

Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

aus der Medizinischen Klinik I für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Zeitz

Bereich: Rheumatologie

„Validierung eines neuen Vorgehens zur frühen Diagnostik der
ankylosierenden Spondylitis“

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von Julia Heide Fiedler, geb. Wenz
aus Bremen

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Rudwaleit

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Pirlich

Gedruckt mit Genehmigung der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 01.06.2008

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Danksagung	5
Widmung	6
Glossar	7
1. Einleitung	8
1.1 Die ankylosierende Spondylitis	8
1.2 Die frühe AS	9
1.3 Therapie der SpA	10
1.4 Diagnostik der (frühen) AS	11
2. Herleitung der Aufgabenstellung	15
3. Patienten und Methoden	17
3.1 Erhobene Parameter	17
3.2 Berechnung der Krankheitswahrscheinlichkeit	24
3.3 Software	26
3.4 Goldstandard und Vergleichskriterien	27
4. Ergebnisse	28
4.1 Ausgangsdaten	28
4.2 Diagnosen	28
4.3 Krankheitswahrscheinlichkeit bei Patienten mit axialer uSpA	28
4.4 Krankheitswahrscheinlichkeit bei AS-Patienten	33
4.5 Krankheitswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerz ..	35
4.6 Patienten mit Verdacht auf axiale SpA	37
4.7 Krankheitswahrscheinlichkeiten bei Einbeziehung nur positiver LRs	38
4.8 Rolle der MRT	40
4.8.1 Häufigkeit positiver Befunde	40
4.8.2 Beitrag zu Bestätigung oder Ausschluss der axialen uSpA	41
4.9 Vergleich mit den ESSG- und Amor-Kriterien	43
5. Diskussion	46

5.1 Wie sicher lässt sich die Diagnose uSpA stellen?.....	46
5.2 Lässt sich die Diagnose uSpA mit dem neuen Schema zuverlässig ausschließen?47	
5.3 Die Rolle der MRT.....	48
5.4 Vergleich der neuen Kriterien mit den ESSG- und Amor-Kriterien.....	49
5.4.1 Ergebnisse bisheriger Studien.....	50
5.4.2 Klassifikations- und Diagnosekriterien.....	51
5.4.3 Vor- und Nachteile einzelner Parameter.....	53
5.4.3.1 Entzündlicher Rückenschmerz.....	53
5.4.3.2 Familienanamnese.....	53
5.4.3.3 Röntgen	53
5.4.3.4 NSAIDs.....	54
5.4.3.5 HLA-B27	55
5.5 Fazit.....	55
5.6 Ausblick.....	55
6. Zusammenfassung.....	58
7. Literaturverzeichnis	60
8. Erklärung	66
9. Lebenslauf.....	67

Danksagung

Mein Dank gilt...

*...PD Dr. med. Martin Rudwaleit und Prof. Dr. med. Jochen Sieper für die
Bereitstellung des interessanten Themas und die gute Betreuung,
...dem Team der medizinischen Poliklinik für die Hilfe bei der Erfassung der Daten,
...meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglichten und mir zur Seite standen,
...meinem Ehemann Marc Fiedler für seine liebevolle Unterstützung
...und meiner Freundin und Kollegin Elke Hilgert für die gute Zusammenarbeit.*

Diese Arbeit ist meinen Großeltern Antonie und Hans Dunker gewidmet.

Glossar

ANA	= Antinukleäre Antikörper
AS	= Ankylosierende Spondylitis
BSG	= Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BWS	= Brustwirbelsäule
CED	= chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CT	= Computertomographie
(hs)CRP	= (hochsensitives) C-reaktives Protein
ERS	= entzündlicher Rückenschmerz
ESSG	= European Spondylarthropathy Study Group
GS	= Gesäßschmerz
HWS	= Halswirbelsäule
LR	= Likelihood-Ratio
LWS	= Lendenwirbelsäule
MRT	= Magnetresonanztomogramm/-tomographie
Non-SpA-RS	= Rückenschmerz, der nicht auf eine SpA zurückzuführen ist.
NSAIDs	= nichtsteroidale Antirheumatika
pOA	= periphere Oligoarthritis
pos. FA	= positive Familienanamnese
PTP	= Posttest-Probability
ReA	= reaktive Arthritis
SI	= Sakroiliitis
SIG	= Sakroiliakalgelenk
(u)SpA	= (undifferenzierte) Spondylarthropathie

1. Einleitung

1.1 Die ankylosierende Spondylitis

„Der Verlauf des Leidens war langwierig, erstreckte sich in allen Fällen, wo ich die Kranken überwachen konnte, über einen Zeitraum von mehreren Jahren und endete damit, dass die Wirbelsäule ihre normale Figur behielt, aber über den größeren Teil ihrer Länge vollkommen rigide und unbeweglich blieb.“ (21)

So berichtet der Londoner Chirurg Sir Benjamin Collins Brodie, der Erstbeschreiber der Ankylosierenden Spondylitis (AS), 1850 über die damals noch unbekannt Krankheit, von der wir heute wissen, dass sie eine chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankung ist, die in den Sakroiliakalgelenken beginnt und vorwiegend das Achsenskelett befällt, aber auch Sehnenansätze sowie periphere Gelenke häufig betrifft. Außerdem kann es in dem sehr wechselhaften Verlauf dieser Systemerkrankung zu extraartikulären Manifestationen wie der anterioren Uveitis, einer Aortitis oder einer Lungenbeteiligung kommen (57).

Die AS gilt als Prototyp der Spondylarthropathien, zu denen auch die reaktive Arthritis, die Arthritis oder Spondylitis bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bzw. Psoriasis sowie die undifferenzierte Spondylarthropathie (uSpA) zählen. Die Prävalenz dieser Krankheitsgruppe liegt in Deutschland bei 0,5 bis 1,9% (54); somit ist die Spondylarthropathie (SpA) eine der häufigsten rheumatischen Erkrankungen. Der Anteil der SpA-Patienten, bei denen sich eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, eine Psoriasis oder eine vorausgegangene reaktive Arthritis nachweisen lässt, beträgt ca. 10% (57). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt in unseren Breiten zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr (34). Männer sind 1,8 bis 2,6 mal häufiger betroffen als Frauen (63), bei denen die Krankheit zudem oft blander verläuft (22).

Das häufigste initiale Symptom der AS ist der entzündliche Rückenschmerz, der sich normalerweise in LWS und Becken manifestiert und häufig in die BWS und HWS aufsteigt. Er ist charakterisiert durch Verstärkung in Ruhe und Besserung bei Bewegung

sowie Morgensteifigkeit. Spinale Läsionen mit knöcherner Proliferation, die von einer Entzündung am Wirbelkörpertrand ausgeht, sind charakteristisch. Bei ca. 20% der AS-Patienten kommt es zur Spondylodiszitis, aber auch an jeder anderen Stelle des Körpers, wo Knorpel oder Fibrinknorpel in Kontakt mit Knochen tritt, kann es zu Entzündungen kommen (57). Die peripheren Gelenke sind in 30 bis 40% befallen; Hierbei sind hauptsächlich die unteren Extremitäten betroffen, und es handelt sich meist um eine asymmetrische Arthritis. Eine Enthesitis kann an allen Ansätzen von Sehnen, Bändern und Gelenkkapseln an Knochen auftreten; am häufigsten ist jedoch die Enthesitis des Achillessehnenansatzes an der Ferse und der Plantarfaszie sowie den Ansatzpunkten am Trochanter major und am Beckenrand (57). Die Assoziation zwischen AS und dem HLA- Antigen B27 wurde 1973 zum ersten Mal beschrieben (20). Nach epidemiologischen Untersuchungen haben HLA-B27-positive Kaukasoide ein 84-fach höheres Risiko an AS zu erkranken als HLA-B27-negative Personen (65). HLA-B27-positive erstgradige Verwandte von Patienten mit AS erkranken zehnmal häufiger an AS als Träger von HLA-B27 ohne Familienvorgeschichte, bei denen die Erkrankung in ca. 1-2% auftritt (20). Die anteriore Uveitis kann einmalig oder rezidivierend zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung auftreten (52) und betrifft ca. 25% der Patienten (24). Es kann im Verlauf der SpA auch zur Dactylitis (Wurstfinger oder -zehe) kommen. Bei bis zu 10% der Patienten treten kardiovaskuläre Symptome wie Aortenklappeninsuffizienz, Kardiomegalie oder Reizleitungsstörungen auf. Eine IgA-Nephropathie bei AS ist ebenfalls beschrieben (24).

1.2 Die frühe AS

Die röntgenologische Sakroiliitis gilt als ein charakteristisches Merkmal der AS und ist zur Diagnosestellung erforderlich. Die axiale SpA ohne röntgenologische Sakroiliitis (axiale undifferenzierte SpA [axiale uSpA]) kann in vielen Fällen als frühe Form der AS betrachtet werden, da sich bei einem großen Anteil der Patienten später eine AS entwickelt: So wurden in einer Studie 88 Patienten mit einer wahrscheinlichen uSpA und entzündlichem Rückenschmerz als Leitsymptom über zehn Jahre verfolgt. – Nach Ablauf dieses Zeitraums konnte bei 59% die Diagnose AS gestellt werden, 19% der Patienten hatten noch immer die Diagnose uSpA (46). Rudwaleit et al. schlagen deswegen den Gebrauch des Begriffes „axiale Spondyloarthritis“ vor, der die

radiologisch noch nicht erkennbare und die fortgeschrittene AS zusammenfassen soll (50, 52). Eine erste Analyse der Inzeptionskohorte für Spondylarthropathien (Kompetenznetz Rheuma) ergab, dass Patienten mit einer frühen axialen Spondyloarthritis (ohne röntgenologische Sakroiliitis) von der Krankheitslast (Krankheitsaktivität, Schmerzen, Lebensqualität, Einschränkungen etc.) und Therapiebedarf genauso stark betroffen sind wie Patienten mit einer fortgeschrittenen (röntgenologisch manifesten) AS (51). Die axiale SpA ist eine Erkrankung, die meist im frühen Erwachsenenalter beginnt und den Betroffenen in der aktivsten Phase seines Lebens einschränkt. Dies vermindert nicht nur die Lebensqualität, sondern wirft auch hohe gesellschaftliche Kosten, z. B. durch Frühberentung, auf. Durch eine frühe Diagnose der Krankheit könnten adäquate Therapiemaßnahmen zeitig eingeleitet und dem Patienten so Unsicherheit, Schmerzen und unnötige diagnostische und therapeutische Vorhaben erspart werden (41, 44).

1.3 Therapie der SpA

Bis vor kurzem waren die Therapiemöglichkeiten bei SpA begrenzt und beschränkten sich hauptsächlich auf regelmäßige physikalische Therapie und die Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (31). Die so genannten Basistherapeutika und Kortikosteroide, die bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, wie z. B. der rheumatoiden Arthritis, hochwirksam sind, zeigen im Falle der SpA gar keine oder nur eine geringe Wirksamkeit (15, 26, 61).

Eine neuere Studie ergab, dass AS-Patienten, die über zwei Jahre hinweg täglich mit NSAIDs behandelt wurden, ein geringeres radiologisches Fortschreiten ihrer Krankheit verzeichneten als Patienten, die NSAIDs nur unregelmäßig oder bei Bedarf nahmen (62). Zuvor war in Frankreich festgestellt worden, dass 75% der AS-Patienten innerhalb von 48 Stunden gut oder sehr gut auf eine volle NSAID-Dosis ansprechen – Dasselbe ließ sich bei nur 15% der Patienten mit „mechanischem“ Rückenschmerz feststellen. (4). Das gute Ansprechen auf NSAIDs wurde kürzlich erneut bestätigt (Rudwaleit et al., unveröffentlicht). Aufgrund des guten Ansprechens und der möglichen positiven Langzeitwirkung wird in Betracht gezogen, AS-Patienten über lange Zeit kontinuierlich mit NSAIDs zu behandeln, sofern sich die Verlangsamung der radiologischen

Progression unter NSAIDs in weiteren Studien bestätigen lässt (58) und unter Berücksichtigung eventueller Langzeittoxizität von NSAIDs.

Eine der wichtigsten Erkenntnisse der letzten Jahre auf dem Gebiet der Therapie ist die Entdeckung, dass die TNF α -Blocker Infliximab (19, 60) und Etanercept (14, 30) eine erstaunlich schnelle und ausgeprägte Wirkung auf fast alle Aspekte der aktiven AS haben, einschließlich laborchemischer Entzündungszeichen, Funktion und Mobilität der Wirbelsäule, peripherer Arthritis, Enthesitis, akuter Entzündung der SIGs, wie sie in der MRT zu sehen ist (16) und der Knochendichte (1). Es konnte in den verschiedenen Studien eine Verbesserung der Krankheitsaktivität von 50% bei etwa der Hälfte der Patienten festgestellt werden, bei denen Physiotherapie und NSAIDs keine ausreichende Wirkung zeigten. Hierbei schnitten Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als zehn Jahren besser ab als Patienten mit einer längeren Krankheitsdauer.

Diese neuen Erkenntnisse haben zur Folge, dass eine Frühdiagnose der AS in Zukunft therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen wird – eine Option, die es bisher nicht gab und die die Möglichkeit, die axiale SpA ohne Hilfe des konventionellen Röntgen zu diagnostizieren, erfordert.

1.4 Diagnostik der (frühen) AS

Die 1961 entwickelten Rom-Kriterien (43) sind die ersten Kriterien zur Klassifikation der AS. Ihnen zufolge besteht eine AS, wenn ein klinisches Kriterium zutrifft und eine beidseitige Sakroiliitis vorliegt. Zu den klinischen Kriterien gehören: tiefsitzender Rückenschmerz und Steifigkeit seit mehr als drei Monaten ohne Besserung in Ruhe, Schmerz und Steifigkeit im Brustkorb, eingeschränkte Beweglichkeit der LWS, verringerte Brustkorbexpansion sowie Nachweis einer aktuellen oder stattgehabten Iritis (43). Aus ihnen entstanden 1966 die New-York-Kriterien (8), die 1984 unter Einfluss von Calins Kriterien für den entzündlichen Rückenschmerz (25) modifiziert wurden (64). Ihnen zufolge besteht eine definitive AS, wenn ein Patient mindestens ein klinisches Kriterium (entzündlicher Rückenschmerz, eingeschränkte Beweglichkeit der LWS oder eingeschränkte Brustkorbexpansion) und das radiologische Kriterium (radiologische Sakroiliitis Grad 2 beidseits oder Grad 3-4 einseits) erfüllt. Die modifizierten New-York-

Kriterien sind die heutzutage am meisten benutzten Klassifikationskriterien und werden auch für die klinische Diagnose der AS verwendet (50).

Die 1991 erstmals veröffentlichten ESSG-Kriterien wurden entwickelt, um auch Fälle von uSpA klassifizieren zu können. Für die Klassifikation als SpA muss ein Patient entweder entzündlichen Rückenschmerz oder eine periphere Arthritis (asymmetrisch oder vorwiegend in den unteren Extremitäten) haben und mindestens einen der folgenden Punkte erfüllen: positive Familienanamnese, Psoriasis, CED, Urethritis oder akute Diarrhoe, alternierender Gesäßschmerz, Enthesiopathie oder radiologische Sakroiliitis (**Abb. 1**). Die ESSG-Kriterien ziehen zwei Leitsymptome aller SpA-Typen in Betracht, nämlich den ERS und die periphere Arthritis. Hiermit wird das Konzept der uSpA in den Vordergrund gerückt und eine symptomorientierte Herangehensweise einem diagnoseorientiertem Ansatz Vorzug gegeben. Die Klassifikation der SpA ist somit erstmals unabhängig vom radiologischen Befund (50).

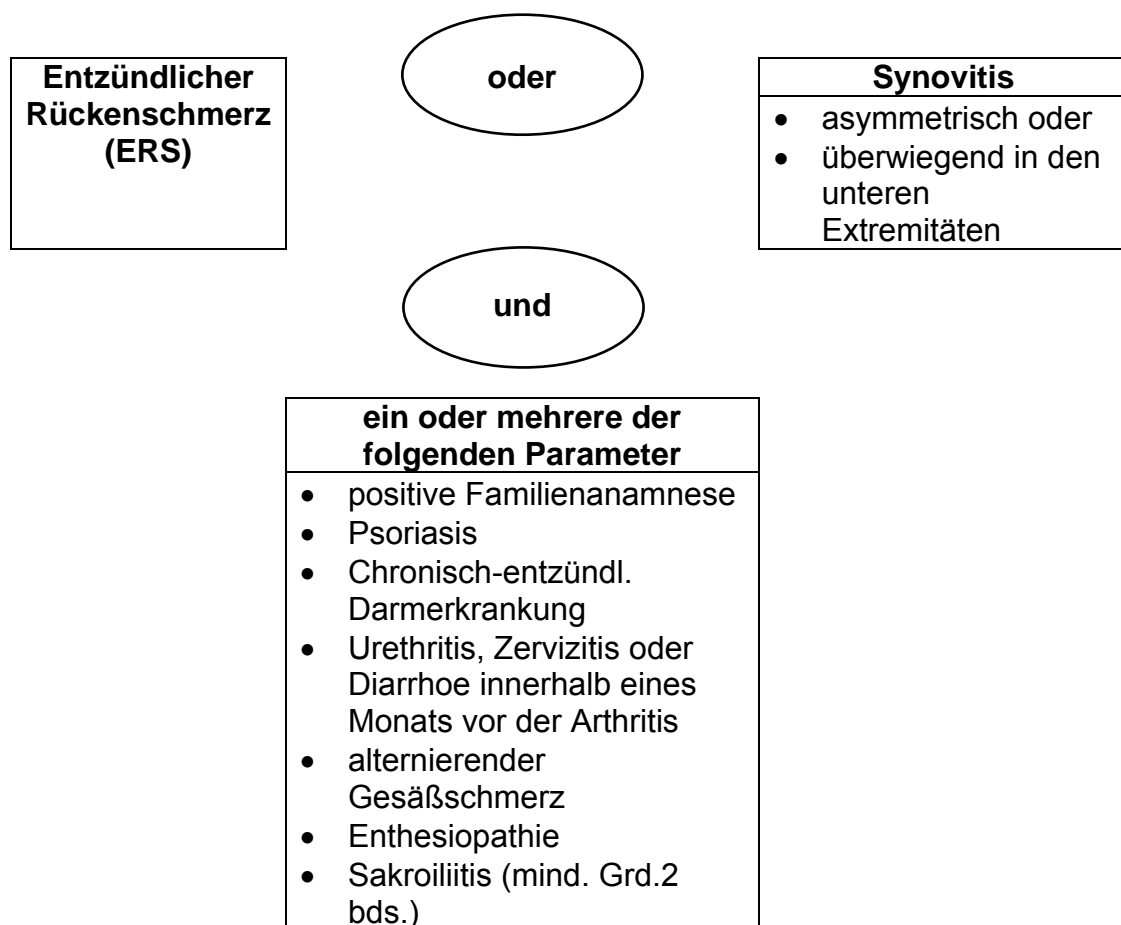


Abb. 1: European Spondylarthropathy Group (ESSG)-Kriterien zur Klassifikation der Spondylarthropathie (nach (32)).

Dies trifft auch für die 1990 entwickelten Amor-Kriterien (3, 5) zu, bei denen im Gegensatz zu den ESSG-Kriterien weder ein ERS noch eine Oligoarthritis vorliegen muss, damit sie erfüllt werden. Die von Amor aufgestellten Kriterien bestehen aus einer Vielzahl von Symptomen und Umständen, die für die SpA typisch sind (**Tab. 1**), wobei für jedes Kriterium eine bestimmte Punktzahl vergeben wird. Ab einer gewissen Gesamtzahl ist eine SpA entweder wahrscheinlich oder gesichert (5). Anfang der Neunziger Jahre war die MRT noch nicht in der Diagnostik der SpA etabliert und fehlt somit in den ESSG- und Amor-Kriterien (50).

Tab. 1: AMOR- Kriterien zur Klassifikation der Spondylarthropathien (nach (5)).

Kriterien	Punkte
A Vergangene oder aktuelle klinische Manifestationen	
1. nächtlicher Rückenschmerz oder Morgensteifigkeit	1
2. asymmetrische Oligoarthritis	2
3. Gesäßschmerz ohne nähere Angaben	1
- alternierender Gesäßschmerz	2
4. Wurstfinger- oder Zeh	2
5. Fersenschmerz oder andere Enthesiopathie	2
6. Iritis	2
7. Non-Gonokokken-Urethritis oder -Zervizitis innerhalb eines Monats vor Beginn der Arthritis	1
8. Diarrhoe innerhalb eines Monats vor Beginn der Arthritis	1
9. Frühere oder bestehende Psoriasis und/oder Balanitis und/oder chronisch-entzündliche. Darmerkrankung	2
B Röntgenologische Veränderungen	
10. Sakroiliitis (Grad 2 wenn bilateral, Grad 3 wenn unilateral)	3
C Prädisponierende genetische Faktoren	
11. HLA-B27-Positivität und/oder positive Familienanamnese für AS, M. Reiter, Psoriasis, Uveitis oder CED	2
D Ansprechen auf Therapie	
12. Verbesserung der Beschwerden innerhalb von 48 Stunden nach Therapiebeginn mit einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum und/oder Wiederkehr der Beschwerden nach Absetzen eines NSAIDs	2

Patienten mit einer Gesamtpunktzahl von ≥ 6 Punkten werden als an SpA erkrankt klassifiziert, bei Patienten mit 5 Punkten ist die Diagnose wahrscheinlich.

Häufig dauert es fünf bis zehn Jahre, bis bei den AS-Patienten eine röntgenologische Sakroiliitis festgestellt werden kann (46). Dieses ist auch einer der Hauptgründe dafür, dass immer noch ca. fünf bis zehn Jahre vergehen, bis die Diagnose AS gestellt wird (34). Die MRT der Sakroiliakalgelenke ist im Gegensatz zum konventionellen Röntgen in der Lage, akut-entzündliche Veränderungen aufzuzeigen und kann daher zur Diagnose der frühen AS beitragen (9, 10, 17).

2. Herleitung der Aufgabenstellung

Bisher hat es keine Kriterien zur Diagnostik der frühen SpA gegeben, und die zu diesem Zweck in der Praxis häufig angewandten Klassifikationskriterien schließen das MRT und zum Teil auch HLA-B27 nicht ein. Auch aufgrund der Feststellung, dass die axiale uSpA und die AS eine Krankheitsentität sind (50) und der neuen Erkenntnisse zur Therapie der SpA gibt es einen Bedarf an einem Diagnoseschema, mit dessen Hilfe man einfach und sicher die Diagnose SpA schon in einem frühen Stadium stellen oder ausschließen kann.

Sieper und Rudwaleit haben kürzlich eine neue Herangehensweise zur Diagnostik der frühen AS entwickelt. Aus der jeweiligen Sensitivität und Spezifität der einzelnen Kriterien ergibt sich, basierend auf dem Bayeschen Theorem, die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer axialen SpA (49, 56). Die relevanten Testparameter sind der entzündliche Rückenschmerz, die periphere asymmetrische Oligoarthritis, Enthesitis der Ferse, Dactylitis, akute anteriore Uveitis, Morbus Crohn/Colitis Ulcerosa, positive Familienanamnese für SpA, erhöhte Entzündungsparameter (BSG u. CRP) gutes Ansprechen des Rückenschmerzes aus NSAR, das Röntgen der SIGs und die MRT. Als Ausgangspunkt nahmen wir eine Prätestwahrscheinlichkeit von 5% (59). Das bedeutet, man geht davon aus, dass 5% der Patienten mit chronischem Rückenschmerz in der Hausarztpraxis eine AS oder frühe AS haben. Von diesem Wert ausgehend werden die einzelnen Testparameter miteinander kombiniert. Ab einer sich hieraus ergebenden Wahrscheinlichkeit von mehr als 90% wird die Diagnose „axiale SpA“ als sicher betrachtet. Um eine Wahrscheinlichkeit von über 90% zu erreichen, müssen, abgesehen vom ERS, in der Regel drei weitere Kriterien erfüllt werden.

Diese Vorgehensweise zur Diagnostik der frühen axialen SpA gilt es anhand von Patientendaten zu evaluieren und mit den bisher verwendeten Kriterien, nämlich den Amor- und ESSG-Kriterien zu vergleichen. Folgende Fragen sollen im Rahmen dieser Arbeit beantwortet werden:

- ❖ Kann mit Hilfe des neuen Vorgehens eine frühe SpA zuverlässiger diagnostiziert oder ausgeschlossen werden?
 - Wie hoch sind Sensitivität und Spezifität dieses Schemas?

- Wie häufig sind die einzelnen Testparameter bei Patienten mit und ohne axiale SpA?
 - Inwiefern kann die MRT als relativ neue Errungenschaft in der Diagnostik der SpA zur Bestätigung oder zum Ausschluss der Diagnose beitragen?
- ❖ Wie schneidet das neue diagnostische Vorgehen im Vergleich zu den ESSG- und Amor-Kriterien ab?

3. Patienten und Methoden

Im Rahmen dieser Studie wurden die Daten und Untersuchungsbefunde von Patientinnen und Patienten erhoben, die erstmalig mit Rückenschmerzen unter dem Verdacht einer rheumatischen Erkrankung im Zeitraum von April 2002 bis November 2003 die rheumatologische Sprechstunde der medizinischen Poliklinik der Charité – Campus Benjamin Franklin aufsuchten. Der untersuchende Arzt, vertraut mit Diagnosestellung und Therapie rheumatischer Erkrankungen, füllte während der Anamneseerhebung den von Prof. J. Sieper und PD Dr. Martin Rudwaleit erstellten „Rückenschmerzbogen“ (**Abb. 2**) aus und veranlasste die nötigen Untersuchungen. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen der Rückenschmerz nicht im Vordergrund stand, d.h. nur selten auftrat und wenig ausgeprägt war und Patienten, deren Daten unvollständig waren, da sie nach Erstkonsultation nicht wiederkehrten. Der in dieser Abhandlung benutzte Terminus SpA schließt sowohl die röntgenologisch manifeste AS als auch die per konventionellem Röntgen (noch) nicht nachweisbare uSpA mit ein (50).

3.1 Erhobene Parameter

Auf dem Rückenschmerzbogen wurden folgende Parameter erhoben, auf die im Anschluss im Detail eingegangen werden soll:

- 1) Entzündlicher Rückenschmerz
- 2) Lokalisation des Rückenschmerzes
- 3) andere SpA-Manifestationen (aktuell oder früher)
- 4) Ansprechen auf NSAIDs
- 5) HLA-B27
- 6) CRP oder Blutsenkungsgeschwindigkeit
- 7) Röntgen des Beckens
- 8) MRT der Sakroiliakalgelenke.

Außerdem wurden notiert:

Alter des Patienten, Überweisungsgrund, Dauer der Beschwerden und ob eine SpA bereits von einem anderen Arzt diagnostiziert wurde.

- 1) Die Diagnose des entzündlichen Rückenschmerzes, der ein Leitsymptom der axialen SpA ist, beruhte auf der Einschätzung des Spezialisten in der rheumatologischen Poliklinik. Als Orientierung dienten hierbei die von Calin und Mitarbeitern erstmals publizierten Charakteristika (25): Alter bei Beginn <40 Jahre, Dauer des Rückenschmerzes >drei Monate, langsamer Beginn, Besserung durch Bewegung und Morgensteifigkeit. Diese wurden ergänzt durch den nächtlichen Rückenschmerz mit Besserung nach Aufstehen, auf den Gran in seiner Untersuchung hinwies (37) und die fehlende Besserung durch Ruhe, die ein weiteres relevantes Charakteristikum des entzündlichen Rückenschmerzes ist (52). Sind mindestens vier dieser Kriterien zutreffend, ist von einem entzündlichen Rückenschmerz auszugehen. Die Prävalenz (Prätest-Wahrscheinlichkeit) axialer SpA bei Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz beträgt laut einer englischen Studie 5% (59). Die Sensitivität der Calin-Kriterien wird in einer Studie mit 95%, die Spezifität mit 75% angegeben (25). Diese Werte werden jedoch von anderen Autoren angezweifelt (38, 64). Dem Kriterium „entzündlicher Rückenschmerz“ wird daher in unserer Untersuchung eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 75% zugeschrieben (50, 54).

- 2) Die **Lokalisation des Rückenschmerzes** konnte ausgewählt werden je nach Region: Sakroilialgelenk, Sakrum/Steißbein, Gesäß/Sitzbein, LWS, BWS, HWS.

- 3) **Andere erhobene SpA-Manifestationen** waren: Enthesitis der Ferse, alternierender Gesäßschmerz, Dactylitis, Uveitis, periphere asymmetrische Oligoarthritis, positive Familienanamnese für SpA (AS, ReA, Psoriasis, Uveitis), Psoriasis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa.

Die **Enthesitis der Ferse** entsteht aus einer Entzündung entweder der Achillessehneninsertion oder der Plantarfaszie. Ihre Sensitivität wird in diversen Studien mit 25% bis 51%, die Spezifität mit 89% bis 94% angegeben (3, 5, 11, 28, 32). Für unsere Berechnungen benutzten wir die Werte der ESSG-Studie, und zwar eine Sensitivität von 37% und eine Spezifität von 89%. Enthesitis an anderen Stellen erscheint zu wenig spezifisch für die SpA und wurde daher nicht in Betracht gezogen.

Der **alternierende Gesäßschmerz** gilt als sehr spezifisch für die SpA: In der ESSG-Studie (32) erreichte er eine Sensitivität von 20% und eine Spezifität von 97% mit ähnlichen Ergebnissen in anderen Studien (3, 11, 28). Allerdings beinhaltet die Kontrollgruppe der ESSG-Studie nicht nur Patienten mit mechanischem Rückenschmerz, sondern auch Patienten mit verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, so dass die Spezifität bei einer Kontrollgruppe mit Rückenschmerzen mechanischer Ursache wahrscheinlich geringer wäre. Nach bisher unveröffentlichten Beobachtungen in unserer Poliklinik beträgt sie ca. 90%. Für unsere Berechnungen verwendeten wir eine Spezifität von 90% und eine Sensitivität von 20%.

13-22% aller SpA-Patienten haben oder hatten eine **Uveitis**, die in der Allgemeinbevölkerung eine Prävalenz von ein bis drei Prozent hat (3, 28, 32). Die **Dactylitis** wies in Studien eine Sensitivität von 18% bis 27% und eine Spezifität von 89% bis 99% auf (5, 32, 33). Für unsere Zwecke wählten wir die Werte der ESSG-Studie (32), wonach die Uveitis eine Sensitivität von 13% sowie eine Spezifität von 97% hat und die Dactylitis eine Sensitivität von 18% sowie eine Spezifität von 96% aufweist.

Die **periphere asymmetrische Arthritis** ist eine Begleiterscheinung der axialen SpA und AS und betrifft häufig die unteren Extremitäten. In verschiedenen Studien wird für die periphere asymmetrische Oligoarthritis bei SpA eine Sensitivität um 40% und eine Spezifität von ca. 90% angegeben (3, 11, 28, 32), Werte, die wir auch für diese Studie verwendeten.

Die **positive Familienanamnese** ist definiert als das Auftreten von AS, ReA, anteriorer Uveitis, Psoriasis mit oder ohne rheumatische Manifestation und chronisch-entzündlicher Darmerkrankung mit oder ohne rheumatischer Manifestation bei Verwandten ersten oder zweiten Grades. Die Sensitivität für diesen Parameter beträgt 32%, die Spezifität 95% (32). In weiteren Studien werden ähnliche Zahlen angegeben (3, 11, 28).

Für die **Psoriasis** legten wir eine Sensitivität von 17% und eine Spezifität von 96% zugrunde, während wir den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

(CED) eine Sensitivität von 7% und eine Spezifität von 99% zusprachen (23). Die Diagnosen Uveitis, Psoriasis, Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa mussten vom Facharzt gestellt werden, die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen mussten durch eine Koloskopie und einen Facharzt bestätigt worden sein.

- 4) Das **Ansprechen auf NSAIDs** teilen wir ein in vier Grade: „keine Schmerzen mehr“, „viel weniger Schmerzen“, „etwas weniger Schmerzen“ und „kaum Veränderung“. Eine positive Response auf NSAIDs liegt vor, wenn eine volle Dosis (100-150 mg Diclofenac) eines nichtsteroidalen Antirheumatikums, über 24 bis 48 Stunden gegeben (3), zu einer deutlichen Besserung der Schmerzen führt; das heißt, es müssen mindestens „viel weniger Schmerzen“ vorliegen. In einer französischen Multizenterstudie (3) werden eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 85% angegeben; diese Werte fanden auch bei uns Verwendung.
- 5) **HLA-B27** hat in der Normalbevölkerung Nordamerikas und Zentraleuropas eine Prävalenz von ca. 6-9% im Gegensatz zu 90% bis 95% bei weißen Patienten mit AS und 70% bei uSpA-Patienten (18). Bei dunkelhäutigen Patienten ist die Assoziation zwischen HLA-B27 und AS geringer. Die von uns verwendete Sensitivität und Spezifität beträgt jeweils 90% (33).
- 6) Als laborchemische Entzündungszeichen verwendeten wir die **BSG** und das **CRP** bzw. hs-CRP. Die BSG nach einer Stunde (Westergren) beruht auf Sedimentation und Aggregation von Erythrozyten und wird durch die Konzentration großer Plasmaproteine beeinflusst. Sie dient im Allgemeinen zur Unterscheidung zwischen entzündlicher und nicht-entzündlicher Erkrankung, kann jedoch, wie auch das CRP, selbst bei hochaktiver AS normwertig sein (24). Die Entzündungsparameter der untersuchten Patienten galten als positiv, wenn die BSG in der ersten Stunde bei Männern größer als 20, bei Frauen größer als 25 mm war und/oder das CRP mindestens 6mg/l (hs-CRP:3mg/l) betrug. Die Sensitivität für erhöhte laborchemische Entzündungszeichen, die wir in dieser Studie zugrunde legten, beträgt 50%, die Spezifität 90% (33).
- 7) **Röntgen des Beckens:** Die angefertigten oder mitgebrachten a.p.-Aufnahmen der Sakroiliakalgelenke wurden im Rahmen der regelmäßig an der Charité’-

Campus Benjamin Franklin stattfindenden interdisziplinären Röntgenkonferenz von einem in der Bildgebung bei rheumatologischen Erkrankungen erfahrenen Facharzt für Radiologie und mehreren Fachärzten für Rheumatologie befundet. Hierbei wurde die radiologische Einteilung der Sakroiliitis gemäß einer internationalen Konsensus-Konferenz (7) benutzt (Siehe **Tab. 2**), die auch in den derzeit angewandten modifizierten New York-Kriterien (64) zur Klassifizierung und Diagnostik der AS verwendet werden. Demnach sind Grad 0 (Normalbefund) und Grad 1 (verdächtige Veränderung) zur Diagnosestellung einer AS nicht ausreichend. Hierfür müssen Grad 2 (minimale definitive Veränderungen, z.B. Erosionen oder Sklerosierung ohne Veränderung der Gelenkspaltweite) beidseits oder Grad 3 (ausgeprägte Erosionen, Sklerosierungen, Gelenkspaltveränderungen, partielle Ankylose) mindestens einseits oder Grad 4 (komplette Ankylose der Sakroiliakalgelenke) vorhanden sein. Diese Kategorisierung haben wir in unsere Studie übernommen. Die Sensitivität und Spezifität für die Erkennung von Sakroiliitis durch geschulte Radiologen und Rheumatologen beträgt laut einer Studie 80% (66). Aus diesen Daten lässt sich schließen, dass nicht nur die Sensitivität der konventionellen Röntgendiagnostik für das frühe Stadium der SpA sehr gering ist, sondern auch die Spezifität nur mäßig ist. Allerdings wurden im Rahmen unserer Untersuchungen von fast allen Patienten mit geringgradigen Röntgenbefunden MRT-Bilder der Sakroiliakalgelenke angefertigt. Um auch bei Patienten mit AS eine Krankheitswahrscheinlichkeit berechnen zu können, schrieben wir den eindeutig diagnostizierbaren Veränderungen (mind. Grad 3 einseits) bei fehlenden Daten nach bestem Ermessen eine hypothetische Sensitivität von 30% und Spezifität 97% zu.

- 8) Bei unseren Patienten wurden zur Diagnostik der SpA **MRT-Aufnahmen** unter Anwendung fett-supprimierender Techniken (TIRM/STIR, stark fettunterdrückte T2-Wichtungen) gemacht und/oder das i.v.-Kontrastmittel Gadolinium verwendet. Hierdurch lassen sich akute Entzündungszustände entweder als Knochenödem (als Ausdruck einer zugrunde liegenden Entzündung mit vermehrtem Wassergehalt) oder als Kontrastmittelenhancement (erhöhte Durchblutung) darstellen. Auch diese Bilder wurden im Rahmen der oben erwähnten Röntgenkonferenz diskutiert und befundet, insbesondere dahingehend, ob eine akute Entzündungsreaktion im Sinne einer SpA vorlag oder nicht. Chronische

Veränderungen werden in dieser Studie nicht in Betracht gezogen, da sich die MRT in der Diagnostik chronisch-entzündlicher Veränderungen bislang noch nicht gut etabliert hat. Für unsere Berechnungen verwendeten wir eine Sensitivität und Spezifität der MRT von jeweils 90% (9, 17).

Die durch den Untersucher gewonnenen und auf dem Rückenschmerzbogen vermerkten Daten der Patienten wurden in einer Excel-Tabelle zusammengefasst.

Tab. 2: Gradeinteilung der radiologischen Sakroiliitis gemäß einer internationalen Konsensuskonferenz (7).

Röntgen-Grad der Sakroiliitis	Veränderungen am Sakroiliakgelenk
<i>Grad 0</i>	normal
<i>Grad 1</i>	verdächtige Veränderungen
<i>Grad 2</i>	minimal definitive Veränderungen <i>(umschriebene Areale mit Erosionen oder Sklerosierungen ohne Veränderung der Gelenkspaltweite)</i>
<i>Grad 3</i>	ausgeprägte Erosionen, Sklerosierungen, Gelenkspalterweiterung/Gelenkspaltverengung, partielle Ankylosierung
<i>Grad 4</i>	komplette Ankylose

Rückenschmerz

Arzt:.....

Datum:...../...../03

1. Entzündlicher Rückenschmerz ?

ja

nein

- Alter bei Beginn <40 J
- Dauer > 3 Monate
- Langsamer Beginn
- Morgensteifigkeit
- Besserung durch Bewegung
- keine Besserung durch Ruhe
- Nächtlicher Schmerz mit Besserung nach Aufstehen

2. Lokalisation des Rückenschmerzes:

- ISG
- Sakrum/Steißbein
- Gesäß/Sitzbein
- LWS
- BWS
- HWS

Pat.-Kleber:

3. Andere SpA-Manifestationen (aktuell oder früher) ?

ja

nein

- Enthesitis Ferse
- alternierender Gesäßschmerz
- Dactylitis
- Uveitis
- periphere asymmetrische Oligoarthritis
- positive Familienanamnese für SpA (AS, ReA, Psoriasis, Uveitis)
- Psoriasis
- Crohn/Colitis

4. Gute Response to NSAIDs ? ja

nein

24-48 Std nach einer vollen Dosis NSAID ändert sich der Rückenschmerz wie folgt:

- keine Schmerzen mehr
- viel weniger Schmerzen
- etwas weniger Schmerzen
- kaum Veränderung

5. HLA-B27 ?

pos neg

6. CRP/BSG erhöht ?

ja

nein

7. Röntgen-Becken ?

- normal
- fragliche Sakroiliitis (Grad 0-1 bds oder 2 einseits)
- Sakroiliitis Grad 2 bds oder mehr

8. MRT ?

akute entzündliche Veränderungen? ja

nein

chronische Veränderungen

ja

nein

Abb. 2: Dokumentationsbogen nach Rudwaleit und Sieper.

3.2 Berechnung der Krankheitswahrscheinlichkeit

Um die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer SpA (Posttest-Wahrscheinlichkeit) zu errechnen, multiplizierten wir zunächst die Pretest-odds mit den Likelihood-Ratios (LRs) der jeweiligen Parameter; hierbei erhält man die Posttest-odds:

- $Posttest-odds = Pretest-odds * LR1 * LR2 * LR3 * \dots$

Die Pretest-Odds berechnet sich aus der Prätest-Wahrscheinlichkeit, die mit der Prävalenz der Krankheit identisch ist (in unserem Fall 5%, s.o.):

- $Pretest-odds = \frac{Prätestwahrscheinlichkeit}{1 - Prätestwahrscheinlichkeit}$

Die Likelihood-Ratio vereint Sensitivität und Spezifität eines Parameters und ist deswegen gut für den Vergleich diagnostischer Tests geeignet. Wir ermittelten sie folgendermaßen:

- $Positive\ LR = \frac{Sensitivität}{(1 - Spezifität)}$, wenn der Parameter vorhanden ist.
- $Negative\ LR = \frac{(1 - Sensitivität)}{Spezifität}$, wenn der Parameter nicht vorhanden ist.

Die von uns verwendeten Sensitivitäten und Spezifitäten sowie die daraus resultierenden Likelihood-Ratios sind in **Tab. 3** aufgeführt. Sie entstammen bereits veröffentlichten Studien oder sind Mittelwerte aus diesen Studien (54).

Im letzten Schritt berechneten wir aus dem Produkt der Likelihood-Ratios die Posttestwahrscheinlichkeit (50):

- $Posttestwahrscheinlichkeit = \frac{Posttest-Odds}{1 + Posttest-Odds}$

Multipliziert man die pretest odds mit den Likelihood-Ratios der jeweiligen Parameter, so steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eine SpA vorliegt, wenn die Parameter vorhanden sind. Es wurde – zunächst rein arbiträr – vorgeschlagen, dass ab einer Posttest-Wahrscheinlichkeit von >90% von einer sicheren Diagnose ausgegangen werden kann. Ab >75-≤90% ist die Diagnose SpA wahrscheinlich, während sie bei ≥50-75% möglich ist. Bei einer Probability <50% ist die Diagnose eines Rückenschmerzes anderer

Ursache näher liegend: Mit abnehmender Prozentzahl steigt die Wahrscheinlichkeit eines mechanischen Rückenschmerzes. **Tab. 4** zeigt Beispiele dafür, wie bestimmte Parameter die Posttestwahrscheinlichkeit steigern (54).

Wenn bestimmte Parameter nicht vorhanden sind bzw. ein Test negativ ausfällt, nimmt die Wahrscheinlichkeit ab, dass eine SpA vorliegt. Folgende Parameter gingen negativ in unsere Berechnungen ein, wenn sie nicht zutreffen: ESR, HLA-B27, Response auf NSAIDs und MRT. Andere klinische Parameter sollten nicht als definitiv negativ bezeichnet werden, wenn sie zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht vorhanden sind, da sich dieses im Laufe der Zeit wieder ändern kann.

Tab. 3: Sensitivität, Spezifität, positive und negative Likelihood-Ratios klinischer und Laborparameter, die wir zur Berechnung der Krankheitswahrscheinlichkeit benutzten.

	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR -
entzündlicher Rückenschmerz	75%	76%	3,1	0,3
alternierender Gesäßschmerz	20%	90%	2,0	0,9
Enthesitis Ferse	37%	89%	3,4	0,7
Dactylitis	18%	96%	4,5	0,9
Uveitis	22%	97%	7,3	0,8
periphere asymmetrische Oligoarthritis	40%	90%	4,0	0,7
positive Familienanamnese	21%	95%	6,4	0,7
Psoriasis	17%	96%	4,2	0,9
chrononisch-entzündliche Darmerkrankung	7%	99%	7,0	0,9
Response auf NSAIDs	77%	85%	5,1	0,3
HLA-B27	90%	90%	9,0	0,1
laborchemische Entzündungszeichen	50%	80%	2,5	0,6
Röntgen SIG Grad. 2 beidseits	80%	80%	4,0	-
Röntgen SIG Grad. 3 bis Grad.4 einseits *	30%	97%	10,0	-
MRT (akute Veränderungen)	90%	90%	9,0	0,1

* hypothetische Werte, da es keine Daten zu Sensitivität und Spezifität bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer gibt.

Tab. 4: Auswahl möglicher Symptomkombinationen und der sich daraus ergebenden Posttestwahrscheinlichkeiten. Die Prätestwahrscheinlichkeit beruht auf der Prävalenz von SpA bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, die Posttestwahrscheinlichkeiten ergeben sich aus der An- oder Abwesenheit der jeweiligen Parameter ((+)/(-)) (nach (54)). FA = Familienanamnese, pOA = periphere Oligoarthritis, GS = Gesäßschmerz, BSG = Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.

Prätest- wahrsch. (in %)	Mögliche Kombination klinischer, laborchemischer oder radiologischer Parameter	Posttest- wahrsch. (in %)
5	ERS(+) plus FA(+)	51
5	ERS(+) plus Enthesitis Ferse(+)	35
5	ERS(+) plus Uveitis(+)	54
5	ERS(+) plus p.OA(+)	39
5	ERS(+) plus Dactylitis(+)	42
5	ERS(+) plus FA(+) plus Enthesitis Ferse(+)	78
5	ERS (+) plus Uveitis(+) plus NSAIDs(+)	85
5	ERS (+) plus Enthesitis Ferse(+) plus p.OA(+) plus alternierender GS(+)	89
5	ERS (+) plus pos. FA(+) plus Enthesitis Ferse (+) plus NSAIDs(+)	95
5	ERS (+) plus Enthesitis Ferse(+) plus HLA-B27(+)	83
5	ERS (+) plus NSAIDs (+) plus HLA-B27(+)	88
5	ERS (+) plus Enthesitis Ferse(+) plus HLA-B27(-)	6
5	ERS (+) plus NSAIDs(+) plus HLA-B27(-)	8
5	ERS (+) plus Dactylitis(+) plus BSG/CRP(+)	62
5	ERS (+) plus HLA-B27(+) plus BSG/CRP(+)	78
5	ERS (+) plus HLA-B27(+) plus BSG/CRP(-)	47
5	ERS (+) plus HLA-B27(+) plus MRT (+)	93
5	ERS (+) plus HLA-B27(+) plus MRT (-)	14
5	ERS (+) plus Enthesitis Ferse(+) plus HLA-B27(+) plus MRT (-)	35

3.3 Software

Die Grafiken, die die Ergebnisse unserer Berechnungen darstellen, sind mithilfe von Excel erstellt, genauso wie die Berechnungen selbst durch Excel-Formeln vorgenommen wurden. Die Auswertung der Daten erfolgte rein deskriptiv.

3.4 Goldstandard und Vergleichskriterien

Die Ergebnisse der Berechnungen, d.h. die ermittelte Posttestwahrscheinlichkeit wird im Ergebnisteil unter anderem mit der durch den Rheumatologen gestellten Diagnose verglichen, die in der Studie der Goldstandard ist.

Des Weiteren werden die Ergebnisse mit den AMOR- und ESSG-Kriterien verglichen. Bei Anwendung der Amor-Kriterien wird für die Erfüllung bestimmter Parameter eine bestimmte Anzahl von Punkten vergeben (siehe **Tab. 1**): Jeweils ein Punkt für nächtlichen Rückenschmerz und/oder Morgensteifigkeit, für Gesäßschmerz sowie für Urethritis oder Zervizitis oder Diarrhoe, die innerhalb eines Monats vor Beginn einer Arthritis einsetzten, je zwei Punkte für asymmetrische Oligoarthritis, alternierenden Gesäßschmerz, Dactylitis, Enthesitis der Ferse, Iritis, HLA-B27-Positivität und/oder positive Familienanamnese, Psoriasis, CED sowie Ansprechen auf NSAIDs. Drei Punkte werden vergeben für eine Sakroiliitis von mindestens Grad zwei beidseits oder Grad drei einseits. Erreicht ein Patient fünf Punkte, ist eine SpA wahrscheinlich, werden sechs Punkte errechnet, wird von einer SpA ausgegangen. Da reaktive Arthritiden nicht Gegenstand unserer Untersuchungen sind, haben wir bei unseren Berechnungen den Durchfall sowie die Urethritis /Zervizitis außer Acht gelassen.

Damit die ESSG-Kriterien (32) erfüllt werden, muss der Patient entweder einen entzündlichen Rückenschmerz (ERS) oder eine Synovitis haben (entweder symmetrisch oder überwiegend die unteren Extremitäten betreffend) und eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllen: positive Familienanamnese, Psoriasis, CED, Urethritis/Zervizitis/akute Diarrhoe innerhalb eines Monats vor Arthritis, alternierender Gesäßschmerz, Enthesiopathie sowie Sakroiliitis (mindestens Grad. 2 beidseits)(**Abb. 1**).

4. Ergebnisse

4.1 Ausgangsdaten

Insgesamt wurden die Daten von 256 Rückenschmerzpatienten erfasst. 209 der Patienten, 101 Männer und 108 Frauen im Alter von 17 bis 73 Jahren (Durchschnittsalter: 38,48 Jahre) wurden in die Studie einbezogen. 47 Patienten wurden ausgeschlossen, da bei ihnen der Rückenschmerz nicht im Vordergrund stand oder weil die geforderten Informationen inkomplett waren, da die Personen nach der Erstkonsultation nicht wiederkehrten. Bei 46 Patienten war eine AS bereits bekannt gewesen. Sie wurden dennoch miteinbezogen, um unseren Algorithmus anhand von bereits erwiesener SpA nachzuvollziehen. Bei 16 der Patienten bestand bereits ein Verdacht auf eine SpA. Von den 209 Patienten, deren Daten wir erfassten, wurden 111 Personen primär wegen Rückenschmerzen überwiesen. Davon hatten 28 zusätzlich andere Beschwerden, wie z. B. Gelenkschmerzen. 46 Patienten kamen wegen peripherer Schmerzen, d.h. muskulärer oder Gelenkbeschwerden, hatten aber zusätzlich Rückenschmerzen. 45 Patienten kamen zum Beginn oder Weiterführen einer Therapie; hierbei handelte es sich meist um Menschen mit AS oder Verdacht auf eine SpA. Vier Personen kamen aus anderen Gründen, wie z. B. einer AS in der Familiengeschichte. Bei drei Patienten konnte der Überweisungsgrund nicht eruiert werden. Alle in dieser Studie erfassten Patienten litten an chronischen Rückenschmerzen, die meist im unteren Bereich der Wirbelsäule lokalisiert waren, in einigen selteneren Fällen in der HWS und BWS. Die Rückenschmerzdauer variierte zum Zeitpunkt der Erstkonsultation in unserer Ambulanz von 0,3 bis zu 42 Jahren und lag im Durchschnitt bei 7,98 Jahren.

4.2 Diagnosen

Bei 86 der untersuchten Patienten wurde durch den behandelnden Arzt aus unserer Ambulanz die Diagnose AS mit eindeutigen röntgenologischen Veränderungen bestätigt oder neu gestellt, davon hatten zwei eine AS bei Psoriasis. 51 Personen wurde eine axiale uSpA ohne eindeutige radiologische Veränderungen zugeschrieben, darunter waren drei mit uSpA bei Psoriasis und zwei mit uSpA bei CED. Bei 60 Patienten wurden

Ursachen für den Rückenschmerz gefunden, die nicht den Spondylarthropathien zuzuschreiben sind, oder die Diagnose blieb unter Ausschluss einer SpA unklar. Bei 12 Patienten lautete die (vorläufige) Diagnose „Verdacht auf uSpA“.

4.3 Krankheitswahrscheinlichkeit bei Patienten mit axialer uSpA

Die durchschnittliche Rückenschmerzdauer der Patienten mit früher axialer uSpA lag zum Zeitpunkt der Erstkonsultation unserer Ambulanz bei durchschnittlich ca. 6 Jahren.

Abb. 3 zeigt ihre errechnete Posttestwahrscheinlichkeit für axiale uSpA: Hier konnte mittels unserer Vorgehensweise bei 60% der Patienten mit einer Posttestwahrscheinlichkeit von über 90% die Diagnose als gesichert gelten. Bei weiteren 15% galt sie als wahrscheinlich, bei fast jedem fünften jedoch als unwahrscheinlich (falsch-negatives Ergebnis).

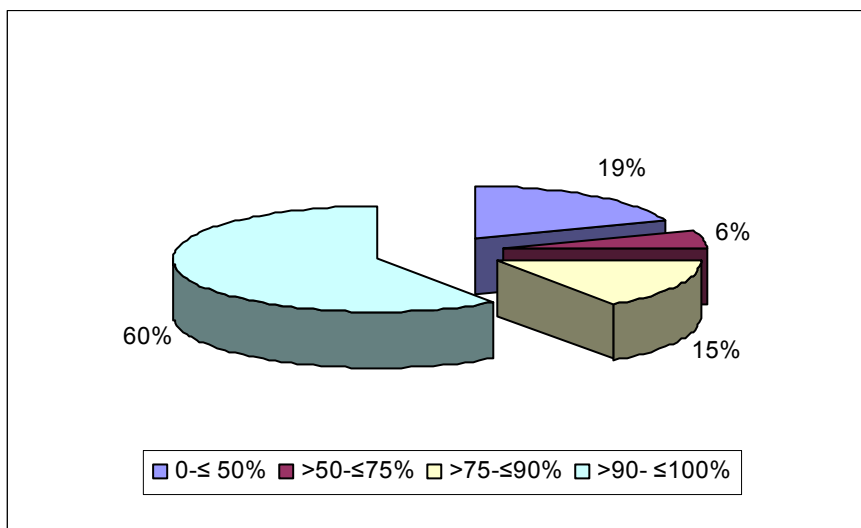


Abb. 3: Posttestwahrscheinlichkeit für axiale SpA bei Patienten mit früher axialer uSpA (n=51).

Die Erfüllung der einzelnen Parameter ist in **Abb. 4** dargestellt. Fast alle Patienten litten unter einem entzündlichen Rückenschmerz; 84% der untersuchten Personen waren HLA-B27-positiv, fast 81% sprachen sehr gut oder gut auf NSAIDs an. Etwa zwei Drittel der Patienten mit früher axialer uSpA wiesen akute Veränderungen im MRT der Sakroiliakalgelenke auf (siehe unten).

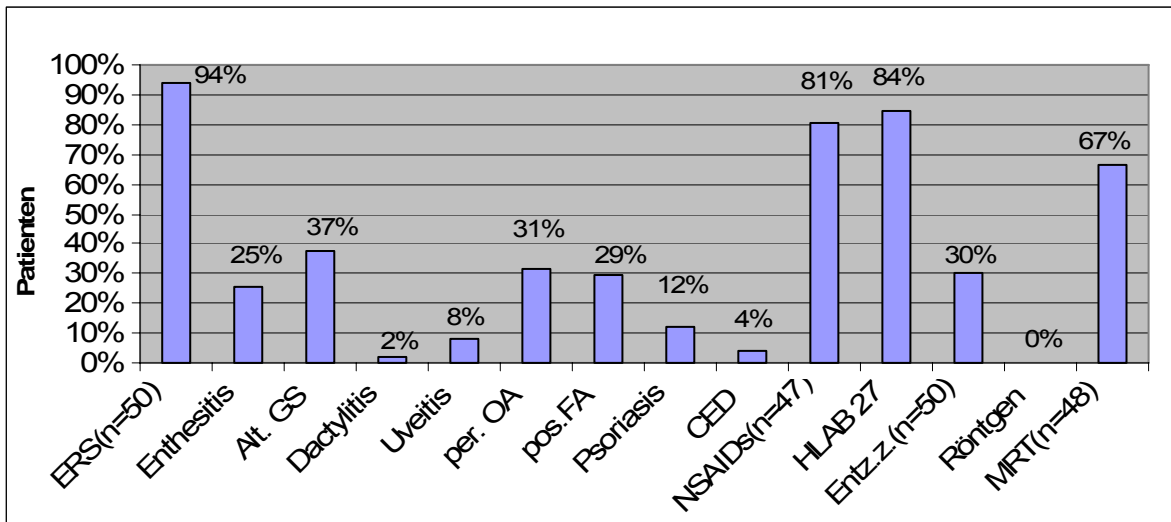


Abb. 4: Häufigkeit der einzelnen diagnostischen Parameter bei axialer uSpA (n = 51).

Setzt man die Grenze für eine sichere Diagnose nicht bei einer Krankheitswahrscheinlichkeit von >90% sondern >80%, kann die Diagnose „SpA“ bei etwa 74% der Patienten als gesichert gelten, entsprechend einer Sensitivität von ebenfalls 74% (**Abb. 5**).

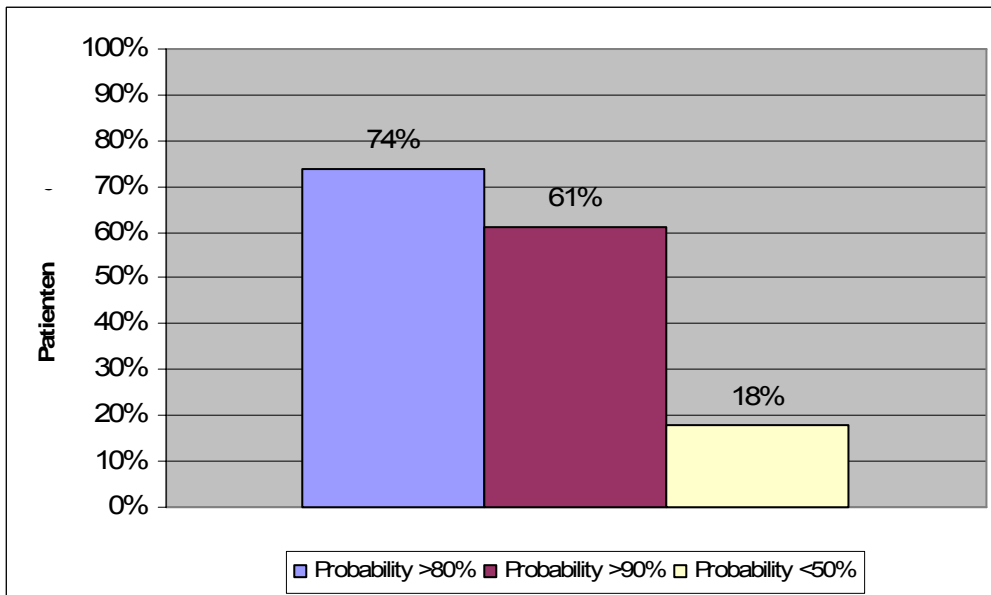


Abb. 5: Probability >80% bzw. 90% sowie <50% bei Patienten mit axialer uSpA (n = 51).

Um herauszufinden, wie es in vielen Fällen trotz dieses relativ geringen Wertes zur Diagnose uSpA gekommen ist, ist es sinnvoll, die Erfüllung der einzelnen Kriterien der

Patienten mit einer Posttestwahrscheinlichkeit von über und unter 90% miteinander zu vergleichen (**Abb. 6**).

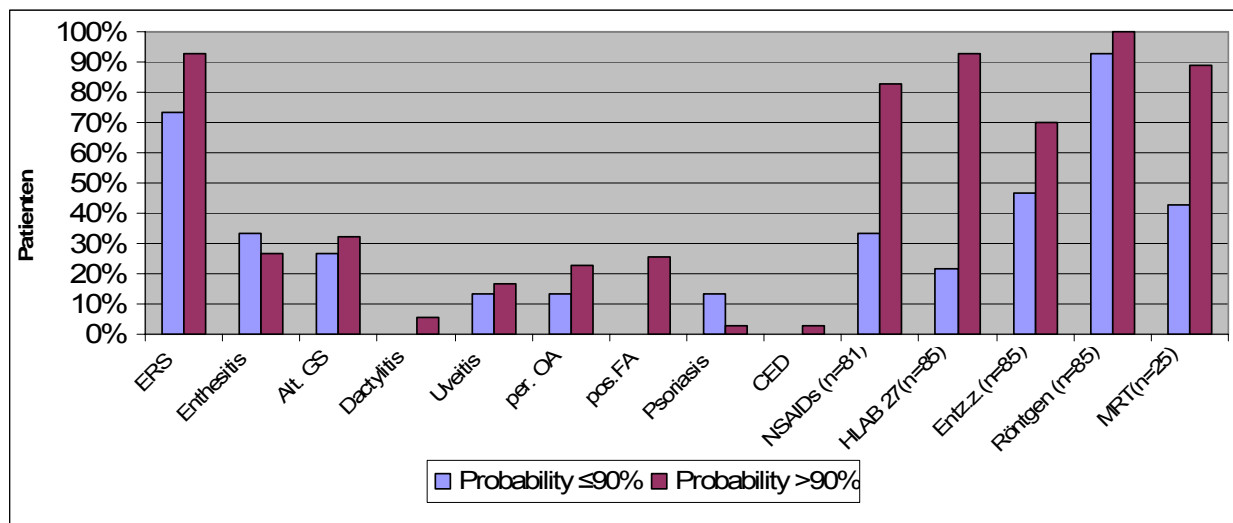


Abb.6: Die Erfüllung einzelner Diagnosekriterien bei Patienten mit früher axialer SpA mit einer Posttestwahrscheinlichkeit von unter und $\geq 90\%$ im Vergleich.

Hierbei wird deutlich, dass die Patienten mit geringerer Krankheitswahrscheinlichkeit in mehr als der Hälfte der Fälle (64%) einen negativen MRT-Befund hatten und wesentlich seltener HLA-B27-positiv waren oder auf NSAIDs ansprachen als die Personen mit einer Krankheitswahrscheinlichkeit von über 90%. Betrachtet man einzelne dieser Fälle, so zeigt sich, dass die sieben HLA-B27-negativen Patienten in fünf Fällen akut-entzündliche Veränderungen im MRT aufwiesen und stets zwei bis drei weitere Parameter, wie z.B. das Ansprechen auf NSAIDs und den ERS erfüllten. Eine Patientin war HLA-B27-negativ und hatte chronische Veränderungen im MRT der SIGs. Sie hatte einen ERS, sprach sehr gut auf NSAIDs an, hatte Enthesitis, Psoriasis und erhöhte Entzündungsparameter sowie einen suspekten Röntgenbefund der SIGs. Trotz dieser Symptome betrug ihre Posttestwahrscheinlichkeit lediglich 15,11%, da diskrete radiologische Veränderungen der SIGs und chronische Veränderungen im MRT nicht in unseren Algorithmus miteinbezogen wurden. Da die Patientin keine akuten MRT-Veränderungen hatte, wurde das MRT als negativ gewertet. Ein weiterer Patient hatte einen ERS und erfüllte fünf weitere klinische Symptome (u.a. eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung), war jedoch HLA-B27-negativ, sprach unzureichend auf NSAIDs an und hatte eine blande MRT. Allerdings erkannte man im Röntgenbild der Wirbelsäule Veränderungen, die auf eine SpA hingen. Seine errechnete

Krankheitswahrscheinlichkeit betrug 31%; insgesamt lässt sich sagen, dass HLA-B27-negative SpA-Patienten durch unseren Algorithmus insofern benachteiligt sind, als dass die Krankheitswahrscheinlichkeit bei Abwesenheit von HLA-B27 sinkt. Hat ein Patient eine CED oder Psoriasis, beträgt die Sensitivität von HLA-B27 nur 50%, so dass ein negatives HLA-B27 (LR- 0,56) die Erkrankung nicht so viel unwahrscheinlicher macht im Vergleich zu einem Patienten ohne CED bzw. Psoriasis (LR- 0,1). Unser Algorithmus müsste dementsprechend modifiziert werden.

Auch bei den zehn Patienten, die keine akuten Veränderungen im MRT der SIGs aufwiesen, sank die Krankheitswahrscheinlichkeit deutlich; alle Personen aus dieser Gruppe waren, bis auf die zwei bereits erwähnten Ausnahmefälle, jedoch HLA-B27-positiv und erfüllten zwei bis drei weitere Parameter, wobei eine Patientin zudem akut-entzündliche Veränderungen im MRT der BWS hatte und auch das konventionelle Röntgenbild der BWS Veränderungen zeigte, die für eine SpA typisch sind. Ihre errechnete Krankheitswahrscheinlichkeit betrug 43% ohne Einbeziehung der BWS-Befunde. Ein weiterer Patient aus dieser Gruppe hatte ebenfalls röntgenologische Veränderungen der Wirbelsäule, die auf eine SpA hinwiesen – seine Posttestwahrscheinlichkeit lautete 37,6%. Demzufolge scheinen die oben genannten Konstellationen für den Arzt zur Stellung der Diagnose SpA ausreichend, für unser Modell jedoch nicht. Ein Wegfall eines Kriteriums, bei dessen Abwesenheit mit negativer Likelihood-Ratio gerechnet wird scheint zumindest eine sichere Diagnose unmöglich zu machen, sofern man nicht mindestens fünf oder sechs weitere Parameter erfüllt. Ein Patient z.B. sprach nicht auf NSAIDs an, war jedoch HLA-B27-positiv, wies eine positive MRT auf und litt an einem alternierendem Gesäß- und entzündlichem Rückenschmerz. Mit einer Posttest-probability von 89% lässt sich eine axiale SpA jedoch als hochgradig wahrscheinlich bezeichnen. Bei zwei Patienten mit ähnlich hoher Wahrscheinlichkeit konnte keine MRT angefertigt werden, so dass offen bleiben musste, ob ihre Diagnose nicht sogar als sicher bezeichnet werden konnte.

4.4 Krankheitswahrscheinlichkeit bei AS-Patienten

Von den 86 AS-Patienten war bei 48 die AS bereits bekannt, bevor sie unsere Ambulanz aufsuchten, bei den übrigen 38 Personen wurde die AS durch den Ambulanzzarzt neu diagnostiziert. Die Rückenschmerzdauer bei den Patienten mit neu diagnostizierter AS betrug im Durchschnitt 8,7 Jahre, bei den Patienten mit schon bekannter AS 11,2 Jahre. Obwohl die neuen Kriterien nicht für die AS, sondern für die frühe axiale SpA entwickelt wurden, berechneten wir auch bei diesen Patienten die Krankheitswahrscheinlichkeit, um Vergleichswerte zu bekommen. Die berechnete Posttestwahrscheinlichkeit betrug bei 71 Patienten (83%) über 90% und bestätigte somit die Diagnose AS, während bei 2% der Patienten die Diagnose wahrscheinlich ($>75 - \leq 90\%$) und bei 8% möglich war ($>50 - \leq 75\%$). Bei sieben Personen war die Posttestwahrscheinlichkeit kleiner als 50%, und die Diagnose AS wurde somit als nicht wahrscheinlich eingestuft (falsch-negatives Ergebnis)(**Abb.7**).

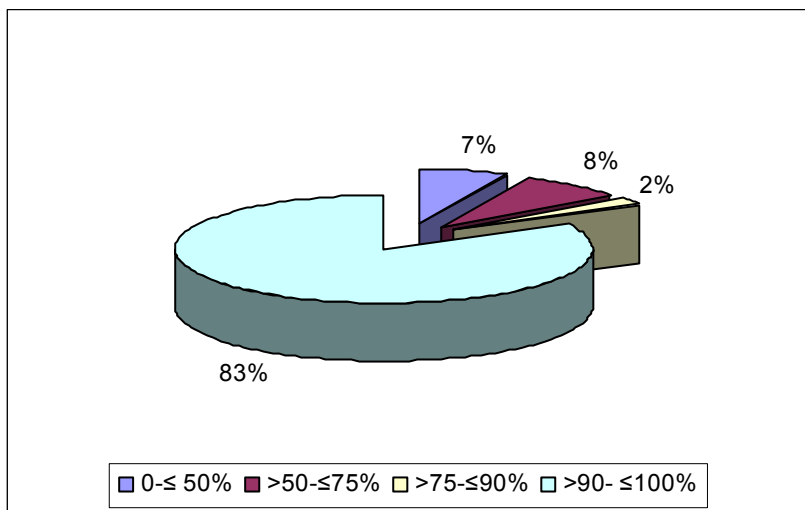


Abb. 7: Posttestwahrscheinlichkeit für axiale SpA bei AS-Patienten (n=86). Beim überwiegenden Teil der Patienten beträgt die Wahrscheinlichkeit, an einer axialen SpA zu leiden über 90%. Bei ihnen gilt die Diagnose somit als gesichert bzw. bestätigt.

Geht man davon aus, dass die Diagnose ab einer Posttestwahrscheinlichkeit von $>90\%$ als gesichert gilt, kann man aus diesem Ergebnis für die neuen Kriterien eine Sensitivität von 83% ableiten. **Abb. 8** zeigt, welche Kriterien von den Patienten mit AS häufig und welche eher selten erfüllt wurden.

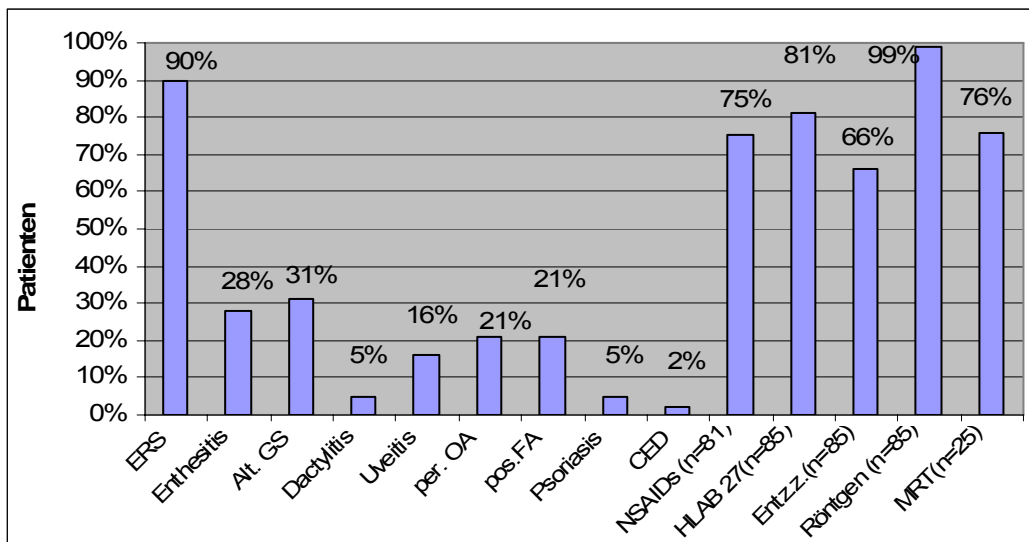


Abb. 8: Häufigkeit der einzelnen diagnostischen Parameter bei AS-Patienten (n=86). Fast alle Patienten hatten radiologische Veränderungen in den SIGs von mind. Grad 2 beidseits und einen entzündlichen Rückenschmerz.

Fast alle Patienten hatten im SIG-Röntgen einen pathologischen Befund von mindestens Grad 2 beidseits; der einzige Patient auf den diese Tatsache nicht zutraf, wies AS-spezifische Veränderungen an der Wirbelsäule auf. Bei einer anderen Patientin wurde kein Röntgen der SIGs durchgeführt, da in ihrer MRT chronisch-entzündliche Veränderungen dieses Gelenkes vorlagen. Der entzündliche Rückenschmerz war bei fast 90% der Patienten vorhanden, während etwa 81% der Untersuchten HLA-B27-positiv waren. Hierin liegt der Grund dafür, warum bei 7% der Patienten eine Wahrscheinlichkeit von 90% nicht erreicht wurde. Auch war das MRT der SIG bei sechs von 25 Patienten negativ, wahrscheinlich weil die AS gerade inaktiv oder bereits „ausgebrannt“ war. Dies wirkt sich negativ auf die Wahrscheinlichkeit aus. Auf NSAIDs sprachen etwa drei Viertel der Patienten gut oder sehr gut an.

4.5 Krankheitswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerz

Bei etwas mehr als drei Viertel der Patienten, bei denen eine SpA ausgeschlossen wurde, lag unseren Berechnungen zufolge die Wahrscheinlichkeit für eine axiale uSpA bei weniger als 10%, wie **Abb. 9** zeigt. Setzt man die Grenze für einen sicheren Ausschluss einer SpA bei einer Posttest-Probability von $<25\%$, kann bei knapp über 90% der Patienten mit Non-SpA-RS die Diagnose als sicher ausgeschlossen gelten (**Abb.12**). Dies entspricht auch einer Spezifität von 90%.

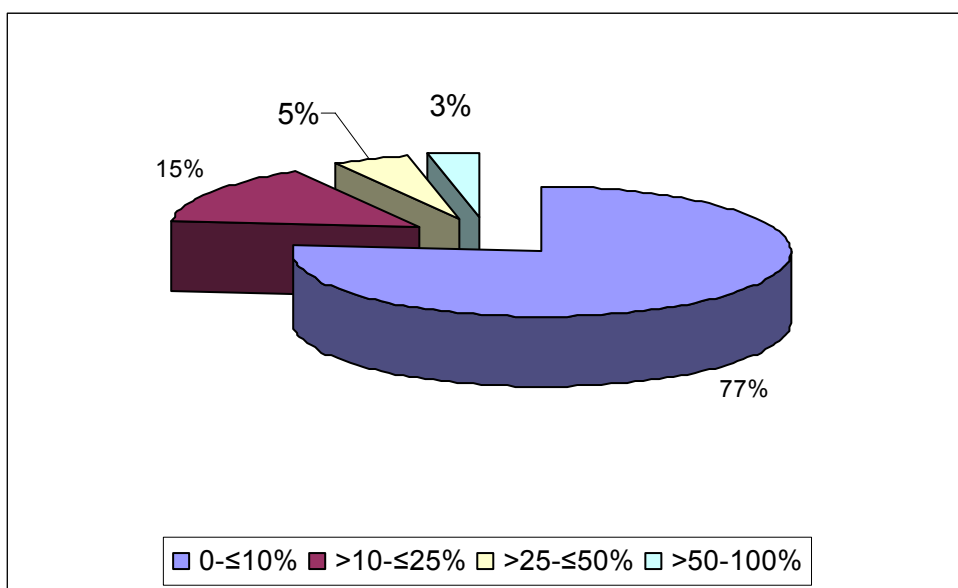


Abb. 9: Posttestwahrscheinlichkeit für axiale SpA bei Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerzen (n=60).

Lediglich bei 3% der Patienten aus dieser Gruppe (zwei Personen) war eine SpA laut unserer Berechnungen mit einer Probability von jeweils 79% wahrscheinlich (falsch-positives Ergebnis). Beide Patientinnen hatten einen ERS, sprachen gut auf NSAIDs an und hatten erhöhte laborchemische Entzündungszeichen sowie einen alternierenden Gesäßschmerz. Bei der einen Patientin, die HLA-B27-negativ war, wurde im MRT ein Ödem im linken Os Sakrum festgestellt, während das rechte unauffällig war, so dass man die klinische Diagnose „einseitige Sakroiliitis“, jedoch nicht im Rahmen einer SpA, stellte. Es muss offen bleiben, ob die Diagnose dieser Patientin doch als SpA zu klassifizieren wäre. Ihre Schmerzen in der LWS führte man auf gleichzeitig vorliegende Bandscheibenvorfälle zurück. Die andere Patientin war HLA-B27-positiv, wies jedoch

weder Veränderungen im Röntgen noch im MRT pathologische Veränderungen im Sinne einer SpA auf. Nachdem man einen erhöhten Rheumafaktor sowie einen erhöhten ANA-Titer festgestellt hatte, stellte man den Verdacht einer Kollagenose. Die Differentialdiagnose zur SpA, die am häufigsten gestellt wurde, war der so genannte unspezifische Rückenschmerz, dem keine eindeutige Ursache zugeschrieben werden kann (16 Patienten). Bei acht Patienten wurden eine undifferenzierte Oligoarthritis beziehungsweise Enthesitis oder unspezifische Athralgien diagnostiziert. Bei zwölf Patienten fand sich die Ursache der Rückenschmerzen in degenerativen Veränderungen des Achsenskeletts, sieben Personen hatten eine Fibromyalgie, die die Beschwerden hervorrief.

Etwas mehr als zwei Drittel der Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerzen hatten einen entzündlichen Rückenschmerz, 13% litten unter Psoriasis (**Abb. 10**).

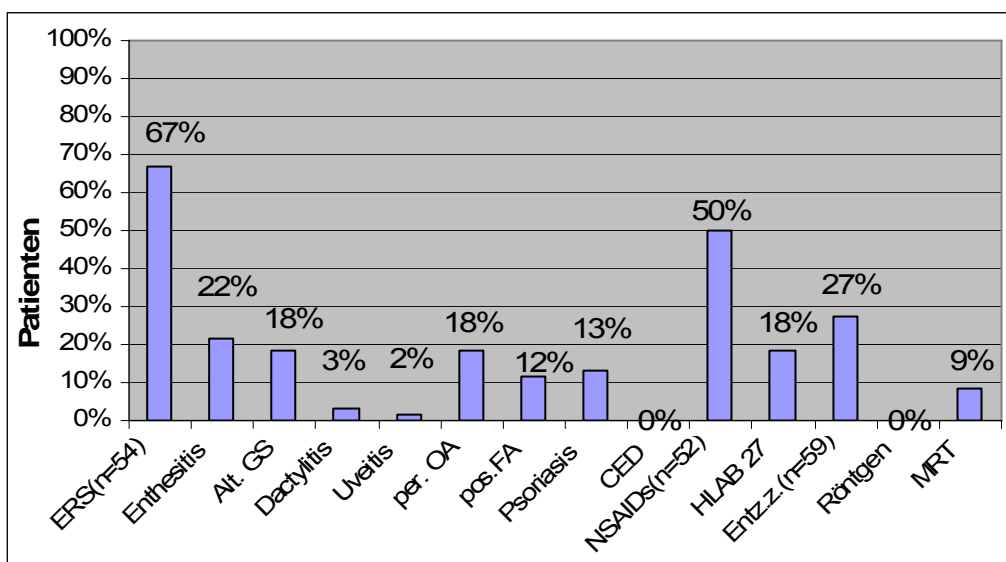


Abb. 10: Häufigkeit der einzelnen diagnostischen Parameter bei Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerzen (n=60).

4.6 Patienten mit Verdacht auf axiale SpA

Von den zwölf Patienten, deren Untersuchung in eine Verdachtsdiagnose einer axialen SpA mündete, wiesen fünf eine hohe und fünf eine niedrige Wahrscheinlichkeit auf, an einer SpA zu leiden (**Abb.11**). Bei zwei Patienten war eine axiale SpA aufgrund der hohen Krankheitswahrscheinlichkeit wahrscheinlich oder möglich.

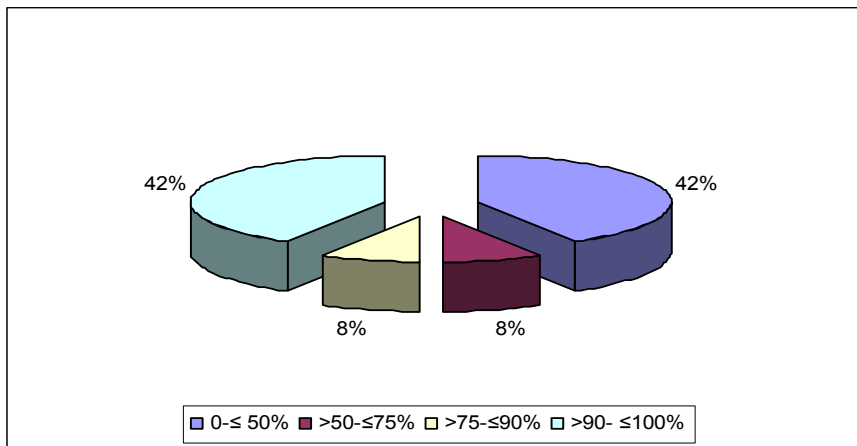


Abb. 11: Posttestwahrscheinlichkeit für axiale SpA bei Patienten mit Verdacht auf axiale SpA (n=12)

4.7 Krankheitswahrscheinlichkeiten bei Einbeziehung nur positiver Likelihood-Ratios

In der klinischen Praxis gehen sowohl positive als auch negative Befunde in die Diagnostik ein. Ursprünglich war für unseren Algorithmus vorgeschlagen worden, dass die Probability bei Abwesenheit des jeweiligen Parameters gleich bleibt und nicht, wie hier bisher dargestellt, durch das Rechnen mit negativen LRs sinkt. Dieses Vorgehen entspricht dem Prinzip, das z.B. in den New-York-, ESSG- oder Amor-Kriterien angewendet wird: Auch hier verringert sich die Diagnosewahrscheinlichkeit nicht bei negativen Untersuchungsbefunden. **Abb.12** zeigt, dass bei den Patienten mit früher axialer uSpA durch die Modifizierung des Algorithmus bei 88% der Patienten eine sichere Diagnose gestellt werden konnte (Vorher: 60%). Bei den restlichen 12% war die Diagnose wahrscheinlich (vorher 15%). Die sich zuvor ergebenden 25% mit möglicher oder unwahrscheinlicher Diagnose sind in höhere Kategorien verschoben worden. Auch hier lässt sich eine deutliche Verbesserung der Sensitivität erkennen.

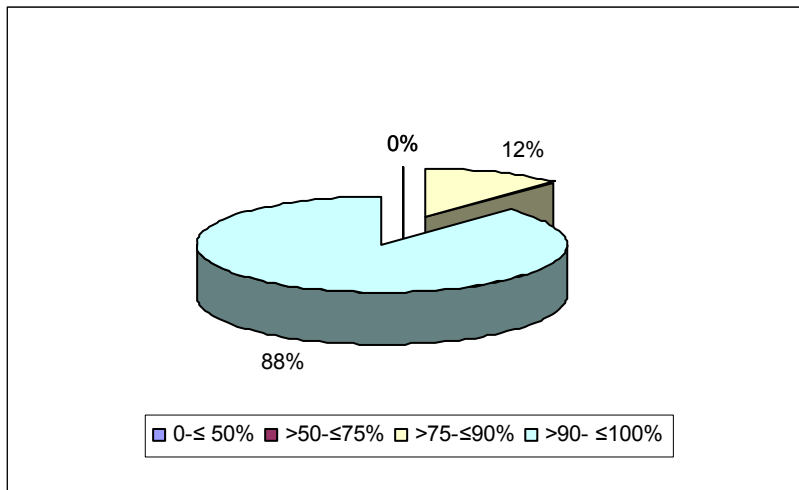


Abb. 12: Posttestwahrscheinlichkeit für axiale uSpA bei Patienten mit axialer uSpA unter ausschließlich positiver Verrechnung der Parameter (n=51).

Bei 57% der Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerzen ist die Wahrscheinlichkeit den Berechnungen mit dem modifizierten Algorithmus zufolge größer als 50%, während sie bei nur noch 7% der Patienten kleiner als 10% ist. Unseren vorherigen Berechnungen zufolge lag Krankheitswahrscheinlichkeit für eine SpA nur bei 2% der Patienten aus

dieser Gruppe bei über 50%, dagegen bei 77% unter 10% (**Abb.13**). Bei Berücksichtigung nur positiver Parameter sinkt die Spezifität der Kriterien also erheblich. Diese Zahlen machen deutlich, wie wichtig negative Befunde (negative LR) in der täglichen Praxis zum Ausschluss einer Erkrankung (axiale SpA) sind. Allerdings ist hier zu beachten, dass die Patienten aus der rheumatologischen Poliklinik vom überweisenden Hausarzt oder Orthopäden vorausgesucht waren (Patienten mit Verdacht auf eine SpA), so dass bei ihnen höhere Vorwahrscheinlichkeit bestand.

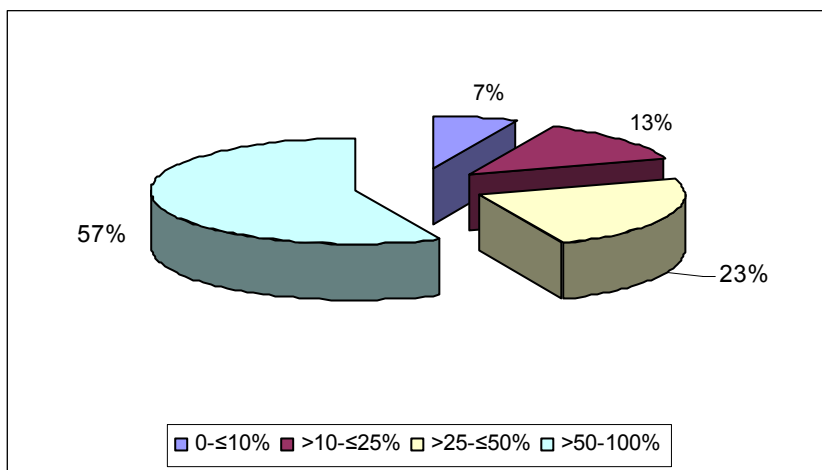


Abb. 13: Posttestwahrscheinlichkeit für axiale uSpA bei Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerzen unter ausschließlich positiver Verrechnung der Parameter (n=60).

4.8 Rolle der MRT

4.8.1 Häufigkeit positiver Befunde

Abbildungen 14 und 15 veranschaulichen die Häufigkeit eines positiven akuten MRT-Befundes der Sakroiliakgelenke in den einzelnen Patientengruppen. Während etwas

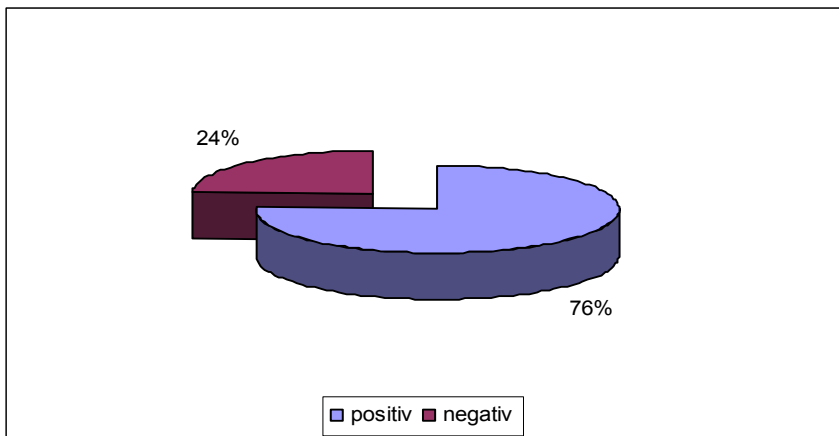


Abb. 14: MRT bei AS-Patienten (n=25).

mehr als drei Viertel der AS-Patienten, bei denen eine MRT durchgeführt wurde, akute Veränderungen aufwiesen (**Abb. 14**), war dieses bei 67% der Patienten der Fall, bei denen eine axiale uSpA diagnostiziert wurde (**Abb. 15**). Dies könnte daran liegen, dass die Erkrankung zum Zeitpunkt des MRTs nicht aktiv, bzw. im Falle einer manifesten AS bereits „ausgebrannt“ war.

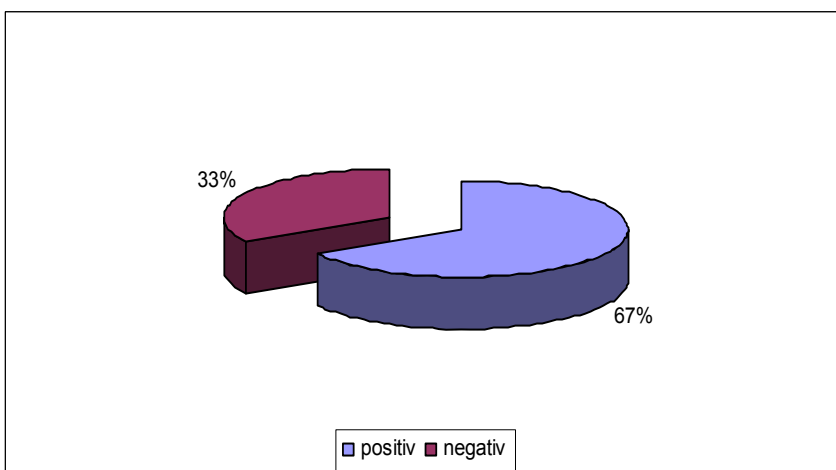


Abb. 15: MRT bei Patienten mit axialer uSpA (n=48).

Bei 91% der Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerzen lag ein negativer MRT-Befund vor (**Abb. 16**). Die verbleibenden 9% hatten im MRT sehr diskrete entzündliche Veränderungen, die nicht eindeutig mit einer akuten Sakroiliitis vereinbar waren, aber dennoch als formal positiv gewertet wurden.

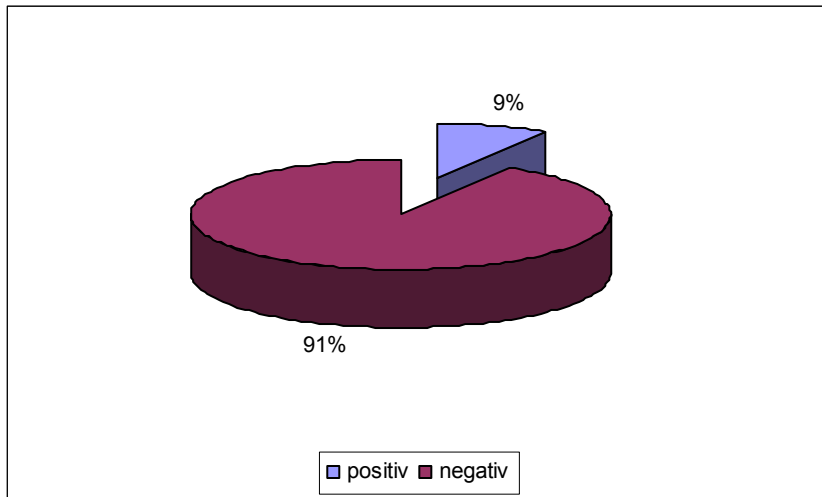


Abb. 16: MRT bei Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerzen (n = 60).

4.8.2 Beitrag zu Bestätigung oder Ausschluss der axialen uSpA

Die Frage, inwiefern die MRT zur Bestätigung einer frühen axialen uSpA beiträgt, lässt sich anhand von **Abb. 17** erläutern. Teilt man die Patienten in Abhängigkeit von ihrer Krankheitswahrscheinlichkeit in verschiedene Kategorien ein, zeigt sich, dass etwas mehr als die Hälfte der durchgeführten MRTs (52%) zu einer Änderung der Wahrscheinlichkeitskategorie und damit zu einer deutlichen Änderung der Krankheitswahrscheinlichkeit beim jeweiligen Patienten führte. Neun MRTs (19% der durchgeführten MRTs) führten zu einer sicheren Diagnose der frühen axialen uSpA (hier als Kategorie 8 bezeichnet), weitere fünf führten zur wahrscheinlichen Diagnose einer uSpA (Probability >75 - ≤90%, hier: Kategorie 7). Sieben durchgeführte Untersuchungen senkten die Posttestwahrscheinlichkeit auf unter 50% (von uns hier als Kategorie 5 bezeichnet) und machten somit die Diagnose einer axialen uSpA unwahrscheinlich, wobei sie in vier dieser Fälle zuvor als sicher bezeichnet werden konnte (Kategorie 8). Insgesamt betrachtet steigerte die MRT bei den Patienten mit axialer uSpA in 15 von 48 Untersuchungen (31%) die Krankheitswahrscheinlichkeit deutlich, während sie sie in zehn Fällen (21%) stark verringerte, so dass sich zur

Sicherung bzw. zum Ausschluss der Diagnose „frühe axiale uSpA“ durch diese Untersuchung ein Vorteil ergab.

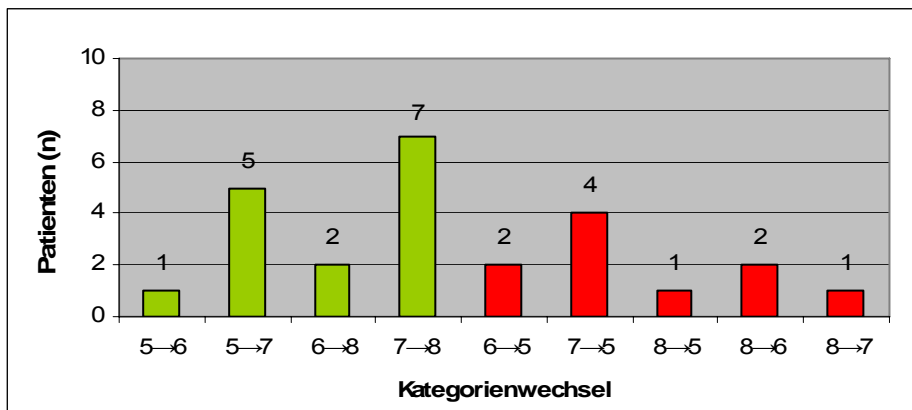


Abb. 17: Änderung der Posttest-Wahrscheinlichkeit durch MRT bei Patienten mit früher axialer uSpA (n=25/48). Die Patienten sind der Übersichtlichkeit halber in Kategorien eingeteilt, die verschiedene Krankheitswahrscheinlichkeiten widerspiegeln (Kategorie 5 = 0- ≤ 50%, Kategorie 6 = >50-≤75%, Kategorie 7 = >75-≤90%, Kategorie 8 = >90-100%). Die Abbildung zeigt, wie viele Patienten jeweils aufgrund des Ergebnisses der MRT-Untersuchung die Kategorie wechseln (grün: MRT-Ergebnis macht die Erkrankung wahrscheinlicher; rot: MRT-Ergebnis macht die Erkrankung unwahrscheinlicher).

Abb. 18 zeigt, wie sich bei Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerzen durch die MRT die Krankheitswahrscheinlichkeit deutlich änderte, was bei 25 von 58 Personen, bei denen eine MRT durchgeführt wurde, der Fall war.

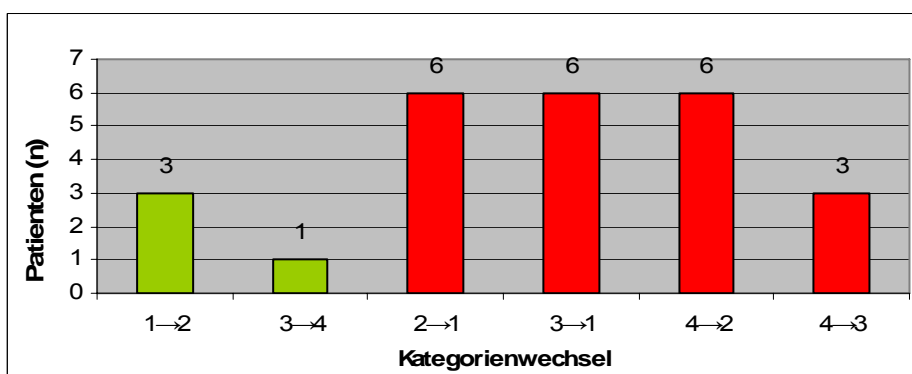


Abb. 18: Kategorienwechsel durch MRT bei Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerz (n=25 / 58). Kategorie 1= 0- ≤10% , Kategorie 2 = >10-≤ 25%, Kategorie 3= >25- ≤50%, Kategorie 4 = <50%-100.

Bei zwölf Patienten (21%) sicherte die MRT den Verdacht, dass der Rückenschmerz mechanischer Natur ist (Krankheitswahrscheinlichkeit ≤ 10%, hier Kategorie 1), bei

sechs weiteren Personen führte die Untersuchung dazu, dass ein mechanischer Rückenschmerz als sehr wahrscheinlich bezeichnet werden konnte (Krankheitswahrscheinlichkeit $\leq 25\%$, hier von uns als Kategorie 2 bezeichnet). Lediglich bei einem Patienten steigerte die MRT die Krankheitswahrscheinlichkeit so, dass ein mechanischer Rückenschmerz unwahrscheinlich erschien (Krankheitswahrscheinlichkeit $> 50\%$, hier von uns als Kategorie 4 bezeichnet) Insgesamt betrachtet senkte die MRT bei 21 von 58 Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerz (36%) die Wahrscheinlichkeitskategorie und steigerte sie bei nur vier Personen (7%).

4.9 Vergleich mit den ESSG- und Amor-Kriterien

Die Patienten mit früher axialer SpA erfüllten, wie in **Abb. 19** ersichtlich, zu fast 65% die ESSG-Kriterien und zu ca. 59% die Amor-Kriterien (6 Punkte). Bei fast einem Drittel der Patienten war laut Amor-Kriterien eine uSpA möglich (5 Punkte). Unsere Kriterien führten in ca. 61% zu einer Krankheitswahrscheinlichkeit von über 90% und in nahezu 75% zu einer Posttest-Probability von mehr als 80%.

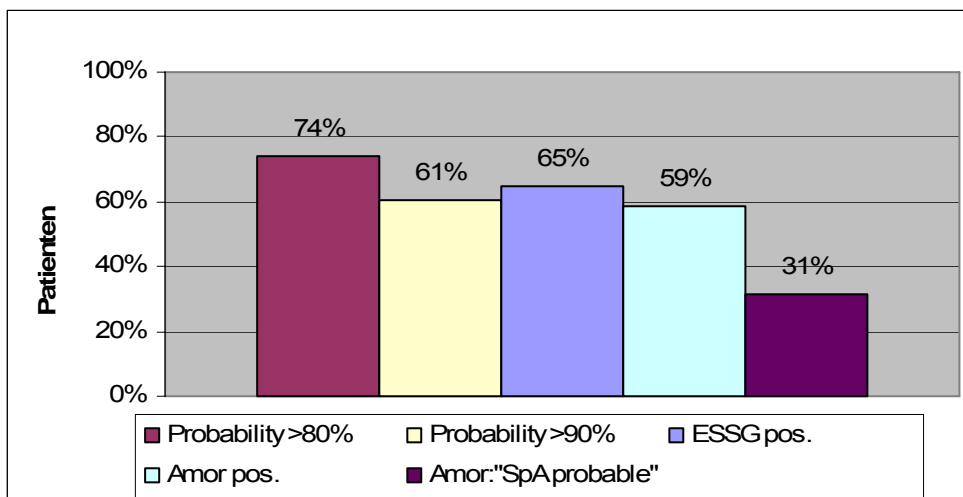


Abb. 19: Vergleich des Anteils der Patienten mit axialer SpA und einer Krankheitswahrscheinlichkeit von $>80\%$ bzw. $>90\%$ mit dem Anteil der axialen uSpA-Patienten, die die ESSG- und Amor-Kriterien erfüllen ($n=51$).

Wie in **Abb. 20** zu erkennen ist, erfüllten 87% der AS-Patienten die ESSG-Kriterien, während die Diagnose bei 94% im Sinne der Amor-Kriterien gesichert und bei weiteren 2,3% möglich wurde. Im Vergleich dazu konnte nur bei ca. 83% dieser Patienten die Diagnose durch unseren Algorithmus bestätigt werden. Eine Posttestwahrscheinlichkeit von über 80%, die die Diagnose AS ebenfalls noch als sicher erscheinen lässt, fand sich bei etwa 85% der Patienten. Somit ergab sich sowohl für die ESSG- als auch für die Amor-Kriterien eine bessere Sensitivität als für unseren Algorithmus. Dies unterstreicht die Eignung der Amor- und ESSG-Kriterien zur Klassifikation der AS. Die neuen Kriterien wurden jedoch, wie oben erwähnt, zur Frühdiagnostik der axialen SpA und nicht zur Diagnostik der manifesten AS mit bereits vorhandenen Röntgenveränderungen entwickelt.

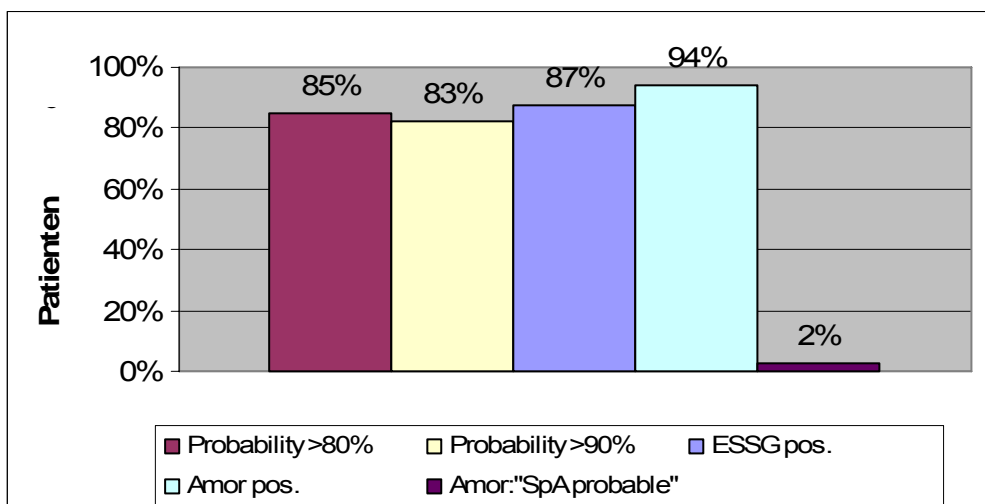


Abb. 20: Vergleich des Anteils der AS-Patienten mit einer Krankheitswahrscheinlichkeit von ≥ 80 bzw. $\geq 90\%$ mit dem Anteil der AS-Patienten, die die ESSG- und Amor-Kriterien erfüllen (n=86).

Abb. 21 zeigt, dass 10% der Patienten, bei denen eine uSpA ausgeschlossen wurde, eine Krankheitswahrscheinlichkeit von über 20% hatten, während etwa jeder vierte Patient eine Krankheitswahrscheinlichkeit von über 10% aufwies. Nur zwei Patienten hatten eine Posttestwahrscheinlichkeit von über 50%. Im Gegensatz dazu erfüllten mehr als ein Drittel die ESSG-Kriterien und circa 13% die Amor-Kriterien (6 Punkte). Bei 23% der Patienten war eine axiale SpA laut Amor-Kriterien möglich (5 Punkte).

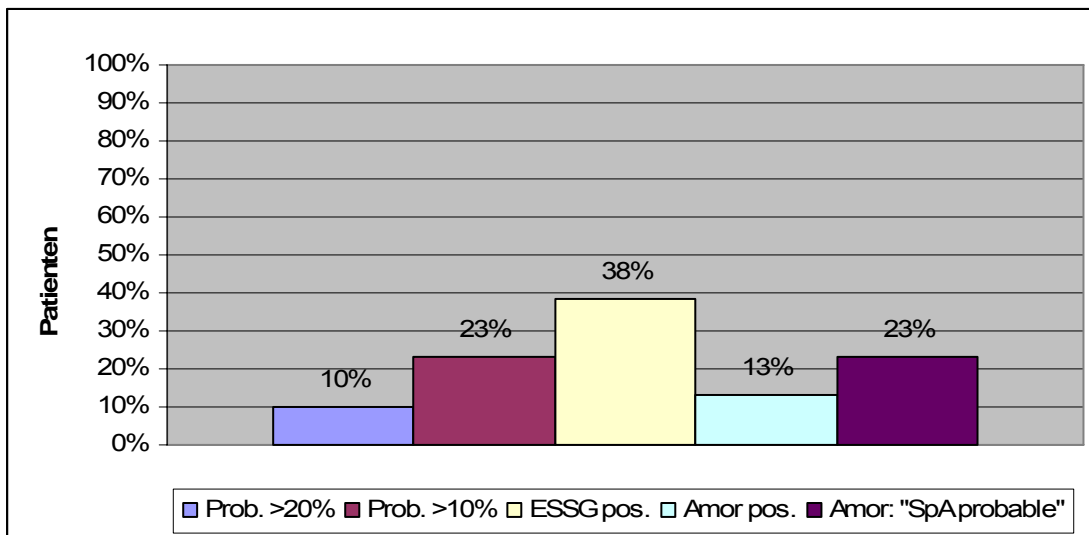


Abb. 21: Vergleich des Anteils der Non-SpA-RS-Patienten mit einer Krankheitswahrscheinlichkeit von >20 bzw. 10% mit dem Anteil der Non-SpA-RS-Patienten, die die ESSG- und Amor-Kriterien erfüllen (n=60).

Die Spezifität der ESSG-Kriterien würde demzufolge 62% betragen, die der Amor-Kriterien 63%, wie **Abb. 22** zeigt. Das neue Diagnoseschema hat eine Spezifität von ca. 77 bzw. 90%, je nachdem, welchen Grenzwert man für einen sicheren Ausschluss der Diagnose „SpA“ annimmt. Bei 97% der Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerzen wurde die SpA durch unser Schema als nicht wahrscheinlich (<50%) eingestuft.

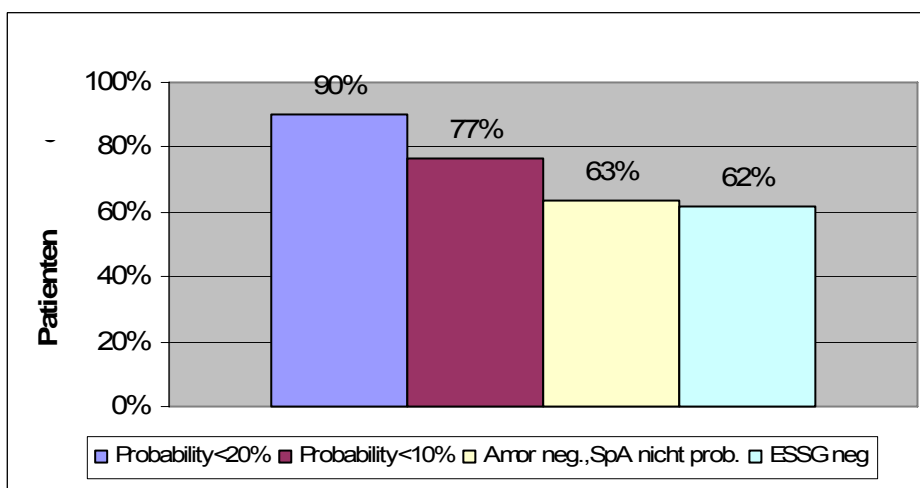


Abb. 22: Vergleich des Anteils der Non-SpA-RS-Patienten mit einer Krankheitswahrscheinlichkeit <10% und <20% mit dem Anteil der Non-SpA-RS-Patienten, die die ESSG- und Amor-Kriterien nicht erfüllen (n=60).

5. Diskussion

Wichtigstes Ziel dieser Untersuchung war es, anhand von prospektiv erhobenen Patientendaten herauszufinden, wie sicher sich mithilfe des erstellten Diagnoseschemas in der täglichen Routine eine frühe SpA diagnostizieren oder ausschließen lässt. Anhand von Patienten mit zum Teil bereits bekannter AS sollte als Kontrolle untersucht werden, inwiefern die einzelnen Kriterien für diese Personengruppe zutreffen. Außerdem ist es interessant zu wissen, inwiefern die MRT zur Diagnosestellung bei SpA beitragen kann. Zuletzt sollten die Diagnosekriterien mit den häufig zur Diagnostik benutzten Klassifikationskriterien nach ESSG und Amor verglichen werden. Generell muss gesagt werden, dass es sich bei den Patienten, die die rheumatologische Sprechstunde aufsuchen, um bereits vom überweisenden Arzt ausgewählte Personen handelt, bei denen die Prävalenz von rheumatologischen Symptomen, im Falle von Rückenschmerzen insbesondere von SpA, höher ist als in der Normalbevölkerung. Dies wird vor allem an den Häufigkeiten einzelner SpA-Symptome in der Non-SpA-Gruppe deutlich und ist für diese Studie sogar von Vorteil, da ein Diagnoseschema für Patienten mit *Verdacht* auf SpA untersucht werden soll.

5.1 Wie sicher lässt sich die Diagnose „uSpA“ stellen?

Als Goldstandard für die Diagnose einer uSpA diene in unserer Untersuchung die klinische Einschätzung des Rheumatologen, da es für dieses frühe Stadium einer axialen SpA keine etablierten Standards gibt. Die Richtigkeit der Diagnose kann daher auch nicht überprüft werden. Bei den uSpA-Patienten konnte die Diagnose in 60% der Fälle gesichert werden (>90%), in etwa 74% mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 80% bestätigt werden. Aufgrund dieses Ergebnisses könnte man postulieren, dass bei Einbeziehung negativer LRs (bei negativen Testergebnissen) die vorgeschlagene Schwelle von 90% für eine sichere Diagnose der Erkrankung als zu hoch angesehen werden muss (54). Wahrscheinlich entspricht eine Wahrscheinlichkeit von $\geq 75-80\%$ eher dem Vorgehen in der täglichen Praxis.

Chronische Veränderungen in der MRT sowie röntgenologische Veränderungen der Wirbelsäule wurden in unserem Algorithmus bisher nicht berücksichtigt, was bei insgesamt drei Patienten (ohne akute, sondern nur mit chronischen Veränderungen) zu einer fälschlich niedrigen Posttestwahrscheinlichkeit führte. Auch ein negatives MRT

aufgrund einer zur Zeit nicht aktiven SpA konnte sich negativ auswirken. Würde man bei allen Parametern nur mit positiven Likelihood-Ratios rechnen, würde bei Nichterfüllung die Probability nicht sinken, sondern gleich bleiben. Dies würde eine verbesserte Sensitivität zur Folge haben, wobei es allerdings zu Einbußen bei der Spezifität käme. (siehe unten). In der Regel ist das Vorhandensein von drei bis vier Parametern nötig, um die Diagnose SpA stellen zu können (50, 52, 58).

5.2 Lässt sich die Diagnose „uSpA“ mit dem neuen Schema zuverlässig ausschließen?

Bei ca. 77% der Patienten mit der Diagnose „Non-SpA-RS“ konnte eine SpA mit über 90%-iger Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, bei 90% mit einer über 80%-igen Posttest-Probability. Bei nur 3% (2 von 60 Patienten) liegt die Krankheitswahrscheinlichkeit bei über 50%.

Hierbei handelt es sich zum einen um eine Patientin, bei der im MRT ein Ödem am linken Os sacrum gefunden wurde, deren Schmerzen in der Lendenwirbelsäule jedoch durch Bandscheibenvorfälle erklärt wurden. Sie hatte einen ERS, einen alternierenden Gesäßschmerz, laborchemisch erhöhte Entzündungszeichen und sprach auf NSAIDs an. Im Prinzip bleibt fraglich, warum hier die Diagnose „einseitige Sakroiliitis“ gestellt wurde, denn eine axiale uSpA wäre sicherlich auch vertretbar gewesen. Diese Entscheidung lag jedoch beim behandelnden Rheumatologen.

Die zweite Patientin hatte ebenfalls einen alternierenden Gesäßschmerz sowie Entzündungszeichen und sprach auch auf NSAIDs an. Außerdem war sie HLA-B27-positiv, hatte jedoch einen negativen MRT-Befund sowie einen positiven Rheumafaktor und ANA-Titer. Ihre Diagnose lautete schließlich „Verdacht auf Kollagenose“. Hier wird man den weiteren Verlauf betrachten müssen.

Dass etwas mehr als zwei Drittel der Patienten mit Non-SpA-RS einen ERS haben, 18% HLA-B27-positiv sind und 13% unter Psoriasis leiden, mag darauf zurückzuführen sein, dass Patienten mit diesen Eigenschaften besonders häufig unter dem Verdacht auf eine SpA in die rheumatologische Sprechstunde überwiesen werden. 50% der Non-SpA-Patienten sprechen auf NSAIDs an, dies sind jedoch deutlich weniger als in der SpA-Gruppe (81%). 20 aller in die Studie einbezogenen Patienten haben NSAIDs nicht ausprobiert, da Kontraindikationen vorlagen oder eine geringe Akzeptanz bestand.

Rechnet man ausschließlich mit positiven Likelihood-Ratios, nimmt die Spezifität des neuen Schemas erheblich ab. Während unter Einbeziehung negativer LRs nur 2% der Patienten mit Non-SpA-RS eine uSpA-Wahrscheinlichkeit von über 50% hatten, waren es unter der ausschließlichen Verrechnung positiver LRs 52%. Dies bedeutet, dass es zu vielen falsch-positiven Diagnosen kommen kann und verdeutlicht, wie wichtig es ist, auch negative Befunde in die diagnostischen Überlegungen einzubeziehen.

5.3 Die Rolle der MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) der Sakroiliakalgelenke ist seit ca. 1994 ein fester Bestandteil der Diagnostik der Sakroiliitis (9, 10, 17). Im Gegensatz zu Röntgen und CT, die in erster Linie knöcherne Veränderungen wie Erosionen und Syndesmophyten abbilden, ist die MRT in der Lage, akut-entzündliche Veränderungen darzustellen und diese auch anatomisch zuzuordnen (52). In die ESSG- und AMOR-Kriterien (beide von 1990) konnte die MRT zum damaligen Zeitpunkt noch keinen Eingang finden.

Ähnlich wie beim konventionellen Röntgen ist die Beurteilung des MRT nicht immer einfach, insbesondere bei Patienten mit minimalen Entzündungskorrelaten oder für die Abgrenzung degenerativer Veränderungen sowie das Erkennen von Artefakten; Dennoch werden in verschiedenen Studien der MRT zur Erkennung einer floriden Sakroiliitis hohe Sensitivitäten und Spezifitäten von 80% bis 100% zugesprochen (9, 10, 17). In unserer Studie ergab sich für die axiale uSpA eine deutlich niedrigere Sensitivität von 67%. Möglicherweise wurden für die oben zitierten Studien Patienten rekrutiert, die zum Zeitpunkt der MRT akute Schmerzen hatten. Da unsere Patienten die Poliklinik zu lange vorher festgelegten Terminen aufsuchten, ist es möglich, dass die SpA bei einem Teil von ihnen gerade nicht aktiv war. Es müssen weitere Studien durchgeführt werden, um diese Werte zu untermauern.

Die MRT ist die bisher einzige Methode, mit der eine akute Entzündung der SIG mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden kann (9, 17, 48). Die Szintigraphie zeigt zwar auch akut entzündliche Prozesse an, hat jedoch nur eine moderate Sensitivität und Spezifität (36, 47) und ist zudem mit einer Strahlenbelastung für den Patienten verbunden.

Bei 67 der 209 Patienten, die in die Studie einbezogen wurden, wurde keine MRT durchgeführt. Hierbei handelt es sich überwiegend (61 Patienten) um Personen, bei denen anhand von Röntgenaufnahmen eindeutig eine AS (Sacroiliitis Grad 2 beidseits, Grad 3-4 ein- oder beidseits) diagnostiziert werden konnte, so dass eine MRT nach Einschätzung des behandelnden Rheumatologen zur Diagnosefindung nicht mehr nötig war. Bei den verbleibenden sechs Patienten, deren Röntgenbilder keine eindeutigen Veränderungen im Sinne einer SpA aufwiesen, konnte eine MRT aufgrund von Kontraindikationen (zum Beispiel Metallimplantate im Körper) oder einer Klaustrophobie nicht angefertigt werden – ein Nachteil dieser Methode.

Insgesamt betrachtet steigerte die MRT bei den Patienten mit axialer SpA in 15 von 48 Untersuchungen die Krankheitswahrscheinlichkeit deutlich, während sie sie in 10 Fällen wesentlich verringerte, so dass sich zur Sicherung der Diagnose „frühe axiale SpA“ durch diese Untersuchung ein Vorteil andeutet. Die MRT senkte bei 21 von 58 Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerz (36,21%) die Wahrscheinlichkeit, dass eine SpA besteht, diagnostisch relevant und steigerte sie bei nur vier Personen erheblich (6,9%). Somit erscheint diese Untersuchungsmethode auch zum Ausschluss einer axialen SpA sinnvoll. Die MRT ist in unserem Diagnoseschema vorwiegend aus Kostengründen jedoch die letzte Stufe und hat den größten Wert, wenn die bisher errechnete Krankheitswahrscheinlichkeit zwischen 50% und 70% liegt: Ein positives Ergebnis führt dann zu einer Posttest-Wahrscheinlichkeit $\geq 90\%$, ein negatives macht die Diagnose einer SpA unwahrscheinlich (Probability 10-20%) (50).

5.4 Vergleich der neuen Kriterien mit den ESSG- und AMOR-Kriterien

Die Diagnostik der frühen axialen SpA betreffend sind die neuen Kriterien den Amor-Kriterien trotz Einbeziehung negativer Testergebnisse leicht überlegen (Posttest-Wahrscheinlichkeit $>90\%$: 60,78%, Amor-Kriterien positiv: 58,82%). Gibt man sich mit einer „sehr wahrscheinlichen“ Diagnose (Posttest-Wahrscheinlichkeit $>80\%$) zufrieden, sind sie auch besser geeignet als die ESSG-Kriterien (74,51 vs. 64,71%).

Die von Sieper und Rudwaleit entwickelten Kriterien eignen sich besser zum Ausschluss der axialen uSpA als die ESSG- und Amor-Kriterien (Posttest-Wahrscheinlichkeit $<10\%$: 76,67%, $<20\%$: 90%, Amor neg. u. SpA nicht probable: 63,33%, ESSG-Kriterien negativ: 61,67%). Somit weist unsere Studie darauf hin, dass

die neuen Kriterien die Diagnostik der frühen SpA betreffend eine bessere Sensitivität haben als die Amor-Kriterien und im Ausschluss der Erkrankung (Spezifität) beiden bisherigen Kriterien überlegen sind.

5.4.1 Ergebnisse bisheriger Studien

In der ursprünglichen ESSG-Studie ergaben sich für die ESSG-Kriterien eine Sensitivität und Spezifität von 87% für die Klassifikation der SpA (32) (Siehe unten). Hierbei wurden allerdings nur Patienten einbezogen, bei denen bereits eine SpA bzw. andere Erkrankung diagnostiziert worden war. Eine spanische Studie neueren Datums zeigte eher bescheidene Ergebnisse für den täglichen Gebrauch der Kriterien: Nur bei 13 der 28 Patienten mit wahrscheinlicher SpA, die die ESSG-Kriterien erfüllten, konnte nach fünf Jahren durch den Rheumatologen die Diagnose SpA bestätigt werden (2, 27). Der negative prädiktive Wert betrug 82,3%. Betrachtet man in der Studie von Dougados et al. (32) die Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als einem Jahr, beläuft sich die Sensitivität auf 67,9% und die Spezifität auf 92,8%, für uSpA-Patienten beträgt die Sensitivität 78,4%. Die Studie umfasste mit 1077 Patienten (403 SpA-Patienten, 674 Kontrollpatienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen) eine deutlich größere Population als unsere Studie. Allerdings bestand die Gruppe der SpA-Patienten zu 42% aus AS-Patienten und beinhaltete viele uSpA-Patienten mit typischen Symptomen. In unserer Studie war bei 22% der Patienten eine AS bekannt, 38% der Patienten bekamen letztendlich die Diagnose AS. Nur sieben Patienten in der ESSG-Studie hatten eine „frühe SpA“. In unserer Studie finden sich 17 AS-/SpA-Patienten, deren Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Jahr oder kürzer war. 15 dieser Patienten erfüllen die neuen Kriterien, 13 die Amor- bzw. ESSG-Kriterien (plus vier Patienten mit Amor „probable“). Dougados et al. sagen, dass die ESSG-Kriterien nicht zur Diagnostik entwickelt wurden und hierfür nicht geeignet seien, jedoch bei bestimmten Patienten dabei hilfreich wären. Weitere Studien hierzu seien nötig (32).

Die ESSG-Kriterien ziehen zwei Leitsymptome aller SpA-Typen in Betracht, nämlich den ERS und die Oligoarthritis. Hiermit wird das Konzept der uSpA in den Vordergrund gerückt und eine symptomorientierte Herangehensweise empfohlen. Die Klassifikation als SpA ist somit erstmals unabhängig vom radiologischen Befund.

Dies trifft auch für die 1990 entwickelten Amor-Kriterien zu, bei denen im Gegensatz zu den ESSG-Kriterien weder ein ERS noch eine Oligoarthritis vorliegen muss, damit sie

erfüllt werden (5). Die Amor-Kriterien erfordern kein Eingangssymptom; dies führt zu einer schlecht definierten Zielgruppe. In der oben erwähnten spanischen Studie schnitten die Amor-Kriterien besser als die ESSG-Kriterien ab: Bei 76,5% der Patienten mit nach Einschätzung der Experten wahrscheinlicher SpA, die die Amor-Kriterien erfüllten, konnte fünf Jahre später eine SpA diagnostiziert werden. Der negative prädikative Wert der Amor-Kriterien betrug in dieser Studie 89,3%. Die Autoren schreiben das bessere Ergebnis für die Amor-Kriterien dem Einschluss des Ansprechens auf NSAIDs und der Frage nach HLA-B27 zu. Auf der anderen Seite ist der ERS in den Amor-Kriterien nicht sehr gut definiert (50). Rudwaleit et al. sehen den Vorteil der Amor-Kriterien darin, dass bei ihnen im Gegensatz zu den ESSG-Kriterien mehr Symptome oder Befunde vorhanden sein müssen (3 vs. 2 Parameter), um die Diagnose zu sichern (50). Amor selbst stellte 1995 in einer Studie mit 124 Patienten und 1964 Kontrollpersonen fest, dass seine Kriterien nicht nur für die Klassifikation der SpA geeignet sind, sondern auch zu ihrer Diagnostik beitragen können (4). Die spanische Studie, die die uSpA als eigene Krankheitsentität sieht, schreibt den Amor-Kriterien ebenfalls einen diagnostischen Wert zu (27). Von 17 Patienten, die die Amor-Kriterien erfüllten, hatten 13 auch fünf Jahre später noch eine SpA. Auch Rudwaleit et al. sehen in dem durch ESSG- und Amor-Kriterien geschaffenen Konzept der SpA als übergreifenden Krankheitsbegriff einen Fortschritt, heben aber hervor, dass sich die verschiedenen Untergruppen, wie zum Beispiel die reaktive Arthritis und die AS, in ihrer Ausprägung und Prognose stark voneinander unterscheiden können. Deswegen fordern sie getrennte Kriterien für die axiale SpA und die periphere SpA, um das Krankheitsbild des jeweiligen Patienten besser einschätzen zu können. – Eine Verbesserung, die auch für die Beurteilung und Erforschung von Therapieverläufen von Nutzen ist (50).

5.4.2 Klassifikations- und Diagnosekriterien

Fries et al. erklären in einer Veröffentlichung, dass Klassifikationskriterien nicht als Diagnosekriterien benutzt werden könnten, da sie für Patienten konzipiert seien, bei denen die Diagnose schon geklärt ist und sie dazu genutzt werden sollten, relativ homogene Patientengruppen für Studienzwecke zu bilden (35). In der Diagnostik hängen der klinische Wert eines Kriteriums und die Krankheitswahrscheinlichkeit von der gegebenen Prätestwahrscheinlichkeit, d.h. von der Häufigkeit der Erkrankung ab (39). Auch haben unterschiedliche Symptome abhängig von Sensitivität und

Spezifität eine unterschiedliche Wertigkeit – ein Umstand, dem in den bisherigen Kriterien zu wenig oder gar nicht Rechnung getragen wird. So wird z. B. in den Amor-Kriterien einer positiven Familienanamnese derselbe Punktwert zugemessen wie HLA-B27-Positivität, obwohl sich diese beiden Faktoren in Ihrer Sensitivität erheblich unterscheiden (32 vs. 90%). Die in den Kriterien von Rudwaleit und Sieper einbezogenen Likelihood-Ratios können unabhängig von der Prävalenz beim einzelnen Patienten angewendet werden. Außerdem sollte bei aufeinander folgenden Tests nach einem Test die Posttestwahrscheinlichkeit als Prättestwahrscheinlichkeit für den nächsten Test genommen werden, wie es bei unseren Kriterien der Fall ist (40). So kann man beobachten, wie sich die Krankheitswahrscheinlichkeit während des diagnostischen Prozesses verändert, besser beurteilen, wie sinnvoll weitere Untersuchungen sind und abhängig vom einzelnen Patienten und seinen eigenen Möglichkeiten verschiedene Untersuchungen durchführen (50). Außerdem lässt sich der Untersucher auf diese Weise nicht so sehr von einem einzelnen Befund in die Irre leiten. Ein Problem bei der Anwendung von Likelihood-Ratios ist, dass man aus unterschiedlichen Studien verschiedene Werte nehmen kann. Für unsere Berechnungen haben wir gepoolte Werte aus verschiedenen Publikationen verwendet (50).

Bei den ESSG-Kriterien ist im Fall eines entzündlichen Rückenschmerzes nur noch ein weiterer erfüllter Parameter notwendig, um Beschwerden als SpA zu klassifizieren (51), während bei den Amor-Kriterien stets drei bis vier positive Befunde nötig sind. Diagnosekriterien sollten eine hohe Sensitivität haben, während bei Klassifikationskriterien eine hohe Spezifität von Vorteil ist, um falsche Einteilungen zu vermeiden. Nach unserem Schema ergibt sich bei Vorhandensein von ERS und einem weiteren Kriterium gemäß den ESSG-Kriterien eine Krankheitswahrscheinlichkeit von nur 25 bis 51%, so dass nach unserer Einschätzung mit Hilfe der ESSG-Kriterien allein keine Diagnose gestellt werden kann.

Des Weiteren ist in der Diagnostik eine Ja-Nein-Antwort, wie sie durch Klassifikationskriterien gegeben wird, oft unzureichend; hier sind Abstufungen, wie zum Beispiel eine gesicherte, wahrscheinliche oder unwahrscheinliche Diagnose angemessener (50, 55), denn so kann man beurteilen, ob es sinnvoll wäre, den Patienten nach einiger Zeit wieder einzubestellen.

Auch innerhalb der Klassifikationskriterien gehen durch das Einbeziehen von lediglich Ja-/Nein-Befunden Informationen verloren, wenn ein Parameter auch abgestufte Befunde erlaubt, wie z.B. das Röntgenstadium einer Sakroiliitis. Hier kann die Verwendung von Likelihood-Ratios für die verschiedenen Abstufungen vorteilhafter sein. Es hat sich außerdem gezeigt, dass Sensitivität und Spezifität häufig überschätzt werden (40); Likelihood-Ratios machen nach der evidenzbasierten Medizin deutlichere Aussagen und sollten auch im klinischen Alltag eingesetzt werden.

5.4.3 Vor- und Nachteile einzelner Parameter

5.4.3.1 Entzündlicher Rückenschmerz

Der entzündliche Rückenschmerz (ERS) ist ein typisches Erstsymptom der beginnenden axialen SpA (53) und ist bei den meisten Patienten mit AS und 70% aller SpA-Patienten vorhanden (13, 32, 46). Die Patienten mit früher SpA in unserer Studie hatten in ca. 94% einen ERS, die Personen mit Non-SpA-RS in ca. 66%. Auch hier ist darauf hinzuweisen, dass die Teilnehmer unserer Untersuchung „vorausgewählt“ waren, da sie mit Verdacht auf SpA überwiesen wurden.

Laut Rudwaleit et al. kann bei bis zu einem Drittel der untersuchten Patienten nicht eindeutig entschieden werden, ob der Rückenschmerz entzündlich ist oder nicht (50). Auffallend ist, dass die Wahrscheinlichkeiten, aus denen der hier zugrunde gelegte Wert (als Mittelwert) gebildet wurde, ebenfalls stark variieren, so dass eventuell die Häufigkeit der Feststellung eines ERS stark vom Untersucher abhängt. Seine Sensitivität ist mit 75% nur mäßig (53). Auf der anderen Seite ist der ERS leicht zu erfragen und somit auch als diagnostischer Hinweis für Nicht-Rheumatologen geeignet.

5.4.3.2 Familienanamnese

Die Familienanamnese kann manchmal nicht erhoben werden, weil die Geschichte von Familienmitgliedern unbekannt ist. Deswegen können hier falsch-negative Ergebnisse auftreten. Aus diesen Gründen wurden diese Parameter nicht als negativ in unsere Berechnungen einbezogen, wenn sie nicht erfüllt waren (54).

5.4.3.3 Röntgen

Da der röntgenologische Nachweis einer Sakroiliitis (SI) Folgen der Entzündung, jedoch nicht die Entzündung selbst anzeigt, können von den ersten Symptomen bis zum Nachweis einer AS Jahre vergehen (53).

Wie bereits 1966 festgestellt wurde, ist es sehr schwierig, zwischen einer SI ersten und zweiten Grades zu unterscheiden (37). – Gerade hier ziehen die New-York-Kriterien jedoch die Grenze zwischen einer AS und einem blanden Befund. Aus zwei Gründen blieb die bilaterale SI als Kriterium erhalten: Zum Einen hätte die Sensibilität stark abgenommen, wenn man mindestens Grad 3 vorausgesetzt hätte, zum Anderen gab zum damaligen Zeitpunkt keine besseren bildgeberischen Instrumente (50). Laut Van Tubergen et al. würden 15% bis 25% der SIG-Röntgenbilder sowohl falsch positiv als auch falsch negativ beurteilt; dies könne auch durch intensives Training der Begutachter nicht verbessert werden (66). Es stellt sich die Frage, inwiefern das Röntgen der SIG überhaupt einen sinnvollen Beitrag zur Diagnostik der frühen SpA leistet: Liegen eindeutige Veränderungen vor, handelt es sich um eine AS, finden sich keine oder nur diskrete Veränderungen, wie bei allen Patienten in unserer Studie, denen eine frühe axiale SpA diagnostiziert wurde, kann man heutzutage auf das MRT in Kombination mit den anderen genannten Parametern, insbesondere das HLA-B27, zurückgreifen. Somit dient das Röntgen eher zur Einschätzung der Schwere einer SpA, nicht jedoch zu Ihrer Diagnostik im frühen Stadium. Ein weiterer Nachteil ist die Strahlenbelastung im Beckenbereich, gerade zumal die Patienten oft noch jung sind. Auf der anderen Seite liefert das Röntgenbild einen Ausgangsbefund und kann zur Beurteilung des weiteren Verlaufs sinnvoll sein. Zudem kann es weitere Pathologien aufweisen.

5.4.3.4 Nichtsteroidale Antirheumatika

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs) spielen in den Amor- und unseren Diagnosekriterien eine Rolle und haben eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 85% (3). Unsere Studie ergibt eine Sensitivität von etwa 81% sowie eine Spezifität von 50%. Ein Problem in unserer Studie war, dass 20 aller Patienten NSAIDs nicht ausprobierten, da Kontraindikationen vorlagen oder eine geringe Akzeptanz bestand. Ein weiteres Problem könnte sein, dass die Patienten nicht standardisiert zur Besserung ihrer Beschwerden befragt wurden und die adäquate Einnahme der Medikamente letztlich nicht kontrolliert werden konnte. Sollte sich die schlechte Spezifität in unserer Studie bestätigen, wird dies den diagnostischen Wert deutlich senken.

5.4.3.5 HLA-B27

Das HLA-B27 ist eine laborchemische Untersuchung mit einem eindeutigen Ja-/Nein-Ergebnis und einer sehr guten Sensitivität bzw. Spezifität (33). Sie kostet zwar 40 Euro, braucht jedoch nur einmal durchgeführt werden, da sie keiner Änderung unterliegt. Die Einbeziehung von HLA-B27 in einen diagnostischen Algorithmus „benachteiligt“ allerdings die Patienten mit HLA-B27-negativer SpA. HLA-B27 spielt in den Amor-Kriterien eine Rolle, wurde jedoch aus den ESSG-Kriterien ausgeschlossen, da sie in Feldstudien ohne erforderliche Labortests angewendet werden sollten. In unserem Diagnoseschema ist es einer der wichtigsten Parameter und wird mit weiteren, klinischen Kriterien kombiniert, deren Sensitivität und Spezifität durch große internationale Studien bestätigt wurden (4, 6 11, 28, 29, 32, 42).

5.5 Fazit

Die vorliegende Studie deutet darauf hin, dass die von Rudwaleit und Sieper erstellten Kriterien für die Diagnostik der frühen SpA geeignet sind und eine bessere Sensitivität bzw. Spezifität haben als die Amor-Kriterien sowie im Ausschluss der Erkrankung sowohl den ESSG- als auch den Amor-Kriterien überlegen sind. Allerdings stellt sich die Frage, ob die von uns angenommene Krankheitswahrscheinlichkeit von $\geq 90\%$ für die definitive Diagnose der SpA nicht zu hoch gesetzt ist, wenn man auch negative LRs einbezieht. Wahrscheinlich entspricht eine Schwelle von 75% bis 80% eher der klinischen Realität: Erachtet man eine „sehr wahrscheinliche“ Diagnose als hinreichend, sind die neuen Kriterien den bisherigen in beider Hinsicht überlegen. Ein Nachteil ergibt sich für HLA-B27-negative Patienten und bei ausschließlich chronischen Veränderungen in der MRT. Die MRT erwies sich auch in unserer Studie als ein hilfreiches Mittel in der Diagnostik der frühen axialen SpA. Der entzündliche Rückenschmerz zeigte sich als gute Basis für einen diagnostischen Algorithmus.

5.6 Ausblick

Interessant wäre ein follow-up dieser Studie, um – insbesondere bei den Patienten mit früher axialer SpA und den Teilnehmern mit Non-SpA-Rückenschmerzen – zu überprüfen, inwiefern sich die Diagnose im weiteren Verlauf bestätigen lässt. Dies ist aber gerade bei den Patienten ohne die Diagnose SpA schwierig, da diese

voraussichtlich die rheumatologische Poliklinik nicht mehr aufsuchen werden und vorher diesbezüglich nicht informiert wurden.

In einer kürzlichen Veröffentlichung regen Rudwaleit und Sieper an, den Parameter ERS differenzierter zu interpretieren und je nachdem, wie viele Kriterien dafür erfüllt werden, die entsprechende Likelihood-Ratio zu berücksichtigen (55). Auf diese Art und Weise könnte man auch mit anderen Parametern, wie z.B. den laborchemischen Entzündungszeichen oder dem MRT vorgehen, sobald für letzteres eine Klassifikation etabliert wurde. Außerdem ist die intensivere Beschäftigung mit chronischen Veränderungen im MRT vonnöten.

Insbesondere aufgrund der jetzt vorhandenen und sich weiterentwickelnden Therapiemöglichkeiten sollte die Diagnose früher gestellt werden, da vermehrt therapeutische Konsequenzen gezogen werden können (45, 52). Hierbei ist insbesondere wichtig, dass unter den vielen Patienten mit chronischen Rückenschmerzen jene mit der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer SpA erkannt und an einen Facharzt weitergeleitet werden.

Ein einfaches, für den Hausarzt geeignetes Schema zum Screening von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen haben Sieper und Rudwaleit bereits entwickelt. Ihre Berechnungen ergaben, dass bei einem Patienten, der an ERS leidet, die Wahrscheinlichkeit, an einer axialen SpA erkrankt zu sein lediglich 14% beträgt, und dass der ERS somit als alleiniges Kriterium zur Diagnosestellung nicht ausreicht. Die Wahrscheinlichkeitsrechnungen zeigen außerdem, dass HLA-B27 als diagnostischer Test sehr nützlich ist und zusammen mit dem MRT den höchsten klinischen Wert aufweist. Aufgrund verschiedener Überlegungen, wie Einfachheit, ausreichende Sensitivität und Spezifität und vertretbare Kosten, schlagen Rudwaleit und Sieper vor, HLA-B27 oder alternativ den entzündlichen Rückenschmerz als Screening-Test für Nicht-Spezialisten bei jungen Patienten mit chronischem Rückenschmerz einzusetzen (58). Patienten mit positivem Befund sollen an einen Rheumatologen überwiesen werden. Den Berechnungen zur Folge kann bei jedem dritten bis fünften Patienten, der einen ERS, ein positives HLA-B27 oder Hinweise für eine Sakroiliitis in der Bildgebung hat, eine SpA diagnostiziert werden. Von der Durchführung bildgebender Maßnahmen raten Sieper und Rudwaleit jedoch aufgrund der schwierigen Interpretation dem Nicht-Spezialisten ab. Die Erfahrungen in der Praxis und künftige Studien werden zeigen, ob unsere Herangehensweise für den Spezialisten, aber auch das Screening wirklich zur

frühen Diagnostik der SpA beitragen. Erste Erfahrungen aus der Berliner Ambulanz zeigen, dass dieses Screening in der Tat effektiv ist. (12)

Übergeordnetes Ziel ist es letztendlich, die axiale Spondylarthritis vor Ihrer Weiterentwicklung zur Ankylosierenden Spondylitis zu erkennen und Ihren Verlauf zu verzögern oder gar zu stoppen — So könnten vielen jungen Menschen Schmerzen und Invalidität erspart werden.

6. Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Die Ankylosierende Spondylitis (AS) ist eine häufige chronische Erkrankung, die überwiegend im jungen Erwachsenenalter beginnt und mit Schmerzen und körperlichen Einschränkungen einhergeht. Im Mittel dauert es fünf bis zehn Jahre bis eine radiologische Sakroiliitis festgestellt und die AS somit sicher diagnostiziert werden kann. Bisher wurden keine Kriterien explizit zur Diagnostik der axialen SpA ohne radiologische Sakroiliitis etabliert. Angesichts der neuen diagnostischen Möglichkeiten (MRT und HLA-B27) und der nun durch klinische Studien belegten Therapiemöglichkeiten (TNF α -Blocker und kontinuierliche Gabe von NSAIDs) entwarfen Sieper und Rudwaleit ein neues Vorgehen zur Frühdiagnose der AS, bei dem mithilfe von Likelihood-Ratios die Krankheitswahrscheinlichkeiten bei Vorhandensein verschiedener Symptome miteinander verrechnet werden. Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob diese neue Herangehensweise zur Diagnostik bzw. zum Ausschluss der frühen AS geeignet ist und inwiefern die MRT zur Diagnostik beitragen kann. Außerdem sollten die neuen Kriterien mit den bisher zur Diagnostik verwendeten Amor- und ESSG-Kriterien verglichen werden.

Patienten und Methoden: Mithilfe eines Fragebogens erfasste der jeweils behandelnde Ambulanzarzt die Daten und Untersuchungsbefunde von Patienten, die erstmalig mit Rückenschmerzen unter dem Verdacht einer rheumatischen Erkrankung im Zeitraum von April 2002 bis November 2003 die rheumatologische Sprechstunde der Medizinischen Poliklinik der Charité – Campus Benjamin Franklin aufsuchten. Erfasst wurden die Parameter entzündlicher Rückenschmerz und dessen Lokalisation, andere SpA-Manifestationen (aktuell oder früher), Ansprechen auf NSAIDs, HLA-B27, CRP oder Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie Röntgen und MRT der Sakroiliakalgelenke. Anhand der Prätestwahrscheinlichkeit und der Likelihood-Ratios der einzelnen Parameter berechneten wir die Posttestwahrscheinlichkeit für eine axiale SpA und verglichen das Ergebnis mit der Diagnose des rheumatologisch erfahrenen Arztes, die als Goldstandard diente. Außerdem verglichen wir Sensitivität und Spezifität der neuen Kriterien mit denen der Amor- und ESSG-Kriterien.

Ergebnisse: Die Patienten mit früher axialer SpA erfüllten zu fast 65% die ESSG-Kriterien und zu etwa 59% die Amor-Kriterien, während unsere Kriterien in circa 61% zu einer Krankheitswahrscheinlichkeit von über 90% und in fast 75% zu einer Posttest-

Probability von mehr als 80% führten. Bei fast einem Drittel der Patienten war laut Amor-Kriterien eine SpA möglich.

10% der Patienten, bei denen eine SpA ausgeschlossen wurde, hatten eine Krankheitswahrscheinlichkeit von über 20%, während ca. jeder vierte Patient eine Krankheitswahrscheinlichkeit von über 10% aufwies. Zwei Patienten hatten eine Posttestwahrscheinlichkeit von über 50%; mehr als ein Drittel erfüllten die ESSG-, 13% die Amor-Kriterien.

Die MRT trug bei den Patienten mit axialer SpA in 15 von 48 Untersuchungen zur Diagnosesicherung bei; in 10 Fällen wurde die Diagnose weniger wahrscheinlich. Sie trug bei 21 von 58 Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerz zur Sicherung der Diagnose bei und steigerte bei vier Personen jedoch die Wahrscheinlichkeit einer uSpA deutlich.

Folgerungen: In der Diagnostik der frühen axialen SpA sind die neuen Kriterien den Amor-Kriterien leicht überlegen. Betrachtet man eine Krankheitswahrscheinlichkeit von mehr als 80%, die die Diagnose sehr wahrscheinlich macht, sind sie besser geeignet als die ESSG-Kriterien. Es ist jedoch in Betracht zu ziehen, ob die arbiträr vorgeschlagene Wahrscheinlichkeitsgrenze von $\geq 90\%$ für die definitive Diagnose der SpA nicht zu hoch gesetzt ist, wenn man auch negative LRs einbezieht. Wahrscheinlich entspricht eine Schwelle von 75-80% eher der klinischen Realität. Auch zum Ausschluss der Erkrankung eignen sich die Kriterien von Sieper und Rudwaleit besser als die ESSG- und Amor-Kriterien. Die MRT erwies sich auch in unserer Studie als ein hilfreiches Mittel in der Diagnostik der frühen axialen SpA. Weitere Studien zur Evaluierung der neuen Vorgehensweise, vor allem in anderen Zentren, sind erforderlich.

7. Literaturverzeichnis

1. **Allali F**, Breban M, Porcher R, Maillefert JF, Dougados M, Roux C. Increase in bone mineral density of patients with spondylarthropathy treated with anti-tumour necrosis factor α . *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 247-349
2. **Amor B**. Usefulness of criteria for spondylarthropathies. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 502-503
3. **Amor B**, Dougados M, Lustrat V et al. Evaluation des criteres des spondylarthropathies d'Amor et de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). *Ann Med Interne* 1991 ; 142 : 85-89
4. **Amor B**, Dougados M, Lustrat V et al. Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? *Rev Rhum Engl Ed* 1995; 62: 10-15
5. **Amor B**, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Rev Rhum* 1990; 57 :85-89
6. **Baddoura R**, Awada H, Okais J, Habis T, Attoui S, Abi Saab M. Validation of the European Spondylarthropathy Study Group and Amor criteria for spondylarthropathies in Lebanon. *Rev um Engl Ed*1997 ; 64 : 459-464
7. **Bennet PH**, Burch TA (eds). In: *Population Studies of the Rheumatic diseases*. Amsterdam. Excerpta Medica Foundation. International Congress Series 1966; 148: 456-457
8. **Bennet PH**, Wood PH. *Population studies of the rheumatic diseases*. Amsterdam: Excerpta Media Foundation; 1968. 456-457
9. **Blum U**, Buitrago-Tellez C, Munding A et al. Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliits – a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast ebhanced MRI. *J Rheumatol* 1996; 23: 2107-2115
10. **Bollow M**, Braun J, Hamm B et al. Early sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium- enhanced MR imaging. *Radiology* 1995; 194: 529-536
11. **Boyer GS**, Templin DW, Goring WP. Evaluation of the European Spodylarthropathy Study Group preliminary classification criteria in Alaskan Eskimo Populations. *Arthritis Rheum*.1993; 36: 534-538

12. **Brandt** HC, Spiller I, Song IH, Vahldiek JL, Rudwaleit M, Sieper J. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr 24; [Epub ahead of print]
13. **Brandt** J, Bollow M, Haberle J et al. Studying patients with inflammatory back pain and arthritis of the lower limbs clinically and by magnetic resonance imaging: many, but not all patients with sacroiliitis have spondyloarthropathy. *Rheumatology* 1999; 38: 831-836
14. **Brandt** J, Khariouzov A, Listing J et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1667-1675
15. **Braun** J, Alten R, Burmester G et al. Efficacy of sulfasalazine in undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicenter randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 Suppl1: 413
16. **Braun** J, Baraliakos X, Golder W et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1126-1136
17. **Braun** J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1039-1045
18. **Braun** J, Bollow M, Remlinger G et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998: 58-67
19. **Braun** J, Brandt J, Listing J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-1193
20. **Brewerton** DA, Hart FD, Nichols A, Caffrey M, James DCO, Sturrock AD. Ankylosing Spondylitis and HL-A27. *Lancet* 1973; 1: 904-907
21. **Brodie** BC Sir Pathological and Surgical Observations of the Diseases of the joints. 5th Edition, London 1850: 257
22. **Brophy** S, Mackay K, Mack C, Calin A. Ankylosing spondylitis: For given radiological involvement, who suffers more – men or women? Poster presentation at the British Society of Rheumatology Heberdon Round Meeting, Belfast 11-12 September 1997

23. **Brophy S**, Pavy S, Lewis P, Taylor G et al. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors. *J Rheumatol* 2001; 28: 2667-2673.
24. **Burmester G**, Ulrichs T. In: *Rheumatologie aus erster Hand Nürnberg*: Novartis Pharma Verlag 1999: 71-73
25. **Calin A**, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977; 237: 2613-2614
26. **Chen J**, Liu C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 ; 3: CD004524
27. **Collantes E**, Veroz R, Escudero A et al. Can some cases of “possible” spondylarthropathy be classified as “definite” or “undifferentiated” spondylarthropathy? Value of criteria for spondylarthropathies. Spanish Spondylarthropathy Group. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 516-520
28. **Collantes-Estevez E**, Císnal del Mazo A, Muñoz-Comariz E. Assessment of 2 systems of spondylarthropathy diagnostic and classification criteria (Amor and ESSG) by a Spanish multicenter study. European Spondylarthropathy Study Group. *J Rheumatol.*1995; 22: 246-251
29. **Cury SE**, Vilar MJ ,Ciconelli RM, Ferraz MB, Atra E. Evaluation of the ESSG preliminary classification criteria in Brazilian patients. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15: 79-82
30. **Davies JC Jr**, van der Heijde D, Braun J et al. Enbrel Ankylosing Spondylitis Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230 – 3236
31. **Dougados M**, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Konventional treatments for ankylosing spondylitis . *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 3: iii40-50
32. **Dougados M**, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification spondylarthropathy . *Arthritis Rheum*1991; 34: 1218-1227
33. **Dougados M**. Diagnostic features of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 103-105
34. **Feldtkeller E**. Age at disease onset and delayed diagnosis of spondylarthropathies. *Z Reumatol* 1999; 58: 21-30

35. **Fries** JF, Hochberg MC, Medsger TA, Hunder GG, Bombardier C and the American College of Rheumatology Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Criteria for rheumatic disease: different types and different functions. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 454-462
36. **Goei** The HS, Lemmons AJ, Goedhard G et al. Radiological and scintigraphic findings in patients with a clinical history of chronic inflammatory back pain. *Skeletal Radiol* 1985; 14: 243-248
37. **Gofton** JP, Lawrence JS, Bennett PH, Burch TA. Sacroiliitis in eight populations. *Ann Rheum Dis* 1966; 25: 528-233
38. **Gran** JT. An epidemiological survey of the signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1984; 4: 161-169
39. **Grimes** DA, Schulz KF. Uses and abuses of screening tests. *Lancet* 2002; 359: 881- 884
40. **Grimes** DA, Schulz KF. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. *Lancet* 2005; 365: 1500-1505
41. **Haibel** H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Epidemiologie und Versorgung im Bereich der Spondylarthropathien. *Z Rheumatol.* 2002; 61: 30-38.
42. **Hukuda S**, Minami M, Saito T ET al. Spondylarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol* 2001; 28: 554-559
43. **Kellgren** JH, Jeffrey MR, Ball J. The epidemiology of chronic rheumatism. Vol. I. Blackwell Scientific Publications; Oxford 1963: 326-327
44. **Khan** MA, Khan MK. Diagnostic value of HLA-B27 testing in Ankylosing Spondylitis and Reiter's Syndrome. *Ann Int Med* 1982; 96:70-75
45. **Märker-Herrmann E**, Sieper J, Zeidler H. Spondylarthritiden – neue Aspekte zur Klassifikation, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 1328-1334
46. **Mau** W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, Deicher H. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol* 1988; 15: 1109-1114
47. **Miron SD**, Khan MA, Wiesen EJ, Kushner I, Bellon EM. The value of quantitative sacroiliac scintigraphy in detection of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 1983; 2: 407-414

48. **Oostveen J**, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography: a prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1999; 26: 1953-1958
49. **Pauker SG**, Kassirer JP. Decision analysis. *N Engl J Med* 1987; 316: 250-258
50. **Rudwaleit M**, Khan MA, Sieper J. The Challenge of Diagnosis and Classification in Early Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1000-1008
51. **Rudwaleit M**, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler F, Zink A, Braun J, Sieper J. Disease activity, severity and function in patients with early ankylosing spondylitis and undifferentiated axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(Suppl):174
52. **Rudwaleit M**, Sieper J. Diagnose und Frühdiagnose der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew). *Z Rheumatol* 2004; 63:193-202
53. **Rudwaleit M**, **Sieper J**. Diagnostik und Therapie der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew). *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 1882-1886
54. **Rudwaleit M**, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondylarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:535-543
55. **Rudwaleit M**, Sieper J. Frühdiagnose von Spondylarthropathien mit besonderer Betonung auf die axiale Form. *Z Rheumatol* 2005; 64: 524-530
56. **Sackett DL**, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*, 2nd ed. Little, Brown, Boston Toronto London 1991: 69-152
57. **Sieper J**, Braun J. Epidemiologie und Klinik der ankylosierenden Spondylitis. In : Schmidt KL (Herausgeber): *Ankylosierende Spondylitis*. Novartis Pharma Verlag. Nürnberg 2002: 141-148
58. **Sieper J**, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:659-663
59. **Underwood MR**, Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 1074-1077
60. **Van den Bosch F**, Kruithof E, Baeten D et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755-765

61. **Van Denderen** JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de RyckYM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of lefunomide in treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 Suppl.1: 397
62. **Van der Heijde** DMF, Wanders A, Spoorenberg A et al. Structural damages on radiographs in patients with ankylosing spondylitis steadily increases over time [abstract]. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (suppl):S175
63. **van der Linden** S, Khan MA. Iliosacral arthritis and Bechterew's ankylosing spondylitis: early detection and therapy. *Ther Umsch* 1985; 42: 707-710
64. **van der Linden** S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-368
65. **Van der Linden** SM, Valkenburg HA, de Jong BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 249-257
66. **Van Tubergen** A, Heuft-Dorenbusch L, Schulpen G et al. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: Does training improve quality? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 519-525

Erklärung

Ich, Julia Heide Fiedler, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Validierung eines neuen Vorgehens zur frühen Diagnostik der ankylosierenden Spondylitits“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

03.10.2007

Julia Fiedler

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.