

Klassifikation und Diagnose der frühen Spondylitis ankylosans: Eine Herausforderung

von Dr. med. Martin Rudwaleit und Prof. Dr. med. Joachim Sieper, Berlin, DVMB-Forschungspreisträger 2006

Um festzulegen, was man unter einer bestimmten Krankheit versteht und welche Fälle nicht dazugehören, werden in der Medizin *Klassifikationskriterien* erarbeitet. *Diagnosekriterien* dagegen haben den Zweck, die Diagnose dadurch zu erleichtern, dass der Arzt prüfen kann, ob die Kriterien erfüllt sind, bevor er eine Diagnose ausspricht.

Allerdings gibt es immer Krankheitsverläufe, die ein erfahrener Arzt ein-

deutig einer bestimmten Krankheit zuordnet, obwohl sie die entsprechenden Kriterien nicht erfüllen. Die Unterschiede von Mensch zu Mensch lassen sich nicht in das starre Schema von Kriteriensätzen pressen. Da an Klassifikations- und Diagnosekriterien unterschiedliche Anforderungen gestellt werden, müssen diese unabhängig voneinander optimiert werden.

Klassifikations- und Diagnosekriterien – was ist der Unterschied?

Um diese Frage zu beantworten, müssen wir zunächst folgende vier Fälle unterscheiden (*Tabelle 1*):

- Anzahl der Personen mit der Krankheit, die die Kriterien erfüllen (korrekt-positive Diagnose),
- Personen ohne die Krankheit, die die Kriterien erfüllen (falsch-positiv),
- Personen mit der Krankheit, die die Kriterien nicht erfüllen (falsch-negativ),
- Personen ohne die Krankheit, die die Kriterien nicht erfüllen (korrekt-negativ).

Klassifikationskriterien sollen möglichst *spezifisch* (treffsicher) sein: Sie

sollen zu möglichst wenig falsch-positiven Diagnosen führen. Der Anteil der nicht erkrankten Personen, die die Kriterien tatsächlich nicht erfüllen, wird deshalb *Spezifität* genannt.

Diagnosekriterien dagegen sollen möglichst *sensitiv* (empfindlich) sein: Sie sollen zu möglichst wenig falsch-negativen Diagnosen führen. Der Anteil der erkrankten Personen, die die Kriterien tatsächlich erfüllen, wird deshalb *Sensitivität* genannt.

Beide Forderungen kann man nicht mit demselben Kriteriensatz optimal erfüllen. Man kann nicht ein Netz möglichst eng knüpfen, um möglichst alle erwünschten Fische zu fangen, und gleichzeitig möglichst weit, um alle geschützten Fische im Meer zu lassen.

Klassifikationskriterien für die Spondylitis ankylosans

Für die *Spondylitis ankylosans* (Morbus Bechterew) wurden anlässlich eines internationalen Symposiums, das 1961 in Rom stattfand, die *Rom-Kri-*

Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität

	Krankheit vorhanden	Krankheit nicht vorhanden
Kriterium erfüllt	a	b
Kriterium nicht erfüllt	c	d
Summe	a+c	b+d

Sensitivität = $a/(a+c)$ = Wahrscheinlichkeit, dass bei anwesender Krankheit die Kriterien wirklich erfüllt sind

Spezifität = $d/(b+d)$ = Wahrscheinlichkeit, dass bei abwesender Krankheit die Kriterien tatsächlich nicht erfüllt sind

Tabelle 2: Rom-Kriterien für die Spondylitis ankylosans

Klinische Kriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tiefsitzende Kreuzschmerzen und Steifigkeit über mehr als 3 Monate, die sich bei Ruhe nicht bessern, 2. Schmerzen und Steifigkeit im Brustbereich 3. Eingeschränkte Beweglichkeit der Lendenwirbelsäule 4. Verminderte Atembreite 5. Iritis oder Folgeerscheinungen gegenwärtig oder in der Krankengeschichte
Röntgen	<ol style="list-style-type: none"> 6. Beidseitige Sakroiliitis (Entzündung der Iliosakralgelenke)

Eine Spondylitis ankylosans liegt vor, wenn entweder eine Entzündung beider Iliosakralgelenke vorliegt (Kriterium 6) **und** eines der klinischen Kriterien (1–5) erfüllt ist oder wenn vier der fünf klinischen Kriterien erfüllt sind.

terien eingeführt (Tabelle 2). Als Klassifikationskriterien dienten sie ursprünglich dazu, die Krankheit von der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthrit) und von tiefsitzenden Kreuzschmerzen anderer Ursachen zu unterscheiden. Das Problem, dass viele Menschen mit Spondylitis ankylosans nicht richtig und vor allem nicht rechtzeitig diagnostiziert wurden, wurde damit nicht gelöst.

Anlässlich eines Symposiums, das 1966 in New York stattfand, wurden diese Kriterien überarbeitet. Die Schmerzen im Brustbereich wurden wegen ihrer geringen Spezifität gestrichen, ebenso die Iritis wegen ihrer geringen Sensitivität.

Tabelle 4: Grad-Einteilung für die Sakroiliitis (Entzündung der Kreuz-Darmbein-Gelenke) nach den New-York-Kriterien

Grad 0	Keine Veränderung im Röntgenbild
Grad 1	verdächtige Veränderungen
Grad 2	geringe Veränderungen: umschriebene Erosionen (Knochensubstanzverlust) oder subchondrale Sklerosierungen (Knochenzuwachs unterhalb des Knorpels) bei normaler Weite des Gelenkspalts
Grad 3	Deutliche Veränderungen: Erosionen, Sklerosierungen, Gelenkerweiterungen und/oder Verschmälerungen, Ankyloseknospen
Grad 4	Ankylose (knöcherne Versteifung)

Tabelle 3: Modifizierte New-York-Kriterien für die Spondylitis ankylosans.

Klinische Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Tiefsitzende Kreuzschmerzen und Steifigkeit über mehr als 3 Monate, die sich durch Bewegung bessern, aber nicht durch Ruhe, • Eingeschränkte Beweglichkeit der Lendenwirbelsäule nach vorne/hinten und seitwärts, • eingeschränkte Atembreite im Vergleich zu Gesunden gleichen Alters und Geschlechts.
Radiologisches Kriterium	<ul style="list-style-type: none"> • Sakroiliitis (Entzündung der Kreuz-Darmbein-Gelenke) entweder beidseitig mindestens 2. Grads (Tabelle 4) oder einseitig mindestens 3. Grads

- Eine gesicherte Spondylitis ankylosans liegt vor, wenn das radiologische Kriterium und mindestens ein klinisches Kriterium erfüllt ist.
- Ein Verdacht auf Spondylitis ankylosans liegt vor, wenn drei klinische Kriterien erfüllt sind oder wenn das radiologische Kriterium erfüllt ist, aber keines der klinischen Kriterien. In diesem Fall sind andere Ursachen für die Sakroiliitis in Betracht zu ziehen.

Die New-York-Kriterien wurden 1984 modifiziert, um Schwächen dieser Kriterien zu berücksichtigen. (Tabelle 3). Das Rom-Kriterium der tiefsitzenden Rückenschmerzen über mehr als 3 Monate ohne Besserung durch Ruhe hatte sich als sehr hilfreich erwiesen und wurde wieder aufgenommen, während sich das New-York-Kriterium der nicht näher eingegrenzten Rückenschmerzen als zu unspezifisch erwiesen hatte.

Der Nachweis einer Sakroiliitis (Entzündung der Kreuzdarmbeingelenke) mindestens beidseitig zweiten Grads oder einseitig dritten Grads (Tabelle 4) wurde nun als obligatorisch für die Diagnose einer Spondylitis ankylosans angesehen. Die modifizierten New-York-Kriterien sind die bis heute gebräuchlichen Klassifikationskriterien für die Spondylitis ankylosans.

Probleme bei der Frühdiagnose der Spondylitis ankylosans

Die als Klassifikationskriterien entwickelten Rom- und New-York-Kriterien sind als Diagnosekriterien für die Spondylitis ankylosans im Frühstadium kaum geeignet. Die darin enthaltenen Kriterien der Bewegungseinschränkungen und der Veränderungen im Röntgenbild beschreiben Folgeerscheinungen früherer Entzündungen, nicht Zeichen einer gegenwärtigen Entzündung. Auch das Kriterium Rückenschmerzen kann sowohl auf einer gegenwärtigen Entzündung als auch auf den Folgen früherer Entzündungen beruhen.

In jüngster Zeit wurde immer deutlicher, dass nach den ersten Spondylitis-ankylosans-Symptomen oft Jahre vergehen, bis Entzündungszeichen in den Kreuzdarmbeingelenken sichtbar werden und endlich die korrekte Diagnose gestellt werden kann (Bechterew-Brief Nr. 88 S. 24, MBJ Nr. 102 S. 6). Zum Beispiel hatten bei einer Untersuchung der Medizinischen Hochschule Hannover von 88 Patienten, deren Symptome auf eine Spondylitis ankylosans im Frühstadium hinwiesen, bei denen aber (noch) keine Entzündungszeichen in den Kreuzdarmbeingelenken zu sehen waren, erst 36% nach 5 Jahren eine deutliche Sakroiliitis, nach 10 Jahren dann 59%.

Bei der Sichtbarkeit der Sakroiliitis im Röntgenbild spielt also die Krankheitsdauer eine wesentliche Rolle. Dies trägt zu der langen Diagnoseverzögerung (Bechterew-Brief Nr. 69 S. 3–18) bei. Dazu kommt, dass die Unterscheidung zwischen einer Sakroiliitis 1. und 2. Grads ausgesprochen schwierig ist (Bechterew-Brief Nr. 88 S. 24, MBJ Nr. 102 S. 6). Gerade auf diese Unterscheidung kommt es jedoch bei den modifizierten New-York-Kriterien an.

Das Fehlen von Anzeichen für eine Sakroiliitis im Röntgenbild bedeutet natürlich nicht, dass die Kreuzdarmbeingelenke nicht entzündet sind. Neue Techniken wie die Magnetresonanztomographie erlauben, eine Entzündung in den Kreuzdarmbeingelenken früher zu erkennen und stellen insofern einen wichtigen Meilenstein für die Diagnos-

Klassifikationskriterien, die auch Frühformen der Krankheit einschließen

Im Zusammenhang damit haben wir versucht, einen Satz von Klassifikationskriterien zu entwickeln, der auch die Frühformen der *Spondylitis ankylosans* mitberücksichtigt. Wie im *MBJ* Nr. 100 S. 4–9 bereits erwähnt, fassen wir die *Spondylitis ankylosans* und ihre Frühform (eine undifferenzierte Spondyloarthritis, aus der sich eine *Spondylitis ankylosans* entwickeln kann, aber nicht muss) zum Krankheitsbild der axialen Spondyloarthritis zusammen.

Für die Gesamtheit der Spondyloarthritis (also einschließlich der undifferenzierten Spondyloarthritis als mögliche Frühform) wurden vor etwa 15 Jahren zwei Kriteriensätze eingeführt: die AMOR-Kriterien von 1990 (*Bechterew-Brief* Nr. 53 S. 8–11, *DVMB-Schriftenreihe* Heft 13) und die Kriterien der European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) von 1991 (*Bechterew-Brief* Nr. 53 S. 8–11 und Nr. 65 S. 20, *DVMB-Schriftenreihe* Heft 13).

Die ESSG-Kriterien konzentrierten sich auf die beiden Leitsymptome entzündlicher Rückenschmerz oder unsymmetrische Beteiligung peripherer Gelenke. Dies trug wesentlich zum Konzept der Spondyloarthritis bei,

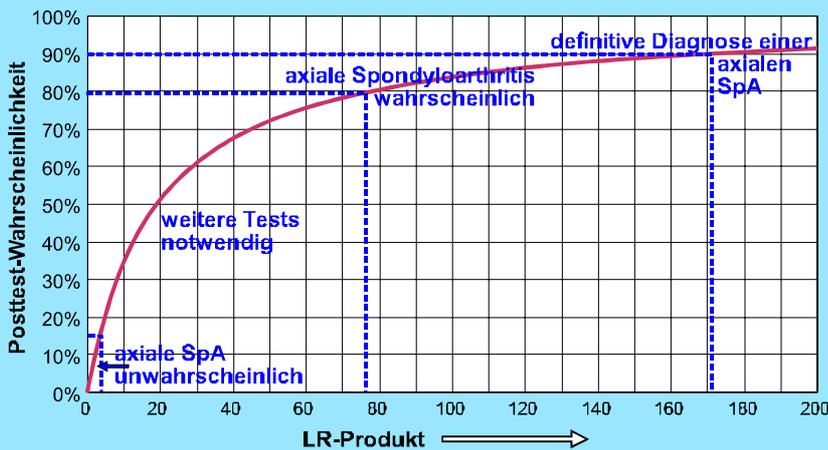


Bild 1: Abhängigkeit der Wahrscheinlichkeit einer axialen Spondyloarthritis vom LR-Produkt der Testergebnisse für eine Prätest-Wahrscheinlichkeit von 5% (Patienten mit chronischem Kreuzschmerz) nach M. RUDWALEIT, E. FELDTKELLER und J. SIEPER (erscheint demnächst in der Zeitschrift *Annals of Rheumatic Diseases*). Die Diagnose „axiale Spondyloarthritis“ (*Spondylitis ankylosans* oder ihre Frühform) wird als definitiv angesehen, wenn die Prätest-Wahrscheinlichkeit größer als 90% ist. Bei einer Wahrscheinlichkeit von 80–90% wird die Diagnose als wahrscheinlich angesehen. Bei einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 10–20% wird die Diagnose als unwahrscheinlich angesehen, und es müssen andere Diagnosen in Betracht gezogen werden. Bei Werten dazwischen sollten weitere Befunde erhoben werden, um zu einer Diagnose zu kommen.

tik früher Stadien der *Spondylitis ankylosans* dar. An einer internationalen Vereinbarung darüber, was in solchen Bildern als Entzündungszeichen anzusehen ist und was nicht, wird zur Zeit gearbeitet.

Erleichterung der Frühdiagnose

Wir in Berlin haben in den vergangenen Jahren an einer Methode gearbeitet, die es erlaubt, nicht nur zwischen der Diagnose *Spondylitis ankylosans* ja oder nein zu unterscheiden, sondern die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen dieser Krankheit beim einzelnen Patienten abzuschätzen (*Bechterew-Brief* Nr. 92 S. 14, *MBJ* Nr. 100 S. 4–9). Dazu wurde für eine Reihe von Befunden die *Likelihood Ratio* (LR) berechnet, die umso höher ist, je stärker der entsprechende Befund zur Wahrscheinlichkeit einer *Spondylitis ankylosans* beiträgt (Tabelle 5).

Man unterscheidet zwischen dem LR^+ für den Fall eines positiven Testergebnisses (Befund vorhanden) und dem LR^- für den Fall eines negativen Testergebnisses. Ein negativer Befund verkleinert die Wahrscheinlichkeit einer *Spondylitis ankylosans*.

Die LR-Werte der erhobenen Befunde werden miteinander multipliziert und für das Resultat (das „LR-Produkt“) wird an der von Professor FELDTKELLER berechneten Kurve (Bild

1) die *Spondylitis-ankylosans*-Wahrscheinlichkeit abgelesen. Da die LR^+ -Werte der einzelnen Befunde höchstens 9 betragen (Tabelle 5), sind mehrere positive Befunde notwendig, um zu einer definitiven Diagnose (Wahrscheinlichkeit mindestens 90%) zu kommen.

Tabelle 5: Sensitivität, Spezifität und Likelihood Ratio (LR) von Befunden zur Frühdiagnose der axialen Spondyloarthritis für den Fall dass ein Test positiv (LR^+) bzw. negativ (LR^-) ausfällt.

	Sensitivität	Spezifität	LR^+	LR^-
Entzündlicher Rückenschmerz	75%	76%	3,1	0,33
Sehnenansatzentzündung der Ferse*	37%	89%	3,4	(0,71)
Assymetrische Entzündung peripherer Gelenke*	40%	90%	4,0	(0,67)
Daktylitis (Wurstfinger/Zehen)*	18%	96%	4,5	(0,85)
Iritis (Regenbogenhautentzündung)*	22%	97%	7,3	(0,80)
Psoriasis (Schuppenflechte der Haut)*	10%	96%	2,5	(0,94)
Morbus Crohn / Colitis ulcerosa*	4%	99%	4,0	(0,97)
Positive Familienanamnese (diese Krankheiten in der Verwandtschaft)	32%	95%	6,4	0,72
HLA-B27	90%	90%	9,0	0,11
Erhöhte Blutsenkung/CRP	50%	80%	2,5	0,63
Gutes Ansprechen auf NSAR	77%	85%	5,1	0,27
Sakroiliitis-Nachweis im Magnetresonanztomogramm	90%	90%	9,0	0,11

Die LR-Werte ergeben sich aus den Formeln $LR^+ = \text{Sensitivität} / (1 - \text{Spezifität})$ und $LR^- = (1 - \text{Sensitivität}) / \text{Spezifität}$. Die angegebenen Zahlen zur Sensitivität und Spezifität sind repräsentative Werte, die wir aus zahlreichen Studien ermittelten.

*) Da Sehnenansatzentzündung, periphere Arthritis, Daktylitis, Iritis, Psoriasis und entzündliche Darmerkrankungen u. U. erst im Verlauf der Krankheit hinzukommen, hat deren Abwesenheit im Frühstadium keinen hohen Aussagewert. Es wird deshalb empfohlen, die eingeklammerten LR^- -Werte zu ignorieren.

für die der Nachweis einer *Sakroiliitis* keine Voraussetzung ist.

Die AMOR-Kriterien sind den ESSG-Kriterien zwar überlegen, haben aber ebenfalls Schwächen bezüglich der *Spondyloarthritis*-Frühformen. Insbesondere ist das Leitsymptom entzündlicher Rückenschmerz in ihnen nicht ausreichend definiert, und die neuen Möglichkeiten der Magnetresonanztomographie finden in ihnen ebenfalls keine Berücksichtigung.

Wir schlagen deshalb vor, die in *Tabelle 5* aufgelisteten Kriterien und ihre Gewichte (*Likelihood Ratios*) auch zur Klassifikation der *Spondyloarthritis* international einzuführen.

Neue Kriterien für den entzündlichen Rückenschmerz

Ein entscheidender Befund bei der Diagnose der Spondylitis ankylosans ist der entzündliche Rückenschmerz. Um ihn von Rückenschmerzen anderer Ursachen zu unterscheiden, haben CALIN u.a. 1977 einen Kriteriensatz für den entzündlichen Rückenschmerz eingeführt, der seither international verwendet wird.

Im Zusammenhang mit der Suche nach verbesserten Methoden der Frühdiagnose wird der Wunsch immer dringender, auch den entzündlichen Rückenschmerz sicherer zu erkennen. Wir haben dazu untersucht, wie sich verschiedene Befundkombinationen zur Definition des entzündlichen Rückenschmerzes auf dessen Sensitivität und Spezifität für die axiale Spondyloarthritis auswirken würden. Dabei erwiesen sich die in *Tabelle 6* aufgeführten Krankheitszeichen als besonders zielgerichtet.

Wenn das Vorliegen von zwei dieser

Tabelle 6: Die vier aussagekräftigsten Kriterien dafür, dass Rückenschmerzen auf einer Entzündung beruhen (M. Rudwaleit, A. Metter, J. Listing, J. Sieper, J. Braun: Arthritis & Rheumatism 2006;54 S. 569–578)

- Morgensteifigkeit länger als 30 Minuten,
- Besserung der Rückenschmerzen durch Bewegung, aber nicht durch Ruhe,
- zwischen links und rechts alternierende Gesäßschmerzen,
- Erwachen in der zweiten Nachthälfte auf Grund der Rückenschmerzen.

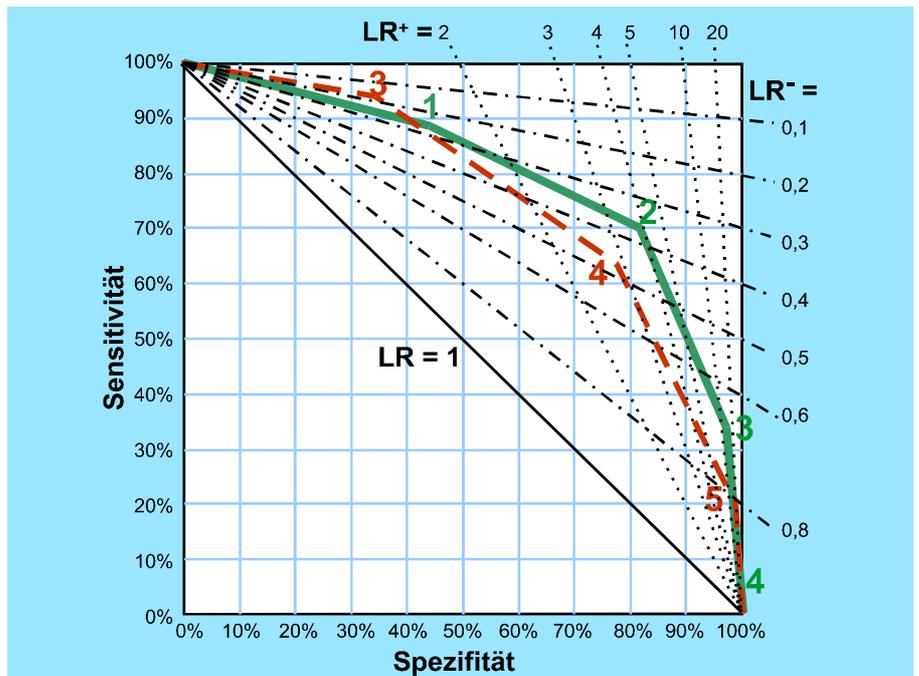


Bild 2: Sensitivität und Spezifität verschiedener Befundkombinationen für den entzündlichen Rückenschmerz als Kriterium für eine Spondyloarthritis.

Rot: Sensitivität und Spezifität, wenn verlangt wird, dass 3,4 bzw. 5 der fünf Befunde nach CALIN u.a. (1977) erfüllt sind.

Grün: Sensitivität und Spezifität, wenn verlangt wird, dass 1 bis 4 der neuen Kriterien nach RUDWALEIT u.a. 2006 erfüllt sind.

Punktiertere Linien: Resultierende LR^+ -Werte für positive Befunde.

Strichpunktiertere Linien: Resultierende LR^- -Werte für negative Befunde (vgl. *Tabelle 5*).

Quelle: M. Rudwaleit, A. Metter, J. Listing, J. Sieper, J. Braun: *Arthritis and Rheumatism* 54 (2006) S. 569–578. *Punktiertere und strichpunktiertere Linien von der MBJ-Redaktion (E. FELDTKELLER) eingefügt.*

vier Befunde verlangt wird, beträgt die *Sensitivität* des entzündlichen Rückenschmerzes als Kriterium für die *axiale Spondyloarthritis* 70% und seine *Spezifität* 81% (*Bild 2*). Dies ergibt ein LR^+ von 3,7 und eine *Spondylitis-ankylosans*-Wahrscheinlichkeit von 16%. Wenn drei positive Befunde verlangt werden, steigt das LR^+ auf 12,4 und die *Spondylitis-ankylosans*-Wahrscheinlichkeit bei erfüllten Kriterien steigt auf 39%. Gleichzeitig fällt aber die *Sensitivität* auf 33,6% und das LR^- liegt näher bei eins.

Dieses Beispiel illustriert zugleich anschaulich den eingangs erwähnten Hinweis, dass sich eine hohe *Sensitivität* und eine hohe *Spezifität* gegenseitig ausschließen und ein Kompromiss notwendig ist.

Anschrift der Verfasser:

Medizinische Klinik I,
Charité, Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin

In Absprache mit den Verfassern zusammengestellt und patientenverständlich formuliert von Prof. Dr. Ernst Feldtkeller, Redaktion *Morbus-Bechterew-Journal*.

Quellen:

- M. Rudwaleit, M. A. Khan, J. Sieper: „The Challenge of Diagnosis and Classification in Early Ankylosing Spondylitis“. *Arthritis & Rheumatism* 52 (2005) S. 1000–1008
- M. Rudwaleit, E. Feldtkeller, J. Sieper: Easy assessment of axial spondyloarthritis (early ankylosing spondylitis) at the bedside. *Annals of Rheumatic Diseases* im Druck.
- M. Rudwaleit, A. Metter, J. Listing, J. Sieper, J. Braun: „Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis – a reassessment of the clinical history for classification and diagnosis“. *Arthritis & Rheumatism* 54 (2006) S. 569–578 (dort jeweils mit ausführlichem Literaturverzeichnis)