Nachweis von Ankylosierungen im Bereich der Costovertebral- und Costotransversalgelenke und beim Nachweis von osteodestruktiven Wirbelkörperschäden insbesondere nach Traumata hilfreich. Zur Abklärung pulmonaler Manifestationen ist die CT im High-resolution-Modus sinnvoll, da sie mosaikförmige interstitielle und alveoläre Strukturveränderungen, subpleurale Knötchen und Parenchymverdichtungen nachweisen kann [54].

MRI: aktive Entzündung sieht man am besten mittels fettunterdrückter T2-gewichteter turbo spin-echo Sequenz oder short tau inversion recovery (STIR) Sequenz mit hoher Auflösung. Damit kann man Knochenmarksödeme feststellen. Alternativ dazu kann man auch mittels paramagnetischem Kontrastmittel (Gadolinium) in fettunterdrückter T1-gewichteter Sequenz eine erhöhte Perfusion als indirekten Hinweis auf eine Osteitis darstellen. Chronische Veränderungen wie fettige Läsionen oder Erosionen kann man am besten mit T1-gewichteten Sequenzen detektieren. Das gesamte Os sakrum sollte von der anterioren bis zur posterioren Fläche untersucht werden, was zumindest 10-12 Schnitte benötigt. Transversale Schnitte eignen sich gut, um posteriore Anteile der Wirbelsäule zu begutachten.

Ultraschall: hochauflösende sonographische Untersuchungen (mit einer Frequenz von 7-15 MHz) des muskuloskelettalen Systems können Bursitiden, Tendopathien, Gelenksergüsse, synoviale Verdickungen und Erosionen der Knochenoberfläche an Entesen darstellen. Immer bedeutender wird die Farbdopplersonographie, mit der eine vermehrte Vaskularisation als Hinweis auf eine Enthesitis oder Synovitis gezeigt werden kann. Auch kann man mittels Farbdopplersonographie versuchen, entzündliche Prozesse an den Sakroiliakalgelenken zu erfassen, da häufig die dorsalen Gelenksabschnitte und das paraartikuläre Gewebe involviert sind [74].

1.1.9 Therapie

Laut Expertenvorschlägen des Kompetenznetzwerks „Spondyloarthritis“ gibt es 10 Hauptempfehlungen zur Behandlung der ankylosierenden Spondylitis. Davon sind die ersten drei generelle Therapiekonzepte, während die restlichen sieben Punkte spezielle Modalitäten beschreiben [75].

1. Die Behandlung von AS-Patienten sollte sich grundsätzlich an der aktuellen Manifestation (Wirbelsäule, periphere Gelenke, Entesen, extraartikuläre Manifestationen) orientieren; Schwere und Ausprägung der aktuellen Symptome, klinische Befunde und prognostische Faktoren berücksichtigen; die Krankheits- und Entzündungsaktivität (Schmerz, Funktion, strukturelle Schäden) sowie allgemeiner klinischer Zustand und Wünsche und Erwartungen des Patienten sind mit einzubeziehen.
2. Die Überwachung der Krankheitsaktivität sollte die Anamnese einschließlich Fragebögen, klinische Parameter, Laboruntersuchungen und Bildgebung umfassen. Die Häufigkeit der Untersuchungen ist individuell abhängig von Symptomen, Allgemeinzustand des Patienten und Medikation.

3. Die optimale Therapie erfordert ein Zusammenwirken von pharmakologischen und nichtpharmakologischen Therapiemaßnahmen.
4. Das nichtpharmakologische Management sollte Patientenschulung und regelmäßige Bewegungsübungen in Einzel- oder Gruppentherapie beinhalten.
5. Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sind Medikamente erster Wahl bei AS-Patienten mit Schmerzen und Steifheit. Bei erhöhtem gastrointestinalem Risiko sollten nichtselektive NSAR in Kombination mit gastroprotektiven Medikamenten gewählt werden. Das kardiovaskuläre Risikoprofil ist bei der Auswahl des NSAR-Präparats zu berücksichtigen.
6. Paracetamol oder Opioide können bei Unverträglichkeit/Kontraindikationen von NSAR eingesetzt werden.
7. Die Option von Kortikosteroidinjektionen in die entzündeten Regionen sollte bei der Therapieplanung mit einbezogen werden. Systemische Glukokortikoid-Einnahme bei Patienten mit Wirbelsäulenbefall ist nicht durch Evidenz gestützt.
8. Bei AS-Patienten mit peripherer Arthritis kann eine Sulfasalazin-Behandlung in Erwägung gezogen werden, sonst sind DMARDs wie Sulfasalazin und Methotrexat bei mit AS assoziierten Achsen skelettsymptomen nicht durch Evidenz gestützt.
9. TNF α -Blocker sollten bei Patienten mit trotz konventioneller Therapie persistierender Krankheitsaktivität eingesetzt werden.
10. Ein Hüftgelenkersatz sollte bei therapierefraktären Hüftschmerzen und eindeutiger radiologischer Destruktion des Hüftgelenks unabhängig vom Patientenalter in Erwägung gezogen und empfohlen werden.

1.1.9.1 Medikamentöse Therapien:

Es gibt verschiedene Medikamentengruppen, die in der Therapie der AS eingesetzt werden. Als first-line-Therapie wären die NSAR zu nennen, wobei hauptsächlich Medikamente mit guter Cyclooxygenase2(COX2)-Hemmung und gleichzeitiger COX1-Hemmung eingesetzt werden. Zumeist wird durch NSAR-Gabe sowohl eine Besserung der axialen als auch der peripheren Gelenksbeschwerden erzielt. Bedacht werden müssen die unter unspezifischen NSAR häufiger und bei spezifischen COX-2-Inhibitoren (Coxiben) seltener auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie die Einflüsse von NSAR auf die Nierenfunktion und das kardiovaskuläre System.

Glucocorticoide sollen als langwirksame Präparate in periphere Gelenke und Entesen lokal appliziert werden. Bei akuten Krankheitsschüben kann bei peripherer Manifestation der Erkrankung mit Glucocorticoiden ein Therapieversuch in Form einer peroralen Therapie unternommen werden [76]. Eine Alternative bei Befall weniger Gelenke ist die intraartikuläre Applikation.

Ein bedeutender Fortschritt in der Therapie der AS war die Entwicklung der Tumornekrosefaktor (TNF)-Blocker, die eine hohe Wirksamkeit besitzen, und in Früh- und Spätstadien der Erkrankung auch dann sehr gut wirksam sind, wenn NSAR nicht ausreichend effektiv sind. Patienten mit axialen und peripheren Beschwerden sprechen gleichermaßen gut auf TNF-Blocker an [77]. Vor der Behandlung sollte immer eine mögliche Tuberkuloseinfektion beziehungsweise eine opportunistische Infektion mit anderen Erregern oder eine demyelinisierende Erkrankung ausgeschlossen werden und Patienten mit einer manifesten Herzinsuffizienz sollten ebenfalls nicht mit TNF--Blockern therapiert werden. Für die AS relevante Substanzen sind Infliximab, Adalimumab, Etanercept und Golimumab als letzter zugelassener Vertreter dieser Medikamentengruppe. Da ein krankheitsmodifizierender Effekt dieser Substanzen noch nicht belegt ist und wegen der hohen Kosten für das

Gesundheitssystem sollen diese jedoch nur nach den „Assessments in AS“ (ASAS)-Richtlinien eingesetzt werden.

Für Pamidronat, ein Bisphosphonat, liegen nur wenige Daten für eine klinisch sinnvolle Wirksamkeit vor, während andere Medikamente wie Methotrexat, Sulfasalazin, Anakinra, Thalidomid und Azathioprin über keine ausreichende Wirksamkeit verfügen.

1.1.9.2 Physiotherapeutische Maßnahmen

Patienten mit AS wird angeraten, eine individuelle Krankengymnastik, also selbstständige Übungen zuhause und auch individuelle Therapie mit einem Physiotherapeuten, durchzuführen. Die regelmäßige Durchführung der Übungen gilt als Grundlage jeglicher langfristigen Behandlung der AS [78, 79, 80]. Der wissenschaftliche Beleg für den Erfolg dieser physiotherapeutischen Maßnahmen ist vorhanden [81, 82]. Mehr als 99% aller Patienten haben Erfahrungen mit Krankengymnastik und über 90% wollen auch in Zukunft diese Gymnastik durchführen [83].

Für die meisten Patienten ist das Ziel der regelmäßigen Gymnastik der Erhalt der Beweglichkeit, jedoch schreitet die Bewegungseinschränkung oft trotzdem weiter voran [84]. Wahrscheinlich kann die regelmäßige Ausübung lediglich dem Haltungsverlust entgegenwirken. Nicht bewiesen ist, dass gekräftigte Rückenstrecker und eine gedehnte Pectoralmuskulatur der Kyphosierungstendenz entgegenwirken können. Dennoch ist eine Kräftigung der Rückenmuskulatur in jedem Stadium der Erkrankung angeraten. Neben dem Training der Muskelfunktion spielt die symptomatische Physiotherapie bei Schmerzzuständen eine große Rolle.

1.1.9.3 Diätische Maßnahmen

Der Einfluss der Ernährung auf die Krankheitsaktivität der AS wurde bisher nur in zwei Studien untersucht. In einer prospektiven Untersuchung an 30 Patienten [85] führte eine

Klebsiellen arme Diät zu keiner Reduktion der Krankheitsaktivität und in einer Querschnittsuntersuchung an mehr als 100 Patienten [86] fand sich kein Zusammenhang der Ernährung mit der Krankheitsaktivität der AS, sodass derzeit keine sicheren Hinweise auf eine spezifische, krankheitsmodifizierende Diät bei AS vorliegen.

1.2 Messung der Krankheitsaktivität

1.2.1 Der Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI)

Der BASDAI [87, 88] ist ein Patientenfragebogen zur Evaluation der Krankheitsaktivität der AS, mit dem die Patienten sechs Fragen zu fünf wesentlichen klinischen Symptomen der Erkrankung beantworten sollen. Diese umfassen Ausmaß von Müdigkeit, Rückenschmerz, periphere Arthritis, Enthesitis und Morgensteifigkeit. Für jede Frage existiert ein Wert zwischen 0, dem günstigsten Ergebnis und 10, dem schlechtesten Wert. Die Fragen fünf und sechs werden addiert und gemittelt, da sie beide das Symptom Steifigkeit in unterschiedlicher Weise abfragen. Der Index berechnet sich dann aus dem Mittel der fünf Einzelergebnisse und liegt daher auch zwischen 0 und 10. Diese ganzzahlige Stufeneinteilung, Likert-Skala genannt, hat sich gegenüber der in der Originalfassung vorgelegten Analogskala in Form einer 100mm langen Linie durchgesetzt, da bei der Analogskala jeder Wert mit dem Lineal ausgemessen werden müsste und eine Auswertung bei einer Stufeneinteilung wesentlich rascher erfolgen kann.

Der BASDAI ist ein aussagekräftiger, verlässlicher, einfacher und schnell ausfüllbarer Patientenfragebogen der mit wenig Zeitaufwand bei jeder Patientensite erhoben werden kann. Der BASDAI ist ausreichend sensitiv gegenüber einer Änderung der Krankheitsaktivität, sodass man den Erfolg einer Therapie daran gut ablesen kann.

(BASDAI)

Wie ist es Ihnen in den letzten 7 Tagen ergangen?

Bitte kreuzen Sie auf den nachfolgenden Skalen jeweils eine Zahl an. Auch wenn die Beschwerden (Schmerzen, Müdigkeit) geschwankt haben, entscheiden Sie sich **bitte für eine Zahl** als Angabe für die durchschnittliche Stärke der Beschwerden.

1. Wie würden Sie Ihre allgemeine Müdigkeit und Erschöpfung beschreiben?

keine Müdigkeit/
Erschöpfung 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr starke Müdigk./Ersch

2. Wie stark waren Ihre Schmerzen in Nacken, Rücken oder Hüfte?

keine Schmerzen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr starke Schmerzen

3. Wie stark waren Ihre Schmerzen oder Schwellungen in anderen Gelenken?

keine Schmerzen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr starke Schmerzen

4. Wie unangenehm waren für Sie besonders berührungs- oder druckempfindliche Körperstellen?

gar nicht 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr stark

5. Wie ausgeprägt war Ihre Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen?

gar nicht 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr stark

6. Wie lange dauert diese Morgensteifigkeit im allgemeinen?

in Stunden 0 $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{3}{4}$ 1 $1\frac{1}{4}$ $1\frac{1}{2}$ $1\frac{3}{4}$ ≥ 2 hatte keine

BASDAI-Ergebnis:

Berechnung: 1. Umrechnung der Zeitangabe von Frage 6 in eine Skalierung von 0-10: Bsp: $\frac{1}{4}$ Std=1,25; $\frac{1}{2}$ Std=2,5; $\frac{3}{4}$ = 3,75; 1 Std=5 usw.; 2. Bildung eines Gesamtmittelwertes aus Frage 1-4 und dem Mittel aus Fragen 5 und 6 zur Morgensteifigkeit ergeben den BASDAI

Abb. 3 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

1.2.2 Der Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

Der Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) wurde von einer weltweiten Gruppe von Experten [89] auf dem Gebiet der AS entwickelt, um einen Index zu entwickeln, der neben Patienten bezogene Angaben, wie im BASDAI, auch das C-reaktive Protein als objektiven Parameter der Krankheitsaktivität enthält. Dazu wurden elf mögliche Variablen, die sechs Bereiche der Krankheitsaktivität abdecken, von ASAS-Experten mittels der Delphi-Methode ermittelt. Diese wurden in einem dreistufigen Annäherungsverfahren getestet. Daten von 708 Patienten aus der „International Study on Starting tumour necrosis factor blocking agents in Ankylosing Spondylitis“ (ISSAS) wurden hierfür verwendet. Gleichzeitig wurde eine Kreuzvalidierung in der „Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study“ (OASIS)-Kohorte durchgeführt. Die Regressionsanalyse führte zu einem Index mit fünf Variablen, namentlich globaler Rückenschmerz, allgemeine Patientenbewertung, Dauer der Morgensteifigkeit, CRP und BSG (Tab. 1). Drei zusätzliche Index-Varianten wurden mit ähnlicher Methodik entwickelt, die entweder auf BSG, CRP oder allgemeine Patientenbewertung verzichteten. Alle vier Varianten korrelierten mit dem BASDAI, allgemeiner Arzt - und Patientenbewertung der Krankheitsaktivität. Alle vier Varianten (A bis D) waren besser als der BASDAI oder einzelne Items, um zwischen niedriger und hoher Krankheitsaktivität in Übereinstimmung mit Ärzten und Patienten der OASIS-Kohorte zu unterscheiden.

Tabelle 1 Formeln der vier ASDAS-Varianten

ASDAS A:	$0,122 \times \text{BP} +$	$0,061 \times \text{DMS} +$	$0,119 \times \text{PGA} +$	$0,210 \times \sqrt{(\text{ESR})} +$	$0,383 \times \text{Ln}(\text{CRP}+1)$
ASDAS B:	$0,079 \times \text{BP} +$	$0,069 \times \text{DMS} +$	$0,113 \times \text{PGA} +$	$0,086 \times \text{T/SJC} +$	$0,293 \times \sqrt{(\text{ESR})}$
ASDAS C:	$0,121 \times \text{BP} +$	$0,058 \times \text{DMS} +$	$0,110 \times \text{PGA} +$	$0,073 \times \text{T/SJC} +$	$0,579 \times \text{Ln}(\text{CRP}+1)$
ASDAS D:	$0,152 \times \text{BP} +$	$0,069 \times \text{DMS} +$	$0,078 \times \text{Fatigue} +$	$0,224 \times \sqrt{(\text{ESR})} +$	$0,400 \times \text{Ln}(\text{CRP}+1)$

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BP: Back Pain, DMS: Duration of Morning Stiffness, PGA: Patients Global Assessment, ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate, CRP: C-Reactive Protein, T/SJC: Tender/Swollen Joint Count

Alle vier ASDAS-Varianten enthalten die Punkte Rückenschmerz (BASDAI-Frage 2) und Dauer der Morgensteifigkeit (BASDAI-Frage 6), die Varianten A-C verwenden die allgemeine Patientenbeurteilung, während die Variante D die Müdigkeit in die Formel einschließt (BASDAI-Frage 1). Die Varianten B und C messen zusätzlich noch die periphere Gelenksbeteiligung (BASDAI-Frage 3). Alle Varianten verwenden BSG (Variante B), CRP (Variante C) oder beide Parameter (Varianten A und D).

1.2.3 Bedeutung der Krankheitsaktivitätsmessung

Für eine chronisch verlaufende Erkrankung mit variablen Verläufen und rezidivierenden Krankheitsschüben ist eine adäquate Messung der entzündlichen Aktivität unerlässlich, um den zeitlichen Verlauf der Krankheitsaktivität einzuschätzen und Therapieerfolge zu kontrollieren. Viele Experten sind der Meinung, dass die derzeitigen Instrumente unzulänglich sind, da Einzelparameter wie BSG, CRP oder allgemeine Patientenbewertung nur Teile der Entzündungsaktivität widerspiegeln. Nur ein zusammengesetzter Aktivitätsindex scheint besser in der Lage zu sein, die globale Entzündungsaktivität exakter darzustellen. Ein Beispiel für einen solchen, auf Expertenmeinung basierenden, Index ist der BASDAI. Ein Problem des BASDAI besteht jedoch darin, dass er ohne Gewichtung für die Krankheitsaktivität die Einzelparameter addiert. Der ASDAS versucht - im Unterschied zum BASDAI - eine Gewichtung der Einzelparameter der Entzündungsaktivität und führt in die Beurteilung der Krankheitsaktivität auch das CRP als objektiven Parameter der Entzündung ein. Der ASDAS orientiert sich hierbei an dem für die rheumatoide Arthritis eingeführten disease activity score (DAS28), der von großer klinischer Relevanz wurde, obwohl er einen ziemlich komplexen Algorithmus besitzt.

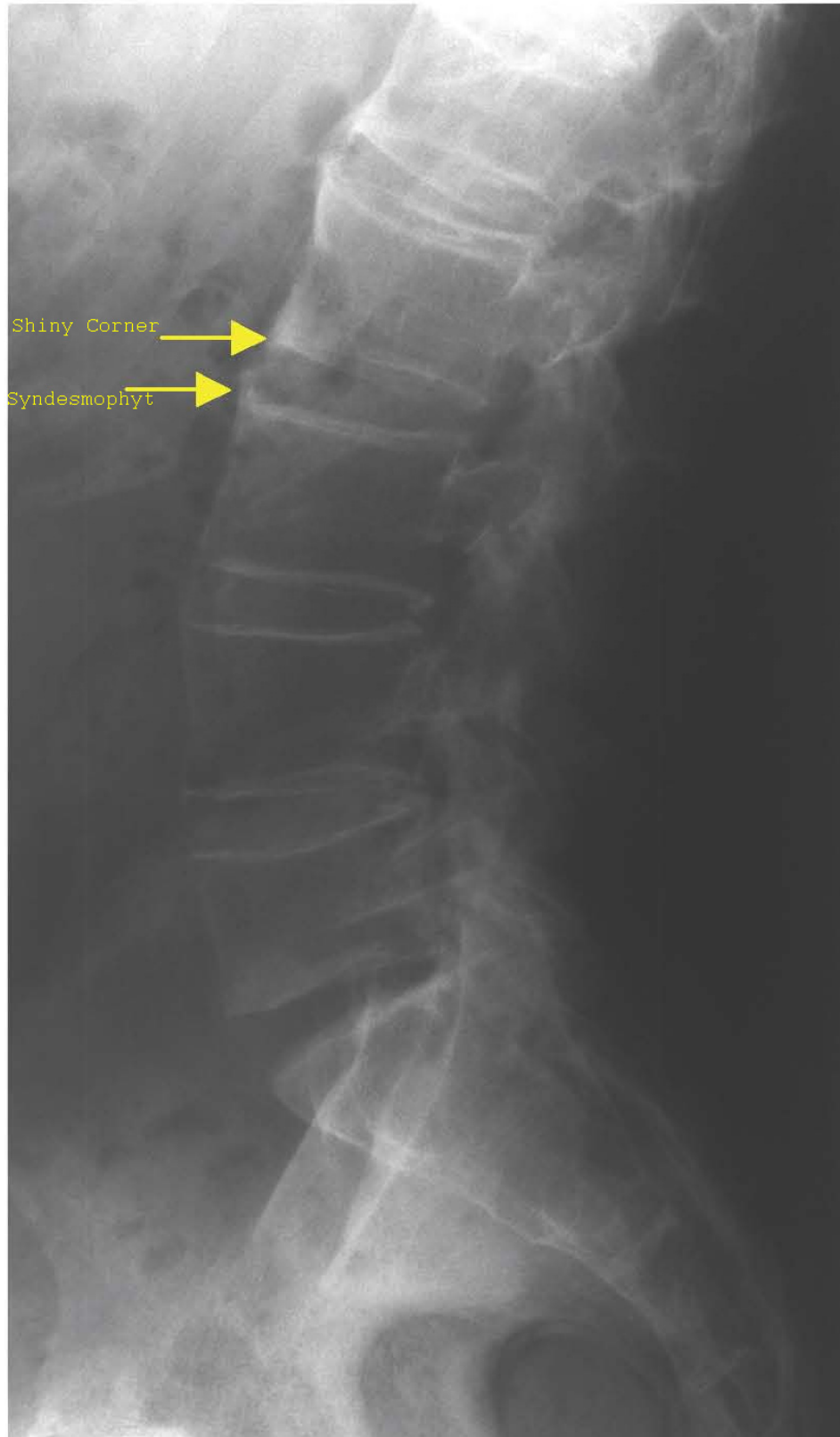
Obwohl die vier ASDAS-Varianten auf den Ergebnissen von Experten-meinungen basieren, korrelierten alle Indices gut mit der Auffassung von Krankheitsaktivität, sowohl von Patienten als auch von Ärzten. Nach einer formellen Diskussion mit ASAS-Mitgliedern wurde der BASFI von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen, da die Messung der Funktion sowohl Krankheitsaktivität als auch strukturellen Schaden widerspiegelt und somit als Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität ungeeignet scheint.

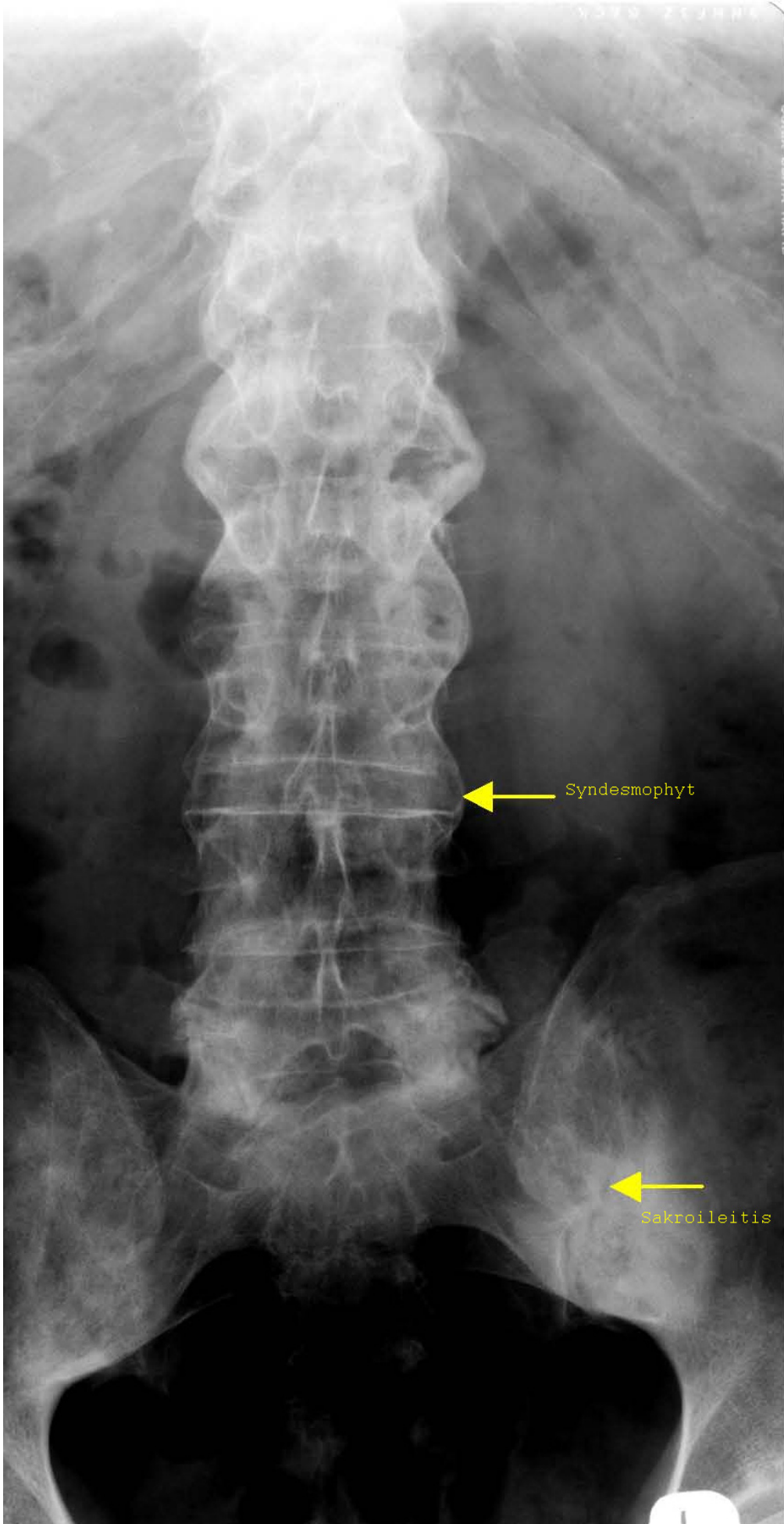
Seit 2011 gibt es nun definierte Grenzwerte für die mittels ASDAS gemessene Krankheitsaktivität. Die oberen Grenzwerte für den ASDAS liegen bei 1.3 für eine niedrige und bei 2.1 für eine mittlere Krankheitsaktivität und bei 3.5 für eine hohe Krankheitsaktivität [90]. Bei einer Krankheitsaktivität mit einem ASDAS von mehr als 3,5 spricht man von einer sehr hoher Krankheitsaktivität.

1.2.4 Der modifizierte Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS)

Der mSASSS als radiologischer Score dient nicht unmittelbar der Beurteilung der Krankheitsaktivität, sondern der Quantifizierung der kumulativen Krankheitsaktivität in Form von radiologischer Veränderungen über die Zeit. Er bietet somit einen guten Überblick über den Langzeitverlauf der Erkrankung [91]. Der mSASSS ist ein Scoring-System für nativ-radiologisch sichtbare Veränderungen an der Lenden- und Halswirbelsäule mit Evaluierung der Ober- und Unterkante der Wirbelkörper. Es werden Erosionen, Sklerosierungen, Kastenwirbelbildungen (1 Punkt), Syndesmophyten (2 Punkte) und Brückenbildungen (3 Punkte) an jeder Wirbelkörperkante von Unterkante C2 bis Oberkante Th1 und Unterkante Th12 bis Oberkante S1 auf lateralen Röntgenaufnahmen erhoben und addiert, sodass sich ein Gesamtscore von maximal 72 ergibt. Der mSASSS eignet sich für klinische Studien von allen radiologischen Scoringsystemen am besten [96].

Beim mSASSS kommt es bereits innerhalb von 12 Monaten zu signifikanten Score-Veränderungen, jedoch ist er im Vergleich zu anderen radiologischen Scores sehr zeitaufwändig [73].





Syndesmophyt

Sacroileitis

2 Studie zur Evaluation der Wertigkeit der vier Formen des ASDAS für die Beurteilung der Krankheitsaktivität der AS

2.1 Ziel der Studie

Das Ziel der Studie war die Validierung des neuen Aktivitätsscores ASDAS als Messinstrument für die kumulative Krankheitsaktivität und der dadurch verursachten Veränderungen am Achsenskelett über die Zeit. Dazu wurden in einem ersten Schritt die vier Formeln des ASDAS mit dem bisher etablierten Krankheitsaktivitätsindex BASDAI und den Einzelparametern zur Messung der Krankheitsaktivität korreliert. Das Ziel dabei war, die unterschiedlichen Formeln zu überprüfen und herauszufinden, ob der in der Literatur favorisierte ASDAS C [90] auch im eigenen Patientengut die Krankheitsaktivität am besten abbildet.

In einem zweiten Schritt wurden die vier ASDAS-Formeln, sowie die Einzelparameter und der BASDAI mit dem radiologischen Score mSASSS in Beziehung gebracht, um die Wertigkeit des ASDAS als Prognoseparameter für den Langzeitverlauf und die damit verbundene Ankylosierungstendenz zu überprüfen. Das Ziel war herauszufinden, ob eine Variante des ASDAS die Folgen der Krankheitsaktivität, nämlich die zunehmende knöcherne Versteifung der Wirbelsäule im Langzeitverlauf besonders gut widerspiegelt.

2.1.1 Hypothesen

Hypothese 1: Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen ASDAS und mSASSS.

1a) Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen ASDAS A, B, C oder D über die Zeit und der Änderung des mSASSS über die Zeit.

1b) Einer der vier ASDAS-Varianten ist besonders eng mit einer Änderung des mSASSS über die Zeit assoziiert.

Hypothese 2: Es besteht ein stärkerer direkter Zusammenhang zwischen ASDAS und mSASSS, als zwischen BASDAI und mSASSS, sodass der ASDAS den BASDAI als Krankheitsaktivitätsparameter ablösen kann.

2.2 Methode

2.2.1 Stichprobe und Versuchsablauf

In einer retrospektiven Untersuchung wurden bei 178 Patienten die klinischen Visiten, Laborparameter und zwei Röntgen der HWS und LWS, die im Abstand von mindestens zwei Jahren angefertigt worden waren, analysiert. Dabei wurden im Zeitraum, der zwischen den angefertigten Röntgenbildern lag, alle Einzelparameter erhoben, die zur Berechnung der vier ASDAS-Formeln benötigt wurden (siehe Kapitel 1.2.2.). Die Daten wurden aus dem Rheumatology Clinical Quality Management (RCQM), einem in Graz entwickelten elektronischen System zur systematischen und kontinuierlichen Dokumentation von Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen, entnommen und fehlende Parameter zur Vervollständigung aus den Krankenakten ergänzt. Röntgenbilder der WS und SIGs, die im Abstand von mindestens zwei Jahren angefertigt worden waren, wurden gesammelt und verblindet. Danach wurden diese von zwei radiologisch geschulten Ärzten voneinander unabhängig gemäß den Richtlinien des mSASSS ausgewertet. Die Datensätze der ASDAS-Formeln wurden mit den Daten des mSASSS mittels Spearman-Rangkorrelation und einseitiger p-Werte untersucht. Dazu wurde vom ASDAS der Mittelwert der Messungen erhoben und mit der Änderung des mSASSS über die Zeit (Δ WS und Δ SIG) korreliert.

In einem zweiten Schritt wurde für das gesamte Patientenkollektiv eine Langzeitanalyse der ASDAS-Varianten und der Einzelparameter sowie des BASDAI durchgeführt.

Von den 58 Patienten mit vollständigen Datensätzen und 2 Röntgenbildern waren 65,6% männlich und 34,4% weiblich, 87,3% waren HLA-B27 positiv, das mittlere Alter betrug 49,5 (SD = 10,8) Jahre. Von den Patienten waren während des Beobachtungszeitraumes 21 Personen (38%) unter TNF α -Blocker Therapie, sowie NSAR-Therapie bei Bedarf und bei 34 Personen reichte eine NSAR-Therapie bei Bedarf aus.

Tabelle 2 Charakteristik Patienten mit Röntgenbefunden (58 Patienten)

Geschlecht	<i>männlich 65,6%</i>	<i>weiblich 34,4%</i>
HLA-B27	<i>positiv 87,3%</i>	<i>negativ 12,7%</i>
Alter	49,5 Jahre	SD 10,8
Therapie	38% <i>TNFα-Blocker</i>	62% <i>NSAR b. Bed.</i>

Vom gesamten Patientenkollektiv (178 Patienten) waren 66% männlich und 34% weiblich, 89,7% waren HLA-B27 positiv, das durchschnittliche Alter betrug 47,2 (SD= 10,5) Jahre.

Tabelle 3 Charakteristik gesamtes Patientenkollektiv (178 Patienten)

Geschlecht	<i>männlich 66%</i>	<i>weiblich 34%</i>
HLA-B27	<i>positiv 89,7%</i>	<i>negativ 10,3%</i>
Alter	47,2 Jahre	SD 10,5

2.2.2 Einschlusskriterien

Patienten mit nach den modifizierten New York Kriterien nachgewiesener AS und vollständigen Datensätzen bei mindestens 3 Visiten, sowie zwei Röntgenbildern der HWS, LWS und SIG im Abstand von mindestens zwei Jahren wurden in die Studie aufgenommen.

Von 58 Patienten waren zwei Röntgenbilder im Abstand von mindestens zwei Jahren vorhanden und der mSASSS konnte bei diesen Patienten bestimmt werden.

2.2.3 Ausschlusskriterien

- Patienten mit Veränderungen des Achsenskeletts aufgrund einer anderen Grunderkrankung

- Weniger als 3 vollständige Datensätze
- Fehlende Röntgenbilder

66 Patienten wurden aufgrund einer zur geringen Anzahl an Visiten oder unvollständiger Datensätze aus der Studie genommen.

2.3 Versuchsp parameter

Die Patienten waren bei jeder Visite in der Ambulanz der klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie im Rahmen einer Anamnese befragt, klinisch untersucht, einem Fragebogen unterzogen und Blut abgenommen worden. Zur Berechnung der vier ASDAS-Formeln wurden folgenden Parameter aus den Krankenakten oder dem RCQM herangezogen:

- CRP durch Routinelabor
- BSG durch Routinelabor
- Anzahl der geschwollenen/druckschmerzhaften Gelenke durch klinische Untersuchung und Fragebogen (BASDAI Frage 3)
- Allgemeine Patientenbeurteilung (GBP) durch Befragung mit einer numerischen Ratingscala
- Allgemeine Beurteilung durch den Arzt (GBA) durch Befragung mit einer numerischen Ratingscala
- Rückenschmerz durch Fragebogen (BASDAI Frage 2)
- Dauer der Morgensteifigkeit durch Fragebogen (BASDAI Frage 6)
- Müdigkeit durch Fragebogen (BASDAI Frage 1)

- Der vollständige BASDAI
- Zusätzlich wurden der BASFI, die visual analog scale (VAS) für Rückenschmerz und Nachtschmerz erhoben.

3 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse des ersten Studienteiles bezüglich der Fragestellungen, welche der vier ASDAS-Formeln am besten mit den radiodemographischen Daten (mSASSS) korreliert, präsentiert. Weiters wurde in einem zweiten Untersuchungsteil die Validität des ASDAS anhand verschiedener subjektiver Krankheitsaktivitätsparameter und des bisherigen Aktivitätsindex BASDAI überprüft.

Tabelle 4 Charakteristika und Aktivitätsparameter des mSASSS-Kollektivs (58 Patienten)

	Mittelwert	Standardabweichung
		SD
mittlerer BASDAI	3,85	SD 2,12
mittlerer ASDAS A	2,23	SD 1,07
mittlerer ASDAS B	1,99	SD 0,97
mittlerer ASDAS C	1,99	SD 1,03
mittlerer ASDAS D	2,35	SD 1,07
mittlerer BASFI	3,69	SD 2,44
mittlere BSG	16,89	SD 16,01
mittleres CRP	8,53	SD 14,08
mittlere GBA	3,07	SD 2,04
mittlere GBP	4,09	SD 2,40
mittlere VAS	3,97	SD 2,46

mittlere VAS-Nacht	3,89	SD 2,587
---------------------------	------	----------

Der mittlere BASDAI betrug für das Kollektiv mit radiodemographischen Daten 3,85 (SD= 2,12), der mittlere ASDAS A 2,23 (SD= 1,07), der mittlere ASDAS B 1,99 (SD= 0,97), der mittlere ASDAS C 1,99 (SD= 1,03) und der mittlere ASDAS D 2,35 (SD= 1,07). Von den Einzelparametern betrug der mittlere BASFI 3,69 (SD= 2,44), die mittlere BSG 16,89 (SD= 16,01), das mittlere CRP 8,53 (SD= 14,08), die mittlere GBA 3,07 (SD= 2,04), die mittlere GBP 4,09 (SD= 2,40), die mittlere Schmerzskala 3,97 (SD= 2,46) und der mittlere Nachtschmerz 3,89 (SD= 2,587). Der mittlere Anstieg des mSASSS betrug absolut 4,08 (SD= 4,22) und pro Jahr 1,32 (SD= 1,26). Das Patientenkollektiv wurde über einen mittleren Zeitraum von 3,23 Jahren (SD= 1,19) beobachtet.

Tabelle 5 Charakteristika und Aktivitätsparameter des gesamten Kollektivs (179 Patienten)

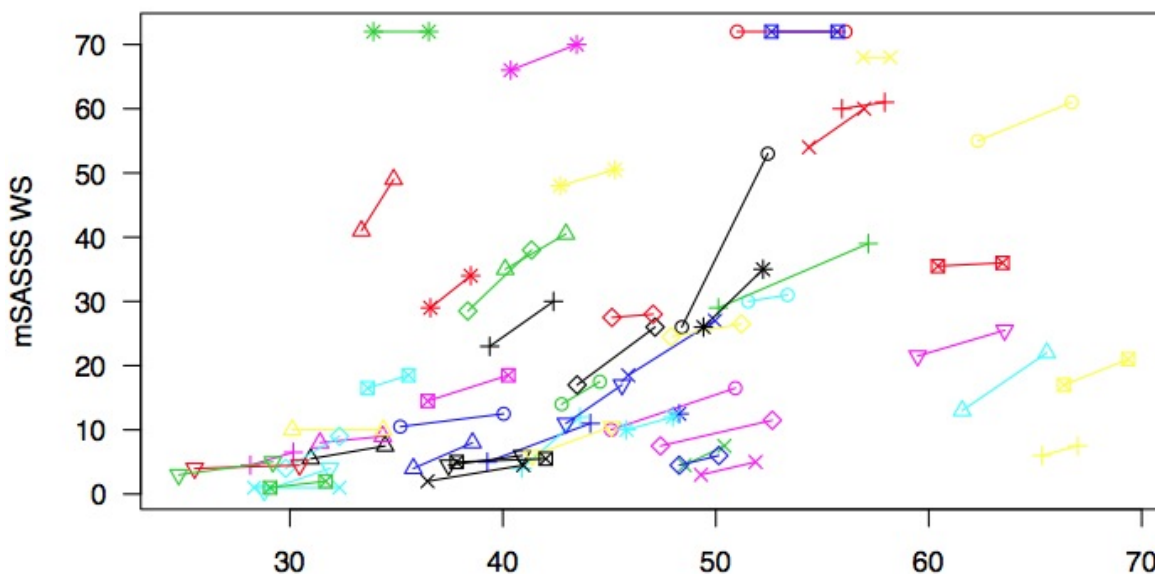
	Mittelwert	Standardabweichung SD
mittlerer BASDAI	3,52	SD 1,99
mittlerer ASDAS A	2,52	SD 1,03
mittlerer ASDAS B	2,23	SD 0,95
mittlerer ASDAS C	2,24	SD 1,02
mittlerer ASDAS D	2,59	SD 1,02
mittlerer BASFI	3,29	SD 2,20
mittlere BSG	17,22	SD 16,27
mittleres CRP	9,29	SD 14,47
mittlere GBA	2,86	SD 1,95
mittlere GBP	3,85	SD 2,22
mittlere VAS	3,67	SD 2,29

mittlere VAS-Nacht	3,47	SD 2,42
---------------------------	------	---------

Der mittlere BASDAI betrug 3,52 (SD= 1,99), der mittlere ASDAS A 2,52 (SD= 1,03), der mittlere ASDAS B 2,23 (SD= 0,95), der mittlere ASDAS C 2,24 (SD= 1,02) und der mittlere ASDAS D 2,59 (SD= 1,02). Von den Einzelparametern betrug der mittlere BASFI 3,29 (SD= 2,20), die mittlere BSG 17,22 (SD= 16,27), das mittlere CRP 9,29 (SD= 14,47), die mittlere GBA 2,86 (SD= 1,95), die mittlere GBP 3,85 (SD= 2,22), die mittlere Schmerzskala 3,67 (SD= 2,29) und der mittlere Nachtschmerz 3,47 (SD= 2,42).

Der radiologische Verlauf der 58 auswertbaren Patienten mit AS, gemessen anhand des mSASSS über die mittlere Beobachtungszeit von $3,2 \pm 1,2$ (Mittelwert \pm SD) Jahren, ist in Abb. 4 dargestellt und betrug im Mittel $4,08 \pm 4,22$ Punkte. Die mittlere Zunahme des mSASSS betrug pro Jahr $1,32 \pm 1,26$ Punkte. Die mittlere Zunahme der radiologischen Veränderungen an den SIGs betrug $0,22 \pm 0,54$ Punkte. Somit waren die Röntgenveränderungen über den SIGs zum Zeitpunkt der 2. Röntgenaufnahme nicht unterschiedlich zur ersten Röntgenaufnahme an den SIGs.

Abb. 4 Darstellung der radiodemographischen Daten über die Zeit



3.1.1 Korrelation von ASDAS und Einzelparametern mit den mSASSS

3.1.1.1 Korrelation zwischen ASDAS Varianten A-D und dem mSASSS

Um die Hypothese zu überprüfen, welche ASDAS-Variante einen Vorhersagewert für die radiologische Progression bei AS hat und positiv mit dem mSASSS assoziiert ist, wurde eine Spearman-Rangkorrelation zwischen den Mittelwerten der einzelnen ASDAS-Varianten und der Änderung des mSASSS zwischen den beiden Röntgenaufnahmen (Δ WS), also der Zunahme des mSASSS vom ersten zum zweiten Röntgen, gerechnet (Tabelle 4). Zusätzlich wurden die vier ASDAS Varianten mit dem Anstieg des mSASSS pro Jahr (Δ mSASSS WS/Jahr) korreliert, um das Ausmaß der radiologischen Progression mit den ASDAS-Varianten in Beziehung zu setzen.

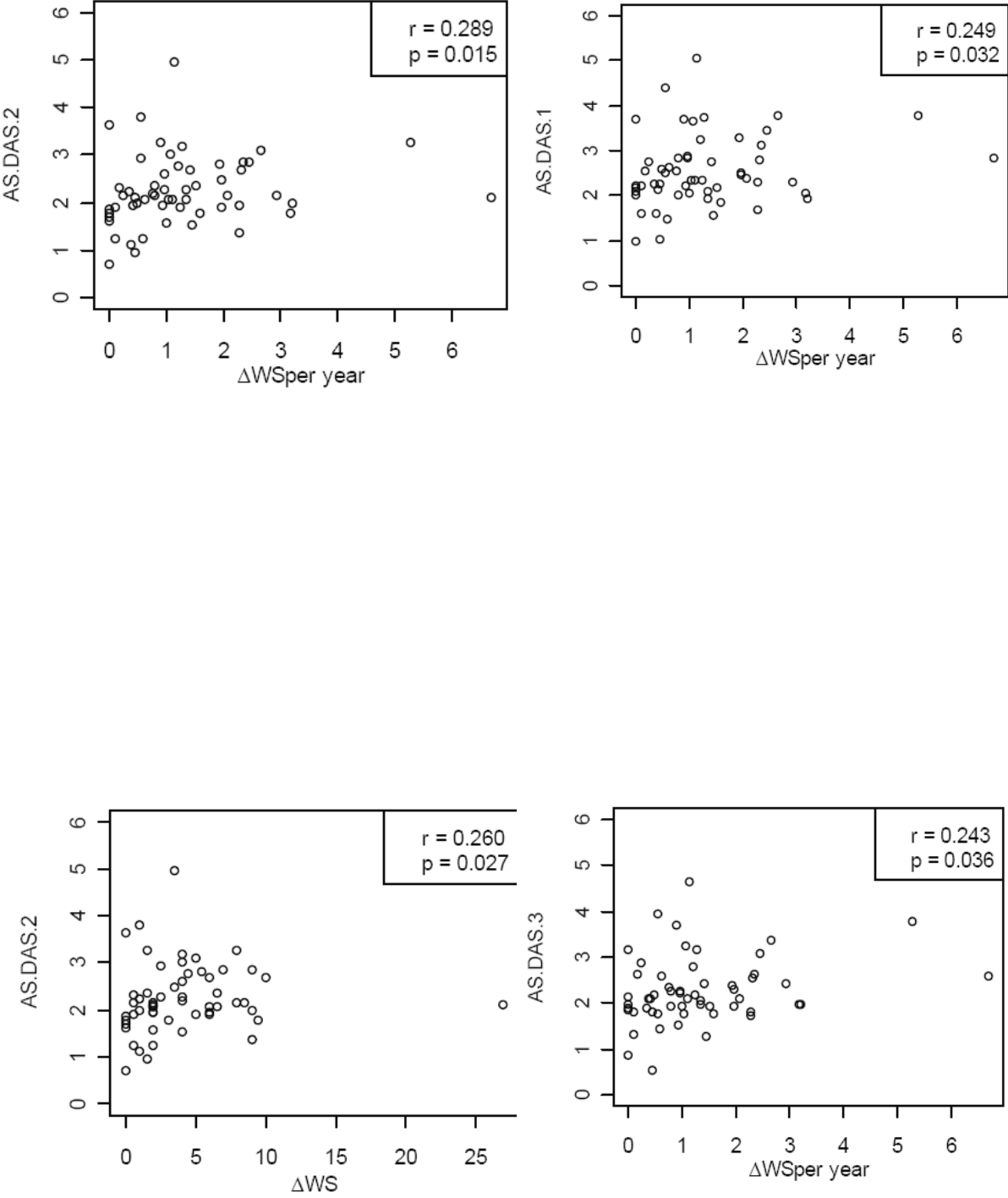
Tabelle 4 ASDAS vs mSASSS

	Δ mSASSS WS	Δ mSASSS WS/Jahr
ASDAS A	r = 0.203 p = 0.066	r = 0,249* p = 0.032
ASDAS B	r = 0.260* p = 0.027	r = 0.289* p = 0.015
ASDAS C	r = 0.204 p = 0.066	r = 0.243* p = 0.036
ASDAS D	r = 0.170 p = 0.110	r = 0.214 p = 0.057

die Korrelationen sind auf einem Niveau von $p < 0.05$ signifikant

Δ WS = Änderung des mSASSS zwischen den zwei Röntgenaufnahmen

Abb. 5 Darstellung der Korrelationen zwischen ASDAS B (ASDAS 2) mit Δ WS pro Jahr (links oben); ASDAS A (ASDAS 1) mit Δ WS/Jahr (rechts oben); ASDAS B (ASDAS 2) mit Δ WS (links unten); ASDAS C mit Δ WS/Jahr (rechts unten).



Von den vier Varianten des ASDAS korrelierte der ASDAS-B schwach, aber signifikant mit der radiologischen Progression gemessen anhand der Zunahme des mSASSS über den gesamten Zeitraum (Tab. 4; $r=0,26$; $p = 0,027$) sowie pro Jahr ($r=0,289$; $p=0,015$). Eine geringere, aber ebenfalls signifikante Korrelation zwischen der Zunahme des mSASSS pro Jahr wurde auch mit den Varianten A und C des ASDAS gefunden ($r =0,249$, $p = 0,032$ bzw. $r=0,243$, $p=0,036$). Die übrigen Varianten des ASDAS korrelierten nicht mit der radiologischen Progression der AS.

Zusätzlich zu den Veränderungen an der WS wurden auch die Veränderungen an den SIGs erhoben und mittels Spearman-Rangkorrelationen ein möglicher Zusammenhang mit den ASDAS-Varianten berechnet. Dabei wurden sowohl die Δ SIGs, als auch die Δ SIGs pro Jahr mit ASDAS A-D korreliert (Tabelle 5).

Tabelle 5 ASDAS vs SIGs

	ΔSIG	ΔSIG/Jahr
ASDAS A	$r = 0.056$ $p = 0.659$	$r = 0.034$ $p = 0.596$
ASDAS B	$r = 0.034$ $p = 0.404$	$r = 0.047$ $p = 0.368$
ASDAS C	$r = 0.120$ $p = 0.810$	$r = 0.093$ $p = 0.750$
ASDAS D	$r = 0.080$ $p = 0.720$	$r = 0.054$ $p = 0.651$

Es fand sich keine signifikante Korrelation der Änderung des mSASSS, evaluiert an den SIGs, mit den vier ASDAS-Varianten (Tab. 5).

3.1.1.2 Assoziation zwischen weiteren Parametern der Krankheitsaktivität und dem mSASSS

Die subjektiven Krankheitsaktivitäts-Parameter BASDAI, BASFI, GBA und GBP wurden mit Δ WS und Δ WS/year mittels Spearman-Rangkorrelation analysiert.

Tabelle 6 Weitere Krankheitsaktivitätsparameter und ihre Assoziation mit der Änderung des mSASSS über die Zeit.

	Δ mSASSS WS	Δ mSASSS WS/Jahr
BASDAI	r = 0.170 p = 0.100	r = 0.220 p = 0.052
BASFI	r = 0.042 p = 0.379	r = 0.100 p = 0.230
GBA	r = 0.100 p = 0.230	r = 0.150 p = 0.130
GBP	r = 0.041 p = 0.382	r = 0.094 p = 0.246

Es fand sich keine signifikante Korrelation der Änderung des mSASSS, evaluiert an der Wirbelsäule, mit den subjektiven Krankheitsaktivitätsparametern BASDAI, BASFI, GBA und GBP (Tab. 6).

Auch die Entzündungsparameter CRP und BSG, sowie die Schmerzskaalen VAS-Rückenschmerz und VAS-Nachtschmerz wurden als Parameter für entzündliche Aktivität mit Δ mSASSS/WS und Δ mSASSS/WS/Jahr mittels Spearman-Rangkorrelationen in Beziehung gesetzt (Tab. 7).

Tabelle 7 Entzündungsparameter sowie Schmerzen und ihre Assoziation mit der Änderung des mSASSS über die Zeit.

	Δ mSASSS WS	Δ mSASSS WS/Jahr
BSG	r = 0.160 p = 0.130	r = 0.170 p = 0.110
CRP	r = 0.140 p = 0.160	r = 0.150 p = 0.140
VAS	r = 0.019 p = 0.443	r = 0.110 p = 0.210
VAS-Nacht	r = 0.009 p = 0.527	r = 0.057 p = 0.339

Auch hier wurden keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den Einzelparametern BSG, CRP, VAS und VAS-Nachtschmerz mit Δ mSASSS/WS und Δ mSASSS/WS/year gefunden.

Zusätzlich zu den Veränderungen an der WS wurden auch die Veränderungen an den SIGs gemessen und mittels Spearman-Rangkorrelationen ein möglicher Zusammenhang mit den subjektiven Einzelparametern zur Messung der Krankheitsaktivität berechnet. Dabei wurden sowohl die Δ SIGs, als auch die Δ SIGs pro Jahr mit den Parametern korreliert.

Tabelle 8 Weitere Krankheitsaktivitätsparameter und ihre Assoziation mit der Änderung der radiologischen Veränderungen an den SIGs über die Zeit.

	Δ SIG	Δ SIG/Jahr
BASDAI	r=0.068 P=0.311	r=0.086 p=0.266
BASFI	r=0.047 p=0.367	r=0.077 p=0.288
GBA	r=-0.055 p=0.654	r=-0.031 p=0.589
GBP	r=0.120 p=0.200	r=0.120 p=0.180

Es bestand für die Parameter BASDAI, BASFI, GBA und GBP kein signifikanter Zusammenhang mit den SIG-Veränderungen (Tab. 8). Auch für die Marker CRP, BSG, VAS und VAS-Nachtschmerz wurden Korrelationen mit der radiologischen Progression an den SIGs durchgeführt.

Tabelle 9 Entzündungsparameter sowie Schmerzen und ihre Assoziation mit der Änderung der radiologischen Progression in den SIGs über die Zeit.

	Δ SIG	Δ SIG/year
BSG	r=-0.091 p=0.745	r=-0.073 p=0.702
CRP	r=-0.200 p=0.930	r=-0.170 p=0.890
VAS	r=0.130 p=0.180	r=0.140 p=0.150
VAS-Nacht	r=0.005 p=0.487	r=0.018 p=0.449

Für die oben genannten Parameter bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit den Veränderungen an den SIGs (Tab. 9).

3.1.1.3 Zusammenhang der Krankheitsaktivitätsscores ASDAS A-D und BASDAI mit der radiologischen Progression von AS-Patienten.

Um die Hypothese 2 zu überprüfen, wurden die vier ASDAS-Varianten dem BASDAI gegenübergestellt und der jeweilige Zusammenhang mit dem mSASSS überprüft.

Tabelle 10 Zusammenhang zwischen den Krankheitsaktivitätsscores ASDAS & BASDAI mit der Änderung des mSASSS über die Zeit

	Δ mSASSS WS	Δ mSASSS WS/year
ASDAS A	r = 0.203 p = 0.066	r = 0,249* p = 0.032
ASDAS B	r = 0.260* p = 0.027	r = 0.289* p = 0.015
ASDAS C	r = 0.204 p = 0.066	r = 0.243* p = 0.036
ASDAS D	r = 0.17 p = 0.11	r = 0.214 p = 0.057
BASDAI	r = 0.17 p = 0.10	r = 0.220 p = 0.052
* Korrelationen auf einem Niveau von $p < 0.05$ signifikant		

Der mittlere BASDAI im Zeitraum zwischen den zwei Röntgenaufnahmen korrelierte, ähnlich wie der ASDAS D, nicht mit der Änderung der radiologischen Progression der AS gemessen anhand des Δ mSASSS/WS (Tab. 11; $r=0,17$; ns) und des Δ mSASSS/WS/Jahr ($r=0.220$; ns) und hatte deshalb einen schlechteren Vorhersagewert für die radiologische Progression der AS als die ASDAS A-C.

3.1.2 Zusammenhang zwischen den Aktivitätsscores ASDAS und BASDAI und weiteren Einzelparameter der Entzündungsaktivität.

Zur Validierung der Ergebnisse für die ASDAS-Varianten wurden diese mit dem bisher verwendeten Aktivitätsindex BASDAI und den Einzelparametern zur Messung der Krankheitsaktivität mittels Spearman-Rangkorrelation am gesamten Patientenkollektiv (178 Patienten, siehe Tabelle 11) getestet.

Die vier ASDAS-Varianten wurden in einer multivariaten Analyse mittels Spearman-Rangkorrelationen mit dem bisherigen Aktivitätsscores BASDAI, den Entzündungsparametern CRP und BSG und den subjektiven Einzelparametern BASFI, GBA, GBP, VAS-Rückenschmerz und VAS-Nachtschmerz getestet.

Tabelle 11 Vergleich der vier ASDAS-Varianten mit dem bisher verwendeten zusammengesetzten Score BASDAI und verschiedenen Einzelparametern der Krankheitsaktivität. Die jeweils höchste Assoziation wurde fettgedruckt hervorgehoben. VAS=Rückenschmerz, angegeben auf einer Visual Analoge Scale; VAS-Nacht=nächtlicher Rückenschmerz, angegeben auf einer Visual Analoge Scale.

	ASDAS A	ASDAS B	ASDAS C	ASDAS D	BASDAI
CRP	r= 0,621	r= 0,450	r= 0,630	r= 0,612	r=0,213
BSG	r= 0,716	r= 0,737	r= 0,506	r= 0,730	r=0,277
GBA	r= 0,702	r= 0,722	r= 0,709	r= 0,673	r=0,701
GBP	r= 0,770	r= 0,793	r= 0,793	r= 0,710	r=0,800
VAS	r= 0,739	r= 0,744	r= 0,764	r= 0,721	r=0,762
VAS-Nacht	r= 0,666	r= 0,683	r= 0,691	r= 0,648	r=0,731
BASFI	r= 0,550	r= 0,617	r= 0,600	r= 0,549	r=0,772
BASDAI	r= 0,687	r= 0,794	r= 0,759	r= 0,706	

alle Korrelationen sind auf einem Niveau von $p < 0,0001$ signifikant

Es waren alle vier verschiedenen ASDAS-Varianten und der BASDAI mit allen Einzelparametern signifikant assoziiert ($p < 0,0001$). Sowohl die drei Varianten des ASDAS A-C als auch der BASDAI korrelierten besonders gut mit der Beurteilung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (GBP) (Tab. 11). Es bestand eine gute Korrelation

zwischen den Entzündungsparametern BSG und CRP mit den vier Varianten des ASDAS, aber nur eine schwache Korrelation mit dem BASDAI als rein Patienten bezogener Aktivitätsscore. Der ASDAS B, der von den verschiedenen ASDAS-Varianten noch am besten mit der Änderung des mSASSS über die Zeit assoziiert war, korrelierte besonders gut mit der Beurteilung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (Tab. 12; $r=0,793$) und mit den auf einer VAS angegebenen Wirbelsäulenschmerzen ($r=0,744$). Der in der Literatur häufig verwendete ASDAS C korrelierte ebenfalls besonders gut mit der Beurteilung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (Tab. 12; $r=0,793$) und mit den auf einer VAS angegebenen Wirbelsäulenschmerzen ($r=0,764$). Der BASDAI als rein Patienten bezogener Score der Krankheitsaktivität war mit der durch die Patienten angegebene Krankheitsaktivität (GBP) besonders assoziiert.

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie sollte der Frage nachgegangen werden, ob und welche der vier neu entwickelnden Scores für die Krankheitsaktivität bei AS (ASDAS A-D) einen prognostischen Vorhersagewert für das Auftreten einer radiologischen Progression der Erkrankung haben. Es sollte auch erfasst werden ob eine der Varianten des ASDAS einen besseren Vorhersagewert für die radiologische Progression der AS aufweist als der bisher verwendete Krankheitsaktivitätsindex BASDAI. Dazu wurden von einem Kollektiv von Patienten mit AS die verschiedenen Einzelparameter erhoben, der ASDAS in allen vier Varianten berechnet und die Ergebnisse untereinander, sowie mit den radiologischen Veränderungen an der Wirbelsäule gemessen im Abstand von mindestens 24 Monaten anhand des mSASSS, in Beziehung gesetzt.

Die bisherige Messung der Krankheitsaktivität der AS erfolgte durch den BASDAI, einen subjektiven, rein patientenorientierten Fragebogen. Die Höhe des BASDAI über die Zeit wies in unserer Untersuchung keinen Zusammenhang mit dem Ausmaß der Zunahme der radiologischen Veränderungen auf, sodass entsprechend unserer Daten die Höhe des BASDAI keine sichere Aussage über das Fortschreiten der Ankylosierung bei AS zulässt. Eine niedrige Krankheitsaktivität, gemessen mit dem BASDAI, ist somit nicht gleichbedeutend mit einer geringen radiologischen Progression.

2008 wurde ein neuer, zusammengesetzter Score (ASDAS) zur Messung der Krankheitsaktivität bei AS entwickelt. Der ASDAS enthält subjektive und Patienten bezogene Parameter, die auch im BASDAI enthalten sind, wie das Ausmaß des Rückenschmerzes, das Ausmaß der Morgensteifigkeit und der Müdigkeit. Der ASDAS enthält aber auch objektive Parameter wie die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (GBA), die Anzahl der geschwollenen und/oder druckschmerzhaften Gelenke und die objektiven Entzündungsparameter CRP und BSG. Der ASDAS sollte dadurch eine zuverlässigere und exaktere Bestimmung der Krankheitsaktivität ermöglichen. Nachdem ursprünglich vier Varianten des ASDAS mit unterschiedlicher Zusammensetzung der Einzelparameter entwickelt worden waren, wurde in der Literatur die dritte Variante des ASDAS (ASDAS C), die das CRP als objektiven Entzündungsparameter verwendet, eingesetzt, obwohl die unterschiedlichen Varianten des ASDAS bisher nicht auf ihrer Wertigkeit überprüft wurden.

Für die Prüfung der Wertigkeit der verschiedenen Varianten des ASDAS wurden die einzelnen ASDAS-Varianten mit dem bisher verwendeten, zusammengesetzten Score BASDAI und mit Einzelparametern der Krankheitsaktivität verglichen. Hierbei zeigte sich im auswertbaren Gesamtkollektiv von 178 Patienten mit AS, dass die ASDAS-Variante B die durch den BASDAI bestimmte Krankheitsaktivität am Besten widerspiegelte. Beim Einzelparameter Einschätzung der Krankheitsaktivität der AS durch den Arzt bestand eine

gering höhere Assoziation mit der Variante B des ASDAS. Alle übrigen Einzelparameter der Krankheitsaktivität der AS wie der Wirbelsäulenschmerz, dem Nachtschmerz an der Wirbelsäule und die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten waren enger mit der Variante C des ASDAS assoziiert. Im Vergleich mit den objektiven Entzündungsparametern BSG und CRP war naturgemäß jeweils die Variante des ASDAS assoziiert, die den jeweiligen Entzündungsparameter enthielt. Auch der BASDAI hing stark mit den einzelnen Parametern der Entzündungsaktivität zusammen, war aber nur sehr gering mit den objektiven Entzündungsparametern CRP und BSG assoziiert, sodass die Hinzufügung eines objektiven Entzündungsparameters in den Summenscore der Krankheitsaktivität der AS die tatsächliche Krankheitsaktivität besser abbilden dürfte, wenn eine entzündliche Genese der Erkrankung angenommen wird. Die Daten der vorliegenden Studie unterstützen die Tatsache, dass der ASDAS C in der Literatur und von der Assessment of SpondyloArthritis (ASAS)-Gruppe bevorzugt wird [90], weil dieser mit den klinisch bedeutenden Parametern der Krankheitsaktivität, nämlich dem CRP und dem Nachtschmerz am Stärksten assoziiert war. Die beiden Formeln ASDAS A und D enthalten zwar sowohl CRP als auch BSG als objektive Entzündungsparameter, jedoch sind die jeweiligen Gewichtungsfaktoren für objektive Entzündungsparameter geringer als bei ASDAS B und C. Der von den Patienten angegebene Rückenschmerz hatte für alle Varianten des ASDAS eine ähnliche Bedeutung, sodass die Inkludierung dieses Parameters in den Summenscore hinterfragt werden könnte.

Ein Charakteristikum der AS besteht neben der entzündlichen Aktivität in der unterschiedlichen Tendenz zur Knochenneubildung, die schlussendlich in eine vollständige Ankylosierung der Wirbelsäule münden kann. Da Entzündung und Osteoblastenaktivität scheinbar bei der AS eng miteinander verbunden sind, war es von großem Interesse, den Zusammenhang zwischen den verschiedenen Methoden der Messung der Krankheitsaktivität und der radiologischen Progression der Erkrankung zu überprüfen.

Es stellte sich die Frage, ob die vier verschiedenen Varianten des ASDAS einen höheren prädiktiven Wert für das Fortschreiten der Ankylosierung anzeigen, als der bisher verwendete BASDAI. Es wurde deshalb die errechnete mittlere Krankheitsaktivität über die Zeit mit der Änderung des die radiologische Progression an der Wirbelsäule beschreibenden Scores mSASSS in Beziehung gesetzt. Tatsächlich war mit drei der vier Varianten des ASDAS (ASDAS A-C) - aber nicht mit dem BASDAI - ein direkter Zusammenhang mit der Progression der radiologischen Veränderungen an der Wirbelsäule nachweisbar. Somit geht aus unseren Daten hervor, dass sich der ASDAS besser für die Beurteilung des Risikos für eine fortschreitende Ankylosierung der AS eignen dürfte, als es der BASDAI tut. Dabei hatte der ASDAS B eine bessere Vorhersagekraft für eine fortschreitende Ankylosierung als der ASDAS C. Die geringere Gewichtung der Höhe des Rückenschmerzes und eine bessere Vorhersagekraft der BSG für eine Knochenneubildung könnten zur besseren Vorhersagekraft des ASDAS B für eine radiologische Progression der Erkrankung beigetragen haben. Sollte in prospektiven Studien diese Ergebnisse reproduziert werden können, wäre für die Beurteilung der Krankheitseinschätzung deshalb der ASDAS B zu bevorzugen. Die Assoziation der anhand der ASDAS-Varianten gemessenen entzündlichen Aktivität mit dem Fortschreiten der knöchernen Ankylosierungen war jedoch insgesamt schwach, sodass hinterfragt werden muss, ob mit den vorhandenen Methoden der Messung der Krankheitsaktivität tatsächlich der zugrunde liegende Mechanismus der Erkrankung beurteilt wird oder ob der für die AS charakteristischen Osteoproliferation nicht ein von der Entzündung teilweise unabhängiger Mechanismus zugrunde liegt. Auch Brophy und Kollegen [93] fanden in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und struktureller Veränderungen.

Die fortschreitenden radiologischen Veränderungen an den SIGs standen weder mit den verschiedenen Varianten des ASDAS, noch mit dem BASDAI oder mit einem der Einzelparameter der Krankheitsaktivität in Beziehung. Diese Ergebnisse könnten darauf

hindeuten, dass ein Zusammenhang der Krankheitsaktivität der AS mit der Röntgenprogression an den SIGs nicht vorliegt. Da allerdings eine radiologische Progression der Erkrankung an den SIGs über den durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von mehr als drei Jahren fehlte, war ein Zusammenhang zwischen der anhand der Scores und Einzelparameter gemessenen Krankheitsaktivität und der radiologischen Progression über den SIGs nicht beantwortbar.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass der ASDAS ein valider, zuverlässiger und aussagekräftiger Score zur Messung der Krankheitsaktivität ist, und gut die Gesamtheit der Krankheitsaktivität widerspiegelt [89]. Von den vier verschiedenen Varianten des ASDAS war die Variante C im Einklang mit der international dominierenden Meinung am besten mit den bisher verwendeten Aktivitätsparametern assoziiert. Wird aber die fortschreitende Ankylosierung als objektiver Parameter für die kumulative Erkrankung angesehen, scheint der ASDAS B einen höheren prädiktiven Wert zu besitzen. Der Zusammenhang von Krankheitsaktivität und Osteoproliferation bei AS wird durch den ASDAS jedoch scheinbar nur unvollständig abgebildet, sodass die regelmäßige Überprüfung der Morphologie des Achsenskeletts mittels Röntgen weiterhin erforderlich ist.

5 Literaturverzeichnis

1. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. (1977) Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 237:2613-2614.
2. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. (2002) Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 61 :iii8-18.
3. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. (1973) Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet* 1:904–907.
4. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. (1998) Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors *Arthritis Rheum.*;41:58-67.
5. Feldtkeller E. (1999) Age at disease onset and delayed diagnosis of spondyloarthropathies. *Z Rheumatol*. 58:21-30.
6. Hermann, J; Graninger, W. Spondylarthropathies. *Wien Klin Wochenschr*. 2006; 118(9-10 Suppl):41-55
7. Sieper J, Braun J. (1995) Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? *Arthritis Rheum*. 38:1547-1554.
8. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, Schatteman L, Gyselbrecht L, Elewaut D. (1995) The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint. *J Rheumatol*. 22:2279-2284.
9. Khan MA (2000) HLA-B27 polymorphism and association with disease. *J Rheumatol* 27:1110-1114.
10. Kim TH, Uhm WS, Inman RD. (2005) Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 17:400-405.
11. Ramos M, López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens*. 2002;60:191-205.
12. Madden, D.R., Gorga, J.C., Strominger, J.L., and Wiley, D.C. The structure of HLA-B27 reveals nonamer "self-peptides" bound in an extended conformation. *Nature* 1991; 253: 321.
13. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, Zhu X, Stevanovic S, Rammensee H-G, Rowland-Jones SL, Colbert RA. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 1999; 163:6665-6670.

14. Luthra-Guptasarma, M. & B. Singh (2004) HLA-B27 lacking associated beta2-microglobulin rearranges to auto-display or cross-display residues 169-181: a novel molecular mechanism for spondyloarthropathies. *FEBS Lett.*, 575:1-8.
15. Falkenbach A (Hrsg). *Morbus Bechterew; Beratung, Betreuung, Behandlung.* Springer, Wien, 2005, XIX, 913 S.
16. Dihlmann W (1978) *Röntgendiagnostik der Sakroiliakalgelenke und ihrer nahen Umgebung*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart
17. Maksymowych WP, Landewé R. (2006) Imaging in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*;20:507-519.
18. Bron JL, de Vries MK, Snieders MN, van der Horst-Bruinsma IE, van Royen BJ (2009) Discovertebral (Andersson) lesions of the spine in ankylosing spondylitis revisited. *Clin Rheumatol.*;28:883-892.
19. Falkenbach A, Curda B. (2001) Aktiver Morbus Bechterew: Symptomatik, Einschränkungen der Lebensqualität, Therapiebeurteilung und Therapieerwartung aus Sicht des Patienten. *Rehabilitation (Stuttg)*.40:275-279.
20. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J (2006) Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.*;54:569-758.
21. Benjamin M, Toumi H, Ralphs JR, Bydder G, Best TM, Milz S (2006) Where tendons and ligaments meet bone: attachment sites ('entheses') in relation to exercise and/or mechanical load. *J Anat.*;208:471-490.
22. Braun J, Khan MA, Sieper J. Enthesitis and ankylosis in spondyloarthropathy: what is the target of the immune response? *Ann Rheum Dis.* 2000;59:985-94.
23. Benjamin, M.; Ralphs, J.R.: Enthesis - the bony attachments of tendons and ligaments. *Ital J Anat Embryol* (2001) 106 (2Suppl1): 151-158
24. François RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathological review and relevance to spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 255-264.
25. Poole, A. R. 1998. The histopathology of ankylosing spondylitis: are there unifying hypotheses?. *Am. J. Med. Sci.*316:228
26. Laloux L, Voisin MC, Allain J, Martin N, Kerboull L, Chevalier X, Claudepierre P (2001) Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.*;60:316-321.
27. McGonagle D, Benjamin M, Marzo-Ortega H, Emery P. (2002a) Advances in the understanding of enthesal inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* ;4:500-506.

28. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, Emery P. (2002b) Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.*;61:534-537.
29. Al-Amayreh IA, Zaidat BO. (2000) Ankylosing spondylitis in Northern Jordan. *Saudi Med J.*;21:950-952.
30. Jiménez-Balderas FJ, Mintz G. (1993) Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *J Rheumatol.* 20:2069-2072.
31. Olivieri I, Cantini F, Salvarani C. (1997) Diagnostic and classification criteria, clinical and functional assessment, and therapeutic advances for spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 9:284-290.
32. Gladman DD. (1998) Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci.* 316:234-238.
33. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. (1994) Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol.*21:1883-1887.
34. Olivieri I, Barozzi L, Padula A, De Matteis M, Pavlica P. (1998) Clinical manifestations of seronegative spondylarthropathies. *Eur J Radiol.* 27 Suppl 1:S3-S6.
35. Kettering JM, Towers JD, Rubin DA. (1996) The seronegative spondyloarthropathies. *Semin Roentgenol.*31:220-228.
36. Barozzi L, Olivieri I, De Matteis M, Padula A, Pavlica P. (1998) Seronegative spondylarthropathies: imaging of spondylitis, enthesitis and dactylitis. *Eur J Radiol.*;27 Suppl 1:S12-S17.
37. Vinje O, Dale K, Møller P. (1985) Radiographic evaluation of patients with Bechterew's syndrome (ankylosing spondylitis). Findings in peripheral joints, tendon insertions and the pubic symphysis and relations to non-radiographic findings. *Scand J Rheumatol.* 14:279-288.
38. Guillemin F, Briançon S, Pourel J, Gaucher A. (1990) Long-term disability and prolonged sick leaves as outcome measurements in ankylosing spondylitis. Possible predictive factors. *Arthritis Rheum.* 33:1001-1006.
39. Dalyan M, Güner A, Tuncer S, Bilgiç A, Arasil T. (1999) Disability in ankylosing spondylitis. *Disabil Rehabil.* 21:74-79.
40. Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, Landewé R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. (2004) The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum.* 51:154-159.

41. Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, Walters D, James DC. (1973) Acute anterior uveitis and HL-A 27. *Lancet*. 302:994-996.
42. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. (2002) Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol*. 29:511-515.
43. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E. (1996) Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology*. 110(6):1696-1703.
44. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, Schattevan L, Elewaut D. (1995) The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol*. 22:2273-2278.
45. Oberhuber G (2001) Histology of Crohn disease type lesions in the upper gastrointestinal tract *Pathologe*.;22:91-96.
46. Stein J (1999) NSAR-Enteropathie. In: : Caspary W, Stein J (Hrsg) *Darmkrankheiten – Klinik, Diagnostik und Therapie*. Springer, Berlin, pp 582-626.
47. Bergfeldt L (1997) HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med*.;127:621-629.
48. O'Neill TW, Bresnihan B. (1992) The heart in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 51:705-706.
49. Lautermann D, Braun J (2002) Ankylosing spondylitis--cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol*.;20:11-15.
50. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R (2005) Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin Rheumatol*.;25:24-29.
51. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. (1998) Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol*. 32:1397-1404.
52. Zochling J, Braun J (2009) Mortality in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*.;27:127-130.
53. Radford EP, Doll R, Smith PG. (1977) Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy. *N Engl J Med*. 297:572-576.
54. Kiris A, Ozgocmen S, Kocakoc E, Ardicoglu O, Ogur E. (2003) Lung findings on high resolution CT in early ankylosing spondylitis. *Eur J Radiol*. 47:71-76.

55. Senocak O, Manisali M, Ozaksoy D, Sevinç C, Akalin E. (2003) Lung parenchyma changes in ankylosing spondylitis: demonstration with high resolution CT and correlation with disease duration. *Eur J Radiol.* 45:117-122.
56. Fenlon HM, Casserly I, Sant SM, Breatnach E. (1997) Plain radiographs and thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. *Am J Roentgenol* 168:1067–72.
57. Hunninghake GW, Fauci AS. (1979) Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis.* 119:471-503.
58. Feldtkeller E (1998) Unterschiede im Krankheitsverlauf männlicher und weiblicher Spondylarthritis-Patienten. *Akt Rheumatol* 23:145-153.
59. Chen A, Ho YS, Tu YC, Shieh SD, Hung HW, Chou CT. (1988) Immunoglobulin A nephropathy and ankylosing spondylitis. Report of two patients in Taiwan and review of the literature. *Nephron.* 49:313-318.
60. Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E (1997) Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1997;26:19-23.
61. Lehtinen K. (1983) 76 patients with ankylosing spondylitis seen after 30 years of disease. *Scand J Rheumatol.* 12:5-11.
62. Ghozlan I, Ghazi M, Nouijai A, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, Bezza A, El Maghraoui A. (2009) Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone.*;44:772-776
63. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. (1994) Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol.* 21:1694-1698.
64. Jones SD, Porter J, Garrett SL, Kennedy LG, Whitelock H, Calin A. (1995) A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) *J Rheumatol.* 22:1609.
65. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. (1994) A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 21:2281-2285.
66. Ruof J, Sangha O, Stucki G. (1999) Evaluation einer deutschen Version des Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) und Dougados Functional Index (D-FI). *Z Rheumatol.* 58:218-225

67. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, van der Tempel H, van der Linden S. (1999a) Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 26:980-984.
68. Schilling F. (1981) Ankylosing spondylitis (Bechterew's disease)--a current review. *Immun Infekt.* 9:189-203.
69. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 27:361-368.
70. Rudwaleit M, Braun J, Sieper J; Assessment of SpondyloArthritis international Society. (2009) ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis. *Z Rheumatol.*;68:591-593.
71. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. (1990) Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 57:85-89.
72. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, et al. (1991) The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 34:1218-1227.
73. Althoff CE, Hermann KG, Braun J, Sieper J. (2006) Ankylosing spondylitis--current state of imaging including scoring methods *Z Rheumatol.* 65:688-699.
74. Arslan H, Sakarya ME, Adak B, Unal O, Sayarlioglu M. (1999) Duplex and color Doppler sonographic findings in active sacroiliitis. *AJR Am J Roentgenol.*;173:677-680.
75. Braun J, Zochling J, Märker-Hermann E, Stucki G, Böhm H, Rudwaleit M, Zeidler H, Sieper J. (2006) Recommendations for the management of ankylosing spodylitis after ASAS/EULAR. Evaluation in the German language area. *Z Rheumatol.* 65:728-742.
76. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. (2002) Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 61 Suppl 3:iii40-50.
77. Braun J, Pincus T. (2002) Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 20:S16-22.
78. Mau W, Zeidler W (1989) Spondylitis ankylosans. In: Zeidler H (Hrsg) *Rheumatologie.* Urban & Schwarzenberg, München, pp 394-409

79. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB (2005) The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.*;32:1899-1906.
80. Van der Linden S (1997) Ankylosing spondylitis. In: Kelley WN, Ruddy SR, Harris ED jr, Sledge CB (eds) *Textbook of Rheumatology*, 5th Edition, Saunders, Philadelphia, pp 969-982
81. Dagfinrud H, Hagen K. (2001) Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* (4):CD002822.
82. van der Linden S, van Tubergen A, Hidding A. (2002) Physiotherapy in ankylosing spondylitis: what is the evidence? *Clin Exp Rheumatol.* 20(6 Suppl 28):S60-64.
83. Falkenbach A, Toennemann J, Mur E. (2002b) Retained and discontinued conventional and unconventional measures by patients with Bechterew disease for modifying the course of illness. *Z Rheumatol.* 61:271-278.
84. Russell P, Unsworth A, Haslock I. (1993) The effect of exercise on ankylosing spondylitis--a preliminary study. *Br J Rheumatol.* 32:498-506.
85. Shinebaum R, Neumann V, Hopkins R, Cooke EM, Wright V. (1984) Attempt to modify klebsiella carriage in ankylosing spondylitic patients by diet: correlation of klebsiella carriage with disease activity. *Ann Rheum Dis.* 43:196-199.
86. Sundström B, Wållberg-Jonsson S, Johansson G. (2011) Diet, disease activity, and gastrointestinal symptoms in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 30:71-76.
87. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. (1994) A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 21:2286-2291.
88. Brandt J, Westhoff G, Rudwaleit M, Listing J, Zink A, Braun J, Sieper J. (2003b) Adaption and validation of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for use in Germany *Z Rheumatol.* 62:264-273.
89. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, van der Linden S, van der Heijde D; Assessment of SpondyloArthritis international Society. (2009) Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 68:18-24. Epub 2008 Jul 14.
90. Machado PM, Landewé RB, van der Heijde DM. (2011) Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. *J Rheumatol.* ;38:1502-1506.

91. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. (2005) Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis.* 64:127-129.
92. Wanders AJ, Landewé RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde DM. (2004) What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum.* 50:2622-2632.
93. Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. (2002) The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol.* 29:1236-1243.
94. Wanders A, Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, Zeidler H, Dougados M. (2005) Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005 52:1756-1765.