

Ber. nat.-med. Ver. Salzburg	Band 17	S. 149-163	Salzburg 2014
------------------------------	---------	------------	---------------

BEEINFLUSST DER ENTZÜNDLICHE KRANKHEITSPROZESS BEI MORBUS BECHTEREW DAS AGE (ADVANCED GLYCATION END PRODUCT) UND / ODER DAS ADIPOKIN SYSTEM?

Barbara STRINZINGER¹, Reinhold HAWEL², Werner KULLICH¹

- 1) Ludwig Boltzmann Cluster für Rheumatologie, Balneologie und Rehabilitation
Ludwig Boltzmann Institut für Rehabilitation interner Erkrankungen, Saalfelden, Österreich
(Leiter: Univ.-Doz. Dr. Werner Kullich)
- 2) Sonderkrankenanstalt / Rehabilitationszentrum der PVA Bad Hofgastein, Österreich
(ärztl. Leiter: Prim. Prof. Dr. Reinhold Hawel)

Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, den Effekt eines mehrwöchigen stationären Rehabilitationsaufenthaltes an Patienten mit der entzündlich-rheumatischen Erkrankung Morbus Bechterew in Zusammenhang mit Entzündung, AGE-RAGE-System, Adipozytokinen und oxidativem Stress zu untersuchen. Advanced glycation end products (AGE) entstehen durch nicht-enzymatische Glykosilierung und Oxidation von Proteinen. Durch die Bindung von AGEs an deren Rezeptor (RAGE) werden Signalübertragungswege aktiviert, die zur Expression von proinflammatorischen Mediatoren führen. Immunologisch aktive Adipozytokine der Adipozyten regulieren den Fetthaushalt und können in Entzündungsprozesse eingreifen.

Die Patienten erhielten neben einem Standardrehabilitationsverfahren in Bad Hofgastein eine Radontherapie im Heilstollen in Bad Gastein. Zum Aufnahme- und Entlassungszeitpunkt (nach 3 Wochen) wurden folgende Laborparameter bestimmt und statistisch analysiert: Peroxide, oxidiertes LDL, Adipokine (Leptin und Visfatin), Interferon-gamma induziertes Protein (IP-10, CXCL10), CuZn-Superoxiddismutase, Advanced oxidation protein products (AOPP), soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE).

Alle Patienten zeigten bei Aufnahme in die stationäre Rehabilitation erhöhte Werte von oxidativem Stress und dem Adipozytokin Visfatin. Nach 3-wöchiger Rehabilitation konnte eine Verringerung der oxidativen Belastung und Visfatin ($p < 0,001$), sowie eine Erhöhung der Gesamtantioxidantienkapazität nachgewiesen werden, was auf einen Erfolg der Rehabilitation schließen lässt. Eine Korrelationsanalyse nach Spearman ergab eine Korrelation zwischen der Sauerstoffradikalbildung und Adipokinen sowie anderen Entzündungsparametern.

Die Ergebnisse zeigen, dass ein multidisziplinäres mehrwöchiges Rehabilitationsverfahren mit Radontherapie bei Morbus Bechterew Patienten die entzündliche Aktivität im Sinne einer Verringerung beeinflussen kann. Adipozytokine, Sauerstoffradikalbildung und antioxidativer Status spiegeln die immunologisch-entzündliche Aktivierung bei Morbus Bechterew wider. Eine klar nachweisbare Beeinflussung des AGE-RAGE Systems bei Morbus Bechterew konnte nicht beobachtet werden.

Schlüsselwörter: Rehabilitation, Morbus Bechterew, Spondylarthritiden, RAGE (receptor for advanced glycation end products), Adipokine, oxidative Belastung

Abstract

Aim of the study was to investigate the influence of a 3-week in-patient rehabilitation on inflammation, AGE-RAGE system, adipocytokines and oxidative stress in patients suffering from the inflammatory rheumatic disease ankylosing spondylitis (AS, Morbus Bechterew). Advanced glycation end products (AGE) arise from non-enzymatic glycation and oxidation of proteins. The binding of AGEs to their receptor (RAGE) results in expression of proinflammatory mediators. Immunological active adipocytokines, produced by adipocytes, regulate the lipid metabolism and can interfere in inflammatory processes.

The patients were treated with a standard rehabilitation programme in the PVA (pension insurance institute) Bad Hofgastein and additionally with radon therapy in the radon galleries in Bad Gastein. At baseline (admission) and after 3 weeks (dismissal) special laboratory parameters were determined and statistically analyzed: peroxide, oxidised LDL, adipokines (leptin and visfatin), interferon-gamma induced protein (IP10, CXCL10), CuZn-superoxiddismutase, advanced oxidation protein products (AOPP), soluble receptor for AGEs (sRAGE).

At baseline all patients had raised levels of oxidative stress and the adipocytokine visfatin. After 3 weeks rehabilitation these parameters were decreased significantly ($p < 0.001$) and total antioxidant capacity was increased. This is indicative of successful rehabilitation. The Spearman rank correlation analysis resulted in a correlation between building of oxygen radicals and adipokines and other inflammatory parameters.

The results indicate that multidisciplinary standardized rehabilitation with radon therapy may reduce the inflammatory activity in AS. Adipozytokines, radical formation and antioxidative status mirror the immunological-inflammatory activation of AS. A clearly detectable influence of the AGE-RAGE system in AS could not be observed.

Key words: rehabilitation, ankylosing spondylitis, spondylarthritis, RAGE (receptor for advanced glycation end products), adipokines, radicals

1 Einleitung

Advanced glycation end products (AGE) sind Addukte von Proteinen und sind eine komplexe und heterogene Gruppe. Sie entstehen durch nicht-enzymatische Glykosylierung und Oxidation von Proteinen, die sich unter bestimmten Umständen, wie Altern, Diabetes, Nierenfunktionsstörung und bei Entzündungen, an Proteinen und Peptiden vermehrt anhäufen (BASTA et al., 2001; SEBEKOVA et al., 2001). AGEs werden im Körper laufend gebildet aber auch mit der Nahrung, vor allem mit stark erhitzten Speisen (Braten, Backen) zugeführt (HEIDLAND et al., 2008; POULSEN et al., 2013). AGEs entstehen durch die Reduktion von Zucker mit freien Amino-Gruppen von Proteinen, Fetten und Nukleinsäuren. Aufgrund der Glukoseerhöhung bei Diabetikern spielen AGEs bei Diabetes-ähnlichen Komplikationen eine Rolle. Die Präsenz von AGEs wird häufig mit Hyperglykämie und oxidativem Stress in Zusammenhang gebracht (NEDIC et al., 2013). AGEs kommen aber auch bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen wie RA (Rheumatoide Arthritis) vor (CAROLL et al., 2006). Da Amyloid einen Liganden des Rezeptors für AGEs darstellt, sind der Morbus Alzheimer und die Rheumatoide Arthritis (RA) durch erhöhte Amyloid Bildungen im Rahmen des Krankheitsprozesses mit einer Hochregulierung des RAGE (receptor for advanced glycation end products) assoziiert (TAKEUCHI et al., 2004). Die nicht-enzymatische Glykosylierung von Collagen mit erhöhter AGE Bildung führt zu einer Bewegungseinschränkung und erhöhten Steifigkeit der Gelenke (ABATE et al., 2010).

Patienten mit Alzheimer und Nierenerkrankungen weisen insbesondere im Endstadium erhöhte AGE-Levels auf. Da AGEs renal eliminiert werden, sind die AGE Spiegel bei Niereninsuffizienz stark erhöht (SINGH et al., 2001).

Durch die Bindung von AGEs an deren Rezeptor kommt es zur Aktivierung von Signalübertragungswegen, die zu einer Expression von proinflammatorischen Mediatoren führen. RAGE gehört zur Immunglobulinfamilie und ist ein ubiquitär an endothelialen, neuronalen, vaskulären und inflammatorischen Zellen auftretendes transmembranes Oberflächen-Molekül, das auch in löslicher, zirkulierender Form als soluble RAGE (sRAGE), vorkommt (YAN et al., 2010; PULLERITS et al., 2006; LINDSEY et al. 2009; MOSER et al., 2005). sRAGE lässt sich im Serum nachweisen (PULLERITS et al., 2009). RAGE fungiert auch als Scavenger und kontrolliert die intrazelluläre Kommunikation (SINGH et al., 2001; KOYAMA et al., 2007). Es hat sich auch gezeigt, dass bei der Bildung von AGEs freie Radikale entstehen können. Daher wird den AGEs ein Bezug zum Alterungsprozess zugesprochen. RAGE interagiert mit verschiedenen proinflammatorischen Liganden, die in entzündlichen Gelenken angereichert sind (PULLERITS et al., 2007). Einer der Liganden an die RAGE bindet ist HMGB-1 (high mobility group box chromosomal protein 1). HMGB-1 ist ein potentes proinflammatorisches Zytokin (PULLERITS et al., 2006). Lösliches RAGE scheint proinflammatorische Eigenschaften zu haben, da es IL-6 Produktion, Tumor-Nekrose-Faktor- α und

Makrophagen Entzündungsprotein 2 erhöht und einen Effekt auf reaktive Sauerstoffspezies (ROS) hat. RAGE ist zudem bei mikro- und makrovaskulären Komplikationen beteiligt (endogenous secretory RAGE = esRAGE) (WAUTIER et al., 2001).

RA Patienten haben ein erhöhtes Risiko eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden. Niedrige RAGE Levels findet man in normalem Gewebe. Bei vaskulären Erkrankungen oder schweren Verletzungen ist RAGE hochreguliert. Patienten mit Typ I und Typ II Diabetes, metabolischem Syndrom und Hypertension haben ein erniedrigtes esRAGE (KOYAMA et al., 2007).

Die Beeinflussung der rheumatischen Autoimmunerkrankung Morbus Bechterew auf AGE-RAGE-Ebene ist unseres Wissens nach noch nicht ausreichend beschrieben. Daher war es von Interesse RAGE bei dieser Erkrankung in Zusammenhang mit Entzündungsparametern, Adipozytokinen (wie in unserem Beispiel Visfatin und Leptin) und oxidativen Stress zu untersuchen.

Adipozytokine werden von den Adipozyten des Fettgewebes sezerniert und sind primär an der Regulation des Fetthaushalts beteiligt. Die Produktion und Sekretion von Adipozytokinen wird durch Adipositas beeinflusst, dabei werden Entzündungsprozesse ausgelöst bzw. verstärkt. Der Anstieg von proinflammatorischem Leptin führt zu einer vermehrten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und einer Zunahme der entzündlichen Aktivität über die T-Zell-Aktivierung. Visfatin wird vorwiegend von Adipozyten des viszeralen Fettgewebes gebildet und induziert die Expression von inflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , IL-1 β und IL-6. Auf diese Weise könnten Adipozytokine auch die chronisch entzündlichen Erkrankung Morbus Bechterew beeinflussen (FAGERER & KULLICH, 2010).

2 Material und Methoden

In dieser Studie über Therapieerfolg einer stationären Rehabilitation wurden 60 Patienten mit Morbus Bechterew (46 Männer, 14 Frauen) im mittleren Alter von $49,9 \pm 10,4$ Jahren eingeschlossen. Alle Patienten erhielten ein Standard-Rehabilitationsverfahren in der SKA (Sonderkrankenanstalt)/Rehabilitationszentrum der PVA Bad Hofgastein, welches aktive physikalische Therapie (z.B. Wirbelsäulengymnastik, Trocken- und Unterwassertherapie) und passive physikalische Therapie (z.B. Thermotherapie, Elektrotherapie) beinhaltet, und besuchten zusätzlich achtmal (bei dreiwöchigem Aufenthalt) bzw. 11 mal (bei vierwöchigem Aufenthalt) eine Stunde lang den Heilstollen in Bad Gastein; das entspricht ungefähr jedem zweiten Tag während des Rehab-Aufenthalts. Die Radonkonzentration im Heilstollen beträgt ungefähr 30-160 kBq/m³.

Mittels Venenpunktion erfolgte zum Aufnahme- und Entlassungszeitpunkt eine Blutabnahme. Nach Abseren mittels Zentrifugation wurden die Serumproben eingefroren und bei -60°C bis zur Verarbeitung gelagert. Aus diesen Proben wurden verschiedene Entzündungsparameter (CRP und Blutsenkungsgeschwindigkeit),

Routinelaboruntersuchungen (Blutbild, Cholesterin) und Spezialuntersuchungen mit enzymimmunologischen Techniken: Peroxide (PerOx) (ImmunDiagnostik, Deutschland), oxidiertes LDL (oxLDL) (Mercodia, Schweden) (Marker für Atherogeneseprozesse, die unter anderem Zytokin Expression fördern), Adipokine (Leptin (Mercodia, Schweden) und Visfatin (Alpco Diagnostics, USA) und Interferon-Gamma Induziertes Protein (IP-10, CXCL10) (R&D Systems, UK) bestimmt. CXCL10 bzw. IP10 ist ein Chemokin, das als Marker für die T-zelluläre Immunaktivierung gilt und durch Interferone induziert wird. Es stimuliert Monozyten und NK-Zellen und regt außerdem die Wanderung der T-Zellen in das Gewebe an. IP-10 reguliert auch die T-Zell- und Vorläuferzellenreifung im Knochenmark (KASAMA et al., 2005). Des Weiteren wurde CuZnSuperoxid-dismutase (CuZnSOD) (BenderMedSystems, Österreich), AOPP (Advanced oxidation protein products) (ImmunDiagnostik, Deutschland), die sich bei oxidativem Stress auf Proteine bilden und Biomarker für das Ausmaß der Proteinzerstörung durch reaktive Sauerstoffspezies sind, sowie das Monitoring von Entzündungsprozessen und therapeutischen Maßnahmen ermöglichen, und der gesamtantioxidative Status mittels ImanOx Kit der Firma ImmunDiagnostik (Deutschland) bestimmt. Zudem wurden die Serumlevels des sRAGE gemessen. sRAGE wurde mittels eines Sandwich-ELISA der Firma BioVendor (Deutschland) ermittelt.

Die gesamte statistische Analyse der Daten wurde mit dem Standardprogramm Microsoft Excel 2007 und dem Statistikprogramm SigmaPlot 12.3 (SPSS Inc., USA) durchgeführt. Folgende Testverfahren wurden angewandt: Deskriptive Statistik, Korrelationsanalyse nach Spearman, gepaarter t-Test und Wilcoxon Signed Rank Test.

3 Ergebnisse

Hohe sRAGE Werte (>800 pg/ml) gingen bei Aufnahme mit höheren Entzündungsmarkern wie CRP-Werten und erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit einher. Bei Entlassung zeigte sich eine klare Verbesserung gegenüber den Aufnahmedaten. Beide Patientengruppen, sowohl Patienten mit hohem RAGE, als auch solche mit niedrigem RAGE (<800 pg/ml), zeigen erhöhte Werte von oxidativem Stress (Tabelle 1, S. 157).

Alle Laborparameter wurden 1) zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Rehabilitationszentrum und 2) bei Entlassung des Patienten gemessen. Bei Entlassung zeigten sich in den Laborwerten der beiden Gruppen kaum Unterschiede gegenüber den Ausgangswerten.

Eine Korrelationsanalyse nach Spearman ergab, dass in der Patientengruppe mit niedrigem RAGE hohe Leptin Werte bei Aufnahme positiv mit dem Body Mass Index (BMI), der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), dem CRP und dem PerOx-Wert korrelierten (Tabelle 2, S. 158). Erwartungsgemäß korrelierten hohe

Peroxidkonzentrationen (PerOx) mit erhöhtem C-reaktiven Protein (CRP) im Sinne einer aktivierten Entzündungsreaktion. Das Adipokin Visfatin korrelierte zum Aufnahmezeitpunkt mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit, sowie mit dem CRP. Bei Aufnahme zeigte sich eine Korrelation von oxLDL mit Visfatin. Bei Entlassung ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen diesen Parametern. IP-10 (Interferon gamma-induced protein 10) zeigte zum Aufnahmezeitpunkt eine inverse signifikante Beziehung zu sRAGE.

Klarerweise korrelierte eine hohe Gesamtantioxidantienkapazität (ImanOx) mit niedrigen Peroxiden im Serum zum Entlassungszeitpunkt. Dies konnte aber nur bei niedrigem RAGE und in der Gesamtgruppe dargestellt werden. Beim oxidativen Status korrelierte ein hoher Peroxidgehalt bei Entlassung mit Leptin. Interessant war, dass bei Patienten mit Morbus Bechterew zu beiden Studienzeitpunkten ein eindeutiger Bezug von Visfatin zu CRP bestand ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,05$).

Bei hohem sRAGE bestanden außerdem signifikante Beziehungen zwischen der Bildung von Superoxiddismutase (CuZnSOD) und Gesamtantioxidantienkapazität. Die Korrelation zwischen CuZnSOD und oxLDL erwies sich in der Gruppe mit hohem sRAGE signifikant und invers. Andererseits korrelierte bei hohem sRAGE Visfatin und AOPP klar positiv (Tabelle 2, S. 158).

Auffallend war, dass niedrige Visfatin-Werte mit hohen sRAGE Werten einhergehen. Die Korrelationsanalyse nach Spearman ergab allerdings vermutlich aufgrund des Streuungsausmaßes keine Signifikanz. (Abb. 1)

Ein hohes Visfatin ($\geq 1,5$ ng/ml) hatten 17 Patienten, bei diesen lag der mittlere sRAGE Wert bei Aufnahme bei 726,00 pg/ml und bei Entlassung bei 708,854 pg/ml und somit niedriger als bei jenen mit niedrigem Visfatin ($n = 43$) (Mittelwert von sRAGE Aufnahme 813,29 pg/ml und Entlassung 832,49 pg/ml).

Es ist bekannt, dass sRAGE mit dem Alter ansteigt (HEIDLAND et al. 2008).

Während in der Patientengruppe der unter 50 Jährigen der mittlere sRAGE Wert bei Aufnahme 764,29 pg/ml betrug, lag er in der Gruppe der über 50-Jährigen bei 812,83 pg/ml. Bei Entlassung ergaben sich ähnliche Werte. Hier lag der Mittelwert von sRAGE bei 768,17 pg/ml im jüngeren Kollektiv und 826,76 bei Älteren.

Es fiel auf, dass Patienten mit Sakroilitis etwas höhere sRAGE Spiegel hatten, als jene ohne Sakroilitis. Interessant erscheint auch die Beobachtung, dass Patienten mit Biologika Therapie im Gegensatz zu Patienten ohne Biologika niedrigere RAGE-Werte besitzen dürften.

Bezüglich der Veränderungen im Verlauf der dreiwöchigen stationären Rehabilitation zeigte sich gerade bei Betrachtung des Status von antioxidativer Abwehr bzw. oxidativer Belastung, eine signifikante Verbesserung des oxLDL ($p < 0,005$) (Tabelle 3, S. 161). Eine signifikante Reduktion der CuZnSOD ($p < 0,01$) und eine klare Verringerung von Visfatin ($p < 0,001$) waren ebenfalls zu beobachten. Insgesamt konnte eine Verbesserung der Laborparameter vom Aufnahmezeitpunkt zum Entlassungszeitpunkt beobachtet werden, in mehreren Fällen erwiesen sich diese in der statistischen Berechnung als nicht signifikant.

4 Diskussion

Bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wurde eine hohe RAGE Expression bei synovialen Gelenkmakrophagen nachgewiesen (SUNAHORI et al., 2006). Die Verabreichung von löslichem RAGE reduzierte im Mausmodell der Arthritis die Schwellung und die entzündungsbedingte Aktivierung der Zytokine und Metalloproteinasen (HOFMANN et al., 2002). Auch in Chondrozyten Zellkulturen kann sRAGE durch Blockierung der RAGE-Antikörper Entzündungsvorgänge auf Ebene der MAP-Kinasen beeinflussen (CECIL et al., 2005).

In einer Studie über den Einfluss von Bewegung auf die sRAGE Levels von älteren Personen, konnte gezeigt werden, dass die Bewegung sRAGE im Serum, die bei älteren Personen erhöht sind, senkt (KOTANI et al., 2011). Auch in unserem Kollektiv zeigte sich eine leichte altersabhängige Tendenz.

Die Korrelation von Visfatin mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit und dem CRP, bestätigt die proinflammatorische Wirkung von Visfatin (MOSCHEN et al., 2007).

Eine Studie von HULEJOVÁ et al. (2012) zeigte, dass eine alleinige Physiotherapie bei 26 Morbus Bechterew Patienten über einen Zeitraum von 3 Monaten keinen Einfluss auf die Adipozytokin- und CRP Spiegel hat. Im Kontrast dazu konnten wir im Verlauf des Rehabaufenthaltes eine signifikante Verminderung der Visfatin Spiegel im Serum nachweisen. Unsere Untersuchungen beinhalteten ein komplettes multidisziplinäres Rehabilitationsprogramm inklusive Radontherapie sowie Physiotherapie mit Bewegungstherapie (Trocken- und Unterwassertherapie), psychologische Betreuung und Pharmakotherapie. Weiters ist darauf hinzuweisen, dass die Fallzahl in unserer Studie mit 60 Patienten wesentlich höher war als in der oben genannten. Andererseits veränderte sich das Adipokin Leptin im Einklang mit den Untersuchungen von HULEJOVÁ et al. (2012) in unserer Studie nicht signifikant, obwohl ein Trend zur Verringerung erkennbar ist.

Es wurde gezeigt, dass ein hoher gesamt-oxidativer Status und ein niedriger gesamt-antioxidativer Status mit einer hohen Krankheitsaktivität von Morbus Bechterew Patienten einhergehen (KARAKOC et al., 2007). Da Visfatin Entzündungsmediatoren reguliert, ist es auch bei chronisch entzündlichen und autoimmunen Erkrankungen wie Morbus Bechterew in den Entzündungsprozess involviert. Unsere Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen von Karakoc et al und Stofkova, die die Rolle von Visfatin als Regulator von Entzündungen beschreiben (STOFKOVA 2010). Die Korrelation von oxLDL und Visfatin in unseren Resultaten zeigt, dass der Entzündungsprozess bei Morbus Bechterew mit oxidativem Stress einher geht.

Im Gegensatz zu Arbeiten, die eine klare AGE-Akkumulation bei systemischem Lupus Erythematodes beschrieben (DE LEEUW et al., 2007), und Beobachtungen über RAGE-Veränderungen in Gelenkmakrophagen bei rheumatoider Arthritis (SUNAHORI et al., 2006), konnten wir bei Patienten mit Morbus Bechterew – eine entzündlich-rheumatische Erkrankung, die ebenfalls autoimmun gesteuert ist – keine signifikanten Unterschiede der RAGE-Serumspiegel zu gesunden Kontrollen nachweisen. Nach unserem Wissen ist dies die Erstbeschreibung der RAGE-

Expriemierung von Bechterew-Patienten im Verlauf einer mehrwöchigen stationären Rehabilitation. Es zeigte sich, dass die RAGE-Serumspiegel sich nicht in dieser Zeitperiode veränderten.

Interessant ist, dass sRAGE bei entzündlichen Gelenkerkrankungen wie RA im Ausmaß der Entzündungsaktivität erniedrigt ist bzw. eine geeignete Therapie mit DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs) wie z.B. Methotrexat die RAGE-Spiegel wieder anhebt (MOSER et al., 2005). Diese Beobachtungen können genutzt werden: die Messung der RAGE-Expression in der Synovialflüssigkeit lässt Rückschlüsse auf den erosiven Verlauf bei RA zu (PULLERITS et al., 2007).

5 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass ein multidisziplinäres Standardrehabilitationsverfahren mit Radontherapie bei Morbus Bechterew Patienten die entzündliche Aktivität im Sinne einer Verringerung beeinflussen kann. Adipozytokine, Sauerstoffradikalbildung und antioxidativer Status eignen sich gut als Marker für die Entzündungsaktivität und den damit verbundenen oxidativen Stress. Interessanterweise konnte trotz Darstellung der aktivierten Entzündungsmechanismen sowie Erhöhung von atherogenem oxLDL keine klar nachweisbare Beeinflussung des AGE-RAGE Systems bei Morbus Bechterew Patienten beobachtet werden.

Dank

Für die Mithilfe bei den Laborarbeiten sowie der grafischen Gestaltung sei Frau BMA Brigitta Schweiger herzlichst gedankt.

Tabelle 1 Deskriptive Statistik (Mittelwert, Standardabweichung und Median) von Messparametern zu O₂-Radikalbildung, Adipozytokinen und Chemokinen bei Patienten mit Morbus Bechterew, getrennt in niedrigen (< 800 pg/ml) und hohen sRAGE (> 800 ng/ml)

	sRAGE niedrig n = 32		sRAGE hoch n = 28	
	MW ± SD	Median	MW ± SD	Median
BSG_A	11,53 ± 13,04	6,00	11,82 ± 10,26	9,00
CRP_A	0,69 ± 1,07	0,23	1,29 ± 1,62	0,46
CRP_E	0,47 ± 0,64	0,25	0,90 ± 1,15	0,52
PerOx_A	547,32 ± 475,63	433,09	595,14 ± 330,77	544,29
PerOx_E	496,86 ± 472,52	390,05	611,95 ± 338,04	542,03
ImanOx_A	343,74 ± 37,56	338,51	331,72 ± 44,20	337,14
ImanOx_E	344,95 ± 38,55	350,91	341,32 ± 47,04	356,85
oxLDL_A	69,80 ± 17,20	66,56	69,52 ± 20,55	69,22
oxLDL_E	66,11 ± 19,04	60,74	63,38 ± 20,43	59,50
CuZnSOD_A	30,98 ± 15,36	26,07	33,03 ± 12,49	32,24
CuZnSOD_E	25,56 ± 16,51	22,09	28,55 ± 18,78	25,34
Leptin_A	12,71 ± 12,85	9,93	15,96 ± 14,64	9,04
Leptin_E	13,05 ± 10,62	10,19	17,04 ± 13,91	12,40
IP10_A	147,26 ± 77,61	129,74	135,67 ± 47,30	122,61
IP10_E	136,89 ± 66,01	124,50	131,49 ± 59,99	119,16
Visfatin_A	1,46 ± 0,95	1,20	1,35 ± 1,48	0,84
Visfatin_E	0,69 ± 0,46	0,57	0,70 ± 0,56	0,54

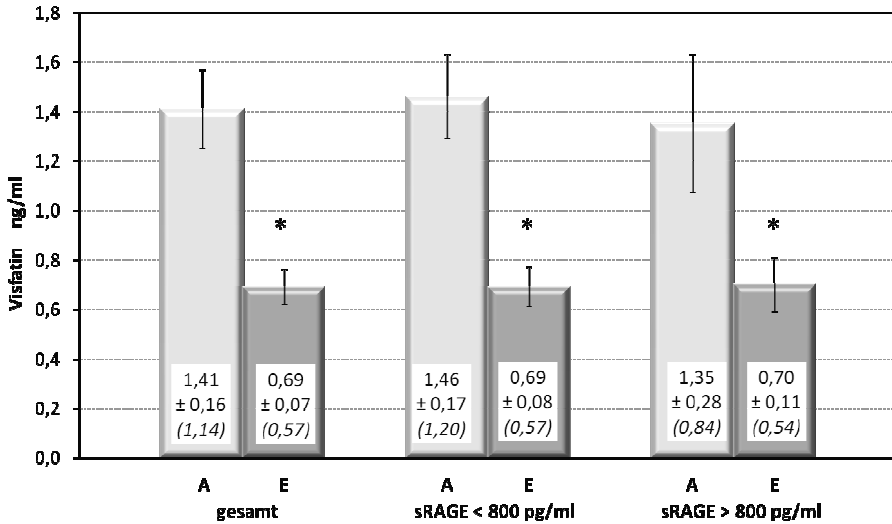
Tabelle 2 Korrelationsanalyse nach Spearman in den Gruppen niedriger (< 800 pg/ ml) und hoher sRAGE (> 800 ng/ ml)

		sRAGE niedrig n = 32		sRAGE hoch n = 28	
von	zu	r	Signifikanz	r	Signifikanz
PerOx_E	ImanOx_E	0,400	p < 0,05	0,388	p < 0,05
BMI	Leptin_A	0,634	p < 0,001	0,532	p < 0,01
BSG_A	Leptin_A	0,495	p < 0,005		n.s.
PerOx_A	Leptin_A	0,531	p < 0,005		n.s.
Alter	IP-10_E	0,423	p < 0,05		n.s.
BSG_A	Visfatin_A	0,413	p < 0,05		n.s.
CRP_A	Visfatin_A	0,465	p < 0,01		n.s.
PerOx_E	Leptin_E	0,380	p < 0,05		n.s.
oxLDL_A	Visfatin_A	0,428	p < 0,05		n.s.
PerOx_A	CRP_A	0,713	p < 0,001	0,458	p < 0,05
PerOx_E	CRP_E	0,463	p < 0,01	0,574	p < 0,01
IP10_A	sRAGE_A	0,341	p < 0,05		n.s.
Visfatin_A	CRP_A	0,400	p < 0,01		n.s.
Visfatin_E	CRP_E	0,387	p < 0,05		n.s.
ImanOx_E	CuZnSOD_E		n.s.	0,672	p < 0,001
oxLDL_E	CuZnSOD_E		n.s.	0,440	p < 0,05
Visfatin_A	AOPP_A		n.s.	0,548	p < 0,01

Tabelle 3 Veränderungen von Laborparametern bei Patienten mit Morbus Bechterew zwischen Aufnahme und Entlassung in einem stationären Rehabilitationsverfahren. Berechnet mittels gepaartem t-Test bzw. Wilcoxon Signed Rank Test.

	Baseline (Aufnahme)			3 Wochen Rehabilitation (Entlassung)			Signifikanz
	MW	SD	Median	MW	SD	Median	
PerOx	569,64	411,71	477,48	550,57	415,88	456,38	n.s.
ImanOx	338,13	40,89	337,54	343,26	42,38	355,09	n.s.
oxLDL	69,67	18,68	67,88	64,84	19,58	60,26	p < 0,005
CuZnSOD	31,94	14,01	27,85	26,95	17,51	23,67	p < 0,01
Leptin	14,23	13,69	9,51	14,91	12,32	11,35	n.s.
IP10	141,85	64,98	124,86	134,37	62,80	123,02	n.s.
Visfatin	1,41	1,22	1,14	0,69	0,51	0,57	p < 0,001
AOPP	33,98	7,43	32,24	31,95	6,82	30,65	n.s.
CRP	0,96	1,37	0,34	0,67	0,93	0,31	n.s.
sRAGE	788,56	419,86	752,11	797,46	399,50	752,01	n.s.

Abbildung 1 Visfatin (ng/ml; MW \pm SEM; Median in Klammer) vor (A) und nach (E) einer Radontherapie bei Morbus Bechterew , gesamt und in Abhängigkeit von niedrigen und hohen sRAGE-Werten.



Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

- Tabelle 1 Deskriptive Statistik (Mittelwert, Standardabweichung und Median) von Messparametern zu O₂-Radikalbildung, Adipozytokinen und Chemokinen bei Patienten mit Morbus Bechterew, getrennt in niedrigen (< 800 pg/ml) und hohen sRAGE (> 800 ng/ ml)
- Tabelle 2 Korrelationsanalyse nach Spearman in den Gruppen niedriger (< 800 pg/ ml) und hoher sRAGE (> 800 ng/ ml)
- Tabelle 3 Veränderungen von Laborparametern bei Patienten mit Morbus Bechterew zwischen Aufnahme und Entlassung in einem stationären Rehabilitationsverfahren. Berechnet mittels gepaartem t-Test bzw. Wilcoxon Signed Rank Test.
- Abbildung 1 Visfatin (ng/ml; MW \pm SEM; Median in Klammer) vor (A) und nach (E) einer Radontherapie bei Morbus Bechterew , gesamt und in Abhängigkeit von niedrigen und hohen sRAGE-Werten.

5 Literaturverzeichnis

- ABATE, M., C. SCHIAVONE, P. PELOTTI, V. SALINI (2010): Limited joint mobility in diabetes and ageing: recent advances in pathogenesis and therapy. - *Int J Immunopathol Pharmacol*, 4: 997-1003.
- BASTA, G., G. LAZZERINI, M. MASSARO, T. SIMONCINI, P. TANGANELLI, C. FU, T. KISLINGER, D. M. STERN, R. DE CATERINA (2001): Advanced Glycation End Products Activate Endothelium Through Signal-Transduction Receptor RAGE. A Mechanism for Amplification of Inflammatory Responses - *Circulation*, 7: 816-822.
- CAROLL, L., I. H. FRAZER, M. TURNER, T. H. MARWICK, R. THOMAS (2006): Receptor for advanced glycation end products Glycine 82 Serine polymorphism and risk of cardiovascular events in rheumatoid arthritis. - *Arthritis Research & Therapy*, 9: 1-8
- CECIL, D., K. JOHNSON, J. REDISKE, M. LOTZ, A. SCHMIDT, R. TERKELTAUB (2005): Inflammation-induced chondrocyte hypertrophy is driven by receptor for advanced glycation end products. - *J Immunol*, 175: 8296-8302.
- DE LEEUW, K., R. GRAAFF, R. DE VRIES, R. P. DULLAART, A. J. SMIT, C. G. KALLENBERG, M. BIJL (2007): Accumulation of advanced glycation endproducts in patients with systemic lupus erythematosus. - *Rheumatology*, 46: 1551-1556.
- FAGERER, N., W. KULLICH (2010): Adipozytokine bei Rheumatoider Arthritis und Adipositas. - *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 160: 391-398.
- HEIDLAND, A., H. STOPPER, N. SCHUPP, L. PACZEK, A. KLASSEN, K. SEBEKOVKÁ (2008): Einfluss proteolytischer Enzyme auf Advanced Glycation Endproducts (AGEs) - Mögliche klinische Implikationen? - *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 133: 313-315.
- HOFMANN, M., S. RURY, B. HUDSON, M. GLEASON, W. QU, Y. LU (2002): RAGE and arthritis: the G82S polymorphism amplifies the inflammatory response. - *Genes Immun*, 3: 123-135.
- HULEJOVÁ, H., A. LEVITOVÁ, M. KUKLOVÁ, J. STOCHL, M. HALUZÍK, K. PAVELKA, J. VENOVSKY, L. SENOLT (2012): No effect of physiotherapy on the serum levels of adipocytokines in patients with ankylosing spondylitis. - *Clin Rheumatol*, 31: 67-71.
- KARAKOC, M., O. ALTINDAG, H. KELES, N. SORAN, S. SELEK (2007): Serum oxidative-antioxidative status in patients with ankylosing spondylitis. - *Rheumatol Int*, 27: 1131-1134.
- KASAMA, T., Y. MIWA, T. ISOZAKI, T. ODAI, M. ADACHI, S. KUNKEL (2005): Neutrophil-derived cytokines: potential therapeutic targets in inflammation. - *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 4: 273-279.
- KOTANI, K., R. CACCAVELLO, N. SAKANE, T. YAMADA, N. TANIGUCHI, A. GUGLIUCCI (2011): Influence of Physical Activity Intervention on

- Circulating Soluble Receptor for Advanced Glycation end Products in Elderly Subjects. - *J Clin Med Res*, 3: 252-257.
- KOYAMA, H., H. YAMAMOTO, Y. NISHIZAWA (2007): Endogenous Secretory RAGE as a Novel Biomarker for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases. *Biomarker Insights*, 17: 331-339.
- LINDSEY, J., F. CIPOLLONE, S. ABDULLAH, D. McGUIERE (2009): Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) and soluble RAGE (sRAGE): cardiovascular implications. - *Diab Vasc Dis Res*, 6: 7-14.
- MOSCHEN, A., A. KASER, B. ENRICH, B. MOSHEIMER, M. THEURL, H. NIEDEREGGER, H. TILG (2007): Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. - *Journal of Immunology*, 178: 1748-1758.
- MOSER, B., B. I. HUSON, A. M. SCHMIDT (2005): Soluble RAGE: a hot new biomarker for the hot joint? - *Arthritis Research & Therapy*, 7: 142-144.
- NEDIC, O., S. I. RATTAN, T. GRUNE, I. P. TROUGAKOS (2013): Molecular effects of advanced glycation end products on cell signalling pathways, ageing and pathophysiology. - *Free Radical Research*, 47: 28-38.
- POULSEN, M. W., R. V. HEDEGAARD, J. M. ANDERSEN, B. DE COURTEN, S. BÜGEL, J. NIELSEN, L. H. SKIBESTED, L. O. DRAGSTED (2013): Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. - *Food Chem Toxicol*, 60C: 10-37.
- PULLERITS, R., M. BOKAREWA, L. DAHLBERG, A. TARKOWSKI (2007): Synovial fluid expression of autoantibodies specific for RAGE relates to less erosive course of rheumatoid arthritis. - *Rheumatology*, 46: 1367-1371.
- PULLERITS, R., M. BRISSIERT, I. JONSSON, A. TARKOWSKI (2006): Soluble receptor for advanced glycation end products triggers a proinflammatory cytokine cascade via beta2 integrin Mac-1. - *Arthritis Rheumatology*, 54: 3898-3907.
- PULLERITS, R., H. D'ELIA, A. TARKOWSKI, H. CARLSTEN (2009): The decrease of soluble RAGE levels in rheumatoid arthritis patients following hormone replacement therapy is associated with increased bone mineral density and diminished bone/cartilage turnover: a randomized controlled trial. - *Rheumatology (Oxford)*, 48: 785-790.
- SEBEKOVA, K., P. BLAZICEK, D. SYROVA, Z. KRIVOSIKOVA, V. SPUSTOVA, A. HEIDLAND, R. SCHINZEL (2001): Circulating advanced glycation end product levels in rats rapidly increase with acute renal failure. - *Kidney International*, 78: 58-62.
- SINGH, R., A. BARDEN, T. MORI, L. BEILIN (2001): Advanced glycation end-products: a review. - *Diabetologia*, 44: 129-146.
- STOFKOVA, A., (2010): Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. - *Endocr Regul*, 44: 25-36.

- SUNAHORI, K., M. YAMAMURA, J. YAMANA, K. TAKASUGI, M. KAWASHIMA, H. MAKINO (2006): Increased expression of receptor for advanced glycation end products by synovial tissue macrophages in rheumatoid arthritis. - *Arthritis Rheum*, 54: 97-104.
- TAKEUCHI, M., S. KIKIUCHI, N. SASAKI, T. SUZUKI, T. WATAI, M. IWAKI, R. BUCALA, S. YAMAGISHI (2004): Involvement of advanced glycation end-products (AGEs) in Alzheimer's disease. - *Curr Alzheimer Res*, 1: 39-46.
- WAUTIER, M., O. CHAPPEY, S. CORDA, D. STERN, A. SCHMIDT, J. WAUTIER (2001): Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. - *Physiology Endocrinology Metabolism*, 280: 685-694.
- YAN, S. F., R. RAMASAMY, A. M. SCHMIDT (2010): Soluble RAGE: Therapy and biomarker in unraveling the RAGE axis in chronic disease and aging. - *Biochemical Pharmacology*, 79: 1379-1386.

Korrespondenz

Barbara Stritzinger, BSc.
Ludwig Boltzmann Cluster für Rheumatologie
Balneologie und Rehabilitation
Ludwig Boltzmann Institut für
Rehabilitation interner Erkrankungen
Thorerstraße 26
5760 Saalfelden
Österreich

Tel.Nr.: 0043/6582/790-71180

FaxNr.: 0043/6582/790-71290

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Berichte der Naturwissenschaftlich-Medizinischen Vereinigung in Salzburg](#)

Jahr/Year: 2014

Band/Volume: [17](#)

Autor(en)/Author(s): Strinzinger Barbara, Hawel Reinhold, Kullich Werner

Artikel/Article: [Beeinflusst der entzündliche Krankheitsprozess bei Morbus Bechterew das Age \(Advanced Glycation end Product\) und / oder das Adipokin System? 149-163](#)