

Spondylitis ankylosans (M. Bechterew)

Frühdiagnose und das bunte Bild der Krankheit

M. Picozzi^a, M. Weber^a, R. A. Frey^b, H. Baumberger^c

Einleitung: Spondylarthropathien

Die Spondylitis ankylosans (M. Bechterew) gehört zur Gruppe der Spondylarthropathien. Klinische Gemeinsamkeiten sind der Befall des Achsenskeletts oder die asymmetrische Entzündung der grossen und mittleren peripheren Gelenke vorwiegend der unteren Extremitäten sowie das Auftreten von entzündlichen Veränderungen an den Sehnen-Knochen-Übergängen, den sogenannten Enthesiopathien [1]. Zu den Spondylarthropathien zählen neben der Spondylitis ankylosans die Psoriasisarthritis, Arthritiden im Rahmen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sowie die reaktiven Arthritiden nach Infektionen des Darms und des Urogenitaltrakts. Eine Erkrankung mit entzündlichem Rückenschmerz oder Arthritis und entweder Enthesitis, positiver Familienanamnese oder wechselndem Gesässschmerz nennt sich undifferenzierte Spondylarthropathie. Gemeinsames Merkmal der Spondylarthropathien ist das gehäufte Vorkommen des genetischen Markers HLA-B27; hier liegt die stärkste Assoziation einer HLA-Konstellation mit einer menschlichen Erkrankung vor, welche bei der Spondylitis ankylosans bis 96% beträgt [2–3]. Überlappungen der verschiedenen Spondylarthropathien sind häufig. So erfüllt die Spondylitis ankylosans in 19% zugleich die Kriterien der Psoriasisarthritis und in 12% jene einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung [4].

Häufigkeit der Spondylitis ankylosans

Die Spondylitis ankylosans ist nach der rheumatoiden Arthritis die zweithäufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung. In westeuropäischen Bevölkerungsgruppen beträgt die Prävalenz 0,1–1,4% [2, 3, 5]. Bei Verwandten 1. Grades ist die Prävalenz deutlich höher; so kann bei 15% eine Sakroiliitis radiologisch nachgewiesen werden, bei 7,5% besteht eine

manifeste Spondylitis ankylosans [5]. In 92% der Fälle wird die Erstdiagnose im Alter bis 45 Jahre gestellt [5]. Die Erkrankung ist bei Männern häufiger manifest als bei Frauen mit einem Verhältnis von 2–3:1 [4, 5].

Frühdiagnose der Spondylitis ankylosans

Wegen des meist jugendlichen Alters zu Beginn dieser lebenslangen Systemerkrankung ist die Frühdiagnose von entscheidender Bedeutung. Die Schwierigkeit der Diagnosestellung liegt im schleichenden Beginn und dem Fehlen pathognomonischer Merkmale dieser Erkrankung. Die Klassifikationskriterien (Tab. 1) sind für klinische Studien unentbehrlich, helfen aber kaum für die Diagnosestellung [6].

Anamnese

Wichtigstes Frühsymptom der Spondylitis ankylosans ist der **tiefsitzende Kreuzschmerz**, der gelegentlich mit einem Steifigkeitsgefühl

Tabelle 1.
**Modifizierte New-York-Kriterien
für die Spondylitis ankylosans.**

Klinische Kriterien

Tiefsitzender Kreuzschmerz ≥ 3 Monate, gebessert durch Bewegung, aber nicht durch Ruhe

Eingeschränkte sagittale und frontale Beweglichkeit der Lendenwirbelsäule

Eingeschränkte Thoraxexkursion ($\leq 2,5$ cm)

Radiologisches Kriterium

Sakroiliitis Grad 2–4 beidseits oder 3–4 einseitig

Sichere Spondylitis ankylosans: Radiologisches Kriterium und mindestens 1 klinisches Kriterium

Mögliche Spondylitis ankylosans: Radiologisches Kriterium ohne klinische Kriterien oder Vorliegen aller 3 klinischen Kriterien

^a Klinik für Rheumatologie und Rehabilitation, Stadtspital Triemli, Zürich

^b Praxis für Innere Medizin und Rheumatologie, Zürich

^c Fachjournalist SFJ/BR, Flims-Dorf

Korrespondenz:

Dr. med. M. Picozzi
Klinik für Rheumatologie und Rehabilitation
Stadtspital Triemli
CH-8063 Zürich

mario.picozzi@triemli.stzh.ch

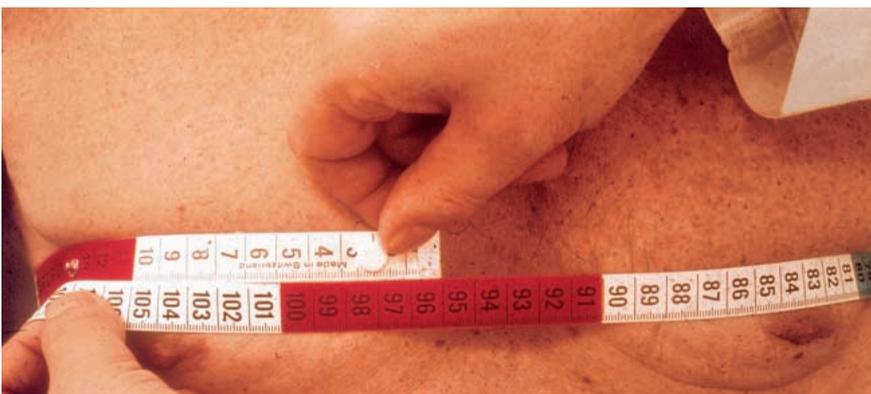
verbunden ist. Charakteristisch ist der nächtlich betonte Schmerz, welcher die Betroffenen in den frühen Morgenstunden zum Aufstehen und Herumgehen zwingt. Dieser Schmerz wird durch Bewegung gelindert und kann mit Entzündungshemmern (nichtsteroidale Antirheumatika, NSAR) in Schach gehalten werden. Als klassisch gelten die in Tabelle 2 aufgelisteten Anamnese-kriterien eines entzündlichen Rückenschmerzes [7].

Nicht immer ist der Krankheitsbeginn lumbosakral betont. Ein anderes typisches Symptom ist der **atemabhängige Thoraxschmerz** als klinischer Ausdruck einer entzündlichen Affektion der Brustwirbelsäule und ihrer Anhangsgelenke sowie der kostosternalen oder der manubriosternalen Gelenke. Diese Symptomatik vermag eine Perikarditis, eine Angina pectoris oder eine Lungenembolie zu imitieren und muss vor allem bei jungen Leuten in die Differentialdiagnose der Thoraxschmerzen einbezogen werden. Ein Krankheitsbeginn im Bereich der Halswirbelsäule ist eine Rarität. Nicht selten tritt als Erstmanifestation der Spondylitis ankylosans eine **periphere Arthritis** auf [8, 9]. Hartnäckige, chronifizierte **Enthesitiden** [8] oder eine **anteriore Uveitis** [10] können ebenfalls dem Wirbelsäulenbefall vorausgehen.

Tabelle 2. Diagnosekriterien eines entzündlichen Rückenschmerzes (4 von 5 Punkten positiv).

Alter unter 40 Jahre
Langsamer Beginn
Dauer über 3 Monate
Morgensteifigkeit
Besserung durch Bewegung

Abbildung 1.
Messung der thorakalen Atemexkursion.



Körperliche Untersuchung

Der wichtigste klinische Untersuchungsbefund ist die Einschränkung der lumbalen und thorakalen Beweglichkeit. Typisches Zeichen ist auch der Schmerz bei Kompression des entzündeten Iliosakralgelenkes (Mennell-Zeichen). Die exakte Dokumentation der Befunde erlaubt zugleich die Einschätzung des Krankheitsverlaufs [11, 12].

Wichtig ist die Messung der **thorakalen Atemexkursion** im Bereich des 4. Interkostalraumes. Als normal gilt eine Differenz zwischen Inspiration und Expiration von über 2,5 cm gemäss modifizierte New-York-Kriterien (Abb. 1). Die folgenden 5 Parameter sind im BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) zusammengefasst und können als Score sowohl für Studien wie für den Verlauf in der Praxis verwendet werden [11].

1. Der modifizierte Schober wird im Stehen vom lumbosakralen Übergang 10 cm nach kranial und 5 cm nach kaudal gemessen (beim Schober waren es nur die 10 cm kranialseits) und bei lumbaler Flexion wiederholt. Als normal gilt ein Zuwachs von über 4 cm.
2. Der seitliche Finger-Boden-Abstand ist die Distanz zwischen dem Mittelfinger der am Körper angelegten Arme und dem Boden. Die Differenz des Masses bei Geradehaltung und bei Seitneigung (mit an eine Wand oder Türe angelehntem Körper) beträgt normalerweise über 10 cm.
3. Die zervikale Rotation ist beim Gesunden grösser als 70 Grad.
4. Der Flèche (Abstand vom Hinterkopf zur Wand bei aufrechter Haltung) sollte 0 cm sein.
5. Der maximale Intermalleolar-Abstand im Liegen als Mass für die Hüftgelenksfunktion beträgt normalerweise über 100 cm.

Labor

Blutsenkung und C-reaktives Protein (CRP) sind häufig nicht erhöht und haben nur eine sehr mässige Korrelation zur Krankheitsaktivität. Ein Vorteil eines bestimmten Parameters konnte nicht gezeigt werden [13]. Auch das Blutbild ist im Gegensatz zu anderen Erkrankungen aus dem entzündlich-rheumatischen Formenkreis in der Regel unauffällig. Die frühere Bezeichnung «seronegative» Spondylarthropathie betonte, dass keine Rheumafaktoren nachweisbar sind.

Das HLA-B27 ist zwar häufig [2–3], aber in epidemiologischen Studien haben nur 6,7–13,6% der untersuchten Personen mit positivem HLA-B27 eine Spondylitis ankylosans [2–4]. Der Nachweis des HLA-B27 ist also kein pathogno-

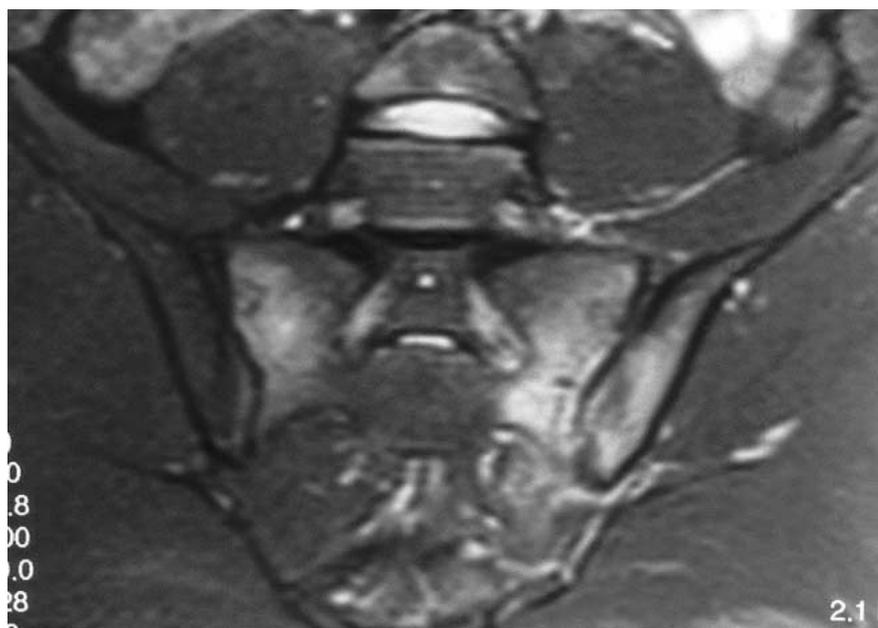


Abbildung 2.
Früher Nachweis einer linksbetonten ISG-Arthritis mit entzündlich bedingtem Knochenmarksödem in der MR-Untersuchung.

monisches Zeichen für eine Spondylitis ankylosans, weshalb das HLA-B27 nicht routinemässig bestimmt werden sollte; es kann für die Frühdiagnose ein zusätzliches Kriterium sein.

Bildgebende Verfahren

Radiologisch wird die Erkrankung in den meisten Fällen zunächst an den Iliosakralgelenken (ISG) erkannt. Allerdings ist der Nachweis einer Sakroiliitis allein für die Diagnose einer Spon-

Abbildung 3.
Für die fortgeschrittene Spondylitis ankylosans ist das «bunte Bild» der ISG-Arthritis im Röntgenbild der Lendenwirbelsäule typisch.



dylitis ankylosans nicht ausreichend, da deren Differenzialdiagnose (Tabelle 3) umfangreich ist [14].

Die **Magnetresonanztuntersuchung (MR)** ist dank der Möglichkeit, neben ossären Veränderungen auch das entzündungsbedingte Knochenmarksödem und Knorpelschäden zur Darstellung zu bringen, heute die sensitivste Methode (Abbildung 2). Aus diesem Grund und wegen der fehlenden Strahlenbelastung im Vergleich zu radiologischen Verfahren wird heute insbesondere bei jungen Frauen und Kindern sowie in sehr frühen Phasen die MR empfohlen [15, 16].

Für eine fortgeschrittenere Erkrankung und den Verlauf kann nach wie vor die überall verfügbare **konventionelle radiologische Aufnahme der Lendenwirbelsäule** mit sichtbaren Iliosakralgelenken (ISG) verwendet werden, auf denen die ISG oft ebenso gut beurteilbar sind wie auf der Spezialeinstellung nach Barsony [15]. Typischer (Spät-)Befund der fortgeschrittenen Spondylitis ankylosans ist das sogenannte «bunte» Sakroiliakalbild, bei dem ein vorwiegend beidseitiges simultanes Auftreten von erosiven und sklerosierenden Veränderungen im Bereich der ISG besteht (Abbildung 3), mit Konturunschärfe, Scheinerweiterung des Gelenkspalts, paraartikulären Knochenverdichtungen bis hin zu knöchernen Überbrückungen und schliesslich zur Fusion. Die in den Klassifikationskriterien verwendete Gradierung der konventionell-radiologischen ISG-Veränderungen [6] ist nicht von praktischer Relevanz.

Die Dreiphasen-Ganzkörper-Skelettszintigraphie hat eine sehr gute Spezifität von 97%, aber leider eine geringe Sensitivität von 48% im Bereich der Iliosakralgelenke [16], weshalb sie

Tabelle 3.
Differenzialdiagnose der ISG-Arthritis.

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen: Spondylarthropathien, SAPHO, rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Behçet, Sarkoidose, familiäres Mittelmeerfieber, Polychondritis
Metabolische Erkrankungen: Gicht, Pseudogicht, Hyperparathyreoidismus, Ochronose, Morbus Cushing, Morbus Paget
Degenerative rheumatologische Erkrankungen: DISH, Arthrose, Hyperostosis triangularis ilii
Tumoren: Metastasen, Knochentumoren, Lymphome
Infektionen: septische ISG ISG-Arthritis, Tuberkulose, Brucellose, M. Whipple, Syphilis
Posttraumatisch oder postaktinisch
Neurogene Paraosteoarthropathien bei Hemi-, Para- und Tetraplegie



Abbildung 4.
Erosive Veränderungen und knöcherne Überbrückungen an den Rippen-Wirbelkörper-Gelenken in der Computertomografie.

vorwiegend für das Auffinden von klinisch versteckten Entzündungslokalisationen, insbesondere der kleinen Gelenke am Achsenskelett, angewendet wird.

Die Stärke der **Computertomographie** liegt in der Darstellung von erosiven knöchernen Veränderungen, beispielsweise bei den Wirbelsäulen-Rippen-Gelenken oder beim Sternum (Abbildung 4). Für die ISG besteht der Nachteil der Strahlenbelastung gegenüber der MR [15].

Abbildung 5.
Linksseitige Enthesiopathie des distalen Ligamentum patellae in der Skelettszintigrafie.



Verlauf und Komplikationen

Im Normalfall ist die Spondylitis ankylosans eine schleichend verlaufende Erkrankung, die erst nach Jahren zu Einschränkungen führt. Da sie aber junge Leute betrifft, sind Frühdiagnose und Management wichtig, da die Zeitspanne für eine bis zum Lebensende tendenziell fortschreitende Krankheit gross ist. Konsequenzen sind die entzündungshemmende medikamentöse Behandlung, das tägliche Turnprogramm, das Eingehen auf die Familiensituation, die Beratung im Hinblick auf eine Schwangerschaft und frühzeitige berufliche Anpassungen. In selteneren Fällen verläuft die Erkrankung allerdings fulminant mit allen Komplikationen, wie sie auch für andere entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen bekannt sind (Tabelle 4).

«Ankylos» heisst steif und «spondylos» Wirbelkörper: Die chronische Entzündung der Bänder, Gelenkkapseln und Gelenkknorpel der Iliosakralgelenke sowie der Gelenke und Bandscheiben des Achsenskeletts führt durch Reparationsvorgänge zu einer knöchernen Ankylosierung der Wirbelsäule und ihrer Anhangsgebilde. Hierin liegt ein wesentlicher Unterschied zur rheumatoiden Arthritis, welche ohne wesentliche ossäre Reaktionen mit einer Destruktion der Gelenke endet. Eine vollständige radiologische Versteifung der Wirbelsäule zeigte sich nach 30jährigem Krankheitsverlauf bei 42% der Männer und bei 18% der Frauen [17].

In diesem Spätstadium mit versteifter Wirbel-

Tabelle 4. Klinische Manifestationen der Spondylitis ankylosans.

Skelettal:

Arthritis im Bereich des Achsenskeletts, insbesondere Sakroiliitis

Synovitiden im Bereich der peripheren Gelenke, vor allem achsennah und im Bereich der unteren Extremitäten

Enthesitiden

Osteopenie/Osteoporose mit erhöhter Frakturrate

Extraskelettal:

Akute anteriore Uveitis, oft einseitig

Kardiovaskuläre Manifestationen (Aorteninsuffizienz)

Lungenbeteiligung

Gastrointestinale Beteiligung mit fließendem Übergang zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Nierenbeteiligung

Zervikale Myelopathie, Cauda-equina-Symptomatik

säule und oft zusätzlichen Gleichgewichtsproblemen besteht eine erhöhte Gefahr für Wirbelsäulenfrakturen [18]. Leider besteht zusätzlich eine durch die Entzündungsaktivität und die schmerzbedingte Bewegungsarmut tiefe Knochendichte der Wirbelkörper (Osteoporose), welche ebenfalls für eine signifikant erhöhte Frakturrate verantwortlich ist [18, 19]. Bei etwa einem Drittel der Patienten findet sich zudem ein asymmetrischer Befall der peripheren Gelenke mit Synovitis und letztlich wie am Achsen skelett erfolgender knöcherner Ankylose [8, 9, 20]. Betroffen sind vor allem die grossen und mittleren Gelenke der unteren Extremitäten. Im Endstadium besteht die Behandlung im Gelenkersatz, oft schon in jungen Jahren.

Neben Gelenkmanifestationen sind Enthesitiden die Regel und finden sich häufig im Bereich der Achillessehnen, des Kalkaneus und des Beckens, aber auch am Knie (Abbildung 5). Insgesamt dürfen die Auswirkungen dieser Erkrankung nicht unterschätzt werden. In einer grossen epidemiologischen Untersuchung [4] konnte gezeigt werden, dass Schmerz und Funktionseinschränkung durch die krankheitsbedingten Veränderungen des Bewegungsapparates einen grossen Stellenwert besitzen; so gaben 27% der Männer und 30% der Frauen während der letzten 4 Wochen vor der Erhebung starke bis sehr starke Schmerzen sowie

28% der Männer und 31% der Frauen eine ziemliche oder wesentliche Beeinträchtigung der Alltagsaktivität an. Andererseits ist auch ein günstiger Verlauf nicht selten: 17% der Männer beziehungsweise 14% der Frauen brauchten in den letzten 12 Monaten keine Medikamente [4]. Eine andere Studie an 8776 Patienten mit ankylosierender Spondylitis im Vergleich zu 52 444 Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigte eine vergleichbare Schmerzentwicklung sowie Einschränkung der Alltagsfunktionen und des Wohlbefindens [21]. Die ankylosierende Spondylitis ist eine **Systemerkrankung** und manifestiert sich nicht selten auch ausserhalb des Bewegungsapparates (Tabelle 4).

In der Literatur tritt bei etwa einem Viertel der Patienten im Verlauf der Erkrankung eine meist einseitige anteriore Uveitis auf, welche rezidivieren kann [8, 18].

Kardiovaskuläre Manifestationen korrelieren mit der Dauer der Erkrankung, dem Alter des Betroffenen und dem Vorliegen eines Befalls peripherer Gelenke. Beschrieben ist einerseits das Auftreten einer Aortitis mit resultierender Aorteninsuffizienz, deren Häufigkeit in der Literatur mit 1–10% angegeben wird [22]. Andererseits sind Reizleitungsstörungen vor allem im Sinn von AV-Blockierungen überdurchschnittlich gehäuft und können zur Einlage eines Schrittmachers zwingen [23].

Wahrscheinlich aufgrund von restriktiven pulmonalen Veränderungen bei abnehmender Thoraxexkursion kann sich eine apikal betonte Lungenfibrose ausbilden [24].

Eine leichte entzündliche Beteiligung des Gastrointestinaltrakts kann vorkommen; die Überschneidungen zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere zu Morbus Crohn, scheinen aber fliessend zu sein [25].

Ein Befall der Nieren manifestiert sich am ehesten als renale Amyloidose und IgA-Nephropathie, seltener als mesangioproliferative Glomerulonephritis [26].

Eine zervikale Myelopathie oder Cauda-equina-Symptomatik (Frakturen, Spinalkanalverengung) sind seltene aber ernste Komplikationen [27, 28].

Die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass dank Frühdiagnose und moderner Behandlung, worauf im folgenden Artikel eingegangen wird, viele Patientinnen und Patienten mit Spondylitis ankylosans ein weitgehend normales und sportlich aktives Leben führen können.

Quintessenz

- Die Spondylitis ankylosans (M. Bechterew) ist die zweithäufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung mit einer Häufigkeit von 0,1–1,4% in kaukasischen Bevölkerungsgruppen. Erstmanifestation dieser Systemerkrankung erfolgt in 92% der Erkrankten unter 45 Jahren.
- Die gezielte Anamnese (entzündlicher Rückenschmerz) und die klinische Untersuchung (schmerzhafte Bewegungseinschränkung der ISG und der übrigen Wirbelsäule, Synovitiden der peripheren Gelenke) führen zur Verdachtsdiagnose einer Spondylitis ankylosans. In diesem Frühstadium kann eine MR-Untersuchung der Iliosakralgelenke die Diagnose stützen, während Labor und konventionelle Röntgenbilder oft normal sind.
- Die Krankheit ist primär gekennzeichnet durch einen entzündlichen Befall der Iliosakralgelenke, der übrigen Wirbelsäulen-Gelenke, der Wirbelkörper und der Längsbänder. Verknöcherungen führen im Langzeitverlauf zur Versteifung.
- Der periphere Gelenkbefall ist im Verlauf bei fast der Hälfte aller Erkrankten vorhanden und betrifft vor allem die grossen und mittelgrossen Gelenke der unteren Extremitäten.
- Extraskelletal kommt vor allem eine Uveitis anterior vor. Nicht selten sind aber zusätzliche kardiale, pulmonale, gastrointestinale und renale Manifestationen.

Literatur

- 1 Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European spondylarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
- 2 Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985;44:359-67.
- 3 Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.
- 4 Feldtkeller E. Unterschiede im Krankheitsverlauf männlicher und weiblicher Spondylarthritis-Patienten. *Akt Rheumatol* 1998;23:145-53.
- 5 Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984;27:241-9.
- 6 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;27:361-8.
- 7 Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *J Am Med Ass* 1977;237:2613-4.
- 8 Sampajo-Barros PD, Bertolo MB. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 Patients. *J Rheumatol* 2001;28:560-5.
- 9 Ginsburg WW, Cohen MD. Peripheral arthritis in ankylosing spondylitis. A review of 209 patients followed up for more than 20 years. *Mayo Clin Proc* 1983;58:593-6.
- 10 Pato E, Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Godoy F, Morado C, et al. Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis. *J Rheumatol* 2000; 27:2198-202.
- 11 Jenkinson TR, Mallorie PA, White-lock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS metrology index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
- 12 Heikkilä S, Viitanen JV, Kautiainen H, Kauppi M. Sensitivity to change of mobility tests; effects of short term intensive physiotherapy and exercise on spinal, hip, and shoulder measurements in spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 2000;27:1251-6.
- 13 Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol* 1999;26:966-70.
- 14 Braun J, Bollow M. Imaging of inflammatory rheumatic diseases of the axial skeleton (sacroiliitis). When and how should we use MRI? *J Clin Rheumatol* 2000;6:339-49.
- 15 Braun J, Sieper J, Bollow M. Imaging of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2000;19:51-7.
- 16 Blum U, Buitrago-Tellez C, Mundinger A, Krause T, Laubenberg J, Vaith P, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis - A prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI. *J Rheumatol* 1996;23:2107-15.
- 17 Feldtkeller E. Rückgang von Spondylarthritis-Schmerzen nach langer Krankheitsdauer begünstigt männliche Patienten. *Akt Rheumatol* 1998;23:176-81.
- 18 Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol* 1994; 21:1877-82.
- 19 Gratacós A, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2319-24.
- 20 Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36:766-71.
- 21 Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis - Results from German rheumatological database. *J Rheumatol* 2000;27:613-22.
- 22 O'Neill TW. The heart in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:705-6.
- 23 Bergfeldt L, Edhag O, Vedin L, Vallin H. Ankylosing spondylitis: an important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system. Prevalence among 223 pacemaker-treated men. *Am J Med* 1982;73:187-91.
- 24 Rosenow EC, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977; 52:641-9.
- 25 Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994;37: 23-31.
- 26 Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol* 1998; 17:524-30.
- 27 Murray GC, Persellin RH. Cervical fracture complicating ankylosing spondylitis. A report of eight cases and review of the literature. *Am J Med* 1981;70:1033-41.
- 28 Milde E-J, Aarli J, Larsen JL. Cauda equina lesions in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1977;6: 118-22.